

REVISTA CIENTÍFICA INTERNACIONAL DE CIENCIAS DE LA SALUD



¡Juntos lo podemos todo!



REVISTA CIENTÍFICA INTERNACIONAL DE CIENCIAS DE LA SALUD

VOLUMEN 3

NÚMERO 1

ENERO - MARZO 2026

► CONSEJO DIRECTIVO

DIRECTOR

Dr. Jhon Edwin Ypanaque Ancajima;
Universidad Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

► EDITOR DE LA REVISTA

Dr. Cristian Díaz Vélez,
Seguro Social del Perú, Lima, Perú

► EDITORES ADJUNTOS

Dra. Soledad Inocenta Isla Grados,
Universidad Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

Msc. Miriam Rodfeli Arredondo Nontol,
Universidad Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

Msc. Balgelica Antazara Cervantes Rujel,
Universidad Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

Msc. Leydi Tatiana Ramírez Neira, Universidad
Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

► COMITÉ EDITORIAL DE LA REVISTA

Dr. Mauro Pablo Meza Olivera, Hospital Regional
"Jamo" II-2 Tumbes, Tumbes, Perú

Phd. Delia Narcisa Crespo Antepara, Universidad
de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

Dra. Luz María Moyano Vidal, Instituto de
Medicina Legal y Ciencias Forenses, Tumbes,
Perú

Msc. Leslie Bequed Lloclla Sorroza, Universidad
Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

Msc. Constanza Collazos Vidal, Universidad del
Valle, Cali, Colombia

Msc. Lía Marcia Cruz da Silveira, Universidad
Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Msc. Yobany Renato Valdivia Cervantes,
Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa,
Perú

Msc. Percy Mc Quen Vilchez Barreto, Universidad
Cayetano Heredia, Lima, Perú

Dra Doris Sarmiento Altamirano, Universidad de
Azuay, Ecuador

Dr. Guillermo Salvatierra, Universidad Peruana
del Norte, Lima, Peru

Dr. Edén Galán Rodas, Universidad Continental,
Lima, Perú

Mg. Jorge Maguña Quispe, Universidad
Científica del Sur, Lima, Perú

Dr. Moisés Apolaya Segura, Universidad
Científica del Sur, Lima, Perú

► DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Tec. Inf. Pedro Pablo Ramírez Silupu, Universidad
Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

► CORRECTOR DE ESTILO

Dra. Aura Vega Olivos, Universidad Nacional de
Tumbes, Tumbes, Perú

► TRADUCCIÓN

Dr. Necemio Pablo Peña Rivera Universidad
Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

Los artículos son publicados previa revisión de
pares.

Una política de acceso abierto.
VOL. 3 N° 1, Enero - Marzo 2026.
Edición: 2026

© Universidad Nacional de Tumbes. Facultad de
Ciencias de la Salud
Av. Universitaria S/N Centro Poblado Pampa
Grande - Tumbes, Perú
director.revistaallikay@untumbes.edu.pe
Número de Registro de Depósito Legal 2024-03255

EDITORIAL

El Estado de las organizaciones sanitarias 2026, navegando el choque de las placas tectónicas: Una Perspectiva de SICs

1

ARTÍCULOS ORIGINALES

Factores asociados a Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con tratamiento antirretroviral por VIH en un Hospital de Trujillo, Perú 2023

4

Características epidemiológicas y sociodemográficas de los casos de dengue en una región endémica del norte del Perú, 2024

14

Factores demográficos y estacionales asociados a dengue, chikungunya y leptospirosis en pacientes con síndrome febril agudo en Tumbes, Perú

20

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

27

Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación del ciclo menstrual de mujeres en etapa perimenopáusica

37

CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

Disfunción periférica de canales iónicos como mecanismo fisiológico del dolor neuropático diabético

47

Epilepsia y neurotransmisión inhibitoria: el papel del gaba en el equilibrio neuronal y la excitabilidad cerebral

53

REPORTE DE CASO

Enfermedad por arañazo de gato: reporte de caso en un niño.

62

Eritema pigmentado fijo en brazos y mucosa oral posterior a la ingesta de etoricoxib: reporte de caso.

67

EDITORIAL

The State of Health Organizations 2026, Navigating the Clash of Tectonic Plates: A SICs Perspective

1

ORIGINAL ARTICLES

Factors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients Receiving Antiretroviral Therapy for HIV at a Hospital in Trujillo, Peru, 2023

4

Epidemiological and Sociodemographic Characteristics of Dengue Cases in an Endemic Region of Northern Peru, 2024

14

Predisposing factors associated with dengue, chikungunya and leptospirosis in patients with febrile syndrome in the department of Tumbes, Peru

20

REVIEW ARTICLE

Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

27

Physiology of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in the regulation of the menstrual cycle in perimenopausal women

37

SPECIAL CONTRIBUTION

Peripheral Ion Channel Dysfunction as a Physiological Mechanism of Diabetic Neuropathic Pain

47

Epilepsy and inhibitory neurotransmission: the role of gaba in neuronal balance and brain excitability

53

CASE OF REPORT

Cat scratch disease: case report in a child

62

Fixed pigmented erythema on arms and oral mucosa after etoricoxib ingestion: case report.

67

Editorial**El Estado de las organizaciones sanitarias 2026,
navegando el choque de las placas tectónicas: Una
Perspectiva de SICs****The 2026 healthcare landscape, navigating the
convergence of tectonic forces: A SICs Strategic Outlook****Víctor Piriz Correa^{1,a,b}****Filiación:**

1. Organizational Transformation Manager en Seniors International Consulting, Montevideo, Uruguay
- a. Consultor en Gobernanza Institucional. Master en Gestion de Servicios y Sistemas de Salud, Oficial de Salud Pública.
- b. Médico Internista. Enviromental Project Manager (ISO 14001)

Correspondencia: Víctor Piriz Correa, victorpirizcorrea@gmail.com, Montevideo, UY CP. 11400**ID ORCID del autor**

Víctor Piriz Correa

<https://orcid.org/0009-0004-9767-4534>

Declaración de autoría: El autor declara haber participado en la concepción, redacción y revisión crítica del contenido intelectual de este artículo, así como en la aprobación final de la versión que se presenta. El contenido y las opiniones expresadas son responsabilidad exclusiva del autor y no necesariamente reflejan la postura oficial de todas las organizaciones mencionadas, salvo donde se especifica la metodología de Seniors International Consulting (SICs).

Declaración de conflicto de interés: El autor declara que me desempeña el cargo de Organizational Transformation Manager en Seniors International Consulting (SICs), organización que provee servicios de consultoría y gestión de riesgos mencionados en este texto. No obstante, manifiesta que no existen intereses económicos, comerciales o personales que hayan influido de manera indebida en la objetividad o integridad de la información presentada en este análisis.

Financiamiento: El autor declara que no recibió financiamiento externo específico de agencias de subvenciones, organismos gubernamentales o entidades comerciales. El desarrollo del presente análisis se realizó como parte de las actividades de investigación y divulgación estratégica de Seniors International Consulting (SICs) para el año 2026.

Recibido: 08-03-2026.**Aceptado:** 20-03-2026.**Publicado:** 31-03-2026.

El fin de la era de la experimentación

El año 2026 representa un punto de inflexión axiomático para el sector salud. Hemos trascendido la "era de la experimentación digital" para inaugurar una etapa de madurez donde la innovación debe sustanciar un valor real, tangible y sostenible a escala (1). Como gestor de transformación organizacional en SICs, advierto que el cambio ha dejado de ser lineal: nos hallamos ante la convergencia de tres fuerzas "tectónicas" que están deformando las estructuras tradicionales. Los líderes deben adoptar una visión prospectiva de largo alcance o arriesgarse a que los sismos de esta transición colapsen su capacidad operativa.

Las tres placas tectónicas de la transformación contemporánea

La mutabilidad ha dejado de ser una variable contingente para erigirse en el ecosistema mismo de las organizaciones. La evidencia global, refrendada por organismos como la OPS, el Banco Mundial y el WEF, es taxativa: el éxito ya no se columbra mediante la mera adopción tecnológica, sino a través de la facultad de erigir una resiliencia estructural a escala (2). En SICs, hemos identificado tres vectores cuya colisión está redefiniendo el mapa organizacional global, exigiendo una nueva ingeniería de gestión de riesgos.

1. El salto a la productividad real: tecnología e IA agéntica

En 2026, la Inteligencia Artificial ha evolucionado de ser una herramienta de consulta a consolidarse como IA Agéntica. Hemos superado la fase de proyectos piloto para implementar agentes autónomos que orquestan flujos de trabajo complejos, restituyendo tiempo crítico al profesional sanitario (9).

Para la alta dirección, el foco ha virado hacia la optimización de los márgenes operativos: el 70% de los ejecutivos prioriza la automatización para clausurar brechas de eficiencia históricamente inalcanzables (2). En SICs, nuestra respuesta es la Gobernanza de Valor: optimizamos procesos mediante un Prompt Engineering estratégico diseñado para mitigar la carga cognitiva y transmutar la IA en un "protocolo vivo" que potencia, en lugar de fiscalizar, al trabajador (4). La tecnología ya no se evalúa por su potencial heurístico, sino por su impacto fáctico en la producción.

2. La placa de la incertidumbre: geopolítica y resiliencia económica

El modelo reactivo "hospitalocéntrico" se encamina hacia el colapso bajo el gravamen de costes insostenibles. La innovación se desplaza hoy hacia ecosistemas preventivos que transforman la salud de un gasto fiscal en un motor de estabilidad macroeconómica (6).

No obstante, esta evolución se despliega en un marco de fragilidad sistémica. El reciente llamamiento de la OMS por 1.000 millones de dólares para atender crisis humanitarias subraya que la salud es, hoy más que nunca, un activo de seguridad global (5). En este escenario, la ciberseguridad y la capacidad de "absorción y adaptación" ante choques externos —sean pandémicos, climáticos o geopolíticos— han ascendido al nivel de imperativo estratégico en las juntas directivas. La resiliencia ha dejado de ser una opción para convertirse en un indicador crítico de solvencia (7).

3. El talento como imán de humanización: la placa laboral

Ante un déficit proyectado de 10 millones de profesionales de la salud para 2030, la tecnología debe actuar como un "imán de talento". El objetivo primordial es erradicar la fricción administrativa para permitir que el facultativo ejerza en la cúspide de su licencia profesional (3).

Sin embargo, la digitalización es un arma de doble filo. Bajo las directrices de la OIT, en SICs monitorizamos los riesgos psicosociales emergentes (8). La productividad genuina emana del equilibrio: emplear la IA para la precisión técnica, liberando al ser humano para la empatía y el juicio clínico. El bienestar mental de la fuerza laboral es, en última instancia, el motor auténtico de la rentabilidad y la sostenibilidad (4).

Ingeniería de refuerzo y gestión de riesgos: el modelo SICs

Cuando estas tres placas colisionan en sus límites convergentes, los sismos organizacionales resultan inevitables. La gestión de riesgos de SICs no es una observación pasiva, sino una intervención de ingeniería diseñada para mitigar vulnerabilidades y robustecer la estructura ante el futuro (3). Nuestro modelo de Mitigación y Preparación se vertebra en cinco pilares:

1. **Ingeniería de Refuerzo:** Fortalecemos las estructuras organizativas críticas para dotarlas de la flexibilidad necesaria para adaptarse con celeridad a los cambios de paradigma.

2. **Monitoreo y Alerta Temprana:** Empleamos IA y analítica avanzada para medir la "deformación organizativa" y la acumulación de tensión operativa, facilitando red flags integrados que permiten una acción preventiva (9).

3. **Ordenamiento Organizacional:** Adaptamos los modelos de trabajo a las nuevas expectativas del entorno laboral, garantizando que la tecnología sea un habilitador y no un factor de riesgo psicosocial (7).

4. **Educación y Preparación:** Generamos capacidad instalada mediante simulacros periódicos y simulaciones de escenarios complejos, asegurando que el capital humano gestione la emergencia con rigor y precisión (3).

5. Gestión de la Información: Desarrollamos mapas de riesgo detallados que identifican los nodos de mayor peligro, permitiendo una toma de decisiones fundamentada en la evidencia y la trazabilidad algorítmica (6).

El imperativo de salud pública: más allá de la estructura

La colisión de estas placas tectónicas no es un fenómeno meramente corporativo; es, en última instancia, un determinante crítico de la salud pública global. En 2026, la frontera entre la eficiencia organizacional y el bienestar poblacional se ha disuelto. Una organización sanitaria que colapsa ante el sismo de la ineficiencia o la ciber-vulnerabilidad no solo pierde rentabilidad, sino que fractura el acceso universal y la seguridad del paciente.

La verdadera victoria de la IA Agéntica y la Ingeniería de Refuerzo de SICs no se mide en gigabytes o márgenes operativos, sino en la capacidad de devolver el sistema a su propósito fundacional: la preservación de la vida. Al mitigar la carga cognitiva del personal y robustecer la infraestructura, estamos liberando recursos para enfrentar los desafíos epidemiológicos y demográficos que la "era de la experimentación" no logró resolver.

La salud pública del futuro inmediato exige que la resiliencia deje de ser un concepto abstracto para convertirse en una métrica de supervivencia social. La estabilidad fiscal de las naciones y la paz social dependen hoy de nuestra capacidad para transmutar la incertidumbre tecnológica en una arquitectura de cuidado predecible, ética y profundamente humana. En SICs, entendemos que reforzar los cimientos de una organización es, en realidad, blindar el derecho a la salud de la sociedad. El momento de actuar no es el futuro; es el presente absoluto de 2026.

Hacia una resiliencia activa

Dada la incertidumbre imperante, la misión de SICs es unívoca: detectar y reducir la vulnerabilidad sistémica para potenciar la respuesta humana. No implementamos software; implementamos Resiliencia.

En 2026, posicionamos a nuestros clientes, gobiernos, instituciones financieras y corporaciones, para transitar del "piloto" al "valor real" mediante procesos auditables, éticos y profundamente humanos. La salud preventiva y la robustez organizacional constituyen hoy los pilares de la estabilidad fiscal y el progreso global. La transformación en 2026 exige una mentalidad de ejecución orientada a resultados tangibles. Es el momento de reforzar sus cimientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McKinsey & Company. The State of Organizations 2026 (Internet). New York: McKinsey; 2024 (citado 2025 may 22). Disponible en: <https://www.mckinsey.com/featured-insights>
2. Deloitte Insights. 2026 US Health Care Executive Outlook (Internet). London: Deloitte; 2024 (citado 2025 may 22). Disponible en: <https://www2.deloitte.com>
3. Seniors International Consulting (SICs). Mentalidad OK: guía de transformación y acción estratégica. Montevideo: SICs; 2024.
4. Piriz Correa V. Gobernanza ética y mitigación de riesgos psicosociales en la transformación digital sanitaria. J Organ Transf. 2026;1(1):45-58.
5. Organización Mundial de la Salud. Llamamiento mundial de la OMS para 2026: inversión estratégica en salud y seguridad (Internet). Ginebra: OMS; 2024 feb 3 (citado 2025 may 22). Disponible en: <https://www.who.int>
6. García Bravo AD. Cómo generar valor en las empresas mediante la gestión de riesgos. Madrid: Asociación Española de Gerencia de Riesgos y Seguros (AGERS); 2024.
7. Organización Panamericana de la Salud. Lo digital en la salud: marco de gobernanza y riesgos psicosociales 2025-2030. Washington, D.C.: OPS; 2023.
8. Organización Internacional del Trabajo. Trabajo y nuevas tecnologías: límites éticos y jurídicos en la era de la IA. Ginebra: OIT; 2025.
9. Sermo. Innovación sanitaria mundial en 2026: ¿quién liderará la próxima década? (Internet). New York: Sermo; 2024 (citado 2025 may 22). Disponible en: <https://www.sermo.com>

Artículo Original

Factores asociados a Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con tratamiento antirretroviral por VIH en un Hospital de Trujillo, Perú 2023

Factors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients Receiving Antiretroviral Therapy for HIV at a Hospital in Trujillo, Peru, 2023

Yersin Silva Silva ^{1,a}; Cristian Díaz-Vélez ^{2,b,c}

Filiación:

1. Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú.
 2. Red Peruana de Salud Colectiva, Lima, Perú.
 3. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud, Lima, Perú
- a. Médico Cirujano.
b. Médico epidemiólogo, doctor en investigación clínica y traslacional.

Correspondencia: Cristian Díaz-Vélez; cristiandiazv@hotmail.com

ID ORCID de los autores

Silva Silva Yersin. <http://orcid.org/0000-0001-6208-4391>
Díaz Vélez Cristian <http://orcid.org/0000-0003-4593-2509>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participó conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios de los autores y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 17-12-2025.

Aceptado: 15-02-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los factores de riesgo asociados con la Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con VIH en el periodo 2023. **Material y método** Analítico, observacional de corte transversal, retrospectiva. La muestra comprendió 141 pacientes con diagnóstico de VIH, atendidos en un Hospital de Trujillo de los cuales se encontró 42 casos con esteatosis Hepática, de los cuales se observó factores de obesidad, DM II, Tratamiento de la enfermedad y años, coinfección en VHB y VHC, así como una tendencia en el género, se realizó una prueba de chi – cuadrado sacando un valor P menos a 0.005 en análisis multivariado de regresión logística para ajustar PR se usó el programa SPSS. **Resultados:** destacando una prevalencia del 29.79%. Se identificó que la edad, el género (mayor riesgo en hombres), la duración del tratamiento antirretroviral, y las coinfecciones por VHB y VHC ($X^2 = 297.4$) (valor $p = 0.001$) ($X^2 = 249.6$) (valor $p = 0.001$) tienen una relación significativa con la presencia de EHNA. Además, la diabetes mellitus tipo II y la obesidad se presentan como factores clave, lo que sugiere la importancia de un manejo integral para reducir el impacto de EHNA en esta población. **Conclusión:** indican que la obesidad y la diabetes mellitus tipo II aumentan el riesgo de EHNA en pacientes con VIH, mientras que la coinfección con VHB y, especialmente, con VHC también contribuye al desarrollo de esta condición.

Palabras Clave: DM II, Obesidad; VHC; VHB; VIH; Esteatosis Hepática; Genero. **(Fuente: DeCS-BIREME)**

ABSTRACT

Objective: analyze the risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in HIV patients during 2023. **Material and Method:** analytical, observational, cross-sectional, retrospective. The sample consisted of 141 patients diagnosed with HIV, treated at a hospital in Trujillo, among whom 42 cases of fatty liver disease were found. Factors such as obesity, DM II, disease treatment duration, coinfection with HBV and HCV, as well as a trend in gender, were observed. A chi-square test was performed, yielding a p-value of less than 0.005. A multivariate logistic regression analysis was used to adjust PR, using the SPSS program. **Results:** Highlighting a prevalence of 29.79%. It was identified that age, gender (higher risk in men), the duration of antiretroviral treatment, and coinfections with HBV and HCV ($X^2 = 297.4$) (p-value = 0.001) ($X^2 = 249.6$) (p-value = 0.001) have a significant relationship with the presence of NAFLD. Additionally, type II diabetes mellitus and obesity are key factors, suggesting the importance of an integrated management approach to reduce the impact of NAFLD in this population. **Conclusions:** They indicate that obesity and type II diabetes mellitus increase the risk of NAFLD in patients with HIV, while coinfection with HBV and, especially, with HCV also contributes to the development of this condition.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus (DM II); Obesity; HCV; HBV; HIV; Hepatic Steatosis; Gender. **(Source: DeCS-BIREME)**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) constituye actualmente la patología hepática crónica más frecuente a nivel mundial, afectando aproximadamente a una cuarta parte de la población global. Esta enfermedad se encuentra estrechamente vinculada al síndrome metabólico, particularmente a la obesidad, al índice de masa corporal elevado y a la resistencia a la insulina, considerados factores clave en su desarrollo fisiopatológico (1). La acumulación excesiva de lípidos en el hígado puede evolucionar hacia formas más avanzadas, como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), caracterizada por inflamación hepática, daño hepatocelular y eventual progresión a fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular (2).

La fisiopatología de la EHGNA se asocia principalmente con alteraciones metabólicas que incrementan la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo hacia el hígado. Cuando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo subcutáneo se ve superada, se produce una redistribución de grasa hacia depósitos viscerales y

ectópicos, incluido el hígado. Esta acumulación de lípidos estimula procesos de lipogénesis de novo y favorece la toxicidad lipídica, generando inflamación y liberación de mediadores proinflamatorios que pueden conducir al desarrollo de esteatohepatitis (3). En este contexto, la resistencia a la insulina desempeña un papel central, ya que aumenta la movilización de ácidos grasos libres y contribuye a la acumulación de grasa hepática.

La prevalencia global de la EHGNA se estima en alrededor del 25% de la población mundial, con importantes variaciones geográficas. En América del Sur la prevalencia alcanza aproximadamente el 30%, mientras que en Medio Oriente se reportan cifras cercanas al 32%, siendo África la región con menor prevalencia estimada, alrededor del 13%(4,5). Asimismo, entre los pacientes con diagnóstico confirmado mediante biopsia hepática, la prevalencia de EHNA es considerablemente elevada, alcanzando aproximadamente 63% en

Asia, 69% en Europa y 61% en América del Norte (6).

En el caso del Perú, la evidencia disponible indica una prevalencia elevada de esta condición. Un estudio realizado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos reportó una prevalencia cercana al 47% en determinadas poblaciones (7). De igual manera, investigaciones realizadas en el Hospital Belén de Trujillo evidenciaron una prevalencia de 42.2% de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con VIH, lo que refleja una importante carga de enfermedad en este grupo poblacional (8,9).

La relación entre infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y EHGNA ha cobrado creciente relevancia en los últimos años. Se ha observado que la prevalencia de EHGNA en personas que viven con VIH oscila entre 30% y 65%, dependiendo de las características de la población estudiada y los métodos diagnósticos utilizados (10). Esta asociación se explica por múltiples factores, entre ellos la inflamación crónica relacionada con la infección viral, las coinfecciones con virus hepatotropos como hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC), la presencia de síndrome metabólico y los efectos secundarios de la terapia antirretroviral (10).

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con VIH presentan con mayor frecuencia alteraciones metabólicas como obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, condiciones que incrementan significativamente el riesgo de desarrollar EHGNA (11). En este contexto, se ha identificado que la diabetes tipo 2 presenta una odds ratio (OR) de 8.50, mientras que la obesidad muestra una OR de 6.20 y la hiperlipidemia una OR de 3.40 para el desarrollo de esta enfermedad hepática(11).

En un estudio reciente que analizó pacientes con VIH, se observó que aproximadamente 36% presentaba esteatosis hepática, y que el 75% de estos cumplía criterios diagnósticos de EHGNA. Entre las características de la población estudiada se encontró una mediana de edad de 51 años, predominio masculino (70%), presencia de sobrepeso en un tercio de los participantes y obesidad en el 16% (12). Estos resultados evidencian la elevada frecuencia de alteraciones metabólicas en esta población y su relación con la enfermedad hepática grasa.

Asimismo, investigaciones recientes han reportado que la prevalencia de NAFLD en pacientes con VIH puede situarse entre 30% y 55%, cifra considerablemente mayor en comparación con la población general (13). Este incremento se atribuye tanto a la inflamación sistémica persistente asociada con la infección viral como a la exposición prolongada a terapias antirretrovirales. Además, factores como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la hipercolesterolemia se han identificado como determinantes importantes en el desarrollo de la

enfermedad, con odds ratio que alcanzan valores de 10.74 para obesidad y 9.74 para diabetes (13).

La infección por VIH afecta principalmente a las células CD4+ del sistema inmunitario, produciendo una progresiva disminución de su número y debilitando la respuesta inmunológica. El recuento normal de linfocitos CD4 en individuos sanos se sitúa entre 500 y 1600 células por microlitro, y su disminución se asocia con mayor riesgo de infecciones oportunistas y complicaciones sistémicas(13,14). Esta disfunción inmunológica también puede contribuir al desarrollo de inflamación crónica y alteraciones metabólicas que favorecen la acumulación de grasa en el hígado.

Entre los factores de riesgo asociados a la EHGNA se encuentran la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Diversos estudios han demostrado que la prevalencia de esta enfermedad aumenta significativamente con la edad, especialmente en individuos mayores de 40 o 50 años (15,16). La probabilidad de desarrollar EHGNA puede incrementarse entre 19% y 38% con cada década de vida, debido a la acumulación progresiva de factores metabólicos como obesidad y resistencia a la insulina (16). El género también influye en la prevalencia de la enfermedad. Se ha observado que los hombres presentan mayor riesgo de desarrollar EHGNA en comparación con las mujeres, especialmente antes de la menopausia. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y la enfermedad, con valores de $p < 0.00116$. Sin embargo, después de la menopausia, el riesgo en mujeres aumenta y puede aproximarse al observado en los hombres(17).

La obesidad constituye uno de los factores de riesgo más importantes en la patogénesis de la EHGNA. La acumulación de tejido adiposo, particularmente a nivel visceral, genera una mayor liberación de citocinas inflamatorias y promueve la resistencia a la insulina. Se ha reportado que la obesidad se asocia con una odds ratio ajustada de 4.12 para el desarrollo de NAFLD, lo que evidencia su fuerte relación con esta patología (18). Asimismo, la diabetes mellitus tipo 2 representa otro factor determinante. En pacientes diabéticos, la prevalencia de NAFLD puede oscilar entre 60% y 90%, debido a la hiperglucemia crónica y a los procesos inflamatorios que agravan el daño hepático(19). La interacción entre obesidad, diabetes y edad incrementa significativamente el riesgo de enfermedad hepática, particularmente en hombres obesos de entre 40 y 60 años(20).

En personas con VIH, otros factores adicionales contribuyen al desarrollo de EHGNA. Entre ellos se encuentran la inflamación crónica inducida por el virus, las alteraciones de la microbiota intestinal y los efectos metabólicos de algunos medicamentos antirretrovirales(21). La disbiosis intestinal puede aumentar la permeabilidad intestinal y permitir el paso de endotoxinas al torrente sanguíneo, lo que activa respuestas inflamatorias que favorecen el

daño hepático. La coinfección con virus hepatotropos, especialmente hepatitis B y hepatitis C, también incrementa el riesgo de enfermedad hepática en pacientes con VIH. Estas coinfecciones pueden acelerar la progresión hacia fibrosis y cirrosis hepática. En el caso del VHC, la prevalencia en Perú se ha estimado en aproximadamente 0.5%, siendo el genotipo 1a el más frecuente(22).

La terapia antirretroviral, si bien ha mejorado significativamente la supervivencia de las personas con VIH, también puede tener efectos metabólicos adversos. Algunos fármacos, especialmente los inhibidores de la proteasa, se han asociado con resistencia a la insulina y alteraciones del metabolismo lipídico, lo que puede favorecer el desarrollo de hígado graso(23,24). Se estima que cerca del 45% de los pacientes con VIH presentan EHGNA, lo que subraya la importancia de monitorear la función hepática en esta población(25). En cuanto al diagnóstico, la EHGNA puede detectarse mediante diversos métodos. La ecografía abdominal constituye una de las herramientas más utilizadas debido a su accesibilidad y carácter no invasivo. Este método permite evaluar el grado de esteatosis hepática mediante índices como el Fatty Liver Index ultrasonográfico (US-FLI), que ayuda a diferenciar entre esteatosis leve, moderada o severa(21). Sin embargo, el método de referencia continúa siendo la biopsia hepática, que permite evaluar directamente la histología del hígado y determinar el grado de inflamación, fibrosis y daño hepatocelular(26).

Existen diferentes técnicas de biopsia hepática, entre ellas la biopsia percutánea, la transyugular y

la laparoscópica. La biopsia percutánea es la más utilizada y se indica principalmente en casos donde existe sospecha de enfermedad hepática avanzada o diagnóstico incierto(27). El diagnóstico oportuno y el monitoreo continuo de la función hepática en pacientes con VIH resultan fundamentales para prevenir la progresión de la enfermedad hacia etapas más graves, como cirrosis o carcinoma hepatocelular. Con el aumento de la esperanza de vida de las personas que viven con VIH gracias a los avances en la terapia antirretroviral, las enfermedades hepáticas crónicas se han convertido en una causa importante de morbilidad en esta población(27,28).

En este contexto, la identificación temprana de los factores de riesgo asociados a la EHGNA en pacientes con VIH adquiere especial relevancia. Comprender la interacción entre factores metabólicos, efectos del tratamiento antirretroviral y características propias de la infección viral permitirá diseñar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas.

Por ello, el objetivo del presente estudio es analizar los factores de riesgo asociados a la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral, evaluando variables como edad, sexo, duración del diagnóstico, coinfección con hepatitis B o C, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y tiempo de tratamiento antirretroviral. La identificación de estos factores permitirá contribuir al desarrollo de intervenciones preventivas y estrategias de manejo clínico que reduzcan la progresión de la enfermedad hepática en esta población vulnerable.

MATERIAL Y METODOS

Diseño y enfoque de la investigación

De acuerdo con el Manual de Oslo de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE, 2018), el presente estudio se desarrolló bajo un enfoque cuantitativo, dado que la recopilación de información se basó en el análisis de datos estadísticos obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas. El tipo de investigación fue analítico, observacional y de corte transversal, orientado a identificar factores asociados a la presencia de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en pacientes con infección por VIH.

Operacionalización de variables

La variable dependiente fue la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), definida mediante hallazgos en ecografía abdominal compatibles con aumento difuso de la ecogenicidad hepática, con una gradación ecográfica entre 1 y 4.

Las variables independientes incluyeron:

- Edad: registrada en años cumplidos al momento de la recolección de datos.

- Género: pacientes con diagnóstico de VIH de cualquier sexo biológico.
- Diabetes mellitus tipo II (DM II): determinada a partir del diagnóstico consignado en la historia clínica, categorizada como presente o ausente.
- Tiempo de enfermedad por VIH: calculado como el número de años transcurridos desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta la fecha de recolección de datos.
- Obesidad: definida como un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Tiempo de tratamiento antirretroviral (TAR): estimado como el número de años desde el inicio del tratamiento antirretroviral hasta el momento de la recolección de la información.
- Coinfección por virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC): determinada según el diagnóstico consignado en la historia clínica.

Población y criterios de selección

La población de estudio estuvo conformada por pacientes atendidos en el Servicio de Infectología y Enfermedades Tropicales del Hospital Belén de

Trujillo, establecimiento de salud de categoría III perteneciente al Ministerio de Salud (MINSA), con diagnóstico de infección por VIH durante el periodo 2023.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, edad ≥ 18 años, atención en el servicio durante el periodo 2022–2023, historias clínicas con información completa para las variables de estudio, pacientes con al menos cuatro meses de tratamiento antirretroviral y registros de enzimas hepáticas (AST y ALT) disponibles.

Los criterios de exclusión incluyeron: pacientes con antecedentes de consumo crónico de alcohol registrados en la historia clínica, antecedente de esteatosis hepática de origen alcohólico, diagnóstico previo de cirrosis hepática u otras enfermedades hepáticas crónicas y presencia de daño hepático previo documentado.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se estimó a partir del reporte situacional de VIH/SIDA 2022–2023 correspondiente al servicio de infectología del hospital. La población total estuvo constituida por 225 pacientes.

El cálculo muestral se realizó mediante la fórmula para poblaciones finitas utilizando Microsoft Excel, considerando los siguientes parámetros:

- $N = 225$ (tamaño de la población)
- $Z = 1.96$ (nivel de confianza del 95%)
- $p = 0.30$ (prevalencia estimada de esteatosis hepática)
- $q = 0.70$ (probabilidad complementaria)
- $e = 0.05$ (error máximo permitido)

El tamaño de muestra calculado fue de 142 pacientes.

Donde:

- n : tamaño de la muestra
- N : tamaño de la población
- Z : valor correspondiente al nivel de confianza
- p : proporción esperada del evento
- q : proporción complementaria ($1-p$)
- e : error máximo aceptado

Muestreo y técnica de recolección de datos

Se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia, basado en la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados con VIH atendidos en el servicio de infectología. De un total de 225 registros clínicos, se seleccionaron 142 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

La técnica de recolección de datos consistió en la revisión documental de historias clínicas. El instrumento utilizado fue una ficha de registro de datos, diseñada para extraer la información relevante de las historias clínicas del área de consultorio externo del servicio de infectología. Las variables recolectadas incluyeron edad, sexo, diagnóstico de VIH, tiempo de tratamiento antirretroviral, presencia de DM II, obesidad y coinfecciones virales.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó utilizando el software estadístico SPSS versión 25. Inicialmente se efectuó un análisis descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas.

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2) para evaluar la asociación entre la presencia de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y las variables independientes.

Asimismo, se llevó a cabo un análisis multivariado para evaluar la asociación entre EHNA y las variables de interés (edad, tiempo de enfermedad por VIH, diabetes mellitus tipo II, obesidad, coinfección por VHB y VHC). También se calcularon medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas.

Finalmente, se estimaron razones de prevalencia (RP) con un nivel de confianza del 95%, considerando un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

El estudio se desarrolló de acuerdo con los principios éticos de la investigación en salud, contando con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad César Vallejo, conforme a la Resolución N.º 0262-2020/UCV.

Asimismo, se respetaron los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, así como en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO. También se consideraron las disposiciones legales nacionales, incluyendo la Ley N.º 29414 (Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud) y la Ley N.º 29733 (Ley de Protección de Datos Personales).

Se garantizó la confidencialidad y anonimato de la información, ya que los datos fueron obtenidos exclusivamente de fuentes secundarias (historias clínicas). La información recolectada fue utilizada únicamente con fines académicos y científicos, asegurando el respeto a la privacidad de los pacientes y el manejo responsable de los datos.

RESULTADOS

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con esteatosis y sin esteatosis

Variable	Categoría	Sin esteatosis n (%)	Con esteatosis n (%)
Género	Femenino	25 (71.4%)	10 (28.6%)
	Masculino	74 (69.8%)	32 (30.2%)
Coinfección VHC	No	95 (78.5%)	26 (21.5%)
	Sí	4 (19.0%)	17 (81.0%)
Obesidad (IMC ≥ 30)	No	88 (78.6%)	24 (21.4%)
	Sí	12 (40.0%)	18 (60.0%)
Tiempo desde diagnóstico VIH	0-5 años	46 (82.1%)	10 (17.9%)
	6-10 años	6-10	39 (68.4%)
	≥ 11 años	≥ 11	14 (50.0%)

En la tabla 1, se muestra, la prevalencia de esteatosis hepática fue mayor en el sexo masculino, donde se registraron 32 casos (30,2%), en comparación con el sexo femenino con 10 casos (28,6%). Aunque la diferencia no es marcada, los hombres representan la mayor proporción absoluta de casos debido a que constituyen la mayor parte de la muestra estudiada.

Respecto a la coinfección por virus de la hepatitis C (VHC), se observa una asociación importante con la presencia de esteatosis hepática. Entre los pacientes con coinfección, 17 de 21 (81,0%) presentaron esteatosis, mientras que solo 26 de 121 (21,5%) de los pacientes sin coinfección presentaron esta condición. Este hallazgo sugiere que la coinfección por VHC podría actuar como un factor relevante en el desarrollo de alteraciones hepáticas en pacientes con VIH.

En relación con la obesidad (IMC ≥ 30), los pacientes obesos mostraron una mayor frecuencia de esteatosis hepática (18 de 30; 60,0%) en comparación con aquellos sin obesidad (24 de 112; 21,4%), lo que evidencia la influencia de los factores metabólicos en la aparición de esta enfermedad hepática.

Finalmente, al analizar el tiempo desde el diagnóstico de VIH, se observa una tendencia creciente en la frecuencia de esteatosis hepática a medida que aumenta la duración de la infección. En pacientes con 0-5 años de diagnóstico, la esteatosis se presentó en 17,9% de los casos; en aquellos con 6-10 años, aumentó a 31,6%, y en los pacientes con 11 años o más, alcanzó el 50,0%. Este patrón sugiere que la evolución prolongada de la infección por VIH, posiblemente asociada a exposición prolongada a tratamiento antirretroviral y a

cambios metabólicos, podría incrementar el riesgo de desarrollar esteatosis hepática.

La tabla 2, se observa que los pacientes con EHNA se concentran principalmente en los grupos de 31-35 años (45,2%) y 36-40 años (40,5%), mientras que en los pacientes sin EHNA la distribución es más amplia, destacando los grupos de 18-25 años (32,3%), 26-30 años (23,2%) y 31-35 años (23,2%). Aunque se aprecia una mayor frecuencia de EHNA en edades intermedias, la asociación no alcanza significancia estadística ($p = 0,055$), lo que sugiere una tendencia, pero no una relación concluyente.

Respecto al género, se observa un predominio del sexo masculino en ambos grupos. Entre los pacientes con EHNA, 32 (76,2%) son hombres y 10 (23,8%) mujeres, mientras que en el grupo sin EHNA los hombres representan 74 (74,7%) y las mujeres 25 (25,5%). Esta variable muestra una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,01$), lo que sugiere que el género masculino podría estar relacionado con una mayor probabilidad de presentar EHNA en la población estudiada.

En cuanto al tiempo desde el diagnóstico de VIH, los pacientes con EHNA presentan mayor frecuencia en los intervalos de 11-15 años (47,6%) y 6-10 años (33,3%), mientras que en el grupo sin EHNA predomina el intervalo de 0-5 años (39,4%). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,029$), lo que indica que un mayor tiempo de evolución de la infección por VIH podría asociarse con un mayor riesgo de desarrollar EHNA.

Tabla 2. Distribución Epidemiológica de los pacientes con HIV según factores asociados EHNA.

Factor		EHNA n=42		No EHNA n=99		Valor p
		n	%	n	%	
Edad	18-25	1	2.40%	32	32.30%	0.055
	26-30	3	7.10%	23	23.20%	
	31-35	19	45.20%	23	23.20%	
	36-40	17	40.50%	18	18.10%	
	41	2	4.70%	3	3%	
Genero	Masculino	32	76,2%	74	74,7%	0.01
	Femenino	10	23,8%	25	25.50%	
Tiempo de Diagnostico (años)	0-5	4	9,5%	39	39.40%	0.029
	6-Oct	14	33,3%	31	31.30%	
	Nov-15	20	47,6%	24	24.40%	
	16 -20	4	9,5%	5	5.00%	
	0-5	3	7.10%	45	45,4%	
Duración del tratamiento	6-Oct	17	40.5% 42,8%	26	26.20%	0.05
	Nov-15	19	7.10%	24	24.20%	
	16 -20	3		4	4%	

Finalmente, al analizar la duración del tratamiento antirretroviral, se observa que los pacientes con EHNA presentan mayor proporción en el grupo de 6–10 años de tratamiento (40,5%), seguido del intervalo 11–15 años (42,8%), mientras que en el grupo sin EHNA predomina el tratamiento de 0–5 años (45,4%). Esta variable muestra una significancia estadística límite ($p = 0,05$), lo que sugiere una posible relación entre mayor duración

del tratamiento antirretroviral y la presencia de EHNA.

El 24.4% (11/45) de los pacientes con EHNA presentó VHB, mientras que en el grupo sin EHNA solo 7.2% (7/87) lo presentó. Esto indica una mayor presencia de infección por VHB en pacientes con EHNA.

Tabla 3. Distribución Clínica de los pacientes con VIH según factores asociados EHNA.

Factor		EHNA n=45		No EHNA n=87		Valor p
		n	%	n	%	
VHB	SÍ	11	24.40%	7	7.20%	0.001
	NO	34	75.60%	80	82.50%	
VHC	SÍ	10	22.10%	5	5.20%	0.001
	NO	35	77.80%	82	84.50%	
DM II	SÍ	13	28.90%	20	23%	0.001
	NO	32	71.10%	67	77%	
Obesidad	SÍ	17	37.30%	18	20.70%	0.001
	NO	28	62.20%	69	49.30%	

En el grupo con EHNA, 22.1% (10/45) tuvo VHC, frente a 5.2% (5/87) en el grupo sin EHNA, lo que sugiere una mayor coexistencia de esta infección viral en pacientes con EHNA.

La DM II estuvo presente en 28.9% (13/45) de los pacientes con EHNA y en 23% (20/87) de los pacientes sin EHNA. Aunque la diferencia es menor respecto a otros factores, sigue siendo más frecuente en el grupo con EHNA.

Se observó obesidad en 37.3% (17/45) de los pacientes con EHNA, mientras que en el grupo sin

EHNA fue 20.7% (18/87), lo que muestra una mayor prevalencia de obesidad en pacientes con EHNA.

En todos los factores analizados se reporta un valor $p = 0.001$, lo que indica que las diferencias observadas entre los grupos son estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Esto sugiere que VHB, VHC, DM II y obesidad podrían estar asociados con la presencia de EHNA en la población estudiada

DISCUSION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA) constituyen actualmente problemas relevantes de salud pública cuya prevalencia ha mostrado una tendencia creciente a nivel mundial. La coexistencia de ambas condiciones representa un desafío clínico significativo, debido a que la infección por VIH puede agravar el daño hepático y favorecer la progresión de la enfermedad hepática metabólica. En este contexto, comprender la interacción entre estas dos entidades patológicas resulta fundamental para optimizar las estrategias de diagnóstico, prevención y manejo clínico de los pacientes afectados.

En este sentido, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar los factores determinantes asociados a la presencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes infectados por el VIH durante el año 2023 en un hospital de referencia de la ciudad de Trujillo. Entre los factores analizados se incluyeron variables sociodemográficas y clínicas como género, edad, tiempo desde el diagnóstico de VIH, duración del tratamiento antirretroviral, coinfección por virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC), así como la presencia de obesidad y diabetes mellitus tipo II. Asimismo, se estimó la proporción de pacientes con diagnóstico de EHNA dentro de la población estudiada (6).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se identificó una asociación entre el género y los años de tratamiento dentro de los factores epidemiológicos evaluados, evidenciándose una mayor frecuencia de EHNA en pacientes de sexo masculino, particularmente en aquellos con una duración del tratamiento antirretroviral entre 11 y 15 años. En contraste, la edad mostró una asociación menos significativa con la presencia de EHNA. En términos de frecuencia, se observó que el 29.79% de los pacientes con infección por VIH presentaban esteatosis hepática no alcohólica (26). No obstante, es importante señalar que las asociaciones identificadas se basan en estimaciones no ajustadas, por lo que podrían estar influenciadas por variables de confusión no consideradas en el análisis.

En relación con la edad, esta fue considerada un factor asociado a la presencia de esteatosis

hepática no alcohólica en pacientes con VIH ($p = 0.055$). Sin embargo, estos resultados contrastan con lo reportado por López-Velázquez et al. (29), quienes señalan que la edad se asocia significativamente con una mayor prevalencia de EHNA, evidenciándose un incremento del riesgo en individuos de mayor edad. Este fenómeno se atribuye principalmente a alteraciones metabólicas relacionadas con el envejecimiento, tales como la resistencia a la insulina, el aumento del tejido adiposo y los cambios en el metabolismo lipídico, factores que favorecen la acumulación de grasa en el parénquima hepático. En este sentido, la edad constituye un elemento relevante en la evaluación del riesgo de EHNA, especialmente en poblaciones adultas.

Respecto al género, se identificó una asociación significativa con la presencia de EHNA en pacientes con VIH ($p = 0.01$). Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Lombardi et al. (30), quienes describen que la progresión hacia esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, con una odds ratio (OR) de 6.06 y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%: 2.85–12.88; $p < 0.001$). De manera similar, Younossi et al. (31) destacan que el sexo masculino constituye un factor demográfico asociado con la mayor prevalencia y progresión de las enfermedades hepáticas metabólicas.

Asimismo, se observó que tanto el tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH como la duración del tratamiento antirretroviral presentan una asociación significativa con la presencia de EHNA en esta población ($p = 0.029$ y $p = 0.050$, respectivamente). Estos resultados coinciden con lo reportado por Maurice et al. (32), quienes realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia y los factores de riesgo asociados a la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes mono infectados por VIH. Dicho estudio evidenció que, aunque los factores metabólicos como el índice de masa corporal y la diabetes mellitus son los determinantes más importantes, la duración de la infección por VIH y el tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral también deben considerarse en la evaluación del riesgo.

Por otro lado, se evidenció que la coinfección por virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C

(VHC) presenta una asociación significativa con la presencia de EHNA en pacientes con VIH, siendo más marcada en el caso de la coinfección por VHC ($p = 0.001$) en comparación con VHB ($p = 0.001$). Estos resultados son concordantes con lo descrito por Weber et al. (33) en el estudio "The D:A:D Study", en el cual se analizaron las causas de mortalidad relacionadas con enfermedad hepática en personas que viven con VIH. Los autores destacan que la coinfección por VHB y VHC incrementa significativamente el riesgo de enfermedad hepática avanzada y mortalidad hepática en esta población, especialmente en pacientes con exposición prolongada al tratamiento antirretroviral.

Finalmente, los resultados del presente estudio también evidenciaron una asociación significativa entre diabetes mellitus tipo II ($p = 0.001$) y obesidad ($p = 0.001$) con la presencia de EHNA en pacientes con VIH. Estos hallazgos son consistentes con lo señalado en las Guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2023) (34), las cuales destacan la estrecha relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad hepática grasa no alcohólica, señalando que hasta el 70% de los pacientes con diabetes pueden presentar compromiso hepático compatible con EHNA. Estos resultados refuerzan el papel de los factores metabólicos como determinantes clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad hepática en personas que viven con VIH.

La obesidad y la diabetes mellitus tipo II (DM II) presentan una estrecha interrelación fisiopatológica. La obesidad favorece la acumulación de lípidos en los hepatocitos mediante mecanismos de lipotoxicidad y disfunción metabólica, lo que incrementa el riesgo de desarrollar esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Por su parte, la DM II contribuye a la progresión de la enfermedad a través del aumento de la resistencia a la insulina y de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. La coinfección por virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC) también se asocia con el desarrollo de EHNA en pacientes con infección por VIH. No obstante, la asociación es más marcada en el caso del VHC, lo que sugiere un mayor impacto de esta coinfección en la progresión del daño hepático y en la aparición de alteraciones metabólicas hepáticas.

La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) mostró una tendencia creciente con la edad, alcanzando una frecuencia del 45.2% en el grupo etario de 31 a 35 años. Asimismo, se observó que tanto la mayor duración de la enfermedad como el mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH se asocian con un incremento en el riesgo de EHNA. Adicionalmente, el sexo masculino presentó una mayor predisposición a desarrollar esta condición en comparación con el sexo femenino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burgos-Santamaría D, Sánchez-Aldehuelo R, Figueroa-Tubío A, Mateos-Muñoz B. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Medicine* (Baltimore). 2020;13(4):173-181. doi: [10.1016/j.med.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.med.2020.02.001)
2. Ospino Rodríguez M, Licona-Vera E, Raad Sarabia M, Betancur Vásquez C, Gómez-Álvarez L. Esteatohepatitis no alcohólica: de la fisiopatología al diagnóstico. *Arch Med (Manizales)*. 2022;18(8):1-4.
3. Saavedra Y, Mena V, Priken K. Efecto de la dieta mediterránea sobre indicadores histológicos y pruebas de imagen en enfermedad de hígado grasa no alcohólico. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(5):350-360. doi: [10.1016/j.gastrohep.2021.06.006](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.06.006)
4. Lazarus JV, Crespo J, Romero-Gómez M, Agustín S, Barrera F, et al. Enfermedad del hígado grasa no alcohólico: un estudio integral. Madrid: Libroacadémico; 2021.
5. Rodríguez FA. Índice de masa corporal y esteatosis hepática no alcohólica evaluada mediante imagenología ultrasonográfica [tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016. Disponible en: <https://core.ac.uk/reader/323347350>
6. Arias Cruz J. Factores asociados a hígado grasa no alcohólico en pacientes con VIH [tesis]. Trujillo: Universidad César Vallejo; 2023. Disponible en: https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/131838/Arias_CJY-SD.pdf
7. Calleja JL. Enfermedad de hígado grasa no alcohólico: un estudio integral. Madrid: Libroacadémico; 2021. Disponible en: <https://aeeh.es/wp-content/uploads/2022/02/EHGNA-pdf.pdf>
8. Domínguez VM, Casas RG, Jiménez-Ridruejo JM, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado grasa no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(7):409-420. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf
9. Infante-Pina D, Pich-Rosal M. Hepatopatía aguda. *An Sist Sanit Navar*. 2020;14:1-12. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/4-hepatopatia_aguda.pdf
10. Montaña-Loza AJ. Evaluación de la fibrosis en pacientes con enfermedad de hígado grasa no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2022;87(1):1-3. doi: [10.1016/j.rgmx.2021.04.004](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.04.004)
11. Palacios-Baena ZR, Martín-Ortega M, Ríos-Villegas MJ. Perfil de los nuevos diagnósticos de infección por VIH y factores de riesgo asociados al diagnóstico tardío en una consulta especializada durante el periodo 2014-2018. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(11):482-487. doi: [10.1016/j.medcli.2020.01.035](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.01.035)

12. Mora L, Mallolas J, Ambrosioni J. Epidemiología, tratamiento y pronóstico de la infección VIH en 2024: revisión práctica. *Med Clin (Barc)*. 2024. doi: [10.1016/j.medcli.2023.12.007](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.12.007)
13. Michel M, Labenz C, Wahl A, Anders M, Armandi A, Huber Y, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic steatohepatitis with significant fibrosis in people with HIV. *AIDS*. 2022;36(12):1665-1674. doi:10.1097/QAD.0000000000003303
14. Abdulghani N, González E, Manzardo C, Casanova JM, Pericás JM. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *FMC Form Med Contin Aten Primaria*. 2020;27(3):63-74. doi: [10.1016/j.fmc.2020.03.008](https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.03.008)
15. Guillén Martínez S. Prevalencia y factores de riesgo de hígado graso en pacientes con infección por VIH [tesis]. Murcia: Universidad de Murcia; 2021.
16. Guallipo Vargas M. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Universidad Veracruzana. 2022;14(3):1-5. Disponible en: <https://www.uv.mx/cendhiu/files/2016/08/VIH-apunte-de-Virologia-Medica-1.pdf>
17. Martínez J, López M. Relación teórica entre obesidad, edad y diabetes en la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Gastroenterol*. 2022;34(2):123-130.
18. Corraliza ES, Martín AF. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An Med Interna (Madrid)*. 2006;23(7):338-344. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000700010
19. Cuzick J, Edwards R, Shankaranarayanan R, et al. Trends in the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in France: a nationwide study from 2000 to 2019. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000457. doi:10.1136/bmjgast-2020-000457
20. Jansen A, Alferink L, Van der Woude C, et al. Obesity, gender and age as risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: findings from a German cohort study. *J Hepatol*. 2022;76(4):815-825. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.027
21. Fernández Fuertes M. Impacto de la infección por el VIH en el desarrollo de la enfermedad hepática grasa y análisis de los condicionantes genéticos involucrados en la población infectada [tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2023. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/143551>
22. Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, Osna NA. Human immunodeficiency virus and liver disease: challenges and opportunities. *Ann Hepatol*. 2021;20:100263. doi:10.1016/j.aohp.2020.11.006
23. González-Merino M, Martínez-Jiménez M, Fernández-Sánchez J, et al. Duration of HAART use as a key prognosticator of NAFLD in HAART-experienced HIV patients. *GSC Adv Res Rev*. 2022;12(1):16-23.
24. Ramírez N, Castro A, Villavicencio P, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive markers for liver fat assessment in HIV patients. *BMC Gastroenterol*. 2023;23:200. doi:10.1186/s12876-023-02754-6
25. Sahuquillo-Martínez A, Ramírez-Manent J, Torres-Moreno P. La ecografía como técnica diagnóstica en esteatosis hepática no alcohólica. *JONNPR*. 2020;5(4):12-15. doi: [10.19230/jonnpr.3261](https://doi.org/10.19230/jonnpr.3261)
26. Coronel ME, Coronel CM. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36(1):58-65. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000100008
27. Moreau C, Girard L, Dupont S, et al. Prévalence et facteurs de risque de la stéatose hépatique chez les personnes vivant avec le VIH: une revue systématique. *Rev Med Interne*. 2023;58(6):451-459. doi:10.1016/j.revmed.2023.03.022
28. Martínez B, García A, Rodríguez P, et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2023;23:152. doi:10.1186/s12879-023-07162-9
29. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):166-178. doi:10.1016/S1665-2681(19)30840-8
30. Lombardi R, Airaghi L, Targher G, Serviddio G, Maffi G, Mantovani A, et al. Liver fibrosis by FibroScan independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(5):789-798. doi: [10.1016/j.numecd.2019.12.007](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.12.007)
31. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-1347. doi: [10.1002/hep.32752](https://doi.org/10.1002/hep.32752)
32. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2017;31(11):1621-1632. doi: [10.1097/QAD.0000000000001502](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001502)
33. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al; D:A:D Study Group. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632-1641. doi:10.1097/QAD.0000000000001502
34. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S49-S67. doi: [10.2337/dc23-S004](https://doi.org/10.2337/dc23-S004)

Artículo Original

Características epidemiológicas y sociodemográficas de los casos de dengue en una región endémica del norte del Perú, 2024

Epidemiological and Sociodemographic Characteristics of Dengue Cases in an Endemic Region of Northern Peru, 2024

Víctor Guzmán Tripul^{1,a}; Rosa L. Solís-Castro^{1,a}; María E. Solís-Castro^{2,b}; Rubén Alfaro Aguilera^{3,a}

Filiación:

1. Departamento Académico de Biología Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Tumbes, Pampa Grande, Tumbes, Perú.
 2. Departamento Académico de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Tumbes, Pampa Grande, Tumbes, Perú.
 3. Laboratorio de Biología Molecular, Ecobiotech Lab S.A.C., Trujillo, Perú.
- a. Biólogo - Microbiólogo
b. Médico - Epidemióloga

Correspondencia: Víctor Guzmán Tripul, vguzmant@untumbes.edu.pe

ID ORCID de los autores

1. Víctor Guzmán Tripul <https://orcid.org/0000-0002-5304-0407>
2. Rosa L. Solís-Castro <https://orcid.org/0000-0002-1813-8644>
3. Maria Edith Solís-Castro <https://orcid.org/0000-0001-5514-849X>
4. Rubén Alfaro Aguilera <https://orcid.org/0000-0001-8749-1647>

Declaración de autoría: El autor declara que participó conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: El autor declara no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios del autor y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 20-03-2026.

Aceptado: 31-03-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

Objetivo: Describir el comportamiento epidemiológico del dengue en la región Tumbes durante el año 2024 según variables demográficas, sociales y geográficas. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo basado en registros de vigilancia epidemiológica y de laboratorio de la Dirección Regional de Salud de Tumbes. Se incluyeron casos confirmados por pruebas NS1, IgM o RT-PCR. Se realizó análisis estadístico descriptivo utilizando frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y mediana con rango intercuartílico para variables numéricas con distribución no normal. **Resultados:** Se confirmaron 2594 casos. La mediana de edad fue 22 años (RIQ: 12–38). Los grupos etarios más afectados fueron el de 30–59 (29,6%) y el de 0–11 años (24,4%). La mayor concentración de casos ocurrió en la provincia de Tumbes (92,1%). La confirmación diagnóstica se realizó principalmente mediante la detección del antígeno por NS1 (77,5%), seguida de IgM (23,8%) y RT-PCR (1,4%). La transmisión mostró un patrón predominantemente urbano y una marcada estacionalidad, con mayor número de casos durante los meses de mayor temperatura y precipitación. **Conclusión:** El dengue en Tumbes durante 2024 afectó principalmente a la población joven, concentrándose en áreas urbanas, y mostró una marcada estacionalidad asociada a condiciones climáticas favorables para la transmisión. Estos hallazgos permiten fortalecer la vigilancia epidemiológica y orientar estrategias centradas en control vectorial o prevención en la región.

Palabras clave: Dengue, Vigilancia Epidemiológica, Factores, Sociodemográficos, Enfermedades Transmitidas por Vectores, Perú. (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Objective: To describe the epidemiological behavior of dengue in the Tumbes region during 2024 according to demographic, social, and geographic variables. **Materials and methods:** An observational, descriptive, and retrospective study based on epidemiological surveillance and laboratory records from the Regional Health Directorate of Tumbes. Confirmed cases by NS1 antigen, IgM, or RT-PCR tests were included. Descriptive statistical analysis was performed using frequencies and percentages for categorical variables, and median with interquartile range for numerical variables with non-normal distribution. **Results:** A total of 2,594 dengue cases were confirmed. The median age was 22 years (IQR: 12–38). The most affected age groups were 30–59 years (29.6%) and 0–11 years (24.4%). The highest concentration of cases occurred in the province of Tumbes (92.1%). Diagnostic confirmation was mainly performed through NS1 antigen detection (77.5%), followed by IgM (23.8%) and RT-PCR (1.4%). Transmission showed a predominantly urban pattern and marked seasonality, with a higher number of cases during months with higher temperature and precipitation. **Conclusion:** Dengue in Tumbes during 2024 mainly affected young populations, was concentrated in urban areas, and showed marked seasonality associated with climatic conditions favorable for transmission. These findings may help strengthen epidemiological surveillance and guide strategies focused on vector control and prevention in the region.

Keywords: Dengue, Epidemiological Surveillance, Sociodemographic Factors, Vector-Borne Diseases, Peru. (**Source:** MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

El dengue constituye una de las arbovirosis de mayor impacto en la salud pública mundial, con una expansión sostenida en regiones tropicales y subtropicales y brotes que tienden a repetirse en ciclos epidémicos de varios años. En 2023, la transmisión persistente del virus y el incremento de casos superaron cifras históricas en América Latina y a nivel global, con millones de casos notificados en múltiples regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1). Los análisis derivados del estudio de Carga Global de Enfermedad (Global Burden of Disease, GBD) han evidenciado una tendencia ascendente en la incidencia del dengue a nivel mundial entre 1990 y 2019, con patrones heterogéneos según región geográfica y sexo (2). De manera similar, en la región del Pacífico Occidental se han documentado incrementos sustantivos de casos durante la última

década, reflejando la expansión territorial del virus y su creciente impacto sobre los sistemas de salud (3). En el Perú, el dengue se ha consolidado como un problema sanitario prioritario, caracterizado por brotes recurrentes y una marcada variabilidad geográfica; los sistemas de vigilancia epidemiológica describen escenarios dinámicos que cambian según la región y la temporada (4–6). Diversos factores climáticos y ambientales contribuyen a esta dinámica epidémica, particularmente en el norte del país (7).

El departamento de Tumbes, ubicado en la zona costera y fronteriza del norte del Perú, presenta un clima tropical-subtropical cálido con influencia marcada de la temporada de lluvias y de eventos climáticos como El Niño. Este contexto ambiental, sumado a la intensa movilidad transfronteriza y a determinadas condiciones socioeconómicas,

favorece la persistencia de la transmisión del dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores (8).

En esta región, el dengue mantiene un comportamiento endémico con picos estacionales asociados a incrementos de temperatura, precipitaciones y eventos climáticos extremos. Tumbes forma parte de un corredor costero de alta transmisión en el norte del país, donde los brotes suelen intensificarse durante los primeros meses del año. Estudios recientes basados en modelos climáticos sugieren que es posible anticipar incrementos en la transmisión del dengue con varias semanas de anticipación, lo que abre oportunidades para fortalecer los sistemas de alerta temprana y orientar estrategias focalizadas de control vectorial (7, 9).

En este contexto, la caracterización epidemiológica regional del dengue resulta fundamental, dado que los patrones espaciales, temporales, virales y sociales de la enfermedad pueden variar significativamente entre regiones. Los análisis estratificados que integran variables climáticas, demográficas y territoriales permiten comprender mejor la dinámica de transmisión y orientar intervenciones más efectivas en vigilancia epidemiológica y control vectorial (9, 10). En este sentido, el objetivo del presente estudio fue describir el comportamiento epidemiológico del dengue en la región Tumbes durante el año 2024 según variables demográficas, sociales y geográficas.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo con diseño transversal, basado en datos del año 2024 provenientes de la vigilancia epidemiológica y registros de laboratorio del departamento de Tumbes.

Población y muestra: La población estuvo conformada por pacientes con sospecha clínica de dengue atendidos en establecimientos de salud de la región Tumbes durante 2024, cuyas muestras fueron remitidas al Laboratorio Referencial de Salud de la Dirección Regional de Salud (DIRESA) Tumbes. La muestra incluyó los casos confirmados por pruebas de laboratorio (NS1, IgM o RT-PCR) registrados en la base de datos institucional. Se trabajó con la totalidad de casos confirmados disponibles con registros completos, según criterios de inclusión; se excluyeron registros ilegibles o incompletos.

Fuentes de datos e instrumentos: La información se obtuvo de fichas epidemiológicas y registros diagnósticos, empleando el instrumento oficial del MINSA para investigación clínico-epidemiológica de dengue, utilizado en la vigilancia rutinaria conforme a directivas sanitarias vigentes (11).

Procedimientos diagnósticos: La confirmación se realizó mediante detección de antígeno NS1 y serología IgM según disponibilidad y fase de

enfermedad. Procedimientos diagnósticos. La RT-PCR se utilizó para confirmación molecular (NTS N° 230-MINSA/CDC-2025).

Variables: Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo, grupo etario), variables espaciales (procedencia por provincia/zona sanitaria), variables diagnósticas (NS1, IgM, RT-PCR), temporalidad (distribución mensual).

Análisis estadístico: Los datos fueron depurados, codificados y organizados en una matriz para su análisis. Se realizó estadística descriptiva: las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), mientras que las variables numéricas se evaluaron según su distribución; aquellas con distribución no normal se resumieron mediante mediana y rango intercuartílico (RIC). Los resultados se presentaron en tablas descriptivas para facilitar su interpretación. El procesamiento y análisis estadístico se efectuó utilizando el software Stata versión 17.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). Aspectos éticos: El estudio utilizó datos secundarios institucionales anonimizados, sin contacto directo con pacientes, preservando la confidencialidad. Se contó con autorización de DIRESA Tumbes para el uso de la base de datos con fines científicos.

RESULTADOS

Características sociodemográficas (Grupos etarios y sexo). Durante el año 2024 se confirmaron 2594 casos de dengue en el departamento de Tumbes. La edad mediana de los casos fue de 22 años [rango intercuartílico (RIQ): 12–38], evidenciando afectación predominante de población joven. El grupo etario más afectado correspondió a personas de 30–59 años (29,6 %), seguido de niños de 0–11

años (24,4 %) y jóvenes de 18–29 años (20,7 %). En menor proporción se registraron casos en adolescentes de 12 a 17 años (17,6 %) y en adultos mayores de 60 años (7,7 %). La distribución por sexo fue relativamente equilibrada, con ligera predominancia del sexo femenino (51,2 %) en comparación con el masculino (48,8 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los casos confirmados de dengue en el departamento de Tumbes, 2024.

Variable	N	%
Grupo etario	633	24,4
0-11 años		
12-17 años	456	17,6
18-29 años	537	20,7
30-59 años	767	29,6
≥60 años	201	7,7
Sexo		
Femenino	1329	51,2
Masculino	1265	48,8

Distribución geográfica. La mayor concentración de casos confirmados correspondió a la provincia de Tumbes (92,1 %), seguida por la provincia de Zarumilla (7,8 %). La provincia de Contralmirante Villar notificó un número reducido de casos durante el período analizado.

Métodos diagnósticos. La confirmación diagnóstica de los casos se realizó principalmente mediante la detección del antígeno NS1, que representó el 75,5 % de los casos confirmados. Las pruebas serológicas IgM correspondieron al 23,2 %, mientras que la confirmación mediante RT-PCR representó el 1,4% del total (Tabla 2).

Tabla 2. Pruebas diagnósticas positivas utilizadas para confirmación de dengue en el departamento de Tumbes, 2024

Prueba	N	%
NS1	2011	77,5
IgM	617	23,8
RT-PCR	37	1,4

Patrón temporal de los casos. La distribución temporal de los casos mostró un incremento progresivo desde el mes de enero, alcanzando un pico en abril, cuando se registró el 30,6% del total de casos confirmados. Posteriormente se observó un descenso gradual durante los meses siguientes, con los valores más bajos entre setiembre y diciembre. En relación con el momento de diagnóstico, la detección del antígeno NS1 y la RT-PCR se observaron con mayor frecuencia durante los primeros días de inicio de síntomas, mientras que la positividad de IgM predominó después del tercer día de enfermedad.

Serotipos y caracterización molecular. De 250 muestras tipificadas por RT-PCR, DENV-1 fue predominante (74%) y DENV-2 representó 26%, sin detección de DENV-3 ni DENV-4 (Tabla 3). En el subconjunto genotipificado, se identificó DENV-1 genotipo V y DENV-2 genotipo II-Cosmopolitan (linaje II-C1), confirmando co-circulación de linajes contemporáneos (Tabla 4).

Tabla 3. Serotipos del virus del dengue identificados por RT-PCR (n=250), en el departamento de Tumbes, 2024.

Serotipo	n	%
DENV-1	185	74
DENV-2	65	26

Tabla 4. Genotipos identificados en el subconjunto genotipificado, en el departamento de Tumbes, 2024.

Serotipo	Genotipo	Linaje
DENV-1	V	—
DENV-2	II-Cosmopolitan	II-C1

DISCUSION

El presente estudio describió el comportamiento epidemiológico del dengue en la región Tumbes durante 2024, mostrando una afectación predominante en población joven y una marcada concentración de casos en la provincia de Tumbes, especialmente en entornos urbanos y periurbanos (7,12). Este patrón es consistente con la dinámica de transmisión domiciliar del dengue descrita en regiones tropicales (13), donde la alta densidad poblacional, la movilidad humana y las limitaciones en el control vectorial favorecen la circulación sostenida del virus (14-19).

La distribución etaria observada, con mayor proporción de casos en adultos de 30 a 59 años y en menores de 11 años, coincide con reportes epidemiológicos en América Latina que señalan mayor exposición en grupos con intensa interacción social y laboral (7,14, 18, 20-22). Estudios realizados en el Perú han mostrado que la mayor carga de dengue se concentra en la Amazonía y en la costa norte del país, en estrecha relación con factores climáticos, urbanización

acelerada y deficiencias en los servicios de agua y saneamiento (9, 23, 24). Estas condiciones facilitan la presencia de criaderos domiciliarios de *Aedes aegypti* y contribuyen a la persistencia de la transmisión en áreas urbanas.

La concentración de más del 90 % de los casos en la provincia de Tumbes sugiere una transmisión intensificada en áreas urbanas con mayor densidad poblacional y movilidad. Este hallazgo es consistente con estudios realizados en otros contextos urbanos de la región, donde factores socioambientales como las islas de calor urbano, la menor cobertura vegetal y la pobreza se asocian con incrementos significativos en la incidencia del dengue (25-27).

El patrón temporal observado mostró un incremento progresivo de casos desde los primeros meses del año, con un pico epidémico en abril, seguido de un descenso en los meses posteriores. Este comportamiento refleja la estacionalidad característica del dengue en el norte del Perú, donde el aumento de temperatura y las

precipitaciones favorecen el desarrollo del vector y la transmisión viral (9, 23). Diversos estudios han demostrado que las variaciones climáticas pueden modificar la dinámica de transmisión y que la integración de variables ambientales en los sistemas de vigilancia puede mejorar la capacidad de anticipación frente a brotes (7, 9, 23, 28).

Respecto a los métodos diagnósticos, la mayoría de los casos fue confirmada mediante detección del antígeno NS1, lo que refleja su utilidad como herramienta diagnóstica en la fase temprana de la infección dentro de los sistemas de vigilancia epidemiológica. La menor proporción de confirmaciones mediante RT-PCR probablemente responde a su uso más restringido para vigilancia virológica o confirmación molecular, debido a mayores requerimientos técnicos y de recursos (3). El predominio de DENV-1 (74%) sobre DENV-2 (26%) en Tumbes coincide con reportes de otros países donde ambos serotipos concentran la mayoría de casos (19–23). En Ecuador, por ejemplo, se ha descrito predominio de DENV-1 con coexistencia de otros serotipos, lo que, dada la proximidad y dinámica fronteriza, sugiere intercambios virales y la introducción periódica de variantes (23). A nivel molecular, el genotipo V de DENV-1 ha sido reportado como dominante en distintos escenarios, incluyendo Asia, asociado a formas clínicas más graves (19); en este estudio, la mayoría de los casos presentó manifestaciones no graves, posiblemente por factores inmunológicos poblacionales, oportunidad diagnóstica y/o subregistro de severidad en vigilancia rutinaria (19).

La detección del genotipo II-Cosmopolitan de DENV-2 en Tumbes es consistente con su introducción y expansión en América Latina, y su establecimiento en la Amazonía peruana durante epidemias recientes indica que se trata de una variante consolidada y en expansión territorial

(20,24,27). En conjunto, estos hallazgos reflejan la tendencia nacional de predominio de DENV-1 y DENV-2, con circulación creciente de los genotipos V y II-Cosmopolitan, y refuerzan que el norte peruano constituye un corredor activo de transmisión viral, favorecido por clima tropical, movilidad interna y flujo transfronterizo (24–28). En conjunto, los resultados del estudio confirman que la transmisión del dengue en Tumbes responde a la interacción entre factores climáticos, ambientales y sociales. Las áreas urbanas con infraestructura intermedia, almacenamiento doméstico de agua y manejo inadecuado de residuos constituyen entornos propicios para la proliferación del vector y la persistencia de la enfermedad (5).

El dengue en el departamento de Tumbes durante 2024 mostró mayor afectación en población joven, predominio en zonas urbanas y un comportamiento estacional marcado, con incremento de casos en los meses de mayor temperatura y precipitación. La provincia de Tumbes concentró la mayor proporción de casos, lo que evidencia una transmisión más intensa en áreas con alta densidad poblacional y movilidad. La confirmación diagnóstica se realizó principalmente mediante la detección del antígeno NS1, prueba clave para el diagnóstico temprano y la vigilancia epidemiológica.

Estos resultados aportan evidencia útil para la planificación sanitaria regional, al identificar los principales patrones demográficos, geográficos y temporales de la enfermedad. Esta información permite orientar las acciones de vigilancia y control vectorial, así como fortalecer las medidas preventivas antes de los periodos de mayor transmisión. Asimismo, resalta la importancia de integrar factores climáticos, ambientales y sociales en los sistemas de vigilancia para mejorar la detección temprana y la respuesta frente a futuros brotes de dengue.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Dengue – situación mundial [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 2026 mar 28]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>
2. Ilic I, Ilic M. Global patterns of trends in incidence and mortality of dengue, 1990–2019: an analysis based on the Global Burden of Disease Study. *Medicina* (Kaunas). 2024;60(3):425. doi:10.3390/medicina60030425
3. Togami E, Chiew M, Lowbridge C, Biaukula V, Bell L, Yajima A, et al. Epidemiology of dengue reported in the World Health Organization's Western Pacific Region, 2013–2019. *West Pac Surveill Response J*. 2023;14(1):1-16. doi:10.5365/wpsar.2023.14.1.973
4. Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala situacional de dengue [Internet]. Lima: MINSA; 2025 [citado 2026 mar 28]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/>
5. Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Mapa de calor de dengue [Internet]. Lima: MINSA; 2024 [citado 2026 mar 28]. Disponible en: <https://app7.dge.gob.pe/maps/denguemap/>
6. Luque N, Cilloniz C, Pons MJ, Donaires F, Albornoz R, Mendocilla-Risco M, et al. Características clínicas y epidemiológicas de las muertes por dengue durante un brote en el norte del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2023;40(1):67-72. doi:10.17843/rpmesp.2023.401.12148
7. Llanos-Cuentas A, Altamirano-Quiroz A. El clima y la epidemia del dengue. *Rev Med Hered*. 2023;34(4):187-188. doi:10.20453/rmh.v34i4.5140

8. Mills C, Donnelly CA. Climate-based modelling and forecasting of dengue in three endemic departments of Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18(12):e0012596. doi:10.1371/journal.pntd.0012596
9. Rufasto Goche KS, Lizarbe Castro MV, Lozano Zanelly GA, Lira Camargo WM, Ascayo Velasquez EY, Murillo Carrasco AG, et al. Epidemiological dynamics of dengue in Peru: temporal and spatial drivers between 2000 and 2022. *PLoS One*. 2025;20(3):e0319708. doi:10.1371/journal.pone.0319708
10. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16055. doi:10.1038/nrdp.2016.55
11. Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial N.º 175-2024-MINSA: aprueban la NTS N.º 211-MINSA/DGIESP-2024, Norma Técnica de Salud para la atención integral de pacientes con dengue en el Perú [Internet]. Lima: MINSA; 2024 [citado 2026 mar 28]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/5323501-175-2024-minsa>
12. Leng XY, Zhao LZ, Liao L, Jin KH, Feng JM, Zhang FC. Genotype of dengue virus serotype 1 in relation to severe dengue in Guangzhou, China. *J Med Virol*. 2024;96(5):e29635. doi:10.1002/jmv.29635
13. Silva LMA, Bastos C. The role of weather and city environment in dengue outbreaks: what do we know so far? *Observ Econ Latinoam*. 2025;23(1):1-12. doi:10.55905/oelv23n1-055
14. Barkhad A, Lecours N, Stevens-Uninsky M, Mbuagbaw L. The ecological, biological, and social determinants of dengue epidemiology in Latin America and the Caribbean: a scoping review of the literature. *Ecohealth*. 2025;22(2):203-221. doi:10.1007/s10393-025-01706-0
15. Santos LLM, de Aquino EC, Fernandes SM, Ternes YMF, Feres VCDR. Dengue, chikungunya, and Zika virus infections in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47:e34. doi:10.26633/RPSP.2023.34
16. Ordoñez-Sierra G, Sarmiento-Senior D, Gomez J, Giraldo P, Ramírez A, Olano VA. Multilevel analysis of social, climatic and entomological factors that influenced dengue occurrence in three municipalities in Colombia. *One Health*. 2021;12:100234. doi:10.1016/j.onehlt.2021.100234
17. Johansen IC, Carmo RL, Alves LC, Bueno MCD. Environmental and demographic determinants of dengue incidence in Brazil. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2018;20(3):346-351. doi:10.15446/rsap.v20n3.54315
18. Costas DE, Barrenechea GG, Sánchez R, Foguet J, Peral M, Chahla R, et al. Socioeconomic and environmental conditions influence the risk of dengue infection in a subtropical city of Argentina. *Ecol Austral*. 2023;33(3):808-820. doi:10.25260/EA.23.33.3.0.2092
19. Gibb R, Colón-González FJ, Lan PT, Huong PTT, Nam VS, Duoc VT, et al. Interactions between climate change, urban infrastructure and mobility are driving dengue emergence in Vietnam. *Nat Commun*. 2023;14(1):8179. doi:10.1038/s41467-023-43954-0
20. Paraná VC, Feitosa CA, da Silva GCS, Gois LL, Santos LA. Risk factors associated with severe dengue in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2024;29(3):173-191. doi:10.1111/tmi.13968
21. da Silva MP, Bezerra AKL, Diniz GTN, da Silva Castanha PM, et al. Risk factors predicting dengue hospitalization and disease severity in children and adolescents living in an endemic area of arbovirus transmission in Northeast Brazil (2017–2020). *BMC Public Health*. 2025;25(1):3631. doi:10.1186/s12889-025-24822-6
22. Hernández García E. Epidemiología y evolución molecular del virus del dengue en Veracruz, México [tesis doctoral en Internet]. México: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional; 2022 [citado 2026 mar 28]. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx/handle/cinvestav/4223>
23. Torres JR, Orduna TA, Piña-Pozas M, Vázquez-Vega D, Sarti E. Epidemiological characteristics of dengue disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review of the literature. *J Trop Med*. 2017;2017:8045435. doi:10.1155/2017/8045435
24. Hayes CG, Phillips IA, Callahan JD, Griebenow WF, Hyams KC, Wu SJ, et al. The epidemiology of dengue virus infection among urban, jungle, and rural populations in the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55(4):459-463. doi:10.4269/ajtmh.1996.55.459
25. Alcantara-Zapata DE, Ordoñez-Aquino C, Gonzales GF. The influence of urban heat island and socio-environmental variables on the increase of dengue cases in Lima, Peru 2023–2024. *Perspect Public Health*. 2025;145(6):322-331. doi:10.1177/17579139251385875
26. Farinelli EC, Baquero OS, Stephan C, Chiaravalloti-Neto F. Low socioeconomic condition and the risk of dengue fever: a direct relationship. *Acta Trop*. 2018;180:47-57. doi:10.1016/j.actatropica.2018.01.005
27. Chiaravalloti-Neto F, da Silva RA, Zini N, da Silva GCD, da Silva NS, Parra MCP, et al. Seroprevalence for dengue virus in a hyperendemic area and associated socioeconomic and demographic factors using a cross-sectional design and a geostatistical approach, state of São Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2019;19:441. doi:10.1186/s12879-019-4074-4
28. Charette M, Berrang-Ford L, Coomes OT, Llanos-Cuentas EA, Cárcamo C, Kulkarni MA, et al. Dengue incidence and sociodemographic conditions in Pucallpa, Peruvian Amazon: what role for modification of the dengue-temperature relationship? *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(1):180-190. doi:10.4269/ajtmh.19-0033

Artículo Original

Factores demográficos y estacionales asociados a dengue, chikungunya y leptospirosis en pacientes con síndrome febril agudo en Tumbes, Perú

Predisposing factors associated with dengue, chikungunya and leptospirosis in patients with febrile syndrome in the department of Tumbes, Peru

Víctor Guzmán Tripul^{1,a}; Rosa L. Solís-Castro^{1,a}; María E. Solís-Castro^{2,b}; Rubén Alfaro Agrilera^{3,a}

Filiación:

1. Departamento Académico de Biología y Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Tumbes, Pampa Grande 24000, Tumbes, Perú.
 2. Departamento Académico de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Tumbes, Pampa Grande 24000, Tumbes, Perú.
 3. Laboratorio de Biología Molecular, Ecobiotech Lab S.A.C., Trujillo 13001, Perú.
- a. Biólogo - Microbiólogo
b. Médico - Epidemióloga

Correspondencia: Víctor Guzmán Tripul, vguzmant@untumbes.edu.pe

ID ORCID de los autores

- | | |
|-------------------------|---|
| 1. Víctor Guzmán Tripul | https://orcid.org/0000-0002-5304-0407 |
| 2. Rubén Alfaro Aguilar | https://orcid.org/0000-0001-8749-1647 |
| 3. Rosa L. Solís-Castro | https://orcid.org/0000-0002-1813-8644 |
| 4. Edith Solís-Castro | https://orcid.org/0000-0001-5514-849X |

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios de los autores y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 20-03-2026.

Aceptado: 30-03-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

Objetivo: evaluar la relación entre factores demográficos y estacionales con la ocurrencia de dengue, chikungunya y leptospirosis en pacientes con síndrome febril en Tumbes durante 2024. **Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de 13 148 registros del sistema de vigilancia epidemiológica, considerando variables como edad, sexo y mes de notificación. **Resultados:** El dengue fue la etiología más frecuente (15,5 %), seguido de leptospirosis (2,2 %) y chikungunya (1,3 %). Se hallaron asociaciones significativas entre la enfermedad y el grupo etario, así como con el sexo. En cuanto a la estacionalidad, el dengue presentó mayor incidencia entre marzo y mayo, con un pico en abril, mientras que la leptospirosis aumentó desde mayo y predominó hacia fin de año. **Conclusiones:** Los resultados evidencian patrones diferenciados que refuerzan la importancia del enfoque sindrómico y del diagnóstico oportuno para mejorar la vigilancia y control de estas enfermedades.

Palabras clave: Dengue; Chikungunya; Leptospirosis; Síndrome febril; Epidemiología. (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between demographic and seasonal factors and the occurrence of dengue, chikungunya, and leptospirosis among patients with febrile syndrome in Tumbes during 2024. **Materials and Methods:** A retrospective analysis was conducted using 13,148 records from the epidemiological surveillance system, considering variables such as age, sex, and month of notification. **Results:** Dengue was the most frequent etiology (15.5%), followed by leptospirosis (2.2%) and chikungunya (1.3%). Significant associations were found between disease occurrence and age group, as well as sex. Regarding seasonality, dengue showed higher incidence between March and May, peaking in April, whereas leptospirosis increased from May onward and predominated toward the end of the year. **Conclusions:** The findings demonstrate distinct patterns that reinforce the importance of a syndromic approach and timely diagnosis to improve the surveillance and control of these diseases.

Key words: Dengue; Chikungunya Virus; Leptospirosis; Fever; Epidemiology. (Source: DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

El síndrome febril agudo constituye una de las principales causas de atención en los servicios de salud de regiones tropicales y subtropicales, donde múltiples agentes infecciosos pueden presentarse con manifestaciones clínicas iniciales similares. La presencia de fiebre, cefalea, mialgias y malestar general es común en infecciones virales y bacterianas, lo que dificulta el diagnóstico etiológico temprano y condiciona la necesidad de estrategias de vigilancia basadas en enfoques sindrómicos. En este contexto, la identificación oportuna de las principales etiologías permite optimizar la respuesta sanitaria y orientar intervenciones de prevención y control más eficaces (1).

Entre las causas más relevantes de síndrome febril en Latinoamérica se encuentran el dengue, el chikungunya y la leptospirosis, enfermedades que presentan diferencias en sus determinantes epidemiológicos pero que pueden coexistir en un mismo espacio geográfico. El dengue continúa siendo la arbovirosis de mayor impacto global, con incremento sostenido en su incidencia y expansión geográfica en las últimas décadas. Estudios recientes han evidenciado que la carga de enfermedad asociada al dengue se mantiene elevada en regiones tropicales, donde factores como el cambio climático, la urbanización no

planificada y la persistencia del vector *Aedes aegypti* favorecen su transmisión (2).

En el Perú, el dengue representa un problema prioritario de salud pública, particularmente en departamentos del norte del país donde las condiciones climáticas y ambientales contribuyen a la proliferación vectorial. Investigaciones recientes han señalado que la dinámica de transmisión del dengue en regiones costeras tropicales se encuentra estrechamente vinculada a la estacionalidad de las lluvias y a las variaciones de temperatura, las cuales influyen sobre la densidad del vector y la circulación viral. Estas características convierten al dengue en una de las principales etiologías a considerar en el abordaje clínico y epidemiológico del síndrome febril en zonas endémicas (3).

El chikungunya, introducido en las Américas en la última década, ha modificado el panorama de las enfermedades febriles transmitidas por vectores. Aunque su incidencia ha mostrado variaciones temporales, la circulación persistente del virus en diferentes países evidencia su potencial para generar brotes epidémicos y contribuir a la carga de enfermedad febril. Estudios recientes han descrito que la transmisión del chikungunya puede presentar patrones similares a los del dengue

debido a la presencia del mismo vector, aunque con diferencias en la magnitud y duración de los brotes (4).

Por otro lado, la leptospirosis constituye una zoonosis bacteriana de amplia distribución mundial que puede manifestarse clínicamente como un síndrome febril inespecífico, especialmente en sus fases iniciales. En regiones tropicales, su ocurrencia se ha asociado a factores ambientales como lluvias intensas, inundaciones y exposición ocupacional a suelos o aguas contaminadas. Investigaciones recientes han resaltado que la leptospirosis continúa siendo una causa subestimada de enfermedad febril, particularmente en contextos donde la vigilancia epidemiológica se centra prioritariamente en arbovirosis (5).

La coexistencia de dengue, chikungunya y leptospirosis en áreas tropicales plantea importantes desafíos para la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico diferencial. Mientras las arbovirosis dependen principalmente de la dinámica vectorial y de condiciones urbanas o periurbanas, la leptospirosis se relaciona con determinantes ambientales y ocupacionales distintos. En este sentido, el análisis comparativo de estas enfermedades en el marco del síndrome febril puede contribuir a identificar patrones

diferenciales asociados a variables demográficas y estacionales, lo cual resulta relevante para la planificación de intervenciones sanitarias (6).

El departamento de Tumbes, ubicada en el extremo norte del Perú, presenta características ecológicas y sociales que favorecen la circulación simultánea de diversas enfermedades infecciosas febriles. Su clima tropical, la estacionalidad de las precipitaciones, la presencia de áreas urbanas con limitaciones en infraestructura sanitaria y la intensa movilidad poblacional asociada a su condición fronteriza configuran un escenario epidemiológico complejo. A pesar de ello, existe limitada evidencia reciente que analice de manera integrada la ocurrencia de dengue, chikungunya y leptospirosis en pacientes con síndrome febril en este departamento (7).

En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre factores demográficos y estacionales con la ocurrencia de dengue, chikungunya y leptospirosis en pacientes con síndrome febril en el departamento de Tumbes durante el año 2024, con la finalidad de aportar evidencia que contribuya al fortalecimiento del enfoque sindrómico y a la optimización de las estrategias de vigilancia epidemiológica en zonas tropicales.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal con componente retrospectivo, basado en el análisis de registros secundarios de pacientes con diagnóstico clínico de síndrome febril notificados al sistema de vigilancia epidemiológica del departamento de Tumbes durante el año 2024. Este tipo de diseño permite evaluar asociaciones entre variables demográficas y temporales con la ocurrencia de distintas etiologías infecciosas, siendo ampliamente utilizado en investigaciones epidemiológicas orientadas a la vigilancia en salud pública.

Área de estudio

El estudio se desarrolló en el departamento de Tumbes, ubicado en el extremo norte del Perú, caracterizada por un clima tropical con temperaturas elevadas durante gran parte del año y marcada variabilidad estacional en las precipitaciones. Estas condiciones favorecen tanto la proliferación del vector *A. aegypti*, implicado en la transmisión de arbovirosis, como la persistencia ambiental de agentes zoonóticos asociados a infecciones febriles. El departamento presenta además intensa movilidad poblacional y coexistencia de zonas urbanas y periurbanas con limitaciones en infraestructura sanitaria, factores que pueden influir en la dinámica de transmisión de enfermedades infecciosas.

Población y unidad de análisis

La población de estudio estuvo conformada por **todos los pacientes registrados con diagnóstico clínico de síndrome febril** en los establecimientos de salud del departamento durante el periodo de estudio. La unidad de análisis correspondió a cada registro individual contenido en la base de datos del sistema de vigilancia epidemiológica. Para esto, se incluyeron **13 148 registros** que contaban con información completa sobre edad, sexo, mes de notificación y resultado de al menos una prueba diagnóstica para dengue, chikungunya o leptospirosis.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron registros que cumplieran con los siguientes criterios:

- Diagnóstico clínico de síndrome febril agudo registrado por personal de salud.
- Disponibilidad de resultado diagnóstico para dengue, chikungunya y/o leptospirosis.
- Registro completo de variables demográficas básicas y temporalidad de notificación.

Se excluyeron registros con información incompleta o inconsistente que impidiera la

clasificación etiológica o el análisis de las variables de interés.

Confirmación diagnóstica de las patologías evaluadas

Dengue: se consideró caso confirmado a todo registro con resultado positivo en detección de antígeno NS1 por ELISA, RT-PCR para virus dengue o prueba rápida inmunocromatográfica. La inclusión de pruebas rápidas respondió a su uso extendido en el diagnóstico inicial en campo, especialmente en contextos de brote.

Chikungunya: se definió caso confirmado mediante la detección de anticuerpos IgM específicos o resultado positivo por RT-PCR, conforme a los protocolos de vigilancia establecidos para arbovirosis emergentes.

Leptospirosis: se consideró caso confirmado a todo registro con resultado positivo en pruebas serológicas IgM específicas, utilizadas rutinariamente para la confirmación diagnóstica en contextos de vigilancia epidemiológica.

Manejo de coinfecciones

Los registros que presentaron positividad simultánea para más de una de las etiologías evaluadas fueron clasificados como coinfecciones. Estos casos fueron descritos de manera exploratoria en el análisis epidemiológico, pero se excluyeron del análisis comparativo principal con el fin de evitar sesgos en la interpretación de las asociaciones entre variables demográficas o estacionales y la patología predominante.

Procesamiento y análisis estadístico

La base de datos fue depurada mediante verificación de consistencia, eliminación de duplicados y revisión de valores atípicos. Se realizó análisis descriptivo mediante frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, así como medidas de tendencia central y dispersión (mediana y rango intercuartílico) para la edad. Para evaluar la asociación entre las variables independientes y la etiología confirmada se utilizó la prueba de chi cuadrado (χ^2). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Este enfoque analítico ha sido ampliamente empleado en estudios epidemiológicos de enfermedades febriles en regiones tropicales para identificar factores asociados a la ocurrencia de diferentes etiologías. El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el software Stata versión 17.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Consideraciones éticas

El estudio utilizó una base de datos secundaria anonimizada procedente del sistema de vigilancia epidemiológica, sin acceso a información personal identificable de los pacientes. Por tratarse de investigación basada en registros de salud pública, no se requirió consentimiento informado individual. El manejo de la información se realizó respetando los principios éticos de confidencialidad y uso responsable de los datos en investigación epidemiológica.

RESULTADOS

Características generales de la población estudiada

Durante el año 2024 se analizaron 13 148 registros correspondientes a pacientes con diagnóstico clínico de síndrome febril atendidos en establecimientos de salud del departamento de Tumbes. La edad de los pacientes mostró una amplia dispersión, evidenciando afectación en todos los grupos etarios. El análisis de la edad como variable continua evidenció una mediana ubicada en la tercera década de vida, con rango intercuartílico que reflejó predominio de población en edad productiva. En cuanto al sexo, se observó una distribución relativamente equilibrada entre hombres y mujeres en el total de casos evaluados, aunque se identificaron diferencias al analizar cada etiología confirmada.

Distribución etiológica del síndrome febril

Del total de registros incluidos en el estudio, el dengue constituyó la principal etiología confirmada, con 2 036 casos (15,5 %), seguido por la leptospirosis con 295 casos (2,2 %) y el chikungunya con 170 casos (1,3 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes con síndrome febril según etiología confirmada en el departamento de Tumbes, 2024.

Etiología	n	%
Dengue	2036	15,5
Chikungunya	170	1,3
Leptospirosis	295	2,2
Coinfección	23	0,2
Sin confirmación / otras causas	10 624	80,8
Total	13 148	100,0

La mayoría de los pacientes correspondió a cuadros febriles sin confirmación etiológica específica o asociados a otras causas infecciosas. Este hallazgo evidencia el predominio de las arbovirosis dentro del perfil epidemiológico regional, aunque también pone de manifiesto la presencia de zoonosis bacterianas como causa relevante de enfermedad febril.

Se identificó un número reducido de registros con positividad simultánea para más de una etiología, los cuales fueron clasificados como coinfecciones. Estos casos representaron una proporción baja del total analizado y no fueron incluidos en el análisis comparativo principal, aunque su presencia evidencia la complejidad del diagnóstico diferencial en contextos de cocirculación de agentes infecciosos.

Asociación entre grupo etario y patología confirmada

El análisis estratificado por grupos etarios mostró diferencias en la distribución de las patologías evaluadas. El dengue presentó mayor frecuencia relativa en adolescentes y adultos jóvenes, mientras que la leptospirosis tendió a concentrarse en adultos en edad laboral activa. El chikungunya mostró una distribución intermedia, con presencia en distintos grupos etarios

Tabla 2. Distribución de etiologías confirmadas según grupo etario en el departamento de Tumbes, 2024.

Grupo etario (años)	Dengue n (%)	Chikungunya n (%)	Leptospirosis n (%)
0-11	312 (15,3)	18 (10,6)	21 (7,1)
12-17	274 (13,5)	21 (12,4)	19 (6,4)
18-29	498 (24,5)	52 (30,6)	64 (21,7)
30-59	702 (34,5)	63 (37,1)	145 (49,2)
≥60	250 (12,3)	16 (9,4)	46 (15,6)
Total	2036	170	295

La prueba de chi cuadrado evidenció asociación estadísticamente significativa entre grupo etario y tipo de patología confirmada ($p < 0,05$), lo que sugiere variabilidad en la exposición a factores de riesgo relacionados con la dinámica vectorial y ambiental (Tabla 2).

Asociación entre sexo y patología confirmada

Se observaron diferencias en la frecuencia de las etiologías según sexo. El dengue presentó una distribución relativamente homogénea entre hombres y mujeres. En contraste, la leptospirosis mostró mayor proporción de casos en el sexo masculino, mientras que el chikungunya no evidenció diferencias marcadas.

El análisis estadístico confirmó la existencia de asociación significativa entre sexo y patología confirmada ($p < 0,05$), lo cual podría reflejar diferencias en los patrones de exposición ocupacional y ambiental (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de etiologías confirmadas según sexo en el departamento de Tumbes, 2024.

Sexo	Dengue n (%)	Chikungunya n (%)	Leptospirosis n (%)
Masculino	1008 (49,5)	82 (48,2)	198 (67,1)
Femenino	1028 (50,5)	88 (51,8)	97 (32,9)
Total	2036	170	295

Comportamiento estacional comparativo

El análisis de la distribución mensual evidenció un comportamiento diferenciado entre las patologías evaluadas. El dengue mostró un incremento progresivo desde el inicio del año, alcanzando su mayor concentración de casos entre marzo y mayo, con un pico máximo en abril de 643 casos (Tabla 4). Posteriormente se observó una disminución sostenida hacia el segundo semestre. El chikungunya presentó un patrón temporal similar aunque de menor magnitud, con mayor número de casos entre marzo y mayo, lo que coincide con los meses de mayor transmisión vectorial. Por otro lado, la leptospirosis mostró un comportamiento estacional distinto. Se evidenció incremento de casos a partir de mayo, seguido de un segundo pico durante el mes de octubre (57 casos). Este patrón sugiere influencia de factores ambientales distintos a los asociados a la transmisión de arbovirosis. La comparación temporal de las tres patologías evidencia la coexistencia de diferentes dinámicas epidemiológicas dentro del síndrome febril en el departamento de Tumbes.

Tabla 4. Distribución mensual de casos confirmados en el departamento de Tumbes, 2024.

Mes	Dengue n (%)	Chikungunya n (%)	Leptospirosis n (%)
Enero	83 (4,1)	13 (7,6)	7 (2,4)
Febrero	174 (8,5)	11 (6,5)	3 (1,0)
Marzo	563 (27,7)	31 (18,2)	12 (4,1)
Abril	643 (31,6)	46 (27,1)	32 (10,8)
Mayo	303 (14,9)	43 (25,3)	49 (16,6)
Junio	127 (6,2)	0 (0,0)	23 (7,8)
Julio	65 (3,2)	0 (0,0)	8 (2,7)
Agosto	32 (1,6)	4 (2,4)	16 (5,4)
Setiembre	14 (0,7)	4 (2,4)	30 (10,2)
Octubre	5 (0,2)	4 (2,4)	57 (19,3)
Noviembre	8 (0,4)	4 (2,4)	26 (8,8)
Diciembre	1 (0,05)	0 (0,0)	13 (4,4)

La elevada proporción de casos sin confirmación etiológica específica sugiere limitaciones operativas en la capacidad diagnóstica y la posible

participación de otros agentes infecciosos no evaluados dentro del enfoque sindrómico del síndrome febril.

DISCUSION

El presente estudio permitió analizar de manera integrada la ocurrencia de dengue, chikungunya y leptospirosis en pacientes con síndrome febril agudo en Tumbes durante el año 2024, evidenciando diferencias significativas en su distribución demográfica y estacional. Estos hallazgos adquieren relevancia epidemiológica en contextos tropicales donde múltiples agentes infecciosos pueden coexistir y presentarse clínicamente con manifestaciones iniciales inespecíficas, lo que representa un desafío para el diagnóstico diferencial oportuno y la vigilancia en salud pública (1).

El predominio del dengue como principal etiología confirmada del síndrome febril coincide con lo descrito en diversos estudios realizados en regiones tropicales, donde esta arbovirosis continúa representando la mayor carga de enfermedad transmitida por vectores (2). La elevada proporción de casos observada en el presente estudio refuerza la evidencia de que el dengue mantiene una transmisión sostenida en escenarios caracterizados por urbanización acelerada, limitaciones en infraestructura sanitaria y persistencia del vector *A. aegypti* (7). Asimismo, la concentración de casos durante el primer semestre del año, con un pico epidémico en abril, sugiere una estrecha relación con la estacionalidad de las precipitaciones y el incremento de criaderos vectoriales, patrón previamente descrito en investigaciones epidemiológicas desarrolladas en la costa y Amazonía peruana (3).

El comportamiento temporal del chikungunya mostró una dinámica similar a la del dengue, aunque con menor magnitud de casos confirmados. Este hallazgo es epidemiológicamente consistente debido a que ambas enfermedades comparten el mismo vector y responden a determinantes ecológicos comparables (6). Sin embargo, la menor incidencia relativa de chikungunya podría reflejar variaciones en la circulación viral o la presencia de brotes focales intermitentes, fenómeno descrito en estudios recientes sobre la dinámica epidemiológica de este virus en las Américas (4).

En contraste, la leptospirosis evidenció un patrón estacional claramente diferenciado, caracterizado por incremento progresivo de casos a partir del segundo trimestre del año y mayor frecuencia relativa durante el último trimestre. Este comportamiento sugiere que la transmisión de esta zoonosis bacteriana se encuentra más asociada a factores ambientales y ocupacionales que a la dinámica vectorial. La mayor proporción de casos

en adultos en edad laboral activa y en el sexo masculino respalda la hipótesis de mayor exposición a ambientes potencialmente contaminados, como aguas estancadas o suelos húmedos. Estos resultados son concordantes con reportes epidemiológicos internacionales que describen la leptospirosis como una enfermedad estrechamente vinculada a condiciones socioambientales específicas y eventos climáticos extremos (5).

La asociación significativa observada entre grupo etario y etiología confirmada pone de manifiesto la importancia de considerar determinantes demográficos en el análisis del síndrome febril. Mientras el dengue mostró mayor frecuencia relativa en adolescentes y adultos jóvenes, posiblemente vinculada a patrones de movilidad y exposición domiciliar o comunitaria, la leptospirosis se concentró en grupos de mayor edad, lo que podría reflejar diferencias en la exposición ocupacional o en la susceptibilidad biológica frente a la infección. Estos hallazgos sugieren que la estratificación epidemiológica por edad puede contribuir a optimizar las estrategias de prevención y control en regiones endémicas (1).

Un aspecto relevante identificado en el estudio fue la elevada proporción de casos de síndrome febril sin confirmación etiológica específica. Este resultado evidencia limitaciones operativas en el diagnóstico oportuno y sugiere la posible participación de otros agentes infecciosos no evaluados, como virus respiratorios, rickettsiosis o malaria. La persistencia de esta brecha diagnóstica resalta la necesidad de fortalecer el enfoque sindrómico mediante la ampliación de la capacidad diagnóstica y la implementación de técnicas moleculares que permitan mejorar la identificación etiológica en escenarios tropicales (1).

Desde la perspectiva de salud pública, la coexistencia de diferentes dinámicas epidemiológicas dentro del síndrome febril plantea importantes desafíos para la planificación sanitaria. La superposición temporal de arbovirosis y zoonosis bacterianas puede dificultar la asignación eficiente de recursos y la implementación de intervenciones preventivas específicas. En este sentido, la identificación de patrones diferenciales de transmisión constituye un insumo fundamental para el diseño de estrategias integradas de control vectorial, vigilancia ambiental y fortalecimiento del diagnóstico diferencial en el primer nivel de atención (2,7).

La elevada proporción de casos sin confirmación etiológica observada en el presente estudio evidencia desafíos estructurales en la vigilancia epidemiológica del síndrome febril en contextos tropicales. Este hallazgo sugiere la necesidad de fortalecer la capacidad diagnóstica mediante la implementación de paneles moleculares multiplex, el uso de algoritmos clínico-epidemiológicos más integrales y la mejora en la oportunidad de la toma de muestras, con el fin de reducir la incertidumbre diagnóstica y optimizar la respuesta sanitaria (6).

Entre las limitaciones del estudio debe considerarse el uso de registros secundarios provenientes del sistema de vigilancia epidemiológica, lo que puede implicar subregistro o variabilidad en la confirmación diagnóstica según la disponibilidad de pruebas. Asimismo, la inclusión de pruebas rápidas como criterio diagnóstico, aunque refleja las condiciones reales de atención en contextos de brote, podría introducir sesgos relacionados con diferencias en sensibilidad y especificidad. No obstante, el análisis de un elevado número de registros y la cobertura

regional del sistema constituyen fortalezas que permiten aproximarse de manera representativa al comportamiento epidemiológico del síndrome febril en Tumbes.

Finalmente, en el departamento de Tumbes durante el año 2024, el síndrome febril agudo estuvo principalmente asociado al dengue, que presentó un comportamiento epidémico elevado en el primer semestre y relacionado con la estacionalidad climática y la dinámica vectorial, mientras que el chikungunya mostró una menor magnitud pero una tendencia temporal similar, y la leptospirosis evidenció un patrón estacional diferenciado con mayor ocurrencia en meses posteriores y predominio en adultos y varones, sugiriendo la influencia de factores ocupacionales y ambientales. La asociación significativa entre variables demográficas y etiología, junto con la alta proporción de casos sin confirmación específica, resalta la necesidad de fortalecer la vigilancia sindrómica, mejorar la capacidad diagnóstica e incorporar estrategias integradas que optimicen la respuesta sanitaria frente a enfermedades febriles en contextos tropicales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Kumar, K., Patnaik, R., Kumari, H., & Sharma, N. (2022). Acute febrile illness: A systematic review of infectious aetiologies among patients. *J. Pharm. Negat. Results*, 13, 5079-5093. doi: 10.47750/pnr.2022.13.S08.667
- 2.Xia, H., & Dong, X. (2025). The global, regional, and national burden trends of dengue among adults aged 20–49 from 1990 to 2021. *Scientific Reports*, 15(1), 26761. doi: 10.1038/s41598-025-10824-2
- 3.da Silva, B. C. S., Guimarães, R. J. D. P. S. E., Godoy, B. S., Parente, A. T., de Moraes, B. C., Pimentel, M. A. D. S., ... & de Souza, E. B. (2025). Spatiotemporal Dynamics of Dengue in the State of Pará and the Socio-Environmental Determinants in Eastern Brazilian Amazon. *Infectious Disease Reports*, 17(4), 99. doi: 10.3390/idr17040099
- 4.González, M. C. (2025). Chikungunya in Latin America (2020–2025): Epidemiological Burden, Clinical Impact, and Public Health Priorities. *BioNatura Journal*, 2(4), 24-24. doi: [10.70099/BJ/2025.02.04.16](https://doi.org/10.70099/BJ/2025.02.04.16)
- 5.Costa, F., Hagan, J. E., Calcagno, J., Kane, M., Torgerson, P., Martinez-Silveira, M. S., ... & Ko, A. I. (2015). Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(9), e0003898. doi: 10.1371/journal.pntd.0003898
- 6.Paixão, E. S., Teixeira, M. G., & Rodrigues, L. C. (2018). Zika, chikungunya and dengue: the causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. *BMJ global health*, 3(Suppl 1). doi: 10.1136/bmjgh-2017-000530
- 7.Ryan, S. J., Carlson, C. J., Mordecai, E. A., & Johnson, L. R. (2019). Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. *PLoS neglected tropical diseases*, 13(3), e0007213. doi: 10.1371/journal.pntd.0007213

Artículo de Revisión

Fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Génesis Aracelli Rodríguez Ancachi^{1,a}; Rubí Yelomill Rosas Aguilar^{1,a}; Xiomara Yasmín Saldaña Sagastegui^{1,a}; Roy Faustino Sánchez Suyo^{1,a}

Filiación:

1. Universidad Nacional del Santa, Escuela Profesional de Medicina Humana, Chimbote, Perú
- a. Estudiantes de medicina

Correspondencia: Roy Faustino Sánchez Suyo, rubirosasaguilaraguilar29@gmail.com

ID ORCID de los autores

Rubí Yelomill Rosas Aguilar <http://orcid.org/0009-0001-9380-3210>
Génesis Aracelli Rodríguez Ancachi <http://orcid.org/0000-0002-8408-3856>
Xiomara Yasmín Saldaña Sagastegui <http://orcid.org/0009-0002-3643-9675>
Roy Faustino Sánchez Suyo <http://orcid.org/0009-0006-7392-7132>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios de los autores y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 26-08-2025.

Aceptado: 12-02-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria progresiva caracterizada por limitación persistente y no completamente reversible del flujo aéreo, secundaria a una respuesta inflamatoria crónica frente a partículas nocivas, principalmente el humo del tabaco. Su fisiopatología incluye inflamación crónica, remodelado bronquial, aumento de la resistencia de la vía aérea, destrucción del parénquima pulmonar con pérdida de elasticidad (enfisema) y atrapamiento aéreo. Estas alteraciones condicionan deterioro del intercambio gaseoso. Asimismo, la EPOC se asocia a manifestaciones sistémicas como disfunción diafragmática e hipertensión pulmonar secundaria. La comprensión integral de estos mecanismos permite optimizar el manejo clínico y las estrategias preventivas, especialmente en contextos con acceso limitado a servicios de salud, como el norte del Perú.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Obstrucción de las Vías Aéreas; Enfisema Pulmonar; Intercambio Gaseoso; Remodelación de las Vías Aéreas. (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive respiratory condition characterized by persistent and not fully reversible airflow limitation, resulting from a chronic inflammatory response to harmful particles, primarily tobacco smoke. Its pathophysiology involves chronic inflammation, airway remodeling, increased airway resistance, parenchymal destruction with loss of elastic recoil (emphysema), and air trapping, leading to impaired gas exchange. Additionally, COPD is associated with systemic manifestations, including diaphragmatic dysfunction and secondary pulmonary hypertension. A comprehensive understanding of these mechanisms is essential to optimize clinical management and preventive strategies, particularly in regions with limited access to healthcare services, such as northern Peru.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Airway Obstruction; Inflammation; Pulmonary Emphysema; Gas Exchange; Airway Remodeling. (**Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología respiratoria caracterizada por una obstrucción persistente y progresiva del flujo aéreo, que no es completamente reversible. Esta obstrucción se asocia principalmente con una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones frente a partículas o gases nocivos, como los derivados del tabaco, contaminantes ambientales y exposición ocupacional prolongada. La EPOC constituye actualmente una de las principales causas de morbilidad en el mundo, ubicándose como la tercera causa de muerte global, según reportes de la Organización Mundial de la Salud (1). Esta enfermedad afecta no solo al sistema respiratorio, sino también al sistema cardiovascular, al equilibrio ácido-base y al estado nutricional general del paciente, lo que incrementa la carga socioeconómica y sanitaria, especialmente en países con acceso limitado a diagnóstico precoz y tratamiento adecuado (2).

El estudio de la fisiopatología de la EPOC es crucial para comprender los mecanismos que subyacen a su progresión clínica. Dentro de estos mecanismos se encuentran la inflamación crónica de las vías respiratorias, el remodelamiento bronquial, el aumento de la resistencia de las vías aéreas, la pérdida de la elasticidad pulmonar, el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación dinámica (2,3). Estos cambios estructurales y funcionales alteran significativamente la mecánica ventilatoria,

el intercambio gaseoso alveolo-capilar y la función muscular respiratoria, especialmente del diafragma. Asimismo, la hipoxemia e hipercapnia crónicas inducen una respuesta adaptativa en otros sistemas, como el cardiovascular, promoviendo el desarrollo de hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha, lo que agrava el pronóstico clínico del paciente. Además, la inflamación sistémica persistente favorece la aparición de comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo (4).

La comprensión detallada de la fisiopatología de la EPOC permite interpretar adecuadamente los síntomas clínicos, también optimizar el tratamiento, predecir exacerbaciones y establecer estrategias preventivas más eficaces. En este contexto, resulta indispensable profundizar en el estudio de los procesos fisiológicos normales de la respiración y compararlos con las alteraciones inducidas por esta enfermedad, con el fin de integrar el conocimiento científico básico a la práctica clínica⁵. Este trabajo pretende aportar a la formación académica y profesional de los estudiantes de medicina, promoviendo una visión crítica, integrada y actualizada sobre uno de los principales desafíos en la salud respiratoria contemporánea (5-9).

MARCO TEORICO

Fisiología respiratoria normal
Mecanismo de la ventilación

Es el proceso mecánico que permite el intercambio de gases entre el ambiente y los alvéolos pulmonares. Este fenómeno es posible gracias a la interacción coordinada entre los músculos respiratorios, las propiedades elásticas del sistema respiratorio (pulmones y caja torácica), la resistencia de las vías aéreas, y los mecanismos de control neural.

Durante la inspiración, la contracción del diafragma y de los músculos intercostales externos expande la cavidad torácica, generando una presión intrapleurar más negativa. Esta diferencia de presión incrementa la presión transpulmonar (la diferencia entre la presión alveolar y la pleural), lo cual favorece la entrada de aire hacia los alvéolos. Una vez que la presión alveolar se iguala a la atmosférica, el flujo se detiene. La espiración en reposo es pasiva y ocurre por el retroceso elástico del parénquima pulmonar (10).

La compliance pulmonar, o distensibilidad, es la capacidad del pulmón para expandirse por cada unidad de presión aplicada. Se calcula como la relación entre el volumen corriente y la diferencia entre la presión meseta y la PEEP (presión positiva al final de la espiración). En condiciones clínicas, nuevas estrategias de monitoreo continuo de la compliance han demostrado ser útiles para ajustar la ventilación mecánica, especialmente en pacientes con EPOC, evitando pausas inspiratorias prolongadas (11).

Otro componente importante del mecanismo ventilatorio es la resistencia de las vías aéreas, determinada en gran parte por el calibre bronquial. Según la ley de Poiseuille, esta resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio de las vías, lo que implica que reducciones mínimas en el diámetro bronquial pueden aumentar significativamente el trabajo respiratorio. Esto cobra relevancia en enfermedades obstructivas como el asma o la EPOC (10). Además, durante la espiración forzada puede ocurrir compresión dinámica de las vías, fenómeno en el que la presión intrapleurar supera la alveolar y colapsa parcial o totalmente las vías aéreas pequeñas, dificultando la salida de aire.

La frecuencia respiratoria y el volumen corriente determinan la ventilación-minuto. En ventilación espontánea o mecánica, una proporción del aire se distribuye en el espacio muerto anatómico (~150 mL), pero el resto llega a los alvéolos donde se realiza el intercambio gaseoso. Un concepto clave es el de tiempo constante (τ), que resulta del producto entre la resistencia y la compliance. Este determina el tiempo que necesita una unidad alveolar para llenarse o vaciarse al 63%. Si hay

aumento en la resistencia o la compliance (como en EPOC o enfisema), el tiempo necesario para ventilar adecuadamente se alarga, lo que puede generar atrapamiento aéreo (12).

En el contexto de la ventilación mecánica, ha cobrado importancia la medición de la potencia mecánica, que integra el efecto combinado de presión, volumen, flujo, frecuencia y resistencia. Esta métrica permite ajustar los parámetros del ventilador para minimizar el riesgo de lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI), especialmente en pacientes críticos (13).

El sistema nervioso central regula la ventilación mediante centros en el bulbo raquídeo y la protuberancia, que responden a señales químicas (niveles de CO_2 , O_2 y pH) detectadas por quimiorreceptores centrales y periféricos. También intervienen mecanorreceptores pulmonares, como los que generan el reflejo de Hering-Breuer, que evita la sobredistensión pulmonar durante la inspiración profunda.

En conjunto, estos mecanismos aseguran una ventilación eficaz, adaptativa y segura en condiciones fisiológicas. La alteración de alguno de estos elementos puede llevar a hipoventilación, atrapamiento de aire o aumento del trabajo respiratorio, como se observa en distintas patologías respiratorias.

Intercambio gaseoso alveolo-capilar

El intercambio gaseoso entre el alvéolo y la sangre capilar pulmonar es un proceso esencial y altamente eficiente, fundamentado en la difusión pasiva a través de una membrana extremadamente delgada y una gran superficie de contacto. Según el modelo clásico de Fick, la cantidad de gas que difunde depende del área superficial, la diferencia de presión parcial, la solubilidad del gas y el espesor de la membrana alveolocapilar (13).

La membrana alveolocapilar consta de células epiteliales tipo I, láminas basales, espacio intersticial mínimo y células endoteliales. Su grosor es sumamente delgado ($\approx 0,3\text{--}2\ \mu\text{m}$) y su superficie total ronda los $70\text{--}100\ \text{m}^2$, condiciones que facilitan la rápida difusión de O_2 y CO_2 (14). En reposo, el tiempo que tarda una hemación en equilibrarse con el O_2 alveolar es unos 0,25 s, aunque el tiempo de tránsito capilar es de 0,75 s, lo que brinda un margen de reserva (15).

El gas oxígeno, con menor solubilidad, necesita atravesar la barrera y luego unirse a la hemoglobina. En cambio, el dióxido de carbono, más soluble, atraviesa la misma barrera con facilidad, equilibrándose más rápido. No obstante, los procesos químicos internos (formación de bicarbonato) ralentizan ligeramente esta difusión,

aunque sigue siendo más eficiente que la del O₂ (15). El equilibrio entre ventilación y perfusión garantiza que el aire que llega a los alvéolos tenga una presión parcial de O₂ más alta (~100 mmHg) que la sangre venosa (~40 mmHg), permitiendo un flujo de O₂ hacia la sangre, mientras que el CO₂ se mueve en sentido inverso (~46 a ~40 mmHg) (16).

Finalmente, se reconoce que durante el ejercicio intenso o en altitudes elevadas, la velocidad de flujo sanguíneo puede superar el tiempo de difusión, limitando el intercambio efectivo. Además, las alteraciones en el grosor o área de la membrana (como ocurre en fibrosis o edema) pueden reducir significativamente la capacidad de difusión (17).

Regulación de la respiración

La respiración es regulada de manera automática por centros neuronales ubicados en el tronco encefálico y ajustada por señales químicas y mecánicas que garantizan la estabilidad de los niveles de O₂, CO₂ y pH en la sangre. Los principales centros respiratorios incluyen el grupo respiratorio dorsal (DRG) y ventral (VRG) en la médula, así como el grupo respiratorio pontino (PRG), compuesto por los centros neumotáxico y apneústico, que modulan la transición entre inspiración y espiración y contribuyen al ritmo de la ventilación normal (18).

Los quimiorreceptores centrales, localizados en la superficie ventrolateral de la médula, son sensibles a cambios en el pH del líquido ceforraquídeo, directamente influenciados por la concentración de CO₂ en sangre. Incrementos en PaCO₂ y disminuciones de pH estimulan estos receptores y provocan un aumento en la frecuencia y profundidad respiratoria. Los quimiorreceptores periféricos, ubicados en los cuerpos carotídeo y aórtico, también reaccionan a variaciones en PO₂, PaCO₂ y pH, aunque su principal papel es detectar hipoxemia grave (19).

Se ha identificado una región neural clave: el núcleo retrotrapezoide (RTN), que contiene neuronas sensibles a CO₂/pH, además de astroglia y células vasculares que contribuyen a la respuesta hipercápnica. El RTN envía señales excitatorias al DRG y VRG, ajustando la ventilación de manera fina. Estudios recientes destacan que la regulación de CO₂ no depende únicamente de neuronas, sino también de células gliales y otras estructuras vasculares (20).

Además de los estímulos químicos, la respiración es modulada mediante receptores mecánicos, como el reflejo de Hering-Breuer, que detecta la sobredistensión pulmonar y envía señales inhibitorias al centro inspiratorio para proteger la integridad pulmonar (10). Este mecanismo asegura una transición adecuada entre los ciclos respiratorios.

Finalmente, aunque la respiración suele ser automática, también posee componente voluntario, dependiente de rutas cortico-límbicas. Estudios en humanos mediante fMRI han demostrado que regiones corticales interactúan con los centros respiratorios cerebrales, lo que permite el control consciente de la respiración y su modulación en respuesta a emociones o tareas cognitivas (21).

En conjunto, los mecanismos de regulación respiratoria combinan un centro rítmico en tronco, la quimiosensibilidad química central y periférica, feedback mecánico, y el control suprapontino, permitiendo una ventilación adaptativa y segura ante cambios metabólicos, emocionales o ambientales.

Fisiopatología de la EPOC Obstrucción crónica al flujo aéreo

Mecanismo de la inflamación y remodelación bronquial

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se observa una respuesta inflamatoria anómala, persistente y predominantemente localizada en las vías respiratorias periféricas y el parénquima pulmonar, que puede mantenerse incluso tras el cese del hábito tabáquico²². Esta inflamación crónica implica tanto mecanismos de inmunidad innata como adaptativa, y se caracteriza por una infiltración aumentada de diversas células inflamatorias, incluyendo macrófagos, neutrófilos, células NK y linfocitos T (22).

Los macrófagos alveolares activados y las células epiteliales desempeñan un papel clave en la perpetuación de este proceso, al liberar mediadores proinflamatorios y quimiotácticos, como quimiocinas de la familia CXC, leucotrieno B₄ (LTB₄) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que atraen más células inmunes al sitio inflamado (22). En este contexto, los linfocitos T CD8⁺ superan en número a los CD4⁺, y participan activamente en la destrucción alveolar mediante la liberación de perforinas y granzima B, generando citólisis y apoptosis de las células epiteliales (22).

Además, los macrófagos alveolares, cuya capacidad fagocítica se encuentra disminuida en la EPOC, contribuyen a la lesión tisular a través de la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMPs) y catépsinas, enzimas responsables de la degradación de componentes estructurales del tejido pulmonar. Se ha documentado, asimismo, un desequilibrio en la polarización de estos macrófagos, con predominio del fenotipo M1, de naturaleza proinflamatoria (22).

Mientras tanto, se activan células epiteliales alveolares y de las vías respiratorias que pueden liberar mediadores inflamatorios junto a células endoteliales (23). Una falta de IgA local indirectamente se traduce a translocación bacteriana y la inflamación de las vías respiratorias pequeñas, este último proceso da pase a una

remodelación de las vías respiratorias y finalmente una restricción del flujo de aire que se mencionará más adelante (24).

Las células epiteliales son excitadas por el humo irritante y producen citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF y IL-8. Como dato aparte las células epiteliales de las vías respiratorias pequeñas podrán producir TGF- β , que induce fibrosis local (25). Las células alveolares como medida de protección frente a este perjuicio pueden producir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (26). Las vías respiratorias gracias a sus células epiteliales producen moco y secretar antioxidantes, antiproteasas y defensinas o catelicidinas (27).

También se puede observar en muchos pacientes, la aparición de hiperplasia mucosa como respuesta a la irritación constante de las vías respiratorias. Entran en juego los receptores del factor de crecimiento epitelial (EGFR) siendo activados por la elastasa secretada por neutrófilos que induce una inflamación neutrofílica por TGF- α . Añadimos que el estrés oxidativo mismo es capaz de activar los EGFR (28).

Los neutrófilos también están notablemente aumentados en el esputo de los pacientes con EPOC y actúan liberando elastasa neutrofílica y otras MMPs, que degradan la elastina y otros elementos del tejido conectivo. Este proceso favorece no solo la destrucción estructural, sino también el aumento en la producción de moco. Adicionalmente, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) (29,30) contribuye al daño pulmonar mediante mecanismos citotóxicos adicionales.

En paralelo al proceso inflamatorio, se produce una remodelación bronquial significativa, especialmente en las vías aéreas pequeñas. Esta remodelación se manifiesta a través de la hiperplasia de células caliciformes y de glándulas submucosas (31), metaplasia escamosa del epitelio y engrosamiento de la pared bronquial, lo cual reduce el calibre de la luz bronquial y compromete la ventilación (31).

Un mecanismo celular central en este proceso es la transición epitelio-mesenquimatosa (EMT), mediante la cual las células epiteliales basales o progenitoras reprograman su fenotipo para adoptar características mesenquimatosas (31). Esta transición se evidencia por la fragmentación de la membrana basal reticular y la expresión simultánea de marcadores epiteliales y mesenquimales en las células afectadas, lo que confirma la activación del proceso. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es uno de los principales inductores de la EMT, actuando a través de diversas vías de señalización y factores de transcripción (31).

Como resultado de la EMT, se genera una proliferación de miofibroblastos y un aumento en

la producción de proteínas de matriz extracelular (ECM)²⁵, como colágeno y fibronectina. Estos cambios estructurales contribuyen al engrosamiento progresivo de la pared bronquial e incluso a la obliteración de las vías respiratorias, desempeñando un papel crucial en la obstrucción persistente del flujo aéreo característica de la EPOC (31).

Aumento de la resistencia de las vías respiratorias

El aumento de la resistencia al flujo aéreo en la EPOC se debe principalmente al engrosamiento y estrechamiento de las vías respiratorias, especialmente en los bronquios de pequeño calibre, debido a la inflamación y el edema. Estos cambios estructurales reducen el diámetro luminal y dificultan el paso del aire, incrementando la resistencia al flujo espiratorio (31). Además, en el contexto de la bronquitis crónica, la hipersecreción de moco por parte de las células caliciformes agrava este fenómeno (30). La acumulación excesiva de moco no solo contribuye al estrechamiento adicional de la luz bronquial, sino que también aumenta la viscosidad de las secreciones, lo cual dificulta aún más la ventilación pulmonar y favorece la obstrucción persistente del flujo aéreo (30). Una posible causa de esta hipersecreción de moco puede ser por una hiperplasia de células mucosas con una destrucción de las vías respiratorias pequeñas y pérdida de uniones parenquimatosas que aumentan el flujo de respiración (33).

El deterioro pulmonar por EPOC se puede medir con la espirometría para un análisis clínico, donde se verá una declinación progresiva de FEV1, en su relación con FVC y la limitación del flujo aéreo, debido a un mal intercambio gaseoso y aumento de la resistencia pulmonar (34). La mayoría de la resistencia al flujo aéreo en individuos sanos ocurre en las vías respiratorias proximales, y la conducción del aire en la vía aérea pequeña representa menos de 10 % de la resistencia de las vías respiratorias (35).

El estrechamiento de las vías respiratorias también se relaciona con la reactancia respiratoria. Este refleja las propiedades elásticas e inerciales del sistema respiratorio (36). En caso de haber un flujo limitado, las variaciones rítmicas no pueden pasar por los segmentos limitadores de flujo y llegar a los alvéolos, provocando una drástica reducción de la distensibilidad respiratoria y una disminución de la reactancia respiratoria (37).

Hiperinsuflación pulmonar Pérdida de la elasticidad pulmonar

El enfisema, una manifestación típica de la EPOC, se caracteriza por la destrucción progresiva de las paredes alveolares, lo que resulta en una expansión anormal de los espacios aéreos distales. Esta alteración estructural conlleva una pérdida del

retroceso elástico del tejido pulmonar²⁴, lo que compromete la eficacia del proceso espiratorio. Como consecuencia, el aire no se elimina completamente durante la exhalación, lo que favorece su atrapamiento y produce una hiperinsuflación pulmonar (30).

La alteración de la matriz extracelular (MEC) es clave en la progresión de la EPOC, contribuyendo a la remodelación de las vías aéreas y el parénquima pulmonar. En la EPOC grave, el daño tisular es más profundo, mientras en la EPOC leve a moderada, el daño es más leve (38). A pesar de la falta de datos en la EPOC temprana, algunos fumadores sanos muestran enfisema leve detectable (39). Otros estudios demostraron cambios en proteínas de la MEC, como elastina, colágeno y proteoglicanos, con diferencias dependiendo de la gravedad de la EPOC y la ubicación en las vías respiratorias o tejido pulmonar. La remodelación de la MEC se observa incluso en etapas leves, progresando en etapas más graves (40).

La limitación del flujo de aire resulta de una pequeña remodelación en las vías respiratorias, lo que da lugar a daño en las vías respiratorias pequeñas y enfisema (41). Este daño interrumpe la distribución de la presión transpulmonar, provocando una hiperinsuflación pulmonar y pérdida de elasticidad. La elastina, siendo un componente esencial de las fibras elásticas, es particularmente vulnerable a la degradación durante este proceso de remodelación (42). Un mecanismo ampliamente aceptado para el desarrollo del enfisema es el desequilibrio entre la actividad de las proteasas y las antiproteasas (43), como la elastasa y la deficiencia de α 1-antitripsina, que son claves en la destrucción de la elastina y la progresión del enfisema.

Además de la destrucción de las fibras elásticas, la remodelación del colágeno en la pared alveolar es también un factor importante que contribuye a los cambios estructurales y biomecánicos en el enfisema (42). Las MMPs, enzimas que degradan la MEC, son liberadas principalmente por células inflamatorias como macrófagos, neutrófilos y células T, y están involucradas en la descomposición de la MEC (42). En la EPOC, la degradación del colágeno se encuentra aumentada (44), sin embargo, no todos los compartimentos pulmonares son igualmente afectados por la deposición anormal de colágeno porque se ha observado una alta expresión de elastina y colágeno en la pared alveolar en el enfisema (45).

Hiperinsuflación dinámica y atrapamiento aéreo

Una de las alteraciones fisiopatológicas más tempranas en la EPOC es el atrapamiento aéreo, el cual se manifiesta como un aumento del volumen residual pulmonar debido al estrechamiento fijo y progresivo de las vías respiratorias pequeñas. Este fenómeno impide la adecuada expulsión del aire durante la espiración, lo que favorece su retención

dentro de los pulmones (25). En este contexto, la hiperinsuflación dinámica se presenta como una consecuencia de la respiración acelerada que desarrollan los pacientes con limitación del flujo aéreo (30). La rapidez del ciclo respiratorio impide una exhalación completa antes del inicio de la siguiente inspiración, acumulando aire de forma progresiva y agravando la hiperinsuflación (30).

Esta condición tiene importantes implicancias mecánicas, ya que genera una posición funcional desfavorable del diafragma, reduciendo su eficacia contráctil y contribuyendo a la aparición de disnea (30). Estudios de imagen por tomografía computarizada (TC) han demostrado que las alteraciones en las vías aéreas preceden a la destrucción del parénquima pulmonar, y que las regiones con enfisema tienden a coincidir con zonas donde previamente se había identificado atrapamiento aéreo (31).

Alteración del intercambio gaseoso

En la EPOC, uno de los principales mecanismos fisiopatológicos es la destrucción progresiva de las paredes y tabiques alveolares, característico del fenotipo enfisematoso. Este daño estructural conlleva una disminución significativa de la superficie disponible para el intercambio gaseoso, lo que compromete la oxigenación y la eliminación de dióxido de carbono. A medida que los alvéolos pierden su integridad, se produce una expansión anormal de los espacios aéreos y una pérdida del retroceso elástico pulmonar, dificultando la exhalación completa. Esta alteración mecánica favorece el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación pulmonar, condiciones que agravan la disnea y alteran la dinámica ventilatoria (22).

La destrucción del tejido alveolar está impulsada por un desequilibrio entre enzimas proteolíticas y sus inhibidores, en particular por la acción de metaloproteinasas (MMPs) y elastasa de neutrófilos, que degradan elementos clave del tejido conectivo como la elastina³⁰. Estas enzimas son secretadas principalmente por macrófagos y neutrófilos activados en el entorno inflamatorio crónico característico de la EPOC (22). A este proceso se suma el efecto del estrés oxidativo, promovido principalmente por el humo del cigarrillo, que no solo potencia la actividad de las proteasas, sino que también compromete la función de las células epiteliales alveolares al interferir en la producción y secreción del surfactante pulmonar, favoreciendo el colapso de los alvéolos y aumentando la resistencia en las vías respiratorias (30).

Como consecuencia de esta serie de alteraciones, se genera un marcado desequilibrio en la relación ventilación/perfusión (V/Q). Por un lado, la destrucción de los alvéolos y la pérdida de capilares pulmonares provocan zonas bien ventiladas pero pobremente perfundidas, incrementando el

espacio muerto fisiológico (30). Por otro lado, la obstrucción de las vías aéreas pequeñas, exacerbada por el exceso de moco y el estrechamiento inflamatorio en la bronquitis crónica, da lugar a áreas con buena perfusión, pero escasa ventilación, produciendo un shunt intrapulmonar funcional (30,31). Esta combinación de alteraciones compromete la eficiencia del intercambio gaseoso.

Finalmente, estas alteraciones fisiopatológicas conducen al desarrollo de hipoxemia e hipercapnia. La hipoxemia se manifiesta como una disminución de la presión parcial de oxígeno arterial, resultado directo de la reducción de la superficie alveolar funcional y de la mala distribución del aire y la sangre en los pulmones. En fases más avanzadas de la enfermedad, la incapacidad para eliminar adecuadamente el dióxido de carbono provoca su acumulación en sangre, generando hipercapnia (32). Esta condición conlleva un aumento de la concentración de iones hidrógeno (H^+), lo que desencadena una acidosis respiratoria conocida como acidosis hipercápnica (32). Este trastorno ácido-base es clínicamente relevante, ya que se asocia a un peor pronóstico y puede coexistir con hipoxemia severa, dando lugar a alteraciones mixtas del equilibrio ácido-base en pacientes con EPOC avanzada (32).

Consecuencias fisiológicas sistémicas Cambios en la mecánica respiratoria

Una característica central de la EPOC es la obstrucción crónica del flujo aéreo, la cual no es completamente reversible y dificulta la salida del aire de los pulmones. Esta obstrucción es el resultado de múltiples procesos patológicos que afectan tanto las vías respiratorias como el parénquima pulmonar, y se manifiesta de manera progresiva conforme avanza la enfermedad.

Uno de los cambios más significativos que contribuyen a esta obstrucción es el engrosamiento de la pared y el estrechamiento de la luz de las vías respiratorias pequeñas, aquellas con un diámetro interno inferior a 2 mm (31). Este fenómeno ocurre como parte de un proceso de remodelación que afecta a todo el árbol bronquial, incluso en fumadores sin EPOC (31). En etapas iniciales de la enfermedad, se ha estimado que hasta un 40% de estas vías respiratorias pequeñas pueden haber desaparecido por completo, reduciendo considerablemente el área disponible para el paso del aire (25).

A esta alteración estructural se suma la pérdida del retroceso elástico pulmonar, consecuencia directa de la destrucción de las paredes alveolares en el contexto del enfisema, uno de los principales fenotipos de la EPOC (30). La pérdida de elasticidad compromete la capacidad de los pulmones para exhalar eficazmente, favoreciendo una exhalación incompleta (22).

Como resultado de la disminución del retroceso elástico y del estrechamiento de las vías, se produce un atrapamiento progresivo del aire, lo que lleva a la hiperinsuflación pulmonar (24). Esta hiperinsuflación dinámica aumenta el volumen residual después de cada espiración, limitando la capacidad de ingreso de aire fresco en la inspiración siguiente y agravando la dificultad respiratoria (30,31).

El efecto de esta hiperinsuflación se extiende también al diafragma, principal músculo respiratorio, que se ve desplazado a una posición de desventaja mecánica (30). Esto compromete su función contráctil y contribuye a su disfunción, la cual también se ha relacionado con fenómenos de remodelación muscular y alteraciones mitocondriales (30). En este contexto, el aumento de la fragmentación mitocondrial en las células del diafragma ha sido implicado como un mecanismo adicional que reduce su eficiencia funcional (30).

Otro factor que contribuye a la obstrucción del flujo aéreo es la hipersecreción de moco, especialmente marcada en la bronquitis crónica. Las células caliciformes aumentan su actividad secretora, lo que incrementa la cantidad y viscosidad del moco en las vías respiratorias. Esto reduce aún más el calibre de las vías y favorece tanto la dificultad respiratoria como la aparición de infecciones pulmonares recurrentes.

De forma paralela, el proceso de remodelación de la vía aérea también juega un papel fundamental en la fisiopatología de la EPOC. Este incluye cambios en el epitelio, como la hiperplasia de células caliciformes y la metaplasia escamosa, así como el engrosamiento de las capas estructurales de la pared bronquial (30). Estos cambios están estrechamente relacionados con la activación de la transición epitelio-mesenquimal (EMT), un proceso mediante el cual las células epiteliales adquieren características mesenquimales, favoreciendo la acumulación de miofibroblastos y la producción de matriz extracelular, lo que contribuye al estrechamiento luminal (22,30).

A pesar de este engrosamiento estructural, se ha documentado una hipocelularidad en la pared de las vías respiratorias en pacientes con EPOC, con una reducción del 50% en el número total de células en las vías grandes y del 30% en las pequeñas, en comparación con individuos no fumadores (31). Esta disminución celular puede comprometer los mecanismos de reparación tisular y defensa local (31).

De igual manera, se observa una disfunción epitelial ciliar, caracterizada por un acortamiento y deterioro de los cilios, lo que afecta negativamente el sistema de eliminación mucociliar (29). La acumulación de secreciones espesas, junto con la reducción de la limpieza bronquial, agrava el riesgo de obstrucción y de infecciones respiratorias persistentes.

Adaptaciones del sistema cardiovascular

Además de las alteraciones estructurales y funcionales que afectan directamente al parénquima pulmonar y las vías respiratorias, en la progresión de la EPOC puede desarrollarse hipertensión arterial pulmonar (HAP), una complicación frecuente que agrava el pronóstico de los pacientes (22). La presencia de HAP en personas con EPOC se asocia con una menor supervivencia en comparación con aquellos que presentan un grado similar de obstrucción respiratoria pero sin esta complicación cardiovascular (24).

La HAP en el contexto de la EPOC se relaciona con un importante proceso de remodelado vascular, caracterizado por la acumulación de fibras de colágeno en la pared de los vasos pulmonares, lo que produce un estrechamiento progresivo del lumen vascular (30). Este fenómeno aumenta la resistencia vascular pulmonar y genera una sobrecarga crónica del ventrículo derecho, con el riesgo asociado de desarrollar insuficiencia cardíaca derecha (30).

Este remodelado vascular se ve potenciado por la inflamación pulmonar persistente y la liberación de mediadores vasoactivos, como el tromboxano A_2 , que inducen vasoconstricción y aumentan la presión en la circulación pulmonar (22,30). Asimismo, en estadios avanzados de la enfermedad, la acidosis hipercápnica secundaria a la retención de dióxido de carbono puede desempeñar un papel adicional en la fisiopatología de la HAP (22). En estos pacientes se ha observado una disminución del flujo sanguíneo renal, activación del sistema renina-angiotensina y elevación de hormonas como la hormona antidiurética, el péptido natriurético auricular y la endotelina-1 (22,32). Estas alteraciones hormonales podrían contribuir al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión pulmonar, incluso en ausencia de disfunción cardíaca directa (32).

Alteraciones en el equilibrio ácido-base

Uno de los trastornos más característicos es la hipercapnia estable, que se produce por la retención progresiva de dióxido de carbono (CO_2) debido a un intercambio gaseoso ineficiente (22).

Esta acumulación de CO_2 en sangre lleva a la formación de ácido carbónico, el cual se disocia liberando iones de hidrógeno (H^+), provocando una acidosis respiratoria conocida como acidosis hipercápnica (22).

Ante esta alteración del pH, el organismo activa mecanismos compensatorios para limitar el desequilibrio. En un inicio, cuando la hipercapnia es aguda, los sistemas tampones no bicarbonato como la hemoglobina amortiguan los H^+ liberados (22). En la acidosis respiratoria crónica, los riñones asumen un rol principal al aumentar la reabsorción de bicarbonato y la excreción de H^+ , mediante mecanismos como el transporte Na^+/H^+ , la producción de amonio y el uso de fosfatos urinarios (22). Este proceso de adaptación renal tarda entre 3 a 5 días y mitiga en parte la acidosis. La acidosis persistente tiene consecuencias sistémicas importantes. Se asocia con disfunción cardiovascular, como arritmias, hipotensión y depresión miocárdica, así como con fatiga muscular, debilidad respiratoria y caquexia (22). En pacientes hipercápnicos se han descrito alteraciones hormonales como la activación del sistema renina-angiotensina y el aumento de hormona antidiurética y endotelina-1, lo que podría favorecer la retención de líquidos y el desarrollo de hipertensión pulmonar (22).

A esto se suman los trastornos ácido-base mixtos, que surgen por la coexistencia de otras patologías o efectos de medicamentos (22). Por ejemplo, la acidosis metabólica puede acompañar a la hipercapnia en casos de sepsis o insuficiencia renal; mientras que la alcalosis metabólica aparece en pacientes tratados con diuréticos o esteroides. En algunos casos, pueden coexistir varias alteraciones simultáneamente, lo cual complica el diagnóstico. Dado que el método clásico de Henderson-Hasselbalch puede no ser suficiente, se utilizan herramientas adicionales como el exceso de base estándar, la brecha aniónica corregida o el enfoque de Stewart (22). La sospecha clínica surge cuando el pH es aparentemente normal pero hay variaciones discordantes entre bicarbonato y pCO_2 .

CONCLUSIONES

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología compleja que involucra múltiples alteraciones en la fisiología respiratoria, afectando no solo el aparato pulmonar, sino también generando consecuencias sistémicas que comprometen la calidad de vida del paciente. A través de esta investigación, se ha podido identificar y describir los mecanismos fisiopatológicos más relevantes de la EPOC, como la obstrucción crónica al flujo aéreo, la hiperinsuflación pulmonar, el desequilibrio en el intercambio gaseoso y la disfunción diafragmática.

Estos procesos explican el deterioro funcional progresivo, la aparición de síntomas como disnea y fatiga crónica, y el aumento en la frecuencia de exacerbaciones.

Asimismo, se ha evidenciado que el conocimiento profundo de la fisiopatología de esta enfermedad es clave para establecer estrategias de intervención clínica más eficaces, desde el diagnóstico temprano hasta el tratamiento integral. Esta comprensión permite al profesional de salud tomar decisiones fundamentadas y personalizadas, lo cual cobra mayor relevancia en contextos donde el acceso a

tecnologías diagnósticas es limitado. En ese sentido, esta investigación no solo aporta al desarrollo académico, sino que también ofrece herramientas conceptuales valiosas para mejorar

la atención médica en poblaciones vulnerables, especialmente en regiones con alta carga de enfermedad respiratoria como la costa norte del Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
2. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2023;388(8):728–44. doi:10.1056/NEJMra2213764
3. Guerin C, Al-Rawashdeh B, Richard JCM. Continuous monitoring of respiratory system compliance during pressure-controlled ventilation in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(3):311–9. PMID: 39754074.
4. Tonelli R, Busani S, Clini E. Mechanical power and ventilator-induced lung injury: current insights and applications. *Intensive Care Med Exp*. 2023;11(1):44. PMID: 39241350.
5. Pelosi P, Ball L, Gattinoni L. Time constant and alveolar ventilation: understanding regional differences in lung mechanics. *Curr Opin Crit Care*. 2024;30(2):119–26.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2024 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org>
7. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23.
8. West JB. Fisiología respiratoria: fundamentos. 10ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2022.
9. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC) 2021. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):1–11
10. Sahin G, Morales-Quinteros L, Pelosi P. Mechanical aspects of spontaneous and mechanical ventilation. *Crit Care Clin*. 2024;40(1):23–38. PMID: 38241900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM C11019631>
11. Chen Y, Yuan Y, Chang Q, Zhang H, Li F, Chen Z. Continuous estimation of respiratory system compliance and airway resistance during pressure-controlled ventilation without end-inspiration occlusion. *BMC Pulm Med*. el 20 de mayo de 2024;24(1):249. doi:10.1186/s12890-024-03061-2
12. Grune J, Tabuchi A, Kuebler WM. Alveolar dynamics during mechanical ventilation in the healthy and injured lung. *ICMx*. julio de 2019;7(S1):34. doi:10.1186/s40635-019-0226-5
13. Bates JH, Kaczka DW, Kollisch-Singule M, Nieman GF, Gaver III DP. Mechanical power and ventilator-induced lung injury: what does physics have to say? *American journal of respiratory and critical care medicine* [Internet]. Oxford University Press; 2024 [citado el 21 de marzo de 2026]. p. 787–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajrccm/article-abstract/209/7/787/8427024>
14. StatPearls. Physiology, Pulmonary Ventilation and Perfusion. Kyle A Powers, Amit S Dhamoon. 2023 Jan 23.
15. Open Textbook of Exercise Physiology. Chapter 7: Gas Exchange Between the Environment and Blood. 2023.
16. European Respiratory Society. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. 2022.
17. Fan T. Gas Exchange in Alveoli: How Oxygen and Carbon Dioxide Are Exchanged. *Int J Respir Med*. 2024;9(3):207.
18. Ciumas C, Rheims S, Ryvlin P. fMRI studies evaluating central respiratory control in humans. *Front Neural Circuits*. 2022;16:982963.
19. Moreira TS, Mulkey DK, Takakura AC. Update on vascular control of central chemoreceptors. *Exp Physiol*. 2023;108(12):1590–1598.
20. Frontiers | The integrated brain network that controls respiration. Wang et al. *eLife*. 2022;11:e83654.
21. Goheen J, Anderson JA, Zhang J, Northoff G. From Lung to Brain: Respiration Modulates Neural and Mental Activity. *Neurosci Bull*. 2023;39(10):1577–1590. PMID: 37285017.
22. Alfahad AJ, Alzaydi MM, Aldossary AM, Alshehri AA, Almughem FA, Zaidan NM, Tawfik EA. Current views in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and management. *Saudi Pharm J*. 2021;29(11):1361–73.
23. Barnes PJ. Mecanismos inflamatorios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *J Alergia Clin Immunol*. (2016) 138:16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
24. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, Cates JM, Wu P, Nian H, et al. La deficiencia secretora de IgA en las vías respiratorias pequeñas individuales se asocia con inflamación y remodelación persistentes. *Am J Respir Crit Care Med*. (2017) 195:1010–21. doi: 10.1164/rccm.201604-0759OC
25. Gao W, Li L, Wang Y, Zhang S, Adcock IM, Barnes PJ, Huang M, Yao X. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology*. 2015;20(5):722–729. doi:10.1111/resp.12542.
26. Kanazawa H, Tochino Y, Asai K, Hirata K. Simultaneous assessment of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid from patients with COPD.

- Chest. 2014;146(5):1159-1165. doi:10.1378/chest.14-0373.
27. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.011.
28. Burgel P-R. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax.* 2004;59(11):992-996. doi:10.1136/thx.2003.018879.
29. Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 17):S2129-S2140.
30. Rodrigues SdO, Cunha CMCd, Soares GMV, Silva PL, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals.* 2021;14(10):979.
31. Walters EH, Shukla SD, Mahmood MQ, Ward C. Fully integrating pathophysiological insights in COPD: an updated working disease model to broaden therapeutic vision. *Eur Respir Rev.* 2021
32. Bruno CM, Valenti M. Acid-Base Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pathophysiological Review. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:915150.

Artículo de Revisión

Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación del ciclo menstrual de mujeres en etapa perimenopáusica

Physiology of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in the regulation of the menstrual cycle in perimenopausal women

Brisayda Torrealva Lázaro^{1,a}, Ariana Silva Carranza^{1,a}, Nayely Soto Aguilar^{1,a}, Jheremy Teodoro Maza^{1,a} ; Oscar Lenin López Amaya^{1,b}

Filiación:

1. Escuela profesional de Medicina Humana, Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú.

a. Estudiante de medicina

b. Profesor.

Correspondencia: Lenin Amaya L., olopeza@uns.edu.pe

ID ORCID de los autores

Silva Carranza Ariana Valeria

<http://orcid.org/0009-0005-5691-7883>

Soto Aguilar Nayely Xiomara

<http://orcid.org/0009-0009-4844-5846>

Teodoro Maza Jheremy Jherly

<http://orcid.org/0009-0006-8854-9429>

Torrealva Lázaro Brisayda Mabet

<http://orcid.org/0009-0006-4800-6104>

Oscar Lenin López Amaya

<http://orcid.org/0000-0002-4200-5120>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios del autor y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 05-12-2025.

Aceptado: 15-02-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

Se describe la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), su regulación neuroendocrina y su papel en la variabilidad del ciclo menstrual durante la perimenopausia. Se realizó una revisión narrativa centrada en la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta hipofisaria de FSH y LH, la esteroidogénesis ovárica y los cambios asociados al envejecimiento ovárico. La perimenopausia se caracteriza por una alteración progresiva de la retroalimentación negativa, con disminución de inhibina B y hormona antimülleriana, fluctuaciones de estradiol y elevación irregular de FSH, lo que favorece ciclos anovulatorios e irregularidad menstrual. Asimismo, la variabilidad hormonal impacta el sistema nervioso central, modulando neurotransmisores, termorregulación y metabolismo cerebral. Comprender estos mecanismos permite explicar los síntomas neuroendocrinos y orientar estrategias clínicas basadas en educación hormonal, manejo individualizado y vigilancia metabólica.

Palabras clave: Perimenopausia; eje hipotálamo-hipófisis-ovario; gonadotropinas; estradiol; fisiología reproductiva. (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

This review describes the physiology of the hypothalamic–pituitary–ovarian (HPO) axis, its neuroendocrine regulation, and its role in menstrual cycle variability during the perimenopausal transition. A narrative review was conducted focusing on pulsatile GnRH secretion, pituitary responses of FSH and LH, ovarian steroidogenesis, and age-related ovarian changes. Perimenopause is characterized by progressive disruption of negative feedback mechanisms, with decreased inhibin B and anti-Müllerian hormone levels, marked estradiol fluctuations, and irregular elevations of FSH, leading to anovulatory cycles and menstrual irregularity. Hormonal variability also affects the central nervous system, modulating neurotransmitters, thermoregulation, and cerebral metabolism. Understanding these mechanisms helps explain neuroendocrine symptoms and supports clinical strategies based on hormonal education, individualized management, and metabolic monitoring.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus (DM II); Obesity; HCV; HBV; HIV; Hepatic Steatosis; Gender. (**Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La fisiología reproductiva femenina está determinada por la acción coordinada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), el cual regula de manera precisa la maduración folicular, la ovulación y la preparación endometrial para una eventual gestación. Este eje integra señales neuroendocrinas y moleculares, sustentadas en la liberación pulsátil de GnRH, la secreción de LH y FSH, y la síntesis de esteroides ováricos como el estradiol y la progesterona, lo que asegura la continuidad del ciclo menstrual en la mujer sana (1).

La perimenopausia constituye una etapa de transición dentro de la vida reproductiva, caracterizada por la progresiva variabilidad de los ciclos menstruales. Este periodo abarca desde el inicio de la irregularidad menstrual hasta un año después de la última menstruación (FMP) y suele dividirse en dos fases: una temprana, con ciclos relativamente regulares, y una tardía, marcada por períodos prolongados de amenorrea hasta llegar al FMP (2). Su duración es variable, oscilando entre 1 y 5 años, y culmina en la menopausia, definida tras 12 meses de ausencia menstrual (3).

Durante la perimenopausia, los cambios hormonales no siguen una trayectoria lineal. En lugar de un descenso constante, los niveles de estradiol y progesterona presentan fluctuaciones y picos, mientras que la secreción de cortisol refleja

la interacción del eje HHO con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (4). Estas variaciones endocrinas se acompañan de un incremento progresivo de las gonadotropinas, en especial de la FSH, considerada un marcador clave de la transición reproductiva. La LH y la FSH no solo actúan en el ovario, sino también en tejidos extragonadales como hueso, hígado, vasos sanguíneos y cerebro, lo que amplía su impacto en la fisiología femenina más allá de la fertilidad (5).

En este contexto, la regulación del ciclo menstrual en la mujer perimenopáusica no puede entenderse como una simple pérdida de hormonas sexuales, sino como un proceso complejo de retroalimentaciones dinámicas. La evidencia longitudinal demuestra que la perimenopausia implica una sucesión de oscilaciones hormonales que reflejan la disminución gradual de la reserva ovárica y la adaptación del eje HHO (6).

El estudio fisiológico de esta etapa en mujeres sanas ofrece una perspectiva única para comprender los mecanismos que sostienen la homeostasis reproductiva, integrando la neurofisiología, la endocrinología y los procesos moleculares que caracterizan la transición hacia el fin de la vida fértil. Además, su análisis reviste gran importancia clínica y científica, ya que permite entender mejor la base fisiológica en los cambios de

la transición reproductiva y comprender estos mecanismos permite avanzar en el manejo integral de la salud femenina durante esta etapa de transición.

El presente artículo tiene como objetivo fundamentar la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación del ciclo menstrual de mujeres en etapa perimenopáusica, integrando los niveles neuroendocrinos, celular y molecular, con el fin de comprender los mecanismos de control reproductivo durante esta etapa de transición.

El estudio de la fisiología del eje HHO durante la perimenopausia resulta esencial para comprender los mecanismos que regulan el ciclo menstrual en mujeres sanas en una etapa de transición reproductiva (2,3,6). Lejos de reducirse a una simple “pérdida hormonal”, este proceso refleja la capacidad de adaptación neuroendocrina del organismo femenino, en el que los pulsos de GnRH, la secreción de FSH y LH y la producción de estrógenos y progesterona experimentan fluctuaciones significativas que impactan tanto en la dinámica del ciclo menstrual como en la interacción con otros ejes hormonales, como el hipotálamo-hipófisis-adrenal (1,4).

Desde una perspectiva académica y científica, esta revisión bibliográfica aporta una visión integral de los cambios fisiológicos de la perimenopausia, integrando niveles celulares, moleculares y neuroendocrinos (1, 5). Ello contribuye a fortalecer la formación médica, diferenciar procesos fisiológicos normales de alteraciones clínicas y generar un marco de referencia actualizado que sustente una práctica profesional más precisa y fundamentada.

En el plano social y cultural, este estudio es igualmente relevante, ya que la perimenopausia suele estar rodeada de tabúes y prejuicios que la asocian con deterioro o pérdida de feminidad (7). Reconocerla como un proceso fisiológico de transición, y no como un trastorno, permite resignificar esta etapa de la vida femenina, promover una educación sanitaria adecuada y mejorar la calidad de vida de las mujeres mediante un enfoque preventivo, empático e integral. En conjunto, la comprensión y divulgación de los procesos fisiológicos de la perimenopausia no solo fundamenta la importancia biomédica de este eje,

sino que también ofrece herramientas para una atención clínica y social más justa, respetuosa y humanizada (2,6).

La regulación del ciclo menstrual depende del eje HHO, que coordina la secreción pulsátil de GnRH y la liberación de FSH y LH, responsables del crecimiento folicular y la producción de estradiol y progesterona (1). Con la edad disminuye la reserva folicular y se altera la sensibilidad del eje, generando fallas en la retroalimentación hormonal y cambios propios de la perimenopausia (8).

El envejecimiento ovárico es variable entre mujeres y está influido por factores genéticos, metabólicos y ambientales (3). A nivel celular, el estrés oxidativo y el deterioro mitocondrial reducen la producción hormonal y modifican la dinámica del ciclo menstrual (8,4), explicando la diversidad en la aparición de síntomas vasomotores y emocionales.

Durante la perimenopausia son frecuentes los ciclos anovulatorios y las variaciones en su duración. Ciclos mayores de 40 días son un marcador clave de la transición menopáusica (8). El sistema STRAW+10 ayuda a clasificar con precisión estas etapas (9).

Las fluctuaciones de estradiol afectan neurotransmisores como serotonina, dopamina y GABA, influyendo en sueño, memoria, termorregulación y estado de ánimo (3). La disminución estrogénica aumenta el estrés oxidativo y favorece síntomas cognitivos y emocionales (3,6).

La secreción hormonal se vuelve altamente variable debido al agotamiento folicular, lo que altera la estabilidad del eje HHO (6). Factores como IMC, tabaquismo, etnicidad y estilo de vida también modulan síntomas metabólicos, vasomotores y psicológicos (10). Los sofocos se relacionan con cambios en el centro termorregulador mediado por neuronas KNDy.

Finalmente, la menopausia marca el cese de la función ovárica, con caída de estradiol e inhibinas y aumento sostenido de FSH y LH por pérdida de retroalimentación negativa (11), lo que explica síntomas persistentes como sofocos, cambios genitourinarios y alteraciones óseas.

MARCO TEÓRICO

Fisiología normal del eje HHO

El eje HHO constituye una unidad funcional integrada que depende de interacciones anatómicas y fisiológicas precisas. El hipotálamo, localizado en la base del cerebro, contiene neuronas especializadas que sintetizan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), un decapeptido cuya liberación pulsátil determina el funcionamiento correcto del eje reproductor. Estas

neuronas se agrupan principalmente en los núcleos arcuato y preóptico, desde donde proyectan sus axones hacia la eminencia media. Dado que no existe una conexión nerviosa directa con la hipófisis anterior, la comunicación se realiza a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario, una red de capilares que transporta la GnRH hacia la adenohipófisis (1). La GnRH posee una vida media muy corta (2–4 minutos), por lo que su

secreción pulsátil es indispensable: la frecuencia y amplitud de estos pulsos determinan si la hipófisis producirá preferentemente LH o FSH. Pulsos

rápidos estimulan la liberación de LH, mientras que pulsos más lentos favorecen la secreción de FSH (12).

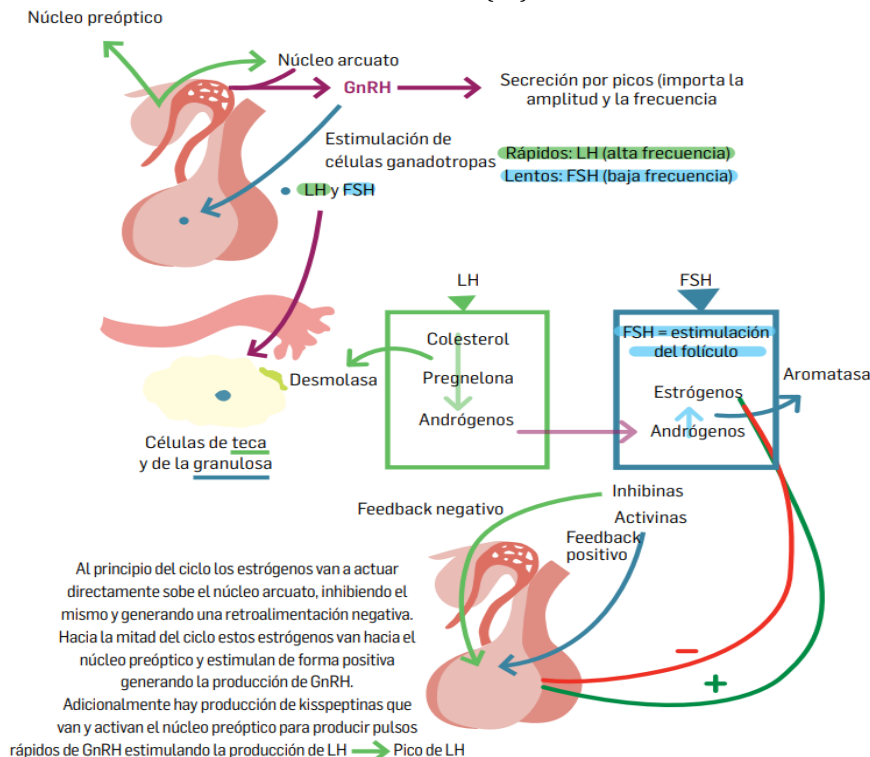


Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario (1)

La acción de la GnRH sobre células gonadotropas depende de un receptor acoplado a proteína G, activando segundos mensajeros como IP3, diacilglicerol y AMPc, promoviendo el ingreso y liberación de calcio intracelular necesario para la exocitosis hormonal (12). El eje incluye mecanismos de retroalimentación largos, cortos y ultracortos que modulan la secreción hormonal, donde los esteroides ováricos desempeñan un papel clave. La regulación local se complementa con la inhibina, activina y folistatina, péptidos derivados principalmente de las células de la granulosa que modulan la FSH: la inhibina la suprime selectivamente, la activina la estimula, y la folistatina inhibe su acción uniéndose a la activina (1).

En el ovario, la FSH y la LH actúan sobre un sistema coordinado de dos células. La LH estimula las células de la teca para producir andrógenos, que luego las células de la granulosa aromatizan a estrógenos bajo el estímulo de la FSH (1).

El ciclo folicular inicia varios meses antes de la ovulación, cuando un grupo de folículos comienza a crecer de manera coordinada. Desde la vida fetal existe un número limitado de folículos que disminuye progresivamente desde los 6-7 millones iniciales hasta aproximadamente 300 000 en la pubertad, de los cuales solo unos 400-500 llegarán a ovular. En los primeros días del ciclo, la FSH rescata de la atresia a un grupo de folículos (reclutamiento), que luego avanzan hacia los

estadios preantral y antral (1). La selección del folículo dominante se logra gracias a un aumento local de estrógenos y a su acción dual: positivamente sobre el folículo en crecimiento e inhibiendo sistémicamente la FSH, provocando la atresia de los folículos no seleccionados (1).

A medida que el folículo preovulatorio crece, aumenta la producción de estrógenos, alcanzando un pico sostenido que supera los 200 pg/mL durante aproximadamente 50 horas. Este nivel elevado genera un inusual efecto positivo sobre el hipotálamo y la hipófisis, desencadenando el pico de LH, evento esencial para la ovulación (1). La ovulación se produce cuando el folículo rompe su pared tras una serie de procesos inflamatorios, enzimáticos y vasculares estimulados por la LH. Posterior a la ovulación, las células de la granulosa y la teca se luteinizan formando el cuerpo lúteo, estructura endocrina transitoria encargada de la producción de progesterona. Esta hormona prepara el endometrio para la implantación y, si no ocurre embarazo, el cuerpo lúteo degenera entre los días 9 y 11 postovulatorios, disminuyen los niveles de progesterona, estradiol e inhibina A, y se libera nuevamente la FSH para iniciar un nuevo ciclo (1).

El ciclo menstrual refleja estos cambios ováricos a nivel del endometrio, que atraviesa una fase proliferativa bajo estímulo estrogénico y una fase secretora dependiente de la progesterona (1). Las variaciones en la duración del ciclo son frecuentes en la adolescencia y la perimenopausia, pero en la

etapa reproductiva suele mantenerse entre 24 y 38 días, con sangrado entre 4 y 8 días (1). El funcionamiento integrado del eje hipotálamo-hipófisis-ovario es fundamental para la función menstrual y reproductiva, y cualquier alteración en la secreción de GnRH, en la respuesta hipofisaria o en la función ovárica puede originar múltiples patologías endocrinas y ginecológicas (12).

Envejecimiento ovárico y disminución de la reserva folicular

El envejecimiento ovárico es un proceso fisiológico progresivo que acompaña a la mujer desde la vida fetal hasta el final de su vida reproductiva. Este fenómeno se caracteriza por una disminución cuantitativa y cualitativa de los folículos ováricos, que constituyen la unidad funcional y estructural del ovario.

Desde la etapa intrauterina se forman entre seis y siete millones de folículos primordiales, pero al momento del nacimiento esta cifra se reduce a aproximadamente uno a dos millones por un proceso continuo de atresia. Para la pubertad sobreviven alrededor de 300 000 folículos, de los cuales solo entre 400 y 500 llegarán a completar la ovulación durante la vida reproductiva. Esta pérdida constante se acelera significativamente a partir de los 35-38 años, cuando la reserva folicular desciende a niveles críticos que marcan el inicio de las etapas finales del envejecimiento ovárico (4).

La disminución de la reserva folicular no implica únicamente una reducción en el número de folículos disponibles, sino también un deterioro progresivo de la calidad ovocitaria. Los ovocitos envejecidos presentan alteraciones estructurales del huso meiótico, fallos en la segregación cromosómica y un incremento notable de aneuploidías. Este deterioro se relaciona con el daño acumulado en el ADN nuclear y mitocondrial, lo que afecta directamente la viabilidad del embrión y reduce las tasas de implantación. Así, el envejecimiento ovocitario constituye una de las causas principales de la disminución de la fertilidad y del aumento del riesgo reproductivo en mujeres mayores de 35 años (8).

En términos celulares, el envejecimiento ovárico está condicionado por un incremento del estrés oxidativo en el microambiente folicular. Los radicales libres, junto con la disminución de los sistemas antioxidantes endógenos, generan un daño acumulativo en las membranas, proteínas y material genético del ovocito. Este desequilibrio oxidativo promueve la atresia folicular y compromete la competencia del ovocito para completar adecuadamente la meiosis. Paralelamente, se ha demostrado que la disfunción mitocondrial es un elemento central en el envejecimiento ovárico. Las mitocondrias, responsables de la producción de ATP necesario para la maduración del ovocito, exhiben mutaciones progresivas en su ADN y una disminución en su capacidad bioenergética con el

avance de la edad. Esto deteriora la dinámica mitocondrial, reduce la distribución adecuada de energía y limita la capacidad del ovocito para sostener la división meiótica, favoreciendo errores cromosómicos y fallos reproductivos (8).

Los cambios endocrinos que acompañan al envejecimiento ovárico también son fundamentales. La disminución de folículos en crecimiento reduce la producción de inhibina B y estradiol, hormonas que normalmente ejercen retroalimentación negativa sobre la FSH. Como resultado, la FSH aumenta progresivamente en los primeros días del ciclo menstrual, lo que inicialmente estimula la maduración folicular, pero con menor eficacia debido a la baja sensibilidad de los folículos envejecidos. La respuesta disminuida a la FSH y LH se traduce en ciclos anovulatorios, cuerpos lúteos deficientes y menor producción de progesterona. Estos cambios endocrinos explican la irregularidad menstrual característica de la transición hacia la menopausia y la disminución de la capacidad reproductiva (4).

En las etapas finales del envejecimiento ovárico, descritas como trayectorias funcionales divergentes, el ovario experimenta cambios anatómicos y funcionales más drásticos. El estroma ovárico adquiere mayor fibrosis, se reduce el volumen ovárico y se observa una disminución marcada del número de folículos antrales. La corteza ovárica se adelgaza y el tejido intersticial pierde su organización estructural, lo que compromete aún más la función endocrina y gametogénica del órgano. Además, se generan variaciones individuales en la velocidad del deterioro, lo cual explica por qué mujeres de la misma edad pueden mostrar niveles distintos de reserva ovárica y patrones menstruales diferentes. Estos trayectos divergentes están influenciados por factores genéticos, metabólicos y ambientales que modulan la vulnerabilidad del ovario al daño oxidativo, la reparación del ADN y la eficiencia mitocondrial (4).

Finalmente, la hormona antimülleriana (AMH) es uno de los marcadores más confiables para evaluar la reserva folicular durante el envejecimiento. Dado que la AMH es secretada por folículos preantrales y antrales pequeños, su descenso progresivo refleja con precisión la disminución de la cohorte folicular. La AMH cae años antes de la aparición de irregularidades menstruales, lo que la convierte en un indicador precoz del envejecimiento ovárico y en una herramienta clínica de gran utilidad para estimar la capacidad reproductiva y el tiempo aproximado hacia la transición menopáusica (8).

En conjunto, el envejecimiento ovárico constituye un proceso complejo, multifactorial y progresivo que involucra cambios anatómicos, endocrinos, celulares y moleculares. La reducción acelerada de la reserva folicular, el deterioro ovocitario, la disfunción mitocondrial, el aumento del estrés oxidativo y la alteración en las retroalimentaciones hormonales convergen para producir una

disminución gradual de la fertilidad y una transición hacia ciclos irregulares que culminan finalmente en la menopausia.

Fisiología del eje HHO durante la perimenopausia

El eje HHO durante la perimenopausia, muestra una reconfiguración multifactorial: el número de folículos en reserva disminuye progresivamente, con declive de AMH e inhibina B que reduce la retroalimentación inhibitoria sobre FSH; como resultado hay una elevación compensatoria de FSH y aumentos variables de LH que reflejan la pérdida de sensibilidad hipotalámica a los estrógenos. Sin embargo, la perimenopausia no es una simple reducción lineal de hormonas: el estradiol presenta fluctuaciones intensas e impredecibles —incluyendo picos altos intercalados con caídas marcadas— mientras la progesterona tiende a disminuir de forma sostenida por mayor frecuencia de ciclos anovulatorios; estas alteraciones explican la amplia variabilidad de patrones menstruales y síntomas entre mujeres. (3,9)

La desorganización del patrón pulsátil de GnRH en perimenopausia se explica por la pérdida de la retroalimentación negativa efectiva: con menos folículos que producen inhibinas y estradiol sostenido, las neuronas KNDy y las vías hipotalámicas modifican su actividad (mayor frecuencia e irregularidad de pulsos), lo que conduce a respuestas hipofisarias más erráticas y a una secreción gonadotrópica más elevada y variable; a su vez, la alteración del balance kisspeptina/NKB/dinorfina se relaciona tanto con los sofocos como con la alteración del pulso GnRH. (7,11)

Además de estas alteraciones neuroendocrinas, la esteroidogénesis cambia: a medida que la función folicular declina hay una reorientación relativa de

las vías delta-4 y delta-5 y un mayor aporte suprarrenal de precursores (DHEAS, androstenediona) que modifica la mezcla de esteroides circulantes —en etapas tardías se observa mayor correlación de LH con andrógenos y una asociación negativa de FSH con estradiol—; esto contribuye a un fenotipo hormonal donde los andrógenos no caen tan rápidamente como los estrógenos y donde estrona (metabolito periférico) puede tener mayor relevancia. (4)

La variabilidad en la duración y el patrón del sangrado menstrual durante la perimenopausia es una consecuencia directa de lo anterior: los ciclos pueden acortarse (por rescate precoz de folículos) o alargarse (por anovulación u oligo/amenorrea), y los cambios más marcados en la longitud del ciclo tienden a aparecer en los años más próximos a la última menstruación, con un gran aumento de ciclos largos en el año final antes de la FMP (última menstruación) estas características pueden usarse como marcadores clínicos de proximidad a la menopausia. (5)

A nivel ovárico celular y molecular, el envejecimiento ovárico que subyace a la perimenopausia implica reducción de la reserva primordial y de los grupos de folículos en crecimiento, disminución de la calidad ovocitaria (daño mitocondrial y fragmentación/lesión de ADNmt), aumento del estrés oxidativo y remodelación estromal (fibrosis e inflamación local) que alteran la comunicación ovocito-granulosa y la esteroidogénesis. Estos procesos explican por qué la fertilidad declina antes que la producción estrogénica deje de ser clínicamente aparente y por qué la AMH y el recuento de folículos antrales son marcadores útiles de reserva, mientras que FSH aumenta conforme la inhibina B cae. (9,10)

Tabla 1. Comparación entre etapa reproductiva vs etapa perimenopáusica

Variable	Etapa reproductiva	Perimenopausia
Reserva folicular (AMH/AFC)	AMH estable; AFC adecuado	AMH ↓; AFC ↓; variabilidad marcada
Inhibina B	Normal; inhibe FSH	↓ → FSH ↑ temprano
Estradiol (E2)	Picos predecibles	Fluctuante, impredecible
Progesterona	Fase lútea regular	↓ por anovulación
FSH / LH	Patrones normales	FSH ↑, LH variable
GnRH	Pulsos regulares	Pulsos desorganizados
Esteroidogénesis	Vía delta-4	↑ delta-5; andrógenos relativos ↑
Endometrio	Proliferativo → secretor	Desincronizado; sangrado irregular
Síntomas	Mínimos	Sofocos, insomnio, labilidad
Mecanismos celulares	DDR eficiente	Estrés oxidativo ↑; DDR ↓
Eje HPA	Estable	Influencia del cortisol variable

*Elaboración propia. **AMH:** Hormona antimülleriana. **AFC:** Conteo de folículos antrales. **FSH:** Hormona folículo-estimulante. **LH:** Hormona luteinizante. **DDR:** Respuesta al daño del ADN (*DNA Damage Response*). **HPA:** Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Finalmente, la suma de hipometabolismo neuronal, neuroinflamación, estrés oxidativo, disfunción en neurotransmisores y alteraciones hipotalámicas convierte a la perimenopausia en una “transición neurológica”, en la cual los cambios endocrinos se reflejan directamente en síntomas emocionales, cognitivos, autonómicos y metabólicos. La evidencia indica que esta etapa representa una ventana de vulnerabilidad cerebral que puede influir en la salud neurológica a largo plazo (3,12).

Caracterización clínica del ciclo menstrual perimenopáusico y sistema STRAW+10

La perimenopausia se define como la etapa de transición alrededor de la menopausia en la que comienzan a observarse cambios progresivos en la regularidad de los ciclos menstruales, en el perfil hormonal y en la aparición de síntomas que impactan la calidad de vida. Abarca los años previos a la última menstruación y los primeros años posteriores, constituyendo el inicio del climaterio y un periodo de “cambios fisiológicos espectaculares” en el que se incrementan también riesgos crónicos como la osteoporosis (14). En la práctica clínica se distingue una fase de perimenopausia temprana, en la que los ciclos aún son relativamente frecuentes, pero empiezan a variar en duración y cantidad, con ovulación intermitente, y una perimenopausia tardía, caracterizada por intervalos prolongados de amenorrea, mayor irregularidad del sangrado y aumento de la intensidad de los síntomas vasomotores y neuropsicológicos (2,13,14).

El sistema STRAW+10 se ha incorporado en revisiones clínicas como StatPearls y en el trabajo de Santoro como marco para clasificar el envejecimiento reproductivo y describir la transición menopáusica (2,13). Estas revisiones resaltan que la perimenopausia engloba la transición menopáusica temprana y tardía, definida sobre todo por el patrón de sangrado: primero por una mayor variabilidad en la longitud del ciclo y, más adelante, por episodios de amenorrea prolongada (2,13). El esquema enfatiza que el criterio principal para la etapa es la clínica del sangrado menstrual, mientras que los marcadores hormonales se consideran complementarios más que determinantes, de modo que el diagnóstico en la práctica se basa en la historia menstrual y el contexto sintomático más que en un único valor de laboratorio (2,13,14).

Desde el punto de vista del ciclo, uno de los cambios más precoces es la alteración de la duración y regularidad de los ciclos menstruales. Al inicio puede observarse un ligero acortamiento de la fase folicular, con ciclos algo más cortos; conforme progresa la transición, los ciclos se vuelven irregulares, alternando periodos de ciclos relativamente normales con episodios de oligomenorrea o amenorrea, y en la perimenopausia tardía son típicos los intervalos

prolongados sin menstruación seguidos de sangrados irregulares o abundantes, configurando un patrón de sangrado anómalo perimenopáusico (2,13,14). Estos cambios reflejan la pérdida de coordinación entre la reserva folicular y el eje hipotálamo hipófisis ovario, con alternancia de ciclos ovulatorios, oligoovulatorios y francamente anovulatorios (2,14).

La base endocrina de estos fenómenos es el agotamiento progresivo de la reserva folicular, con disminución de la producción de estradiol e inhibinas por el ovario. La caída de inhibina B y estradiol reduce la retroalimentación negativa sobre la hipófisis y conduce a una elevación sostenida de FSH, mientras que los niveles de LH se modifican en menor grado (2,13). No obstante, la reducción del estradiol no es lineal: se describen fluctuaciones amplias y erráticas, con picos elevados y fases de hipoestrogenismo marcado, lo que contribuye tanto a la irregularidad del ciclo como a la coexistencia de síntomas de déficit y de “exceso relativo” de estrógenos (2,13). En la medida en que aumentan los ciclos anovulatorios, disminuye la formación de cuerpos lúteos funcionales y se instaura una insuficiencia relativa de progesterona en la fase lútea; el endometrio queda expuesto de forma intermitente a estímulos estrogénicos sin una estabilización progestacional adecuada, favoreciendo el sangrado uterino irregular o disfuncional típico de la perimenopausia (2,14).

Clínicamente, la combinación de alteraciones del patrón de sangrado, elevación de FSH con estradiol fluctuante y ciclos anovulatorios se acompaña de un conjunto de síntomas característicos. Las revisiones destacan que los sofocos y las sudoraciones nocturnas son los síntomas vasomotores más frecuentes y afectan a una elevada proporción de mujeres, con impacto relevante sobre el sueño y la calidad de vida (2,13).

Se añaden síntomas neuropsicológicos como irritabilidad, ansiedad, trastornos del sueño, labilidad afectiva y dificultades de concentración, con mayor riesgo de síntomas depresivos durante la perimenopausia que en la etapa premenopáusica (2). La disminución estrogénica progresiva favorece además el desarrollo de síntomas genitourinarios (sequedad vaginal, dispareunia, urgencia y polaquiuria), junto con otros síntomas como cefaleas, fatiga, artralgias y cambios en la composición corporal, en un contexto de aumento de riesgo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular descrito en las monografías de climaterio (2,13,14). En conjunto, la perimenopausia se configura como una etapa claramente delimitada del ciclo vital femenino, cuyo entendimiento clínico apoyado en la clasificación STRAW+10 es esencial para el diagnóstico oportuno y el abordaje individualizado de las mujeres en transición menopáusica (2,13,14).

DISCUSIÓN

Los hallazgos analizados muestran que la perimenopausia es una etapa de inestabilidad neuroendocrina más que un simple tránsito reproductivo. La fluctuación del estradiol desorganiza el eje HHO y se expresa en manifestaciones emocionales, cognitivas y autonómicas. Hormaza et al. señalan que los cambios en la retroalimentación estrogénica alteran la dinámica de GnRH y FSH, generando anovulación y variabilidad extrema del estradiol que marca el inicio de la transición (1).

Desde una perspectiva neurobiológica, esta oscilación estrogénica altera procesos que habitualmente se mantienen finamente regulados. Casteel et al. demostraron que la caída intermitente del estradiol modifica la función de sistemas monoaminérgicos, especialmente serotonina y noradrenalina, lo que explica la alta prevalencia de irritabilidad, ansiedad y trastornos del sueño observados durante esta etapa (12). La evidencia de Grub y colaboradores añade que esta vulnerabilidad emocional no es únicamente un fenómeno subjetivo, sino el resultado de un desacoplamiento entre receptores estrogénicos, metabolismo energético neuronal y plasticidad sináptica, fenómeno que predispone a disfunción cognitiva y disminución de la resiliencia neuropsicológica (6).

La termorregulación, uno de los síntomas más distintivos del climaterio, también emerge como un reflejo directo de esta inestabilidad neuroendocrina. La hiperactividad de las neuronas KNDy, inducida por la pérdida de retroalimentación estrogénica, ha sido descrita por Kawakita et al. como el mecanismo clave detrás de los sofocos, confirmando que el climaterio es un proceso profundamente cerebral y no meramente endocrino periférico (9).

Los elementos de neuroinflamación y estrés oxidativo se vuelven un eje explicativo central. Ferrell et al. muestran que la disminución de estradiol aumenta la activación microglial y altera la función mitocondrial, creando un microambiente inflamatorio que intensifica síntomas y eleva el riesgo neurodegenerativo (16). Esto define a la perimenopausia como una “ventana de vulnerabilidad cerebral”.

En conjunto, la literatura indica que la perimenopausia es un fenómeno donde la biología ovárica, la dinámica hipotalámica y la plasticidad cerebral interactúan. Más que una disminución hormonal, implica una reorganización neuroendocrina que sostiene la homeostasis emocional, cognitiva y autonómica. Comprender esta complejidad permite explicar mejor su clínica y orientar estrategias terapéuticas más precisas.

CONCLUSIONES

- La evidencia disponible indica que la perimenopausia constituye una etapa de reorganización fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), caracterizada por una inestabilidad neuroendocrina más que por una simple deficiencia hormonal.
- La disminución progresiva de la reserva folicular, junto con la reducción de inhibina B y AMH, altera la retroalimentación negativa, generando elevaciones irregulares de FSH y, en menor grado, de LH, lo que favorece la anovulación y la irregularidad menstrual.
- Las fluctuaciones del estradiol desempeñan un papel central, al modificar la secreción pulsátil de GnRH y la sensibilidad hipotalámica, contribuyendo a la desregulación del eje HHO y a los cambios en el patrón menstrual.
- A nivel neuroendocrino, la variabilidad estrogénica impacta en neurotransmisores, metabolismo cerebral y plasticidad sináptica, incrementando la susceptibilidad a síntomas emocionales, cognitivos y autonómicos, en un contexto de neuroinflamación mediado por activación microglial y estrés oxidativo.
- Finalmente, la transición perimenopáusica es heterogénea y modulada por factores genéticos, metabólicos y ambientales, lo que sustenta la necesidad de un abordaje integral y personalizado basado en los mecanismos fisiopatológicos del eje HHO.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hormaza Ángel MP, Jaramillo Jaramillo LI. *Endocrinología ginecológica: claves para la práctica en la actualidad*. Medellín: Universidad Pontificia Bolivariana; 2024.
2. Santoro N. Perimenopause: from research to practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(4):332-339. doi:10.1089/jwh.2015.5556
3. Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):393-405. doi:10.1038/nrendo.2015.82
4. Bochynska S, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, Szeliga A, Meczekalski B, Cano A. The final stages of ovarian aging: a story of divergent functional trajectories. *J Clin Med*. 2025;14(16):5834. doi:10.3390/jcm14165834
5. Liang G, Kow ASF, Yusof R, Tham CL, Ho YC, Lee MT. Depression associated with menopause: impact of oxidative stress and neuroinflammation in the central nervous system—a review. *Biomedicines*. 2024;12(1):184. doi:10.3390/biomedicines12010184

- 6.Grub J, Süß H, Willi J, Ehlert U. Steroid hormone secretion over the course of the perimenopause: findings from the Swiss perimenopause study. *Front Glob Womens Health*. 2021;2:774308. doi:10.3389/fgwh.2021.774308
- 7.Garrigo CK. Etapa de perimenopausia [Internet]. 2021. Disponible en: <https://rid.unaj.edu.ar/items/5054a48c-b343-40ef-846c-8af0975e670d>
- 8.Wang X, Wang L, Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):67. doi:10.1186/s13048-023-01151-z
- 9.Kawakita T, Yasui T, Yoshida K, Matsui S, Iwasa T. Associations of LH and FSH with reproductive hormones depending on each stage of the menopausal transition. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):286. doi:10.1186/s12905-023-02438-5
- 10.Talaulikar V. Menopause transition: physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:3-7. doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003
- 11.Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides*. 2009;30(1):111-122. doi:10.1016/j.peptides.2008.05.016
- 12.Casteel A, et al. Estrogen fluctuation and monoaminergic dysregulation in perimenopause. *Neuroendocrinology*. 2020;110(5):350-362. doi:10.1159/000507123
- 13.McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):317. doi:10.1186/s12974-020-01998-9
- 14.Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. Menopause. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826>
- 15.Sánchez Borrego R. *Perimenopausia: el climaterio desde su inicio*. Madrid: Schering España; 2021.
- 16.Ferrell S, et al. Estrogen deficiency, microglial activation and neuroinflammatory cascades in perimenopause. *Neuroimmunol Rep*. 2023;4:100145. doi:10.1016/j.nirep.2023.100145

Contribución Especial

Disfunción periférica de canales iónicos como mecanismo fisiológico del dolor neuropático diabético

Peripheral Ion Channel Dysfunction as a Physiological Mechanism of Diabetic Neuropathic Pain

Rafael Beltrán Osorio^{1,a}; Tamara Fernanda Garibay Culcos^{1,b}; Marcela María Gonzales Tarazona^{1,b}; Jesús Eduardo Guaylupo Montenegro^{1,b}; Fredy Jampol Guevara Alvarado^{1,b}; Braian Anthony Haro Villanueva^{1,b}.

Filiación:

1. Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú
- a. Profesor
- b. Estudiante medicina

Correspondencia: Jesús Eduardo Guaylupo Montenegro, je832037@gmail.com

ID ORCID de los autores

Rafael Beltrán Osorio	http://orcid.org/0000-0001-6464-0697
Tamara Fernanda Garibay Culcos	http://orcid.org/0009-0008-0565-611X
Marcela María Gonzales Tarazona	http://orcid.org/0009-0004-8786-4684
Jesús Eduardo Guaylupo Montenegro	http://orcid.org/0009-0003-9146-3245
Fredy Jampol Guevara Alvarado	http://orcid.org/0009-0009-8893-9365
Braian Anthony Haro Villanueva	http://orcid.org/0009-0006-1214-0926

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios del autor y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 27-11-2025.

Aceptado: 15-02-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

El dolor neuropático diabético es una complicación frecuente e incapacitante de la diabetes mellitus. Más que una simple polineuropatía axonal distal, puede entenderse como una canalopatía periférica adquirida. La hiperglucemia crónica, la dislipidemia, el estrés oxidativo, los productos de glicación avanzada y la microangiopatía generan un microambiente metabólico e inflamatorio que lesiona el nervio periférico, las células de Schwann y los vasa nervorum, favoreciendo desmielinización, isquemia crónica y neuroinflamación persistente. En este contexto, las neuronas nociceptivas de los ganglios de la raíz dorsal sufren una reprogramación de canales iónicos, con sobreexpresión de canales de sodio (Nav1.7, Nav1.8), calcio tipo T (Cav3.2), TRP (TRPV1, TRPA1) y receptores purinérgicos P2X3, junto con disminución de corrientes estabilizadoras de potasio. El resultado es un nociceptor hiperexcitable, con bajo umbral, descargas ectópicas y actividad repetitiva, que se manifiesta clínicamente como alodinia, hiperalgesia y dolor espontáneo. Este modelo explica por qué los tratamientos actuales suelen ofrecer alivio parcial, ya que modulan la transmisión nociceptiva sin corregir la disfunción primaria de los canales iónicos. Por ello, el manejo futuro debería orientarse al desarrollo de terapias dirigidas a canales específicos y de biomarcadores que permitan estratificar pacientes y personalizar el tratamiento.

Palabras clave: Neuropatía Diabética; Dolor Neuropático; Canales Iónicos; Ganglios de la Raíz Dorsal; Hiperglucemia. **(Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Diabetic neuropathic pain is a common and disabling complication of diabetes mellitus. Rather than a simple distal axonal polyneuropathy, it can be conceptualized as an acquired peripheral channelopathy. Chronic hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, advanced glycation end products, and microangiopathy create a metabolic and inflammatory microenvironment that damages peripheral nerves, Schwann cells, and the vasa nervorum, promoting demyelination, chronic ischemia, and persistent neuroinflammation. In this context, nociceptive neurons in the dorsal root ganglia undergo ion channel reprogramming, characterized by overexpression of sodium channels (Nav1.7, Nav1.8), T-type calcium channels (Cav3.2), transient receptor potential channels (TRPV1, TRPA1), and purinergic receptors (P2X3), along with reduced stabilizing potassium currents. The result is a chronically hyperexcitable nociceptor with a lowered activation threshold, ectopic discharges, and repetitive firing, clinically manifesting as allodynia, hyperalgesia, and spontaneous pain. This model explains why current treatments often provide only partial relief, as they modulate nociceptive transmission without correcting the primary ion channel dysfunction. Therefore, future management should focus on targeted ion channel therapies and the development of biomarkers to enable patient stratification and personalized treatment strategies.

Key words: Diabetic Neuropathies; Neuralgia; Ion Channels; Dorsal Root Ganglia; Hyperglycemia. **(Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia a nivel mundial, con una tendencia creciente en las próximas décadas y una elevada carga para los sistemas de salud (1). Entre sus complicaciones, la neuropatía diabética y, en particular, el dolor neuropático diabético (painful diabetic neuropathy, PDN), destacan por su impacto significativo en la calidad de vida, el sueño, la funcionalidad y la esfera emocional (2). A pesar de los avances en su comprensión, aún no existe un modelo fisiopatológico unificado ni terapias capaces de revertir el PDN de manera consistente (1). Tradicionalmente, la neuropatía diabética se ha interpretado como una polineuropatía axonal distal secundaria a hiperglucemia crónica y daño microvascular; sin embargo, este modelo no explica la heterogeneidad clínica ni la aparición temprana del dolor en algunos pacientes (2).

En este contexto, ha emergido un enfoque alternativo que sitúa la disfunción de canales iónicos periféricos como un mecanismo central en la génesis del dolor, configurando al PDN como una canalopatía adquirida (3). El dolor neuropático, definido como aquel derivado de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial, se manifiesta clínicamente con ardor, descargas eléctricas, parestesias, alodinia e hiperalgesia, frecuentemente asociadas a pérdida sensitiva (2).

A nivel fisiopatológico, factores metabólicos e inflamatorios propios de la diabetes inducen alteraciones en la expresión y función de canales de sodio, potasio, calcio y TRP en neuronas del ganglio de la raíz dorsal, promoviendo hiperexcitabilidad neuronal, actividad ectópica y sensibilización periférica y central (3,4). Estas alteraciones explican el fenotipo doloroso característico del PDN y su asociación con discapacidad, trastornos del sueño y mayor riesgo de complicaciones (4).

Los tratamientos actuales, basados en fármacos de acción central o mixta, proporcionan alivio parcial y presentan limitaciones relacionadas con efectos adversos y baja adherencia (2,3). En este sentido, la identificación de la disfunción de canales iónicos como nodo fisiopatológico clave abre nuevas perspectivas terapéuticas dirigidas, así como el desarrollo de biomarcadores que permitan una estratificación más precisa y un abordaje personalizado (3,5).

Finalmente, la comprensión integrada de los mecanismos metabólicos, vasculares, inflamatorios y neurofisiológicos implicados en el PDN permite establecer un marco conceptual más robusto, donde la canalopatía periférica se posiciona como un eje central en la fisiopatología y como una diana estratégica para futuras intervenciones clínicas y de investigación (5).

CUERPO DEL ARTICULO

Antecedentes

En un estudio clínico neurofisiológico, Dhanapalaratnam et al. (7) evaluaron a 178 adultos con diabetes mellitus tipo 2 con el objetivo de analizar la relación entre la excitabilidad axonal como marcador funcional directo de la actividad de canales iónicos periféricos y la severidad de la neuropatía diabética. Mediante técnicas avanzadas de excitabilidad nerviosa, capaces de inferir la función de canales Kv1.1, canales de sodio dependientes de voltaje y canales de potasio paranodales, compararon pacientes con neuropatía leve, moderada y severa. Los resultados mostraron que la progresión clínica se asocia con una disminución significativa de la superexcitabilidad axonal y alteraciones en parámetros dependientes de conductancias Kv1.1, especialmente en el threshold electrotonus despolarizante a 20 ms, lo que sugiere una regulación compensatoria de estos canales. El modelamiento computacional evidenció que dichas alteraciones ocurren en etapas tempranas, previas a la pérdida axonal estructural. Este estudio respalda el papel de la disfunción de canales iónicos como mecanismo fisiopatológico clave y plantea a los moduladores de Kv1.1, como derivados de 4-aminopiridina, como potenciales estrategias terapéuticas.

Por su parte, Almomani et al. (8) realizaron un estudio multicéntrico en Europa que incluyó 1125 pacientes con neuropatías periféricas, con el objetivo de caracterizar variantes genéticas en canales de sodio implicados en la nocicepción. Mediante secuenciación de nueva generación (smMIPs-NGS), identificaron 125 variantes potencialmente patogénicas en genes SCN, con mayor frecuencia en pacientes con neuropatía dolorosa (18,1%) frente a formas indoloras (15,2%). Aproximadamente el 70% de estas variantes se localizaron en SCN7A, SCN9A, SCN10A y SCN11A, genes clave en la excitabilidad nociceptiva. Los hallazgos sugieren que las variantes raras en canales de sodio contribuyen a la susceptibilidad al dolor neuropático y destacan el valor del perfil genético para la estratificación clínica y el desarrollo de terapias dirigidas.

Finalmente, Hall et al. (9) llevaron a cabo un estudio traslacional en ganglios de la raíz dorsal humanos obtenidos post mortem de pacientes con neuropatía diabética dolorosa. El análisis

transcriptómico de DRG lumbares (L4–L5) reveló 844 genes diferencialmente expresados, con incremento de marcadores inflamatorios, especialmente asociados a infiltración de macrófagos y disminución de genes neuronales. Entre los genes desregulados se identificaron múltiples canales iónicos y receptores acoplados a proteínas G implicados en la transducción nociceptiva. Estos resultados evidencian una reprogramación molecular caracterizada por pérdida neuronal y sensibilización mediada por alteraciones en canales iónicos, consolidando su papel central en la fisiopatología del dolor neuropático diabético.

Marco teórico

Bases del dolor neuropático: El dolor neuropático es una condición crónica resultante de lesión o disfunción del sistema somatosensorial. Su fisiopatología involucra una interacción neuroinmune compleja, en la que mediadores proinflamatorios liberados por macrófagos y células gliales satélite modulan la excitabilidad neuronal y promueven la sensibilización periférica (10). Asimismo, la plasticidad de los circuitos sensoriales, mediada por cambios en la expresión de canales iónicos y receptores, contribuye al desarrollo de alodinia e hiperalgesia (11). Estos mecanismos han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas orientadas a modular la hiperexcitabilidad neuronal (12).

Anatomía y fisiología del nociceptor: Los nociceptores son neuronas sensoriales primarias localizadas en los ganglios de la raíz dorsal (DRG), constituidas principalmente por fibras Aδ y C responsables de la transmisión de estímulos nocivos. Expresan canales transductores como los receptores potenciales transitorios (TRP) y receptores purinérgicos P2X3, que detectan estímulos térmicos, mecánicos y químicos (13). Tras una lesión nerviosa, estas neuronas experimentan cambios en la expresión de canales iónicos y establecen interacciones con células no neuronales, favoreciendo la sensibilización periférica (10). A nivel central, sus proyecciones sinaptan en el asta dorsal, donde microglía y astrocitos contribuyen a la sensibilización central (11).

Fisiología de canales iónicos

Canales de sodio (Nav): La sobreexpresión de subtipos como Nav1.7 y Nav1.8 en condiciones de lesión nerviosa incrementa la generación de descargas ectópicas y la excitabilidad neuronal (14). El bloqueo selectivo de Nav1.7 representa una diana terapéutica prometedora.

Canales de potasio (Kv): La disminución de la actividad de canales Kv reduce el control inhibitorio de la membrana neuronal, favoreciendo la despolarización sostenida y la hiperexcitabilidad (14).

Canales de calcio (Cav): El aumento de la actividad de Cav2.2 incrementa la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores excitatorios, perpetuando la señal nociceptiva (12).

Canales TRP: Los canales TRPV1 y TRPA1 se sensibilizan en presencia de mediadores inflamatorios, disminuyendo el umbral de activación nociceptiva (15).

Receptores P2X3: La activación de receptores purinérgicos P2X3 por ATP extracelular incrementa la transmisión nociceptiva y constituye una diana terapéutica emergente (17).

Bases bioquímicas y metabólicas de la diabetes

La diabetes mellitus expone a neuronas sensitivas, células de Schwann y endotelio microvascular a un entorno de hiperglucemia y dislipidemia crónicas. Esta sobrecarga metabólica activa vías patológicas que incluyen estrés oxidativo, formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), activación de las vías del poliol y la hexosamina, microangiopatía y neuroinflamación de bajo grado, favoreciendo el daño axonal y la disfunción de canales iónicos (1,2).

Estrés oxidativo: El estrés oxidativo constituye un eje central en la neuropatía diabética. La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) conduce a disfunción mitocondrial, daño macromolecular y alteración del transporte axoplásmico (1). Además, la vía del poliol reduce la disponibilidad de NADPH, comprometiendo las defensas antioxidantes y amplificando el daño oxidativo (2).

Productos finales de glicación avanzada (AGEs): Los AGEs se acumulan en estructuras neuronales y vasculares, alterando su función y activando vías proinflamatorias mediadas por RAGE, lo que incrementa la producción de ROS y citoquinas (2,4). Este entorno glicoxidativo altera la función de canales iónicos y favorece la sensibilización nociceptiva (3).

Vía del poliol y de la hexosamina: La activación de estas vías genera estrés osmótico, disfunción de la Na^+/K^+ -ATPasa y alteraciones en la señalización celular, contribuyendo al daño neuronal y a la disfunción endotelial (1,2).

Microangiopatía diabética: La microangiopatía se caracteriza por disfunción endotelial, reducción

del flujo sanguíneo y engrosamiento de la membrana basal, lo que condiciona hipoxia crónica del nervio periférico (1,2).

Neuroinflamación: La neuropatía diabética se asocia a inflamación crónica de bajo grado, con infiltración de células inmunes y liberación de citoquinas que modulan la actividad de canales iónicos y favorecen la sensibilización periférica y central (4).

Progresión fisiopatológica

La progresión del dolor neuropático diabético resulta de la interacción de alteraciones metabólicas, vasculares e inflamatorias que culminan en daño axonal, disfunción de células de Schwann y reprogramación de neuronas del DRG, con desregulación de canales iónicos como evento final común (1,2,17).

Daño metabólico e inflamatorio: La hiperglucemia y la dislipidemia inducen estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y activación inmune persistente, favoreciendo la sensibilización nociceptiva (1,3,4).

Alteraciones en células de Schwann: La disfunción metabólica de las células de Schwann conduce a desmielinización, pérdida de soporte axonal y alteraciones en la distribución de canales iónicos, favoreciendo descargas ectópicas (4,5).

Alteraciones en el ganglio de la raíz dorsal: Las neuronas del DRG presentan hiperexcitabilidad y reprogramación de canales iónicos (Nav, Cav, TRP), amplificada por la activación glial y la inflamación local (2,5).

Disfunción de canales iónicos en el dolor neuropático diabético

Canales de sodio (Nav): El aumento de Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 favorece la despolarización sostenida y la generación de potenciales de acción espontáneos (3).

Canales de potasio (Kv): La reducción de canales Kv disminuye la repolarización, prolonga la despolarización y facilita la hiperexcitabilidad neuronal (3).

Canales de calcio (Cav): El incremento de Cav3.2 favorece descargas repetitivas y la liberación de neurotransmisores excitatorios (3).

Canales TRP: La activación sostenida de TRPV1 y TRPA1 potencia la señal nociceptiva y mantiene el dolor neuropático (3).

Receptores P2X3: La sobreexpresión incrementa la entrada de cationes y la actividad ectópica neuronal, contribuyendo a la hipersensibilidad (3).

Hiperexcitabilidad neuronal como vía final común: El aumento de corrientes excitatorias y la disminución de corrientes inhibitorias generan un estado de hiperexcitabilidad sostenida en neuronas nociceptivas, que perpetúa la sensibilización central y el dolor neuropático diabético (3).

DISCUSIÓN

El dolor neuropático diabético puede conceptualizarse como una canalopatía periférica adquirida, resultado de la interacción de múltiples factores metabólicos y vasculares, entre ellos la hiperglucemia crónica, el estrés oxidativo, la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), la microangiopatía y la neuroinflamación persistente. Estos procesos generan un microambiente tisular adverso que altera la homeostasis neuronal y promueve cambios en la expresión, distribución y propiedades biofísicas de los canales iónicos en neuronas nociceptivas periféricas, ganglios de la raíz dorsal (DRG) y neuronas de la asta dorsal espinal (3,5,19,20,21).

En este contexto, se ha demostrado un incremento en la actividad de canales excitatorios, incluyendo canales de sodio dependientes de voltaje (Nav), canales de calcio (Cav), canales TRP (TRPV1, TRPA1) y receptores purinérgicos P2X3, junto con una disminución de la función de canales de potasio (Kv), responsables del control repolarizante de la membrana. Esta disregulación iónica produce un aumento sostenido de las corrientes de entrada de Na^+ y Ca^{2+} , así como una reducción de las corrientes de salida de K^+ , lo que condiciona un estado de hiperexcitabilidad neuronal crónica, caracterizado por disminución del umbral de activación, descargas ectópicas espontáneas y actividad repetitiva de alta frecuencia. Estos cambios electrofisiológicos explican las manifestaciones clínicas típicas, como alodinia, hiperalgesia y pérdida sensitiva distal (3,5,19,20,21).

Desde una perspectiva terapéutica, este modelo canalopático permite comprender por qué los tratamientos convencionales incluyendo antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, gabapentinoides, opioides y agentes tópicos, ofrecen un alivio sintomático limitado, ya que actúan predominantemente sobre la modulación central del dolor sin corregir la disfunción primaria de los canales iónicos periféricos. En contraste, la evidencia experimental sugiere que intervenciones dirigidas a la modulación específica de canales iónicos, como la inhibición selectiva de canales Cav, la activación de canales Kv o el bloqueo de TRPV1/TRPA1 y P2X3, pueden reducir significativamente la hiperalgesia mecánica y térmica en modelos de neuropatía diabética (3,5).

No obstante, la traslación clínica de este enfoque enfrenta limitaciones importantes. Actualmente, no existen biomarcadores validados que permitan correlacionar de manera precisa la disfunción específica de canales iónicos con los distintos fenotipos clínicos del dolor neuropático diabético ni predecir la respuesta terapéutica. En este sentido, se requieren estudios traslacionales y clínicos de mayor calidad metodológica que permitan integrar la fisiopatología molecular con la práctica clínica, facilitando el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas y personalizadas basadas en la modulación de canales iónicos.

CONCLUSIONES

El dolor neuropático diabético (PND) constituye una de las complicaciones más incapacitantes de la diabetes mellitus y se caracteriza por una disfunción compleja de los canales iónicos periféricos, particularmente de sodio, potasio, calcio y TRP, que conduce a hiperexcitabilidad neuronal sostenida, considerada un mecanismo central en su patogénesis.

Las alteraciones funcionales de estos canales, inducidas por hiperglucemia crónica, estrés oxidativo e inflamación, favorecen la sensibilización periférica y central, perpetuando el dolor crónico y deteriorando significativamente la

calidad de vida. La neuroinflamación persistente amplifica estos procesos al modular la excitabilidad neuronal y mantener la actividad nociceptiva anómala.

Desde el punto de vista terapéutico, aunque los tratamientos actuales son predominantemente sintomáticos, la modulación selectiva de canales iónicos emerge como una estrategia prometedora. En este contexto, el desarrollo de fármacos dirigidos a canales de sodio, calcio y potasio podría no solo reducir la hiperalgesia y la alodinia, sino también intervenir en la progresión del daño neuropático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, Bennett DL, Hur J, Savelieff MG, et al. New perspectives in diabetic neuropathy. *Neuron*. 2023;111(16):2623-2635. doi:10.1016/j.neuron.2023.05.003
2. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm*. 2020;127(4):589-624. doi:10.1007/s00702-020-02145-7
3. Wang Q, Ye Y, Yang L, Xiao L, Liu J, Zhang W, et al. Painful diabetic neuropathy: the role of ion channels. *Biomed Pharmacother*. 2024;173:116417. doi:10.1016/j.biopha.2024.116417

4. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy—new aspects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10835. doi:10.3390/ijms221910835
5. Wu J, Hu H, Li X. Spinal neuron-glia crosstalk and ion channel dysregulation in diabetic neuropathic pain. *Front Immunol.* 2025;16:1480534. doi:10.3389/fimmu.2025.1480534
6. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3554. doi:10.3390/ijms24043554
7. Dhanapalaratnam R, Issar T, Poynten AM, Milner KL, Kwai NC, Krishnan AV. Progression of axonal excitability abnormalities with increasing clinical severity of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2024;160:12-18. doi:10.1016/j.clinph.2024.02.002
8. Almomani R, Sopacua M, Marchi M, Ślęczkowska M, Lindsey P, de Greef BTA, et al. Genetic profiling of sodium channels in diabetic painful and painless neuropathies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8278. doi:10.3390/ijms24098278
9. Hall BE, Macdonald E, Cassidy M, Yun S, Sapio MR, Ray P, et al. Transcriptomic analysis of human sensory neurons in painful diabetic neuropathy reveals inflammation and neuronal loss. *Sci Rep.* 2022;12(1):4729. doi:10.1038/s41598-022-08100-8
10. Chen Y, Zhang X, Li H, Li Z. Crosstalk, metabolic and oxidative stress regulation in neuropathic pain: a review. *Front Neurol.* 2023;14:1093849. doi:10.3389/fneur.2023.1093849
11. Hassan MZ, Mohamed IN, Mohamad AH. Ion channel therapeutics in the treatment of pain: an overview. *Arab J Chem.* 2023;16:105180. doi:10.1016/j.arabjc.2023.105180
12. Xia H, Ma K, Liu D, Liu X, Liu T, Liu Q. Ion channel-targeted drugs for neuropathic pain management. *World J Clin Cases.* 2021;9(9):2100-2109. doi:10.12998/wjcc.v9.i9.2100
13. Farghaly HS, Abd-Elsalam RM, Ahmed AA. Peripheral mechanisms of neuropathic pain: the role of neuronal and non-neuronal interactions. *Pharmaceuticals.* 2021;14(2):77. doi:10.3390/ph14020077
14. Felix R, Corzo-Lopez A, Sandoval A. Voltage-gated ion channels in neuropathic pain signaling. *Life* [Internet]. MDPI; 2025 [citado el 21 de marzo de 2026]. p. 888. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/15/6/888>
15. Özkay Ö, Özdemir Z, Ateş M. TRP channels as therapeutic targets in neuropathic pain: recent advances. *Neurosci Lett.* 2024;818:137609. doi:10.1016/j.neulet.2024.137609
16. Zhang Y, Li P, Sun Q. P2X3 receptor expression and its association with neuropathic pain: a potential therapeutic target. *J Pain Res.* 2022;15:1023-1034. doi:10.2147/JPR.S354892
17. Wang Q, Zhang Y, Li H, Liu Z. Peripheral ion channel dysfunction in diabetic neuropathic pain: mechanisms and therapeutic prospects. *Neurosci Lett.* 2024;815:137441. doi:10.1016/j.neulet.2024.137441
18. Wu J, Zhao Y, Li X, Chen S. Ion channel remodeling in diabetic neuropathic pain: from pathophysiology to therapy. *Front Mol Neurosci.* 2025;18:153. doi:10.3389/fnmol.2025.00153
19. Pérez-Guirola L, García-López R, Núñez-López O. Mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático: enfoque en la remodelación iónica. *Rev Mex Anestesiología.* 2021;44(3):172-181.
20. Castillo-Martínez M. Cambios en la expresión de canales iónicos en modelos de dolor neuropático diabético [tesis]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2021.
21. Amador-Muñoz D. Rol de los canales KCa3.1 en la inflamación y neurodegeneración inducida por hiperglucemia [tesis de maestría]. Instituto de Fisiología Integrativa; 2021.

Contribución Especial

Epilepsia y neurotransmisión inhibitoria: el papel del gaba en el equilibrio neuronal y la excitabilidad cerebral

Epilepsy and inhibitory neurotransmission: the role of gaba in neuronal balance and brain excitability

Washington Alfonso Trujillo-Ulloa^{1,2,a}; Ximena Alejandra Angeles Pumayalla^{3,b}; Rosario Mercedes Angulo Inocente^{3,b}; Sthefany Milagros Berrocal Inocente^{3,b}; Caroline Alexandra Blas de la Cruz^{3,b}

Filiación:

1. Hospital III de EsSalud. Chimbote, Perú.
2. Universidad César Vallejo, Escuela de Posgrado, Trujillo, Perú
3. Universidad Nacional del Santa, Chimbote, Perú.
 - a. Doctor en Medicina; doctorando; médico especialista en medicina intensiva.
 - b. Estudiante de medicina humana

Correspondencia: Caroline Alexandra Blas de la Cruz; blascaroline01@gmail.com

ID ORCID de los autores

Washington Alfonso Trujillo-Ulloa
Ximena Alejandra Angeles Pumayalla
Rosario Mercedes Angulo Inocente
Sthefany Milagros Berrocal Inocente
Caroline Alexandra Blas de la Cruz

<https://orcid.org/0000-0002-8315-9943>
<https://orcid.org/0009-0006-7609-0163>
<https://orcid.org/0009-0005-2522-6449>
<https://orcid.org/0009-0001-2405-5677>
<https://orcid.org/0009-0006-0589-579X>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios del autor y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 08-12-2025.

Aceptado: 15-02-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

El dolor neuropático diabético y la epilepsia comparten como mecanismo central la disfunción de la excitabilidad neuronal, determinada por alteraciones en la neurotransmisión y en los canales iónicos. En la epilepsia, el ácido γ -aminobutírico (GABA) desempeña un papel clave como principal neurotransmisor inhibitorio, regulando el equilibrio excitación-inhibición mediante receptores GABAA y GABAB. Sin embargo, durante la epileptogénesis se producen alteraciones en la síntesis, liberación, recaptación y función del GABA, así como en el gradiente intracelular de Cl^- regulado por KCC2 y NKCC1, lo que puede transformar su efecto de inhibidor a despolarizante. Además, la disfunción de interneuronas GABAérgicas y de células gliales contribuye a la hiperexcitabilidad y sincronización neuronal patológica. Estos cambios favorecen la generación y propagación de crisis epilépticas. La comprensión de estos mecanismos permite identificar nuevas dianas terapéuticas, incluyendo la modulación de receptores GABAérgicos y transportadores iónicos, especialmente en epilepsias farmacorresistentes.

Palabras clave: Epilepsia; Ácido gamma-aminobutírico; Neurotransmisión; Excitabilidad neuronal; Canales iónicos. (**Fuente:** DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Diabetic neuropathic pain and epilepsy share a common pathophysiological basis involving altered neuronal excitability driven by ion channel dysfunction and impaired neurotransmission. In epilepsy, γ -aminobutyric acid (GABA) plays a central role as the primary inhibitory neurotransmitter, maintaining the excitation-inhibition balance through GABA_A and GABA_B receptors. During epileptogenesis, alterations in GABA synthesis, release, reuptake, and receptor function occur, alongside disruptions in intracellular chloride homeostasis regulated by KCC2 and NKCC1. These changes may shift GABAergic signaling from inhibitory to depolarizing, promoting neuronal hyperexcitability. Additionally, dysfunction of GABAergic interneurons and glial cells contributes to abnormal neuronal synchronization and seizure propagation. Together, these mechanisms facilitate the onset and maintenance of epileptic activity. A deeper understanding of these processes highlights potential therapeutic targets, including modulation of GABAergic receptors and ion transporters, particularly in drug-resistant epilepsy.

Keywords: Epilepsy; Gamma-Aminobutyric Acid; Neurotransmission; Neuronal Excitability; Ion Channels. (**Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La actividad eléctrica cerebral depende del equilibrio dinámico entre señales excitatorias e inhibitorias que regulan la función neuronal. En este contexto, el ácido γ -aminobutírico (GABA) constituye el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central y desempeña un papel fundamental en el control de la excitabilidad neuronal. A través de la activación de sus receptores, principalmente GABAA, induce hiperpolarización postsináptica mediante el influjo de Cl^- , limitando la generación de descargas excesivas y contribuyendo a la estabilidad de las redes neuronales (1).

La epilepsia es una de las principales patologías asociadas a la disfunción del sistema GABAérgico y se caracteriza por descargas neuronales anormales, excesivas y sincronizadas, que se manifiestan clínicamente como crisis recurrentes no provocadas (3). Alteraciones en la síntesis, liberación, recaptación o respuesta al GABA pueden comprometer la inhibición sináptica y favorecer la generación y propagación de actividad epileptiforme (2). Además, estas crisis pueden generar consecuencias neurológicas, cognitivas y

psicosociales significativas, constituyendo un problema relevante de salud pública (3).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la eficacia de la neurotransmisión GABAérgica depende no solo de la integridad de sus receptores, sino también del gradiente electroquímico del Cl^- intracelular, regulado principalmente por los cotransportadores KCC2 (extrusión de Cl^-) y NKCC1 (entrada de Cl^-) (5). La disfunción de KCC2 altera este gradiente, pudiendo transformar la acción del GABA de inhibitoria a despolarizante, lo que favorece la hiperexcitabilidad neuronal y la aparición de crisis epilépticas (4).

Asimismo, el concepto de plasticidad iónica describe los cambios dinámicos en las concentraciones intracelulares de Cl^- y K^+ durante estados de alta actividad neuronal, los cuales pueden comprometer la inhibición GABAérgica y facilitar la actividad epileptiforme (6). A nivel de red, la disfunción de interneuronas GABAérgicas, particularmente las parvalbúmina-positivas (PV+), así como alteraciones en las células musgosas del giro dentado, contribuyen a la pérdida del equilibrio excitación-inhibición y a la propagación de las crisis (7).

A pesar de los avances en la comprensión de la epileptogénesis, persisten limitaciones en el conocimiento de los mecanismos neuroquímicos que subyacen a la disfunción inhibitoria, lo que se refleja en la eficacia parcial de los tratamientos actuales (4). En este sentido, profundizar en la modulación del sistema GABAérgico, especialmente en la función de KCC2, la plasticidad iónica y la dinámica de las interneuronas, representa una línea prometedora para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas,

particularmente en epilepsias farmacorresistentes (3,6).

El presente trabajo tiene como objetivo analizar el papel del GABA en la regulación de la excitabilidad neuronal, su implicancia en la fisiopatología de la epilepsia y el impacto de las alteraciones en la neurotransmisión inhibitoria sobre la estabilidad funcional cerebral, con el fin de contribuir a una comprensión integral que favorezca el desarrollo de enfoques diagnósticos y terapéuticos más precisos.

CUERPO DEL TEXTO

Antecedentes

En el estudio de Tipton y Russek (2022) (8), se analiza el control dinámico de la neurotransmisión inhibitoria en el sistema nervioso central, con énfasis en la regulación de los receptores GABAA_{AA} en la epilepsia. Los avances recientes en plasticidad inhibitoria han evidenciado una compleja red de mecanismos que regulan el tráfico intracelular, la estabilización sináptica y la localización subcelular de estos receptores. Las alteraciones en su expresión o función contribuyen al desequilibrio entre excitación e inhibición característico de la epilepsia. Asimismo, se destaca el papel de mutaciones genéticas que afectan subunidades del receptor GABAA_{AA}, asociadas a epilepsias genéticas como el síndrome de Dravet. Los autores subrayan que tecnologías emergentes, como la secuenciación unicelular, permiten caracterizar con mayor precisión la heterogeneidad funcional de las sinapsis inhibitorias, abriendo nuevas perspectivas terapéuticas dirigidas (8).

Por su parte, Feng et al. (9) realizaron una revisión centrada en las variantes genéticas que afectan el metabolismo del GABA y su implicancia en la epilepsia. Identificaron genes clave involucrados en la síntesis, transporte y degradación del GABA, incluyendo *GABRA1*, *GABRA2*, *GABRB2* y *GABA-T*, asociados a encefalopatías epilépticas del desarrollo. Estas alteraciones genéticas comprometen la neurotransmisión inhibitoria, favoreciendo la hiperexcitabilidad neuronal y alteraciones neurocognitivas. El estudio destaca que terapias dirigidas a restaurar la señalización GABAérgica, como el ácido valproico (VPA), vigabatrina (VGB) y tiagabina (TGB), representan estrategias prometedoras, aunque enfatiza la necesidad de enfoques diagnósticos y terapéuticos más personalizados (9).

En un modelo experimental murino de epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocámpal, Müller et al. (2020) (10) investigaron la relación entre la pérdida de interneuronas GABAérgicas, la inhibición tónica mediada por receptores GABAA_{AA} y la participación de astrocitos reactivos. A pesar de una marcada pérdida de interneuronas en el hipocampo, las corrientes inhibitorias tónicas se mantuvieron e incluso aumentaron en ciertas poblaciones neuronales.

Este fenómeno se asoció con una sobreproducción de GABA por astrocitos reactivos, derivada de síntesis de novo, lo que sugiere un mecanismo compensatorio para preservar la inhibición neuronal. Estos hallazgos posicionan al compartimento glial como un modulador clave de la neurotransmisión inhibitoria y como potencial diana terapéutica (10).

Asimismo, Absalom et al. (2023) (11) revisaron el impacto de variantes genéticas en subunidades del receptor GABAA_{AA} en epilepsias genéticas. Identificaron múltiples mutaciones en subunidades como $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$, con efectos funcionales heterogéneos (ganancia o pérdida de función), lo que explica la variabilidad fenotípica observada. Los autores destacan la importancia de la caracterización funcional estandarizada de estas variantes, en concordancia con las guías del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), para avanzar hacia terapias de precisión dirigidas al receptor GABAA_{AA} (11).

Finalmente, McMoneagle et al. (2023) (5) analizaron el papel del cotransportador KCC2 como diana terapéutica en epilepsia. La disfunción de KCC2 conduce a un aumento de la concentración intracelular de Cl^- , invirtiendo el efecto inhibitor del GABA y favoreciendo la excitabilidad neuronal. Los autores destacan que la modulación de KCC2, ya sea mediante activación directa o a través de vías regulatorias como WNK-SPAK/OSR1 y BDNF-TrkB, representa una estrategia prometedora. Estudios preclínicos con moduladores de KCC2 han mostrado reducción de la actividad epiléptica y restauración de la inhibición GABAérgica, lo que posiciona a este cotransportador como una diana clave en epilepsias farmacorresistentes (5).

Marco Teórico:

La excitabilidad neuronal es la capacidad de una neurona para responder a estímulos y generar potenciales de acción que se propagan a lo largo del axón, permitiendo la transmisión de información dentro de las redes nerviosas. Esta propiedad depende del potencial de membrana en reposo, del mantenimiento de gradientes iónicos transmembrana, principalmente de Na^+ , K^+ , Cl^- y Ca^{2+} y de la actividad coordinada de canales iónicos dependientes de voltaje, cuya apertura o cierre modula la respuesta eléctrica celular. Los canales de sodio y potasio voltaje-dependientes constituyen el núcleo electrofisiológico del

potencial de acción, al mediar la despolarización rápida por entrada de Na^+ y la repolarización posterior por salida de K^+ .

El mantenimiento del potencial de reposo y de los gradientes iónicos requiere la acción continua de bombas y cotransportadores, entre los que destaca la Na^+/K^+ -ATPasa, responsable de extruir Na^+ e introducir K^+ a expensas de ATP. Alteraciones en la función de esta bomba o en canales de fuga de K^+ pueden modificar significativamente la cercanía de la neurona al umbral de disparo, favoreciendo estados de hiperexcitabilidad o hipoexcitabilidad. De manera complementaria, los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, los canales de K^+ activados por Ca^{2+} y las corrientes de fuga contribuyen a regular la duración del potencial de acción, el período refractario y los patrones de descarga repetitiva (12).

La excitabilidad neuronal no depende exclusivamente de las propiedades intrínsecas de la membrana, sino también del contexto sináptico en el que se integra la neurona. La suma espacial y temporal de potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) e inhibitorios (PPSI) determina el estado eléctrico de la membrana y su probabilidad de alcanzar el umbral de activación. En este sentido, el equilibrio entre neurotransmisión glutamatérgica excitadora y GABAérgica inhibitoria constituye un principio fundamental para el funcionamiento cerebral normal. La ruptura de este balance favorece fenómenos de hiperexcitabilidad y sincronización patológica, característicos de la epilepsia y otros trastornos neurológicos (13).

En conjunto, la excitabilidad neuronal resulta de la interacción entre: 1) propiedades intrínsecas de membrana, 2) organización sináptica y 3) mecanismos de plasticidad dependientes de la actividad. La comprensión de estos elementos permite explicar por qué alteraciones discretas en canales de Na^+ , K^+ , transportadores de Cl^- como KCC2 o en la neurotransmisión inhibitoria pueden traducirse en crisis epilépticas recurrentes (14).

Neurotransmisión excitadora vs. neurotransmisión inhibitoria

La transmisión sináptica en el sistema nervioso central puede ser excitadora o inhibitoria, según el neurotransmisor liberado y el tipo de receptor activado en la neurona postsináptica. La neurotransmisión excitadora está mediada principalmente por el glutamato, que actúa sobre receptores ionotrópicos, AMPA, NMDA y kainato, y receptores metabotrópicos (mGluR). La activación de AMPA y kainato permite principalmente la entrada de Na^+ y genera PPSE rápidos, mientras que los receptores NMDA también permiten una entrada significativa de Ca^{2+} , regulada por un bloqueo voltaje-dependiente por Mg^{2+} , participando de manera relevante en fenómenos de plasticidad sináptica como la potenciación a largo plazo (LTP) (15).

La neurotransmisión inhibitoria, en el sistema nervioso central adulto, depende fundamentalmente del GABA, mientras que la glicina predomina en médula espinal y tronco encefálico. El GABA actúa sobre receptores ionotrópicos GABAA_{AA} y metabotrópicos GABAB_{BB}, con propiedades moleculares y funcionales distintas. La activación de los receptores GABAA_{AA} abre canales de Cl^- , generando hiperpolarización o inhibición por cortocircuito ("shunting inhibition") en neuronas maduras. Por su parte, los receptores GABAB_{BB}, acoplados a proteínas G, modulan canales de K^+ y Ca^{2+} , produciendo una inhibición más lenta y prolongada (14).

El balance excitación-inhibición (E/I) describe la relación dinámica entre actividad glutamatérgica excitadora y actividad GABAérgica inhibitoria necesaria para la estabilidad funcional de las redes neuronales. Estudios basados en espectroscopía por resonancia magnética y modelos computacionales han demostrado que las alteraciones en este equilibrio se asocian no solo con epilepsia, sino también con trastornos neuropsiquiátricos como depresión mayor y trastornos del espectro autista (16). En la epilepsia, el predominio de la excitación, la pérdida de interneuronas inhibitorias o la reducción de la eficacia GABAérgica inclinan la red hacia la hiperexcitabilidad y la sincronización paroxística. Por tanto, la comparación entre neurotransmisión excitadora e inhibitoria debe entenderse en términos funcionales y de red: la actividad cerebral normal depende de una regulación fina y dinámica de ambas. Cuando la excitación predomina o la inhibición falla por alteraciones en receptores, síntesis, recaptación o transporte iónico, se establece un estado inestable que favorece la génesis y propagación de crisis epilépticas.

El sistema GABAérgico

Síntesis y metabolismo del GABA

El GABA se sintetiza a partir del glutamato mediante la acción del enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), que cataliza la descarboxilación irreversible del glutamato. Existen dos isoformas principales, GAD65 y GAD67, que difieren en su localización subcelular y en su contribución funcional: GAD65 participa preferentemente en la síntesis del GABA destinado a la liberación sináptica, mientras que GAD67 contribuye al mantenimiento del pool citoplásmico basal. La actividad de GAD constituye el paso limitante de la síntesis de GABA y está regulada por mecanismos como fosforilación, disponibilidad de piridoxal-fosfato y concentración intracelular de glutamato (17).

Una vez liberado en la hendidura sináptica, el GABA es retirado principalmente por recaptación a través de transportadores específicos expresados en neuronas y astrocitos, entre ellos GAT-1 y GAT-3, lo que limita la duración de la señal inhibitoria. El GABA recaptado puede reutilizarse o degradarse

mediante GABA-transaminasa (GABA-T), que lo convierte en succinato semialdehído y glutamato. Este proceso forma parte del ciclo glutamato/GABA-glutamina entre neuronas y astrocitos, esencial para acoplar la neurotransmisión inhibitoria con el metabolismo energético cerebral y la función glial (14).

Receptores GABA-A, GABA-B y GABA-C

Los efectos biológicos del GABA están mediados por tres tipos de receptores. Los receptores GABAA_{AA} son canales iónicos de Cl⁻ pertenecientes a la familia de receptores cys-loop. Están formados por pentámeros compuestos por distintas subunidades — α , β , γ , δ , ρ , entre otras— cuya combinación determina sus propiedades electrofisiológicas, cinéticas y farmacológicas. La gran heterogeneidad de estas subunidades permite la formación de múltiples subtipos de receptores con funciones específicas según su localización sináptica o extrasináptica (18).

Los receptores GABAB_{BB} son metabotrópicos, están acoplados a proteínas G y se organizan como heterodímeros GABA-B1/GABA-B2. Su activación induce apertura de canales de K⁺ tipo GIRK e inhibición de canales de Ca²⁺ tipo N y P/Q, generando hiperpolarización lenta y disminución de la liberación de neurotransmisores en terminales presinápticas. De esta manera, ejercen una inhibición prolongada tanto a nivel presináptico como postsináptico, modulando la eficacia sináptica y la sincronización de redes neuronales (19).

El tercer grupo, históricamente denominado GABAC_{CC}, corresponde a receptores formados predominantemente por subunidades ρ . Aunque hoy suelen considerarse una variante funcional de GABAA_{AA}, presentan cinéticas más lentas, farmacología distintiva y una distribución prominente en retina, donde participan en formas especializadas de inhibición visual y sensorial (19).

Mecanismos de inhibición sináptica

La inhibición sináptica mediada por GABA puede clasificarse en inhibición fásica e inhibición tónica. La inhibición fásica depende de la activación transitoria de receptores GABAA_{AA} sinápticos tras pulsos breves de liberación de GABA, y limita la respuesta inmediata a entradas excitadoras específicas. La inhibición tónica, en cambio, es mediada por receptores extrasinápticos de alta afinidad que detectan concentraciones basales de GABA en el espacio extracelular y regulan de manera sostenida la excitabilidad global de la neurona, el ruido de la red y la probabilidad de disparo (18).

La eficacia de la inhibición GABAérgica depende críticamente del gradiente transmembrana de Cl⁻. En neuronas maduras, el cotransportador KCC2 mantiene baja la concentración intracelular de Cl⁻, permitiendo que la apertura de canales GABAA_{AA} genere entrada de Cl⁻ e hiperpolarización o

inhibición por derivación (“shunting”). Cuando KCC2 disminuye o aumenta la actividad de NKCC1, el potencial de equilibrio del Cl⁻ se desplaza hacia valores más positivos, y el GABA puede adquirir un efecto despolarizante, favoreciendo hiperexcitabilidad y propagación de crisis epilépticas (14,20).

Además de la inhibición postsináptica, los receptores GABAB_{BB} presinápticos reducen la liberación de glutamato en sinapsis excitadoras. Sin embargo, la dinámica de red es compleja, ya que la inhibición de interneuronas inhibitorias también puede producir efectos desinhibitorios, modificando de forma no lineal la excitabilidad de los circuitos (21).

Concepto de equilibrio excitación-inhibición en el cerebro

El equilibrio entre excitación e inhibición (E/I) constituye uno de los principios fundamentales de la organización funcional del sistema nervioso. Este balance regula tanto la intensidad como la distribución espacial y temporal de la actividad eléctrica en los circuitos neuronales, evitando la hiperactividad descontrolada o la supresión excesiva de las respuestas. Más que un estado fijo, el balance E/I representa un mecanismo dinámico que permite al cerebro adaptar su actividad al contexto, a la demanda funcional y al tipo de información procesada. Este principio sustenta funciones esenciales como percepción, cognición, integración sensorial y comportamiento adaptativo (22).

El balance E/I depende de la interacción coordinada entre neuronas excitadoras e inhibitorias, así como de las propiedades intrínsecas que determinan su respuesta. Las interneuronas GABAérgicas regulan el flujo de información y controlan la sincronía entre poblaciones neuronales, mientras que la homeostasis del Cl⁻, la plasticidad sináptica y la modulación de canales iónicos determinan la intensidad y duración de las señales excitadoras e inhibitorias. Por ello, el equilibrio E/I debe entenderse como el resultado de la interacción entre factores celulares, sinápticos, iónicos y de red.

Este equilibrio también depende de elementos estructurales, como la densidad y distribución de conexiones sinápticas, la organización laminar cortical, la diversidad de interneuronas y la fuerza relativa de sinapsis excitadoras e inhibitorias. Estas características confieren a cada región cerebral un perfil propio de excitabilidad. Así, algunas áreas sensoriales muestran un balance más estable y predecible, mientras que regiones asociativas requieren mayor flexibilidad funcional para sostener procesos complejos como planificación y toma de decisiones (22). La relevancia clínica del balance E/I radica en que su alteración favorece patrones disfuncionales de actividad, como la sincronización anómala observada en epilepsia y

otros trastornos del neurodesarrollo y la neuropsiquiatría (22).

Definición y fisiopatología de la epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas, acompañada de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. No se limita a la ocurrencia aislada de una crisis, sino que implica una alteración persistente de los mecanismos que regulan la excitabilidad y sincronización neuronal. En este sentido, puede definirse como una condición en la que existe un incremento sostenido en la probabilidad de recurrencia de crisis epilépticas, reflejando una desviación estable del funcionamiento fisiológico de las redes cerebrales (23).

La epilepsia debe entenderse como una enfermedad de redes neuronales. La actividad patológica no proviene exclusivamente de un foco aislado, sino de la interacción entre múltiples nodos anómalos dentro de circuitos distribuidos. Este enfoque explica la rápida propagación de las crisis y la participación de regiones que, aunque no inicien la descarga ictal, contribuyen a su mantenimiento, modulación o amplificación. En consecuencia, la fisiopatología de la epilepsia incluye tanto alteraciones celulares locales como cambios globales en la conectividad estructural y funcional (23).

Tipos de crisis epilépticas

La clasificación actual de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) organiza las crisis epilépticas según su inicio y patrón de propagación. Se reconocen tres grandes grupos: crisis focales, crisis generalizadas y crisis de inicio desconocido. Las crisis focales se originan en una región circunscrita de un hemisferio cerebral y pueden manifestarse con síntomas motores, sensitivos, autonómicos o alteraciones del nivel de conciencia, según el área comprometida. Las crisis generalizadas, en cambio, involucran redes bilaterales desde su inicio y producen manifestaciones como crisis tónico-clónicas, ausencias o crisis mioclónicas. Cuando no puede determinarse con precisión el origen de la actividad ictal, se clasifican como de inicio desconocido (23). Esta clasificación no solo tiene valor descriptivo, sino que refleja distintos patrones de organización y disfunción de las redes neuronales.

Alteraciones celulares y sinápticas implicadas

La estabilidad de las redes neuronales en la epilepsia depende en gran medida de la interacción entre neurotransmisión excitadora e inhibitoria, particularmente de la eficacia de los mecanismos GABAérgicos (24). Cuando este equilibrio se altera, la corteza adquiere una tendencia a generar descargas sincronizadas, sostenidas e inestables. Estudios en tejido neocortical humano han demostrado que esta desregulación no obedece únicamente a una pérdida de inhibición, sino

también a una reorganización profunda de los circuitos excitadores.

Entre estas modificaciones destaca la potenciación anómala de la transmisión glutamatérgica, con incremento de contactos excitatorios y plasticidad sináptica maladaptativa que favorece la activación simultánea de poblaciones neuronales (24). En paralelo, las interneuronas inhibitorias pueden volverse insuficientes o funcionalmente desorganizadas, incapaces de compensar la carga excitadora aumentada. Las neuronas piramidales muestran patrones de descarga más robustos y una participación mayor en eventos de sincronización espontánea, lo que refuerza la inestabilidad de la red.

Además, cambios en la respuesta a antagonistas glutamatérgicos sugieren que las conexiones excitadoras adquieren un papel dominante en el mantenimiento de la actividad recurrente. Así, aun cuando la neurotransmisión GABAérgica se conserve parcialmente, puede resultar insuficiente para controlar la intensidad y organización espacial de la excitación cortical. En conjunto, estas alteraciones celulares y sinápticas configuran un entorno propicio para la generación y propagación de actividad epileptiforme (24).

Papel del GABA en la epilepsia

En la epilepsia, el sistema GABAérgico no siempre actúa exclusivamente como un freno de la actividad neuronal. En determinadas condiciones fisiopatológicas, puede contribuir paradójicamente al inicio o propagación de la crisis. Durante muchas crisis focales se observa una activación intensa y sincronizada de interneuronas GABAérgicas que, en lugar de contener la descarga, puede favorecerla cuando el manejo intracelular del Cl^- está alterado. En estas circunstancias, la activación del receptor GABAA_{AA} deja de ser hiperpolarizante y adquiere un efecto despolarizante, facilitando la sincronización neuronal y la transición al estado ictal (6).

Disfunción de los receptores GABAérgicos

La disfunción de los receptores GABAérgicos constituye un mecanismo central en la transición desde un estado de estabilidad neuronal hacia uno epiléptico. En muchas crisis focales, los receptores GABAA_{AA} dejan de generar una respuesta inhibitoria eficaz debido a alteraciones en el gradiente de Cl^- , transformando la acción del GABA en una señal despolarizante. Este fenómeno no implica necesariamente pérdida de receptores ni ausencia de actividad inhibitoria, sino una reconfiguración funcional del efecto del GABA sobre la red neuronal. Como consecuencia, la activación de GABAA_{AA}, que fisiológicamente limitaría la excitabilidad, puede facilitar la sincronización de poblaciones neuronales y contribuir al inicio de la descarga ictal (6).

Alteraciones en la síntesis y recaptación de GABA

La eficacia de la inhibición GABAérgica depende no solo de la función de sus receptores, sino también de la síntesis, liberación, degradación y recaptación adecuadas del neurotransmisor. La producción de GABA por glutamato descarboxilasa (GAD) y su recaptación mediante transportadores como GAT-1 son procesos esenciales para mantener niveles apropiados de inhibición sináptica. La reducción en la disponibilidad de GABA, la recaptación ineficiente o un metabolismo acelerado debilitan la neurotransmisión inhibitoria y aumentan la vulnerabilidad de la red a la hiperexcitabilidad (22).

Diversos modelos de epilepsia muestran alteraciones en la recaptación presináptica y somatodendrítica, lo que compromete el reciclaje del neurotransmisor y modifica tanto la cantidad disponible como la duración e intensidad de la inhibición. Por ello, la disfunción en la síntesis y recaptación del GABA representa un componente bioquímico relevante en la predisposición a crisis epilépticas (22).

Efectos de la modulación GABAérgica en la excitabilidad neuronal

La modulación del sistema GABAérgico influye de forma decisiva sobre la excitabilidad neuronal. Cuando el GABA conserva su efecto hiperpolarizante, contribuye a limitar la propagación de descargas y a estabilizar la red. Sin embargo, cuando el gradiente de Cl^- se encuentra alterado, incluso pequeñas variaciones en la intensidad o duración de la señal GABAérgica pueden generar efectos despolarizantes capaces de

sincronizar neuronas y desencadenar actividad patológica. En este contexto, la modulación de GABAA_{AA} puede pasar de ser anticonvulsivante a proconvulsivante.

En consecuencia, cualquier intervención farmacológica o alteración fisiopatológica que modifique la cinética del receptor, su sensibilidad al GABA o la magnitud de la corriente inhibitoria puede influir significativamente en el umbral de excitabilidad neuronal y en la susceptibilidad a crisis (6).

Relaciones entre el déficit inhibitorio y aparición de crisis

La relación entre disminución de la inhibición y aparición de crisis epilépticas ha sido ampliamente documentada. En términos generales, la pérdida de eficacia de la señalización GABAérgica constituye uno de los mecanismos más consistentes en la transición del estado interictal al ictal. Cuando la inhibición no logra contrarrestar adecuadamente los aumentos de actividad excitadora, la red neuronal entra en un estado de inestabilidad que facilita la sincronización anómala.

En determinadas condiciones, esta sincronización no solo deja de ser contenida por las interneuronas inhibitorias, sino que puede ser promovida por ellas cuando su efecto se vuelve despolarizante (6). Por ello, el déficit inhibitorio no solo permite el predominio de la excitación, sino que también crea las condiciones para que pequeñas fluctuaciones sinápticas desencadenen descargas masivas. Este vínculo explica por qué la restauración del balance entre excitación e inhibición constituye uno de los principales objetivos terapéuticos en epilepsia (6).

DISCUSION

Durante la epileptogénesis se han documentado alteraciones sustanciales en la neurotransmisión inhibitoria que comprometen la eficacia funcional del sistema GABAérgico. Tanto en modelos animales como en tejido humano epileptógeno se ha descrito pérdida selectiva, disfunción o reorganización de interneuronas GABAérgicas, disminución de la síntesis de GABA, cambios en la expresión y distribución de transportadores responsables de su recaptación, así como alteraciones cuantitativas y cualitativas de los receptores inhibitorios (11). En conjunto, estas modificaciones reducen la capacidad de las redes neuronales para limitar la excitabilidad sináptica y favorecen la transición hacia estados de hiperexcitabilidad sostenida.

Además, las células gliales, en particular los astrocitos, desempeñan un papel crítico en este proceso. La disfunción glial altera la homeostasis del microambiente sináptico al comprometer la depuración de neurotransmisores, la recaptación de GABA y glutamato, la regulación del K^+ extracelular y el acoplamiento metabólico

neurona-glía, contribuyendo de manera directa al desequilibrio entre excitación e inhibición (E/I) y a la facilitación de actividad epileptiforme (27). Por ello, la epileptogénesis no debe entenderse exclusivamente como un fenómeno neuronal, sino como una alteración de red que involucra neuronas inhibitorias, células gliales y la arquitectura sináptica en su conjunto.

El efecto inhibitorio del GABA es fundamental para contener la excitabilidad neuronal y prevenir la generación de descargas sincronizadas patológicas. Sin embargo, cuando alguno de los componentes del sistema GABAérgico se encuentra alterado, se facilita tanto el desarrollo como el mantenimiento de estados epilépticos (26). En los últimos años se ha incrementado la identificación de variantes genéticas en genes que codifican subunidades del receptor GABAA_{AA}, asociadas con un amplio espectro de epilepsias y encefalopatías epilépticas (27). Estas variantes pueden modificar la función del receptor mediante distintos mecanismos: alteración de la conductancia iónica, cambios en la sensibilidad al GABA, modificación de la cinética de

apertura y cierre del canal, alteración de la modulación alostérica, defectos en el ensamblaje pentamérico o fallos en el tráfico y estabilización del receptor en la membrana.

Estudios recientes han demostrado que varias de estas variantes patogénicas inducen pérdida de función por defectos de plegamiento, ensamblaje y proteostasis, lo que conduce a retención intracelular y degradación prematura de las subunidades antes de que el receptor alcance la membrana plasmática (26). En consecuencia, la inhibición sináptica se debilita no solo por una reducción en el número de receptores funcionales, sino también por alteraciones en la calidad estructural y biofísica de los receptores que sí logran expresarse. Así, la disfunción GABAérgica no debe interpretarse únicamente como un problema de disponibilidad de neurotransmisor o de densidad receptorial, sino también como una alteración en la integridad molecular del sistema inhibitor.

Desde el punto de vista terapéutico, el fortalecimiento de la neurotransmisión GABAérgica continúa siendo un eje central en el tratamiento de la epilepsia, ya que muchos fármacos antiepilépticos ejercen sus efectos potenciando la función de los receptores GABAA_{AA} o inhibiendo la degradación y recaptación del GABA, con la consiguiente reducción de la excitabilidad neuronal (26). No obstante, un enfoque más reciente y prometedor es el uso de chaperonas farmacológicas dirigidas a restaurar la proteostasis de variantes patológicas del receptor GABAA_{AA}. Se ha demostrado que ciertos moduladores alostéricos positivos pueden

mejorar el plegamiento, ensamblaje, tráfico a membrana y expresión funcional de receptores mutados, además de reducir su degradación intracelular (26). Este hallazgo sugiere que, más allá de aumentar la disponibilidad de GABA o potenciar receptores intactos, podría ser posible rescatar receptores estructuralmente alterados y restaurar parcialmente la inhibición sináptica, abriendo la posibilidad de terapias personalizadas para epilepsias genéticas.

Sin embargo, la respuesta a estas estrategias depende de múltiples variables, entre ellas el tipo de mutación, la subunidad afectada, el contexto funcional de la red neuronal, el estado de las células gliales, el pH extracelular, la homeostasis iónica y el grado de remodelado sináptico. En este sentido, un déficit inhibitor sostenido compromete de forma progresiva la capacidad del cerebro para contener la excitación y prevenir la sincronización patológica, facilitando la transición desde actividad neuronal fisiológica hacia descargas epileptiformes recurrentes.

De manera particular, la pérdida progresiva o el funcionamiento anómalo de interneuronas GABAérgicas, junto con la disfunción glial, incrementa la vulnerabilidad de determinadas regiones cerebrales a la hiperexcitabilidad, especialmente después de insultos como traumatismo, infección o estrés metabólico, así como durante periodos críticos de plasticidad neuronal (27). Por ello, un déficit inhibitor no corregido no solo constituye un factor precipitante de crisis, sino también un mecanismo de mantenimiento y progresión de la epilepsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benarroch EE. Inhibitory amino acid neurotransmission and synaptopathies. In: Benarroch EE. *Medical neurosciences: organized by neurologic systems and levels*. New York: Oxford University Press; 2021. p. 317-336. Disponible en: <https://academic.oup.com/book/30626/chapter/258987728>
2. Fu X, Wang YJ, Kang JQ, Mu TW. GABAA_{AA} receptor variants in epilepsy. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy* [Internet]. Brisbane: Exon Publications; 2022. p. 95-118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580621/>
3. Joshi S, Kapur J. Excitatory transmission in status epilepticus. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2024. p. 1449-1466. Disponible en: <https://academic.oup.com/book/57972/chapter/476213027>
4. Kaila K, Trevelyan A, Raimondo J, Ala-Kurikka T, Huberfeld G, Avoli M, et al. GABAA_{AA}-receptor signaling and ionic plasticity in the generation and spread of seizures. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2024. p. 111-142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609823/>
5. McMoneagle E, Zhou J, Zhang S, Huang W, Josiah SS, Ding K, et al. Neuronal K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 as a promising drug target for epilepsy treatment. *Acta Pharm Sin B*. 2024;45(1):1-22. doi:10.1038/s41401-023-01149-9
6. Dossi E, Huberfeld G. GABAergic circuits drive focal seizures. *Neurobiol Dis*. 2023;180:106102. doi:10.1016/j.nbd.2023.106102
7. Leitch B. Parvalbumin interneuron dysfunction in neurological disorders: focus on epilepsy and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5549. doi:10.3390/ijms25105549
8. Tipton AE, Russek SJ. Regulation of inhibitory signaling at the receptor and cellular level; advances in our understanding of GABAergic neurotransmission and the mechanisms by

- which it is disrupted in epilepsy. *Front Synaptic Neurosci.* 2022;14:914374. doi:10.3389/fnsyn.2022.914374
9. Feng Y, Wei ZH, Liu C, Li GY, Qiao XZ, Gan YJ, et al. Genetic variations in GABA metabolism and epilepsy. *Seizure.* 2022;101:22-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35850019/>
 10. Müller J, Timmermann A, Henning L, Müller H, Steinhäuser C, Bedner P. Astrocytic GABA accumulation in experimental temporal lobe epilepsy. *Front Neurol.* 2020;11:614923. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.614923/full>
 11. Absalom NL, Lin SXN, Liao VWY, Chua HC, Møller RS, Chebib M, et al. GABAA_{AA} receptors in epilepsy: elucidating phenotypic divergence through functional analysis of genetic variants. *J Neurochem.* 2024;168(12):3831-3852. doi:10.1111/jnc.15932
 12. Shao LR, Janicot R, Stafstrom CE. Na⁺/K⁺-ATPase functions in the developing hippocampus: regional differences in CA1 and CA3 neuronal excitability and role in epileptiform network bursting. *J Neurophysiol.* 2021;125(1):1-11. doi:10.1152/jn.00453.2020
 13. Rideaux R, Ehrhardt SE, Wards Y, Filmer HL, Jin J, Deelchand DK, et al. On the relationship between GABA⁺ and glutamate across the brain. *Neuroimage.* 2022;257:119273. doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119273
 14. Ochoa-de la Paz LD, Gúlias-Cañizo R, D'Abril Ruíz-Leyja E, Sánchez-Castillo H, Parodi J. The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Rev Mex Neuroci.* 2021;22(2):67-76. doi:10.24875/RMN.20000050
 15. Andersen JV. The glutamate/GABA-glutamine cycle: insights, updates, and advances. *J Neurochem.* 2025;169(3):e70029. doi:10.1111/jnc.70029
 16. Chen C, Tsai SY, Tahamata VM, Chuang YH, Cheng Y, Fan YT. Decoding the brain's excitatory-inhibitory metabolite balance in relation to sensory responsivity and autistic traits. *Neuroimage.* 2025;320:121470. doi:10.1016/j.neuroimage.2025.121470
 17. Zhu L, Wang Z, Gao L, Chen X. Unraveling the potential of γ -aminobutyric acid: insights into its biosynthesis and biotechnological applications. *Nutrients.* 2024;16(16):2760. doi:10.3390/nu16162760
 18. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA_{AA} receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1):123. doi:10.1186/s43141-021-00224-0
 19. Valverde Alfaro E. Receptores GABA. *Cúpula* [Internet]. Costa Rica: Biblioteca Nacional en Salud y Seguridad Social (BINASSS); [citado 2026 Mar 21]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v24n1-2/art2.pdf>
 20. Liu R, Wang J, Liang S, Zhang G, Yang X. Role of NKCC1 and KCC2 in epilepsy: from expression to function. *Front Neurol.* 2020;10:1407. doi:10.3389/fneur.2019.01407
 21. De Cabo de la Vega C, Villanueva Hernández P, Prieto Martín A. Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitora y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev Neurol.* 2006;42(3):159-168. doi:10.33588/rn.4203.2005674
 22. Perucca E, Bialer M, White HS. New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: I. Role of GABA as a modulator of seizure activity and recently approved medications acting on the GABA system. *CNS Drugs.* 2023;37(9):755-779. doi:10.1007/s40263-023-01027-2
 23. San-Juan D, Rodríguez-Méndez DA. Epilepsy as a disease affecting neural networks: a neurophysiological perspective. *Neurologia (Engl Ed).* 2023;38(2):114-123. doi:10.1016/j.nrleng.2020.06.016
 24. Bod R, Tóth K, Essam N, Tóth EZ, Erőss L, Entz L, et al. Synaptic alterations and neuronal firing in human epileptic neocortical excitatory networks. *Front Synaptic Neurosci.* 2023;15:1233569. doi:10.3389/fnsyn.2023.1233569
 25. Chen Y, Hu J, Zhang Y, Peng L, Li X, Li C, et al. Epilepsy therapy beyond neurons: unveiling astrocytes as cellular targets. *Neural Regen Res.* 2026;21(1):23-38. doi:10.4103/NRR.NRR-D-24-01035
 26. Richardson RJ, Petrou S, Bryson A. Established and emerging GABAA_{AA} receptor pharmacotherapy for epilepsy. *Front Pharmacol.* 2024;15:1341472. doi:10.3389/fphar.2024.1341472
 27. Guazzi M, Striano P. GABA strikes down again in epilepsy. *Ann Transl Med.* 2019;7(3):57. doi:10.21037/atm.2018.12.55
 28. Wang YJ, Seibert H, Ahn LY, Schaffer AE, Mu TW. Pharmacological chaperones restore proteostasis of epilepsy-associated GABAA_{AA} receptor variants. *Pharmacol Res.* 2024;208:107356. doi:10.1016/j.phrs.2024.107356

Reporte de Caso

Enfermedad por arañazo de gato: reporte de caso en un niño.

Cat scratch disease: case report in a child.

Mauro Pablo Meza Olivera^{1,2,a}; Mai Ling Guevara Terán^{3,a}; Fiorela Alexandra Echeverre Alemán^{2,c}

Filiación:

1. Servicio de Pediatría, Hospital Regional JAMO II-2, Tumbes, Perú.
2. Escuela de Medicina Humana, Universidad Nacional de Tumbes, Perú,
3. Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú
- a. Médico Pediatra, Doctor en Ciencias de la Salud.
- b. Médico Pediatra.
- c. Interna de Medicina

Correspondencia: Mauro Pablo Meza Olivera; Miguel Grau manzana LL lote 5 - Puyango, Tumbes- Perú; mmezao@untumbes.edu.pe, Teléfono: +51972969712.

ID ORCID de los autores

Mauro Pablo Meza Olivera

Mai Ling Guevara Terán;

Fiorela Alexandra Echeverre Alemán

<http://orcid.org/0000-0003-2249-6804>

<http://orcid.org/0009-0005-8341-7024>

<http://orcid.org/0000-0002-0392-3893>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios de los autores y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 14-03-2026.

Aceptado: 22-03-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

Introducción: La *Bartonella Henselae* es una bacteria gramnegativa que vive en los gatos, que están en contacto directo con heces y mordeduras de pulgas infectadas. **Reporte de Caso:** Se reporta un niño de 5 años con fiebre prolongada, linfadenopatía en hemicara derecha dolorosa a la palpación. El diagnóstico se confirmó mediante prueba de inmunofluorescencia indirecta IgM e IgG para *Bartonella Henselae*. **Discusión:** La presentación clínica fue de un caso de enfermedad de arañazo con sus manifestaciones clínicas más típicas. La evolución del paciente fue larga, favorable y sin secuelas como lo describe la literatura. **Conclusión:** Este caso evidencia la alta incidencia de casos febriles de curso prolongado en la Región Tumbes y la falta de métodos de laboratorio para su diagnóstico oportuno.

Palabras clave: *Bartonella Henselae*; Linfadenopatía; Arañazo de gato; Tumbes. (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Introduction: *Bartonella Henselae* is a gram-negative bacterium that lives in cats that come into direct contact with feces and bites from infected fleas. **Case report:** A 5-year-old boy presented with prolonged fever and painful lymphadenopathy on the right side of his face. The diagnosis was confirmed by indirect immunofluorescence testing for IgM and IgG antibodies against *Bartonella Henselae*. **Discussion:** The clinical presentation was consistent with a case of cat scratch disease, exhibiting its typical clinical manifestations. The patient's recovery was long, favorable, and without sequelae, as described in the literature. **Conclusion:** This case highlights the high incidence of prolonged febrile illnesses in the Tumbes Region and the lack of laboratory methods for their timely diagnosis.

Keywords: *Bartonella Henselae*; Lymphadenopathy; Cat scratch; Tumbes. (Fuente: DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es una zoonosis de presentación febril caracterizada por el desarrollo de linfadenopatía regional subaguda, causada por *Bartonella henselae*, un bacilo gramnegativo intracelular facultativo (1). Presenta una distribución mundial, con mayor incidencia en población pediátrica; aproximadamente el 55% de los casos ocurre en menores de 18 años, con predominio en el sexo masculino (60%) (2). La incidencia estimada de EAG es de aproximadamente 9,3 casos por cada 100 000

habitantes, lo que equivale a cerca de 24 000 nuevos casos anuales en los Estados Unidos, afectando principalmente a niños entre 2 y 14 años (3).

En el Perú, se han reportado 43 casos sospechosos, de los cuales 12 fueron confirmados mediante pruebas serológicas y estudio histopatológico. La población afectada correspondió principalmente a niños con una edad promedio de 10 años, quienes presentaron predominantemente adenopatía regional (4).

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un niño de 5 años de edad, sin antecedentes patológicos, pero con el antecedente epidemiológico de tener una vecina que tenía algunos gatos con los que él jugaba ocasionalmente.

El paciente, llegó referido al Hospital Regional de Tumbes "JAMO" II-2 por presentar un tiempo de enfermedad de 14 días que inicia con fiebre, otalgia derecha y tos esporádica, lo cual cede, sin embargo en el transcurso de los días persiste febril, por lo que es llevado a su Centro de Salud más cercano, donde al persistir febril y al notarle una masa infraauricular derecha, le solicitan una ecografía de partes blandas reportada como: Adenopatía cervical derecha y Adenopatía cigomática y mastoidea derecha, por lo que deciden iniciar

antibioticoterapia endovenosa, pero al no mostrar mejoría, es referido a nuestro Hospital.

Al examen clínico: signos vitales dentro de los parámetros normales para su edad, peso: 20.5kg. A nivel de cara, se evidenció una tumoración de aproximadamente 09 x 10 cm en región de hemicara derecha de aspecto indurado, poco móvil, sin signos de flogosis y doloroso a la palpación (Figura 1). Se le manejó inicialmente como una Parotiditis Infecciosa P/ Bacteriana y se indicó Cefazolina a 100mg/kg/día, Clindamicina a 35mg/kg/día y Paracetamol 15mg/kg/do condicional a Fiebre, que posteriormente por la persistencia de fiebre se dejó en horario de cada 6 horas.

Durante la estancia hospitalaria, dada la persistencia de la Fiebre, se realizaron diferentes exámenes de laboratorio los cuales todos dieron resultados dentro de los parámetros normales. Sin embargo, por la fiebre persistente, el malestar general y la irritabilidad del paciente, se consideró al 3er día de hospitalización iniciar Azitromicina a 10 mg/kg/día por sospecha de Enfermedad por Arañazo de gato y al 5to día, por considerarse una adenopatía abscedada y al no haber mejoría clínica, se rotó Cefazolina y Clindamicina a Vancomicina 60mg/kg/día y Meropenem 40mg/kg/día por vía endovenosa.

Al quinto día de hospitalización, también se le solicitó Serología para Bartonella Henselae, sin embargo, hubo retraso en la toma de muestra, puesto que, en el Hospital Regional de Tumbes, la prueba solo se realiza los días martes y se entregan resultados después de 15 días hábiles, ya que la muestra se deriva al Instituto Nacional de Salud para su análisis.

El paciente en su octavo día de hospitalización, ya no presenta picos febriles. En su día once, se logra la teleconsulta con Infectología Pediátrica del INSN Breña, quienes sugieren: Suspender antibioticoterapia endovenosa, Seguimiento con hemograma y PCR y para el alta: Cotrimoxazol 10 mg / kg/ c/12 h VO, Levofloxacin 15 mg/ kg / c/ 24 h VO, control ecográfico de partes blandas en 2 semanas, y una cita control por consultorio externo en 2 semanas post alta hospitalaria.

Al ceder la fiebre, con disminución notable de la tumoración en hemicara derecha, se decidió el alta del paciente. El resultado enviado por el INS, se recibió al día siguiente del alta del paciente, siendo positivo para Bartonella Henselae, confirmándose el diagnóstico de Enfermedad por Arañazo de Gato.

Tuvimos oportunidad de controlar al niño a los 10 días del alta, el edema facial ya había remitido totalmente y se encontraba asintomático (Figura 2)

Figura 1. Paciente con tumoración de aproximadamente 09 x 10 cm en región de hemicara derecha.



Figura 2. Paciente a los 10 días del alta con una recuperación en su totalidad sin secuelas.



Tabla 1. Resultados de los exámenes de diagnóstico.

Prueba	Método	Resultado	Título	Interpretación clave
IgM <i>Bartonella henselae</i>	Inmunofluorescencia indirecta	Positivo	01:20	Sugiere infección reciente (IgM $\geq$ 1:20)
IgG <i>Bartonella henselae</i>	Inmunofluorescencia indirecta	Positivo	0.219444444	Evidencia de exposición/infección establecida

Serología positiva para *Bartonella henselae* evidenciada por inmunofluorescencia indirecta, con IgM en título 1:20 e IgG en 1:256. La positividad de IgM sugiere infección reciente o fase aguda, mientras que la elevación de IgG indica respuesta inmunológica y exposición previa al patógeno. La

combinación de ambos marcadores es compatible con infección activa o en evolución. Estos hallazgos, en el contexto clínico adecuado, apoyan el diagnóstico de enfermedad por arañazo de gato y orientan la necesidad de manejo clínico y seguimiento oportuno del paciente.

DISCUSION

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es una zoonosis causada por *Bartonella henselae*, un bacilo gramnegativo, pleomórfico, aerobio, intracelular facultativo, con capacidad de persistir en el endotelio vascular y eritrocitos (5).

En huéspedes inmunocompetentes, la EAG suele presentarse como un cuadro clínico autolimitado y de curso benigno (2). El principal reservorio y vector son los gatos domésticos, los cuales adquieren la infección a través de la pulga *Ctenocephalides felis*, desarrollando posteriormente bacteriemia. La transmisión al humano ocurre mediante rasguños, mordeduras o contacto de saliva infectada con piel lesionada (6).

La presentación clínica típica se caracteriza por fiebre, aparición de una pápula o pústula en el sitio de inoculación y desarrollo subsecuente de linfadenopatía regional dolorosa (7). Los ganglios linfáticos comprometidos suelen presentar aumento de volumen, dolor a la palpación y, en algunos casos, evolución a supuración, con una duración que puede extenderse por semanas o meses (8). Asimismo, se han descrito formas atípicas con compromiso sistémico, incluyendo afectación ósea, ocular, neurológica y cardíaca (9).

Dado su amplio espectro clínico, no existe un único estándar de oro diagnóstico, por lo que este se basa en la integración de criterios clínicos, antecedentes epidemiológicos y pruebas complementarias (10). En el caso presentado, el paciente cursó con fiebre y aumento de volumen en hemicara derecha asociado a dolor, hallazgos compatibles con compromiso ganglionar regional.

El aislamiento microbiológico de *B. henselae* es limitado debido a su difícil cultivo, por lo que el diagnóstico se sustenta principalmente en pruebas serológicas, como el enzimoimmunoensayo y la inmunofluorescencia indirecta (11). En este caso, la obtención y procesamiento de la muestra se vieron retrasados por limitaciones logísticas del sistema hospitalario, dado que el análisis se realiza en el Instituto Nacional de Salud bajo horarios específicos, con tiempos de respuesta aproximados de 15 días. A pesar de ello, se obtuvieron resultados positivos para IgM (1:20) e IgG (1:256) mediante inmunofluorescencia indirecta para *B. henselae* (tabla 1), compatibles con infección reciente o en curso.

En los casos leves de EAG, el tratamiento puede no ser necesario, ya que la enfermedad suele resolverse espontáneamente. El manejo sintomático con antipiréticos, antiinflamatorios y medidas locales suele ser suficiente. En pacientes inmunocompetentes con enfermedad leve a moderada, la administración de azitromicina (10 mg/kg/día por 5 días) puede favorecer la resolución clínica, aunque no se ha demostrado una reducción significativa en la duración total de los síntomas (12).

Si bien muchos pacientes con linfadenopatía presentan resolución espontánea sin tratamiento antibiótico específico (13), se recomienda considerar terapia antimicrobiana con el objetivo de prevenir complicaciones sistémicas, las cuales pueden presentarse hasta en el 14% de los casos, incluyendo compromiso hepático, esplénico, ocular o del sistema nervioso central (14). Cabe destacar que las recomendaciones terapéuticas se basan principalmente en reportes de casos, series clínicas y experiencia acumulada, y que la sensibilidad in vitro no siempre se correlaciona con la respuesta clínica, por lo que no debe ser el único criterio para la selección antibiótica (15).

En el presente caso, el paciente recibió tratamiento con azitromicina por vía oral; sin embargo, ante la respuesta clínica parcial, se decidió escalar a antibioticoterapia de amplio espectro, observándose mejoría progresiva del aumento de volumen en hemicara derecha y resolución del síndrome febril, permitiendo su alta hospitalaria en condiciones favorables (Figura 2).

En conclusión, el abordaje diagnóstico y terapéutico de la EAG debe fundamentarse en la integración de la clínica, antecedentes epidemiológicos y métodos complementarios, siendo la sospecha clínica un elemento clave, especialmente en contextos donde existen limitaciones diagnósticas o retrasos en la obtención de resultados serológicos. Este caso resalta la elevada frecuencia de síndromes febriles prolongados en la región Tumbes y la necesidad de fortalecer la capacidad diagnóstica para optimizar el manejo oportuno y prevenir complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguiar F, Martins T. Seronegative cat scratch disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2018;43(3):241-242. Disponible en: <https://www.actareumatologica.pt/article.php?id=677>
2. Theran J, Dulcey L, Oliveros K. Bartonella henselae agente causal de enfermedad del arañazo de gato: descripción de un caso clínico y revisión de la literatura. *Cienc Lat Rev Cient Multidiscip.* 2022;6(4):4847-4856.
3. Cedillo M, Pesántez A, Díaz R, Sandoval PF, Sandoval VF. Enfermedad por arañazo de gato: revisión bibliográfica a propósito de un caso. *Rev Científica (Ecuador).* 2020;6(2):46-58.
4. Miranda E, Candela J, Díaz J, Fernández A, Kolevic L, Patiño L, et al. Bartonella henselae en niños con adenitis regional atendidos en un hospital nacional del Perú, 2012. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014;31(2):274-277. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/60>
5. Nelson CA, Moore AR, Perea AE. Cat scratch disease: U.S. clinicians' experience and knowledge. *Zoonoses Public Health.* 2018;65(1):67-73. doi:10.1111/zph.12404
6. Mesa O, Travieso G, Ferrer H, Gámez H, Rodríguez R, Govín JF, et al. Enfermedad por arañazo de gato. *Rev Cuba Invest Bioméd.* 2016;35(3):294-299. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002016000300011
7. Tsuneoka H, Stone T. What do health professionals need to know about cat scratch disease? *Nurs Health Sci.* 2025;27(4):e70243.
8. Sabir S, Daley SF, Huang B. Cat scratch disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 2026 mar 29]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482139/>
9. Deregibus M, Bagnara E, Buchovsky A. Enfermedad por arañazo de gato: experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(1):e202202592. doi:10.5546/aap.2022.2592
10. Spach DH, Sheldon L. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. UpToDate [Internet]. 2025.
11. Cardoso TL, Gonçalves JM, Hartwig DD. Bartonella henselae: a challenging diagnosis with a bright future. *J Microbiol Methods.* 2025;239:107296. doi:10.1016/j.mimet.2024.107296
12. Pennisi MG, Marsilio F, Hartmann K, Lloret A, Addie D, Belák S, et al. Bartonella species infection in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 2013;15(7):563-569. doi:10.1177/1098612X13489235
13. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Bartonella henselae (cat-scratch disease). En: Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2021. p.866.
14. Spach DH, Kaplan SL. Treatment of cat scratch disease. UpToDate [Internet]. 2025.
15. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(1):16-25. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.04.006

Reporte de Caso

Etoricoxib-Induced Fixed Drug Eruption with Cutaneous and Mucosal Involvement: A Case Report

Eritema pigmentado fijo en brazos y mucosa oral posterior a la ingesta de etoricoxib: reporte de caso.

Luz M. Moyano Vidal^{1,2,3,a,b}; Lucia M. Bolivar-Herrada^{4,c}; Martha P. Diaz-Guevara^{5,b}; from the INERTROP working group.

Filiación:

1. Unidad Médico Legal Contralmirante Villar, Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Tumbes, Perú.
 2. Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú.
 3. Doctora en Ciencias de Medio Ambiente y Sociedad, con mención en Medio Ambiente y Salud Pública, Tumbes, Perú.
 4. Establecimiento de Salud Pampa Grande, Dirección Regional de Salud de Tumbes, Tumbes, Perú.
 5. Unidad Médico Legal II Tumbes, Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Tumbes, Perú.
- a. Médica cirujana investigadora Renacyt nivel I.
b. Médica Legista
c. Medica especialista en medicina familiar y comunitaria

Correspondencia: Luz María Moyano Vidal, luzmariamoyano@gmail.com

ID ORCID de los autores

Luz María Moyano Vidal <https://orcid.org/0000-0002-5878-5782>
Lucia Margarita Bolivar Herrada <https://orcid.org/0009-0007-3337-1560>
Martha Patricia Diaz Guevara <https://orcid.org/0009-0009-7771-6086>

Authorship statement: Writing–original draft: LMMV, LMBH, MPDG. Writing–review & editing: LMMV, LMBH, MPDG. Supervision: LMMV, LMBH, MPDG. Final approval of the manuscript: all authors.

Conflict of interest statement: The author declares that they have no financial, personal, or institutional conflicts of interest that could influence the results or interpretation of the study.

Funding: This study was funded with the author's own resources and did not receive external funding from public or private institutions.

Ethical Considerations: The patient described in this case report is the corresponding author. Informed written consent was obtained prior to submission for the publication of clinical data and photographic material with full anonymization. The corresponding author acknowledges the potential for reporting bias inherent in first-person case descriptions and has ensured objective documentation of clinical findings based on contemporaneous medical records. No institutional ethics committee approval was required, as this constitutes a particular case report without experimental intervention. The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and applicable national regulations.

Artificial Intelligence Use Declaration: During the preparation of this manuscript, Luz M. Moyano (LMMV) used Claude AI Pro (Anthropic), Perplexity AI Pro, Open Evidence, Medsearch, and Scopus AI for the following purposes: integrating clinical history data, reducing word redundancy, improving spelling and grammar, enhancing paragraph clarity, conducting real and updated scientific evidence searches, structuring the discussion section, and confirming references. After using these tools/technologies, the authors reviewed and edited the content as needed and assumed full responsibility for the last version of the publication.

Recibido: 20-03-2026.

Aceptado: 30-03-2026.

Publicado: 31-03-2026.

ABSTRACT

Introduction: Fixed drug eruption (FDE) is a delayed hypersensitivity reaction characterized by erythematous-violaceous plaques recurring at identical anatomical sites upon re-exposure to the causative drug, with persistent residual hyperpigmentation. Etoricoxib, a widely used COX-2 inhibitor, is an increasingly recognized trigger. **Case Report:** A 49-year-old woman developed hyperpigmented plaques on the arms and oral mucosa eight hours after a single dose of etoricoxib 120 mg for acute low back pain. A clinically identical episode had occurred two years earlier at the same sites, initially misdiagnosed as herpetic infection. Diagnosis was established by temporal chronology, exact anatomical recurrence, and a Naranjo score of 10 (definite causal relationship). Management comprised drug discontinuation, oral antihistamine, and topical corticosteroid, with favorable outpatient evolution. **Conclusion:** This case illustrates etoricoxib-induced FDE with cutaneous and mucosal involvement and exact site recurrence. Early recognition, definitive discontinuation, and pharmacovigilance reporting are clinical imperatives to prevent recurrence and ensure safe alternatives.

Keywords: Fixed drug eruption; Etoricoxib; Cyclooxygenase-2 Inhibitors; Drug Hypersensitivity; Pharmacovigilance. (**Source:** MeSH-NLM)

RESUMEN

Introducción: La erupción fija medicamentosa (EFM) es una reacción de hipersensibilidad retardada caracterizada por placas eritematovioláceas recurrentes en los mismos sitios anatómicos tras la reexposición al fármaco causal, dejando hiperpigmentación residual. Etoricoxib, inhibidor selectivo de COX-2, es un desencadenante. **Reporte del caso:** Mujer de 49 años desarrolló placas hiperpigmentadas en brazos y mucosa oral ocho horas después de etoricoxib 120 mg para lumbalgia aguda. Un episodio idéntico ocurrió dos años antes en las mismas localizaciones, interpretado como infección herpética. El diagnóstico de EFM se estableció por cronología temporal, recurrencia exacta y puntuación de 10/13 del Naranjo Probability Scale. El manejo incluyó suspensión del fármaco, antihistamínico oral y corticoide tópico, con evolución favorable. **Conclusión:** Este caso ilustra un EFM por etoricoxib con compromiso cutáneo y mucoso, de recurrencia exacta. El reconocimiento temprano, suspensión definitiva y reporte a farmacovigilancia son imperativos clínicos para prevenir recurrencias y garantizar alternativas seguras.

Palabras clave: Erupción fija medicamentosa; Etoricoxib; Inhibidores de ciclooxigenasa-2; Hipersensibilidad a medicamentos; Farmacovigilancia.

INTRODUCTION

Etoricoxib is a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor widely prescribed for musculoskeletal pain and chronic inflammatory conditions, often perceived as a safer alternative to non-selective NSAIDs in terms of gastrointestinal tolerability.(1,2) However, multiple adverse cutaneous reactions have been described in association with its use, ranging from localized eruptions to severe toxic epidermal necrolysis, prompting reassessment of its dermatological safety profile.(1,3-5)

Among these reactions, fixed drug eruption (FDE) is characterized by well-demarcated erythematous-violaceous macules or plaques that invariably recur at the same anatomical sites upon re-exposure to the causative drug and leave persistent residual hyperpigmentation.(1-4) In clinical practice, NSAIDs and particularly selective COX-2 inhibitors are recognized as frequent triggers of this delayed hypersensitivity pattern, with a growing number of reports specifically linking etoricoxib to both cutaneous and mucosal FDE.(1-4,7)

Several recent cases have documented etoricoxib-induced FDE with localized and generalized distribution, including bullous lesions and

oromucosal involvement, thereby broadening the clinical spectrum associated with this agent and highlighting the importance of including it in the differential diagnosis of recurrent hyperpigmented lesions and probable drug-induced oral erosions.(1-4) Cross-reactivity with other NSAIDs, varying clinical severity, and, in the most extreme circumstances, life-threatening cutaneous toxicity have also been reported.(2,3,5)

Current drug allergy guidelines emphasize that early recognition of these patterns, timely withdrawal of the suspected drug, and identification of safe alternatives are fundamental to preventing recurrences and reducing the risk of serious complications.(6) In this context, case reports including those from Latin American primary care settings where etoricoxib is widely prescribed remain a key source for characterizing the clinical presentation, latency, and natural course of etoricoxib-associated cutaneous reactions.(1-4,7) This report describes two documented episodes of etoricoxib-induced FDE with cutaneous and mucosal involvement, diagnosed in the primary care setting after an initial misdiagnosis, with the aim of expanding recognition of this entity at the first level of care.

CASE PRESENTATION

A 49-year-old woman and university professor, with a history of myomectomy (June 2015) and regular use of tranexamic acid for metrorrhagia secondary to uterine myomatosis, presented on 12 March 2026 with acute onset of hyperpigmented plaques on the upper limbs and oral mucosa, appearing eight hours after a single dose of etoricoxib 120 mg for acute low back pain, administered concomitantly with orphenadrine 100 mg. Relevant past medical history included an adverse reaction to epidural anesthesia and tachycardia following a third dose of aspirin 75 mg in 2021. Her mother had a known hypersensitivity reaction to tramadol.

First episode (August 2024). The patient reported a clinically identical episode in August 2024 following several days of etoricoxib 120 mg. Lesions appeared on the oral mucosa (left lower lip), initially diagnosed as herpes zoster, and treated with antiviral therapy for seven days. Simultaneously, three hyperpigmented plaques appeared on the distal third of the left arm, one at the anatomical snuffbox of the right hand, and

intense bilateral palmar erythema in the hypothenar regions (VAS pruritus: 8/10). Lesions resolved over 30 – 60 days with residual hyperpigmentation lasting more than one month. No causal link with etoricoxib was established at that time.

Second episode and current presentation (March 2026). Eight hours after etoricoxib 120 mg on 11 March 2026, the patient identified reappearance of lesions at anatomically identical sites. Physical examination revealed three hyperpigmented plaques on the distal third of the lateral left arm: primary lesion 1.0×1.3 cm, dark violaceous, well-demarcated, smooth surface; two satellite lesions 1.0×1.2 cm (medial) and 1.0×1.5 cm (lateral), less intense pigmentation, diffuse borders. A 1.0×1.2 cm plaque was observed at the right anatomical snuffbox. Mucosal involvement of the left lower lip, bilateral palmar thenar erythema with local burning, no genital or plantar lesions. Pruritus mild (VAS 1/10) notably lower than the prior episode. Nikolsky sign negative. (see Figure 01)

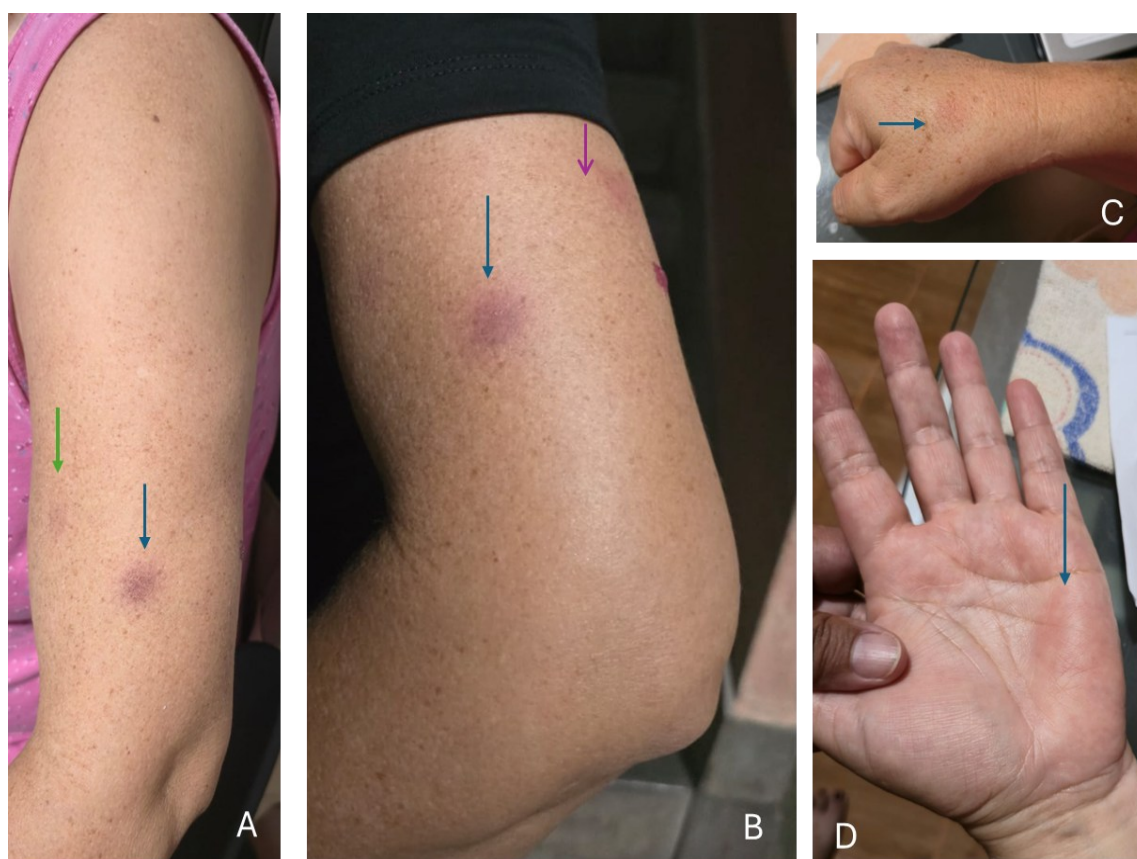


Figure 1. Etoricoxib-induced fixed drug eruption **AB**, left arm: primary lesion 1.0×1.3 cm, dark violaceous, well-demarcated, smooth surface (black arrow); two satellite lesions **A**, 1.0×1.2 cm (green arrow, medial) and **B**, 1.0×1.5 cm (lateral, purple arrow), less intense pigmentation, diffuse borders. **C**, 1.0×1.2 cm plaque was observed at the right anatomical snuffbox. Mucosal involvement of the left lower lip. **D**, bilateral palmar thenar erythema with local burning.

Vital signs: BP 110/65 mmHg, HR 75 bpm, RR 19 rpm, axillary temperature 36.5 °C, SpO₂ 99%. Alert, oriented, hemodynamically stable, no lymphadenopathy, no hepatosplenomegaly.

Table 1. Naranjo Algorithm Adverse Drug Reaction Probability Scale in the case report.

Questions	yes	no	Score
Previous reports of this reaction	+1		
Reaction after suspected drug:	+2		
Improved on withdrawal:	+1		
Recurrent on re-administration	+2		
Alternative causes:		+1	
Reaction with placebo:		+1	
Drug at toxic level:		0*	
More severe at higher dose		0*	
Similar reaction to same drug before	+1		
Confirmed by objective evidence	+1		
Total score			10

DEFINITE causal relationship (≥ 9 = definite); Naranjo et al., (Clin Pharmacol Ther 1981). Total Score ≥ 9 : Definitive; Total Score 5 to 8. Probable; Total Score 1 to 4 Possible; Total Score ≤ 0 . Doubtful (10)

Differential diagnosis: Contact dermatitis excluded (no relevant contactant exposure). Recurrent herpetic infection ruled out (morphology, distribution, and absence of vesicles inconsistent). Stevens-Johnson syndrome excluded (limited extent, no epidermal detachment, negative Nikolsky sign). Orphenadrine-induced FDE excluded: orphenadrine is not a recognized FDE trigger, and exact lesion recurrence across both episodes in which etoricoxib was the common denominator firmly attributes causality to etoricoxib. No skin biopsy, patch testing, or oral provocation challenge was performed; the clinical diagnosis was conclusive, and re-exposure would represent unnecessary risk.(see table 01).

Management. Immediate and permanent discontinuation of etoricoxib. Ambulatory regimen: desloratadine 5 mg orally once daily $\times$ 7 days; betamethasone 0.05% topical cream twice daily $\times$ 7 days. No hospitalization required. Patients

were instructed to avoid all selective COX-2 inhibitors. Weekly outpatient follow-up scheduled. **Follow-up at 15 days.** Satellite lesions resolved with progressive attenuation of hyperpigmentation. Primary left arm plaque persists with gradual reduction. For reference, the first episode (2024) required approximately 60 days for complete resolution. Patient adherent, with adequate understanding of permanent avoidance of the causative agent.(see table 2).

Table 2. Clinical timeline of two episodes of etoricoxib-induced fixed drug eruption.

Time point	Episode	Event / Finding
August 2024	1st	Etoricoxib 120 mg prescribed multiple doses over several days
August 2024 (8 h)	1st	Onset: left lower lip lesion + 3 arm plaques + right hand plaque + palmar erythema (VAS pruritus 8/10)
August 2024	1st	Misdiagnosis: herpes zoster antiviral therapy 7 days. No causal link to etoricoxib established.
Aug-Oct 2024 (~60 days)	1st	Resolution; residual hyperpigmentation > 30 days
11 March 2026	2nd	Single dose: etoricoxib 120 mg + orphenadrine 100 mg for acute low back pain
12 March 2026 (8 h)	2nd	Onset: identical sides left arm ($\times 3$) + right hand + left lower lip + bilateral palmar erythema (VAS 1/10)
12 March 2026	2nd	Correct diagnosis: etoricoxib-induced FDE · Naranjo score 10/13 (DEFINITE) Drug discontinued
12-19 March 2026	2nd	Desloratadine 5 mg/d + betamethasone 0.05% topical $\times$ 7 days.
27 March 2026 (Day 15)	2nd	Satellite lesions resolved; primary plaque persisting with gradual reduction

DISCUSSION

The present case is consistent with an expanding body of literature documenting etoricoxib-induced FDE in high-impact dermatology, allergology, and oral surgery journals, as well as in Latin American clinical publications.(1-5,7-10) Across these reports, the clinical presentation is relatively uniform: well-demarcated erythematous-violaceous macules or plaques appearing hours to

days after drug administration, exact recurrence at identical anatomical sites upon re-exposure, and resolution with persistent post-inflammatory hyperpigmentation.(1-4,9) (see Table 3) In our patient, the latency of approximately eight hours after a single 120 mg dose, together with exact recurrence of hyperpigmented plaques on the arms and oral mucosa at anatomically identical locations

to the 2024 episode, reproduces this classical FDE pattern precisely.(1-3)

The cases reported by Porr et al. and Makris et al. provide the closest clinical parallels.(1,2) Porr et al. describe a woman who developed well-demarcated plaques eight hours after a single 60 mg dose of etoricoxib, with confirmation by oral provocation challenge.(1) Makris et al. report cross-reactivity between nimesulide and etoricoxib, with bullous lesions, underscoring that sensitization may extend across chemically related or even unrelated NSAIDs.(2) Relevant to the present report is the Peruvian case documented by Dextre-Vilchez (2025), which describes etoricoxib-induced FDE with genital and mucosal involvement confirming that this adverse reaction is recognized in our region and that local pharmacovigilance data are beginning to emerge.(9)

The oral mucosal involvement in this case has been documented by Rawlings et al. and Perks et al., who

report etoricoxib-induced FDE presenting as oral erosions at high risk of misdiagnosis as herpetic or idiopathic ulcerative conditions.(3,4) The initial management of our patient as a herpetic infection later corrected when the second episode disclosed the causative pattern reflects precisely this diagnostic pitfall, and underscores the value of detailed drug history review in recurrent oral lesions.(3,4)

Regarding the concomitant use of orphenadrine 100 mg during the second episode: orphenadrine, a centrally acting skeletal muscle relaxant with anticholinergic properties, is not recognized as an FDE trigger in published literature. The occurrence of clinically identical lesions at the same sites during the first episode in which orphenadrine was not documented firmly attributes causal responsibility to etoricoxib rather than to the concomitant agent.

Table 3. Published cases of etoricoxib-induced fixed drug eruption (2016–2025)

First author, year	Country	Journal (Q)	Dose / Latency	Involvement	Management	Resolution
Sousa AS et al., 2016	Portugal	An Bras Dermatol (Q1)	Etoricoxib / NR	Trunk, hand (bullous)	DC + patch test	Weeks + residual pig.
Lim JT et al., 2020 — 7 cases	Singapore	Contact Dermatitis (Q1)	60–120 mg / h-days	Multiple sites, varied	DC ± topical CS	2–6 weeks
Perks A et al., 2021	UK	O000 (Q1)	90 mg / hours	Oral mucosa (erosions)	DC + topical CS	2–3 weeks
Makris M et al., 2024	Greece	J Clin Med (Q1)	Nimesulide → etoricoxib / h-days	Multifocal, bullous	DC + systemic CS	Several weeks
Rawlings N et al., 2024	UK	Br J OMF Surg (Q1)	90–120 mg / h-days	Oral mucosa	DC + topical CS	4–6 weeks
Mota D et al., 2025	Portugal	Dermatitis (Q1)	Etoricoxib / h-days	Generalized	DC + systemic CS	Weeks + pig.
Siriwattanasatorn M et al., 2025	Thailand	Toxicol Rep (Q1)	90 mg / 2 h	Leg, foot, arm, lumbar (bullous)	DC + systemic CS	Several weeks
Porr C et al., 2025	Romania	J Clin Med (Q1)	60 mg / ~8 h	Hand, leg (plaques)	DC + desloratadine	Weeks + pig.
Dextre-Vilchez, 2025 [9]	Peru	Iatreia (Q2)	90 mg / hours	Genital + macules	DC + topical CS	3–4 weeks

DC = drug discontinuation; CS = corticosteroid; pig. = post-inflammatory hyperpigmentation; NR = not reported; OMF = oral and maxillofacial; O000 = Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Orange row = Dextre-Vilchez case (Iatreia, 2025).

The Naranjo probability scale yielded a score of 10/13, classifying the causal relationship as definite (score ≥9).(11) This systematic assessment supports the diagnostic conclusion even in the absence of skin biopsy, epicutaneous patch testing, or oral drug provocation challenge procedures that, while used in confirmatory series,(1,2,8,10) carry procedural risk and are generally not required when clinical diagnosis is unambiguous.(6)

From a pharmacovigilance perspective, most published etoricoxib-induced FDE cases arise from specialized services, suggesting significant underreporting from primary care settings.(3,6–9) The present report originates in a general outpatient setting and follows the sequence described by Makris et al. and others: initial misdiagnosis of the first episode, followed by pattern recognition only when a second episode occurred.(2,6) In Peru, adverse drug reactions can be reported to DIGEMID (Dirección General de

Medicamentos, Insumos y Drogas: www.digemid.minsa.gob.pe). Strengthening mandatory adverse drug reaction reporting, particularly for widely prescribed COX-2 inhibitors, is essential to generate regional epidemiological data and improve drug safety monitoring at the primary care level.

This report describes a particular case without skin biopsy, patch testing, or oral provocation challenge. As a first-person case report, the potential for reporting bias mitigated by objective clinical

documentation must be acknowledged. Systematic photographic documentation of the first episode was not available, limiting longitudinal visual assessment. These limitations are notwithstanding, the definite Naranjo score (10-13), exact anatomical recurrence across two documented episodes, and concordance with the international published series support the diagnosis robustly.

CONCLUSION

This report documents two consecutive episodes of etoricoxib-induced fixed drug eruption with cutaneous involvement of the upper limbs and mucosal involvement of the lip, characterized by short latency (~8 hours), exact anatomical recurrence, and prolonged post-inflammatory hyperpigmentation. A definite causal relationship was established by Naranjo score (10-13), achieved through detailed clinical history and two-episode temporal concordance, without requiring biopsy or provocative testing. Early recognition of FDE at the primary care level is essential to prevent unnecessary re-exposure, avoid potentially more severe reactions, and ensure safe substitution of the causative anti-inflammatory agent. Clinicians

should maintain a high index of suspicion for drug-induced FDE when evaluating recurrent hyperpigmented lesions or oral erosions temporally associated with NSAID use.

The absence of pharmacovigilance reporting in this case highlights a persistent gap in primary care adverse drug reaction surveillance. Healthcare providers in Peru are encouraged to report adverse reactions including those to widely used COX-2 inhibitors through DIGEMID's national pharmacovigilance system, contributing to regional drug safety monitoring and evidence generation.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porr C, Harris DM, Vidrighin A, et al. Etoricoxib-induced fixed erythema. *J Clin Med*. 2025;14(23):8504. doi:10.3390/jcm14238504
2. Makris M, Papapostolou N, Koumprentziotis IA, Pappa G, Katoulis AC. Nimesulide-induced fixed drug eruption followed by etoricoxib-induced fixed drug eruption: an unusual case report and review of the literature. *J Clin Med*. 2024;13(6):1583. doi:10.3390/jcm13061583
3. Rawlings N, Joshi S, Sandison A, Carey B. Fixed drug eruption secondary to etoricoxib. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2024;62(6):571-574. doi:10.1016/j.bjoms.2024.05.001
4. Perks A, Bates TJ, Velangi S, Brown RM, Poveda-Gallego A. Probable etoricoxib-induced fixed drug eruption involving the oral mucosa: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;131(4):e100-e107. doi:10.1016/j.oooo.2020.12.019
5. Roy SS, Mukherjee S, Era N, Mukherjee M. Etoricoxib-induced toxic epidermal necrolysis: a fatal case report. *Indian J Pharmacol*. 2018;50(3):139-142. doi:10.4103/ijp.IJP_39_17
6. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1333-1393. doi:10.1016/j.jaci.2022.08.028
7. Dextre-Vilchez, Ríos-Lozano. Eritema medicamentoso pigmentado fijo por etoricoxib. *Iatreia*. 2025. doi:10.17533/udea.iatreia.280
8. Siri Wattanasatorn M, Kamudhamas A, Sivapornpan N, Noonpuadee M, Kamalashiran C, Phetkate P. Fixed drug eruption induced by etoricoxib in Thailand: a case report. *Toxicol Rep*. 2025;14:102010. doi:10.1016/j.toxrep.2025.102010
9. Mota D, Coutinho RM, Mesquita M, Cernadas J, Carneiro-Leão L. Generalized fixed drug eruption secondary to etoricoxib. *Dermatitis*. 2025;36(4):e405-e406. doi:10.1089/derm.2024.0324
10. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. [Updated 2019 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069>.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
12. Sousa AS, Gonçalo M. Fixed drug eruption by etoricoxib confirmed by patch test. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):777-779. doi:10.1590/abd1806-4841.20164777
13. Martínez Antón MD, Galán Gimeno C, Sánchez de Vicente J, Jáuregui Presa I, Gamboa Setién PM. Etoricoxib-induced fixed drug eruption: Report of seven cases. *Contact Dermatitis*. 2020 Aug 18; doi: 10.1111/cod.13659



© Universidad Nacional de Tumbes. Facultad de Ciencias de la Salud
Av. Universitaria S/N Centro Poblado Pampa Grande - Tumbes, Perú

Número de Registro de Depósito Legal 2024-03255
Versión Digital: ISSN: 3028-9505 | Versión Impresa: ISSN: 3028-9491

