



# Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

---

---

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.  
**MEDICINA CONTEMPORÁNEA**

En este número:

- Eficacia de las vacunas tetravalentes en la prevención de casos graves de dengue: una revisión sistemática
- Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina de México, ante la inteligencia artificial generativa en el escenario biomédico



FUNDADA EN 1864

# Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 161 - N.º 3

| Mayo-Junio 2025

| ISSN: 0016-3813

| [www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

## ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO

### MESA DIRECTIVA 2022-2023 / BOARD OF DIRECTORS 2022-2023

#### DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

**Dr. Raúl Carrillo Esper**

Presidente, Academia Nacional de Medicina

#### EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

**Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola**

Departamento de Salud Pública y Sociología Médica, Enseñanza de la Medicina,  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
Ciudad de México, México

#### COEDITORES / COEDITORS

**Dra. Patricia Clark**

Departamento de Medicina,  
Unidad de Epidemiología Clínica,  
Hospital Infantil de México  
"Federico Gómez",  
Ciudad de México, México

**Dr. Javier Mancilla Ramírez**

Departamento de Medicina,  
Instituto Politécnico Nacional,  
Escuela Superior de Medicina,  
Ciudad de México, México

**Dra. Haydee Rosas Vargas**

Departamento de Biología Médica,  
Genética, Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro  
Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,  
Ciudad de México, México

#### EDITORA DE NÚMEROS ESPECIALES / EDITOR OF SPECIAL ISSUES

**Dra. Rita Gómez Díaz**

Departamento de Medicina,  
Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Centro Médico Siglo XXI, IMSS,  
Ciudad de México, México

#### EMÉRITOS / EMERITUS EDITOR

**Dr. Luis Benítez Bribiesca†****Dr. Silvestre Frenk†**

#### ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

**Alma Rosa Morales Villalobos**

Academia Nacional  
de Medicina de México, A.C.,  
Ciudad de México, México

Incluida en: *Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Clarivate's, Journal Citation Reports (JCR), EUA; MEDES, España*



# Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

## CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD (EXPRESIDENTES ANM)

**Dr. David Kershenobich Stalnikowitz**

Departamento de Medicina  
Secretario de Salud,  
Ciudad de México, México

**Dra. Teresita Corona Vázquez**

Departamento de Medicina,  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Dr. Manuel Velasco Suárez",  
Ciudad de México, México

**Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci**

Departamento de Cirugía,  
Dirección General de Atención  
a la Salud, UNAM,  
Ciudad de México, México

**Dr. Juan Ramón  
de la Fuente Ramírez**

Departamento de Psiquiatría  
y Salud Mental,  
Secretario de Relaciones Exteriores,  
Ciudad de México, México

**Dr. Enrique Graue Wiechers**

Departamento de Cirugía,  
Facultad de Medicina,  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
Ciudad de México, México

**Dr. José Halabe Cherem**

Departamento de Medicina,  
Centro Médico ABC,  
Ciudad de México, México

**Dr. Armando Mansilla Olivares**

Departamento de Medicina Interna,  
Hospital de Cardiología, Centro  
Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,  
Ciudad de México, México

**Dr. Enrique Ruelas Barajas**

Departamento de Salud Pública y  
Sociología Médica,  
Instituto Internacional de  
Futuros de la Salud,  
Ciudad de México, México

**Dr. Manuel H. Ruiz de  
Chávez Guerrero**

Departamento de Salud Pública y  
Sociología Médica, Academia Nacional  
de Medicina de México, A.C.,  
Ciudad de México, México

**Dr. Julio Sotelo Morales**

Departamento de Medicina,  
Neurología Experimental,  
Instituto Nacional de Neurología  
y Neurocirugía,  
Ciudad de México, México

**Dr. Misael Uribe Esquivel**

Departamento de Medicina,  
Gastroenterología, Médica Sur,  
Ciudad de México, México

**Dr. Pelayo Vilar Puig**

Departamento de Cirugía,  
Otorrinolaringología,  
Cirugía de Cabeza y Cuello,  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
Ciudad de México, México

**Dr. Enrique Wolpert Barraza**

Departamento de Medicina, Gastroenterología,  
Centro Médico ABC,  
Ciudad de México, México

## COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

**Sara Gloria Aguilar Navarro**

Medicina, Geriatria,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición "Salvador Zubirán",  
Ciudad de México, México

**Carlos Alberto Aguilar Salinas**

Medicina, Endocrinología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición "Salvador Zubirán",  
Ciudad de México, México

**Jaime Berumen Campos**

Biología Médica, Genética,  
Hospital General "Dr. Eduardo Liceaga",  
Ciudad de México, México

**Judith Guadalupe  
Domínguez Cherit**

Medicina, Dermatología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición "Salvador Zubirán",  
Ciudad de México, México

**Carolina Escobar Briones**

Biología Médica, Anatomía,  
Facultad de Medicina, UNAM,  
Ciudad de México, México

**Kathrine Jauregui Renaud**

Biología Médica, Fisiología,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,  
Ciudad de México, México

**Héctor Manuel Prado Calleros**

Cirugía, Otorrinolaringología y Cirugía de  
Cabeza y Cuello, Hospital General  
"Dr. Manuel Gea González",  
Ciudad de México, México

**Carlos Martínez Murillo**

Medicina, Hematología,  
Hospital General de México,  
Ciudad de México, México

**Ricardo Plancarte Sánchez**

Cirugía, Anestesiología,  
Instituto Nacional de Cancerología,  
Ciudad de México, México

**María Adela Poitevin Chacón**

Medicina, Oncología, UNAM,  
Ciudad de México, México

**José Damián Carrillo Ruiz**

Cirugía, Cirugía Neurológica, Hospital General  
"Dr. Manuel Gea González",  
Ciudad de México, México

**César Decanini Terán**

Cirugía, Cirugía General, Hospital ABC,  
Ciudad de México, México

**Juan Garza Ramos**

Salud Pública y Sociología Médica,  
Medicina Veterinaria,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición "Salvador Zubirán",  
Ciudad de México, México

**Miguel Ángel González Block**

Salud Pública y Sociología Médica,  
Universidad Anáhuac,  
Edo. Méx., México

**Antonio González Chávez**

Medicina, Medicina Interna,  
Hospital General de México  
"Eduardo Liceaga",  
Ciudad de México, México

**Marco Antonio Martínez Ríos**

Medicina, Cardiología,  
Instituto Nacional de Cardiología  
"Ignacio Chávez",  
Ciudad de México, México

## COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

### **Juan Manuel Mejía Aranguré**

Salud Pública y Sociología Médica,  
Epidemiología, Instituto Nacional  
de Medicina Genómica,  
Ciudad de México, México

### **Laura María Moreno Altamirano**

Salud Pública y Sociología Médica, Facultad  
de Medicina, UNAM,  
Ciudad de México, México

### **José Humberto Nicolini Sánchez**

Medicina, Psiquiatría,  
Instituto Nacional de Medicina Genómica,  
Ciudad de México, México

### **José Rogelio Pérez Padilla**

Medicina, Neumología,  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias "Ismael Cosío Villegas",  
Ciudad de México, México

### **Gilberto Vargas Alarcón**

Biología Médica, Inmunología, Instituto  
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez",  
Ciudad de México, México

### **Marco Antonio Velasco Velázquez**

Biología Médica, Farmacología,  
Facultad de Medicina, UNAM,  
Ciudad de México, México

### **María Asunción Alvarez del Río**

Salud Pública y Sociología Médica,  
Bioética, UNAM, Facultad de Medicina,  
Ciudad de México, México

### **Alicia Hamui Sutton**

Salud Pública y Sociología Médica,  
Enseñanza de la Medicina,  
Facultad de Medicina, UNAM,  
Ciudad de México, México

### **Martha Eugenia Rodríguez Pérez**

Salud Pública y Sociología Médica, Historia y  
Filosofía de la Medicina, UNAM,  
Ciudad de México, México

### **Patricia Amalia Volkow Hernández**

Medicina, Infectología,  
Instituto Nacional de Cancerología,  
Ciudad de México, México

### **Cecilia Ridaura Sanz**

Biología Médica, Anatomía Patológica,  
Instituto Nacional de Pediatría,  
Ciudad de México, México

### **Ana Cristina Arteaga Gómez**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia,  
Instituto Nacional de Perinatología (InPer),  
Ciudad de México, México

Rodolfo Rivas Ruiz

Medicina, Pediatría, Instituto Mexicano  
del Seguro Social (IMSS),  
Ciudad de México, México

Ernesto Roldán Valadez

Radiología, Dirección de Investigación,  
Instituto Nacional de Rehabilitación  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra,  
Ciudad de México, México

### **Rogelio Espinosa López**

Academia Nacional de Medicina de México,  
Ciudad de México, México

*Coordinación Permanente Ciudad de México: Ana Gutiérrez*

*Asistente Editorial: Alma Rosa Morales Villalobos*

*Página web Academia Nacional de Medicina: Miguel Ángel Vásquez Luna, Germán Herrera Plata*

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor y son propiedad de Gaceta.

Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores.

Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra a la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Ciudad de México, México, o al correo electrónico: editor.gmm@anmm.org.mx

Certificado de Licitud de Título No. 864; Certificado de Licitud de Contenido No. 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tel. 55782044 Ext. 114-115

Correo electrónico de la Asistente Editorial: asistente.gmm@anmm.org.mx

Publicación bimestral de acceso libre elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México, [www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com).

*Gaceta Médica de México*, official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. is one of the organs of scientific diffusion of the corporation. All the scientific material published is protected by copyright and property of the ANMM.

*Gaceta Médica de México* does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors.

Mail should be sent to the Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Mexico City, México, or at: editor.gmm@anmm.org.mx

Mexican Authorization with Certification Number 864 in Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals in Mexico.

Editorial assistant: asistente.gmm@anmm.org.mx

Bimonthly publication open access edited by the editorial office of Gaceta Médica de México, [www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com).

**2025 Journal Impact Factor,  
Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2025)**



**0.8**

**Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:**

<http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com>



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

**Permanyer**

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)

**Permanyer México**

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
[mexico@permanyer.com](mailto:mexico@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

**ISSN: 0016-3813**

**Ref.: 10983AMEX253**

La Gaceta Médica de México es *open access* con licencia *Creative Commons*. Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista.

© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer.  
Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor (INDAUTOR),  
Secretaría de Cultura, Gobierno de México.



### Artículos de revisión

- Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas tetravalentes contra el dengue: una revisión sistemática de ensayos clínicos** 239  
*Lenyn D. Montes-Sevilla, Paul E. Hernández-Montes, Erick Ramírez-García, Edgar D. Guzmán-Ríos, Marco F. Flores-Reyes, Gilberto H. Acosta-Gutiérrez, Osmara Morales-Hernández y Manuel I. Girón-Pérez*
- Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina de México ante la inteligencia artificial en el escenario biomédico** 249  
*Rodrigo Ramos-Zúñiga, Manuel H. Ruiz de Chávez, Patricio J. Santillán-Doherty, Melchor Sánchez-Mendiola, Carlos Gutiérrez-Cirlos y Raúl Carrillo-Esper*
- ¿Existe todavía un lugar para la cirugía valvular mitral aislada en la insuficiencia mitral funcional? Un panorama actual** 257  
*Ovidio A. García-Villarreal*
- Recomendaciones de inmunización en niños con leucemia linfoblástica aguda** 266  
*Berenice Sánchez-Jara, Alfonso R. Torres-Jiménez, María G. Ortiz-Torres, Ángel García-Soto, Paloma R. Loza-Santiaguillo, Dulce M. Aguilar-Olvera, Annecy N. Herver-Olivares, Emmanuel R. Rodríguez-Cedeño, Ricardo Saldaña-Vargas, Dulce S. Morales-González, Carolina F. Cruz-García, Mario A. Noya-Rodríguez, Armando García-Baltazar, Edna S. Huitron-Salazar, Perla V. Reynoso-Arenas, Diana G. Fuentes-Santana, José F. Mariano-González, Alfredo Galindo-Martínez, Abril Castillo-Aguilar, Myleeng Conde-Hernández y Ángel R. Rivas-Peyrano*
- Decálogo de la prediabetes: recomendaciones para su identificación y manejo integral** 274  
*M. Fernanda Zarazúa-Jiménez, M. Lourdes Basurto, Cinthia G. Bonifaz-Bravo, Edith Ruiz-Gastelum, Mardía G. López-Alarcón y Carlos A. Amores-Zúñiga*
- Medicina clínica y quirúrgica**
- Costo-efectividad del tratamiento dual con metformina-sitagliptina frente a metformina-dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2** 282  
*Linda A. Cruz-Gallegos, Enrique Villarreal-Ríos, Leticia Blanco-Castillo y Liliana Galicia-Rodríguez*
- Hormonas sexuales y características ginecológicas y obstétricas de pacientes con esclerosis múltiple en remisión y en recaída** 289  
*Dulce A. Espinoza-López, María R. Huerta-Franco, Fernando Zermeño-Pöhls, Ángeles Fernández-Aguilar y Juan M. Márquez-Romero*
- Adaptación y validación de la escala mexicana de evaluación de la calidad de vida en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento (QoL-AGHDA)** 296  
*Jesús Cajigas-Silva, Jeanette Thorpe, Isobel Spray, Mariusz T. Grzeda y Lesly A. Portocarrero-Ortiz*
- Evaluación de la efectividad de la extracción de electrodos en pacientes con dispositivos electrónicos implantables: el estudio retrospectivo más grande en México** 304  
*Ignacio Moreno-Zenteno, Jose A. Manzanarez, Diego Neach-De la Vega, Adela Bazbaz, Carmen A. Sánchez-Contreras, Mario A. Ornelas-Casillas, Sylvia Salmun-Nehmad, Elías Terrazas-Cervantes, Manlio F. Márquez-Murillo, Moisés Levinstein-Jacinto, Jorge R. Gómez-Flores, Jose L. Morales-Velázquez y Santiago Nava*
- Síndrome inflamatorio multisistémico en niños atendidos en un centro hospitalario de Yucatán** 311  
*Miguel A. Gamboa y Gamboa, Cecilia C. Polanco-Cab y Fortino Solórzano-Santos*
- Factores de riesgo para candidiasis invasiva en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales: un estudio de casos y controles en un centro de referencia de la Ciudad de México** 318  
*Rafael Galván-Contreras, Ana K. Camarena-Abrego, Angélica Pedraza-Amador y Agustín Del Prado-Palomares*
- Salud pública y sociología médica**
- El examen de residencia médica en el Perú: desafíos en la formación especializada y oportunidades de mejora** 327  
*Ana M. Flores-Núñez y Henry C. Rivas-Sucari*
- Tecnología aplicada a la salud**
- Implementación de redes neuronales para la predicción del síndrome metabólico: un estudio con datos multinacionales** 334  
*Alberto Guevara-Tirado*
- Carta al editor**
- Adultos mayores, fragilidad, cuidados y salud** 342  
*José L. Rodríguez-Eguizabal*
- La accesibilidad a la salud de los adultos mayores** 344  
*José L. Rodríguez-Eguizabal*
- Impresiones sobre la demencia en nuestra sociedad** 346  
*Henry C. Rivas-Sucari*
- Respuesta a la carta “¿Es la demencia una tragedia? Comentarios desde la filosofía de la ambigüedad”** 347  
*Juan F. Flores-Vázquez, Rodrigo Gómez-Martínez y Luis M.F. Gutiérrez-Robledo*
- Relojes epigenéticos y envejecimiento** 348  
*Henry C. Rivas-Sucari*
- Relevancia clínica. Comentario al artículo “Efecto del posacondicionamiento isquémico en pacientes con infarto”** 350  
*Dulce T. Gutiérrez-Guadarrama, Joaquín I. Núñez-Sosa, Roberto Gallardo-Fernández e Ipsae E. Melgoza-Toral*
- Tendencias de mortalidad y hospitalización por aneurismas y disecciones de aorta: otras consideraciones metodológicas y epidemiológicas** 352  
*Annar A. Cuesta-Pertuz, Jorge A. Castrillón-Lozano y Juan A. Lozano-Arce*
- Respuesta a la carta “Tendencias de mortalidad y hospitalización por aneurismas y disecciones de aorta: otras consideraciones metodológicas y epidemiológicas”** 354  
*Luis O. Bobadilla-Rosado, Nina Méndez-Domínguez, Javier E. Anaya-Ayala y Carlos A. Hinojosa*
- Inteligencia artificial y ChatGPT en medicina: ¿una buena alternativa?** 356  
*Aldo Medina-Gamero y Mónica Regalado-Chamorro*
- Salud mental y manifestaciones psicósomáticas en estudiantes de medicina de pregrado** 358  
*Aldo Medina-Gamero y Mónica Regalado-Chamorro*
- ChatGPT al servicio de la medicina** 360  
*Mónica Regalado-Chamorro y Aldo Medina Gamero*



## Review articles

- Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccines: a systematic review of clinical trials** 239  
*Lenyn D. Montes-Sevilla, Paul E. Hernández-Montes, Erick Ramírez-García, Edgar D. Guzmán-Ríos, Marco F. Flores-Reyes, Gilberto H. Acosta-Gutiérrez, Osmara Morales-Hernández, and Manuel I. Girón-Pérez*
- Recommendations of the National Academy of Medicine of Mexico in the face of artificial intelligence in the biomedical scenario** 249  
*Rodrigo Ramos-Zúñiga, Manuel H. Ruiz de Chávez, Patricio J. Santillán-Doherty, Melchor Sánchez-Mendiola, Carlos Gutiérrez-Cirlos, and Raúl Carrillo-Esper*
- Is there still a role for isolated mitral valve surgery in functional mitral regurgitation? A contemporary review** 257  
*Ovidio A. García-Villarreal*
- Immunization recommendations in children with acute lymphoblastic leukemia** 266  
*Berenice Sánchez-Jara, Alfonso R. Torres-Jiménez, María G. Ortiz-Torres, Ángel García-Soto, Paloma R. Loza-Santiago, Dulce M. Aguilar-Olvera, Anney N. Herver-Olivares, Emmanuel R. Rodríguez-Cedeño, Ricardo Saldaña-Vargas, Dulce S. Morales-González, Carolina F. Cruz-García, Mario A. Noya-Rodríguez, Armando García-Baltazar, Edna S. Huitron-Salazar, Perla V. Reynoso-Arenas, Diana G. Fuentes-Santana, José F. Mariano-González, Alfredo Galindo-Martínez, Abril Castillo-Aguilar, Myleeng Conde-Hernández, and Ángel R. Rivas-Peyrano*
- Decalogue of prediabetes: recommendations for its identification and comprehensive management** 274  
*M. Fernanda Zarazúa-Jiménez, M. Lourdes Basurto, Cinthia G. Bonifaz-Bravo, Edith Ruiz-Gastelum, Mardía G. López-Alarcón, and Carlos A. Amores-Zúñiga*
- ## Clinical and surgical medicine
- Cost-effectiveness of dual treatment with metformin-sitagliptin versus metformin- dapagliflozin in patients with type 2 diabetes** 282  
*Linda A. Cruz-Gallegos, Enrique Villarreal-Ríos, Leticia Blanco-Castillo, and Liliana Galicia-Rodríguez*
- Sex hormones, obstetric and gynecologic characteristics of multiple sclerosis women with and without relapse** 289  
*Dulce A. Espinoza-López, María R. Huerta-Franco, Fernando Zermeño-Pöhls, Ángeles Fernández-Aguilar, and Juan M. Márquez-Romero*
- Adaptation and validation of the Mexican Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA)** 296  
*Jesús Cajigas-Silva, Jeanette Thorpe, Isobel Spray, Mariusz T. Grzeda, and Lesly A. Portocarrero-Ortiz*
- Assessing the effectiveness of lead extraction in patients with implantable electronic devices: the largest retrospective study in Mexico** 304  
*Ignacio Moreno-Zenteno, Jose A. Manzanarez, Diego Neach-De la Vega, Adela Bazbaz, Carmen A. Sánchez-Contreras, Mario A. Ornelas-Casillas, Sylvia Salmun-Nehmad, Elias Terrazas-Cervantes, Manlio F. Márquez-Murillo, Moisés Levinstein-Jacinto, Jorge R. Gómez-Flores, Jose L. Morales-Velázquez, and Santiago Nava*
- Multisystem inflammatory syndrome in children treated at a hospital in Yucatan** 311  
*Miguel A. Gamboa y Gamboa, Cecilia C. Polanco-Cab, and Fortino Solórzano-Santos*
- Risk factors for invasive candidiasis in the neonatal intensive and intermediate care unit: a case-control study at a referral center in Mexico City** 318  
*Rafael Galván-Contreras, Ana K. Camarena-Abrego, Angélica Pedraza-Amador, and Agustín Del Prado-Palomares*
- ## Public health and medical sociology
- The medical residency exam in Peru: challenges in specialized training and opportunities for improvement** 327  
*Ana M. Flores-Núñez and Henry C. Rivas-Sucari*
- ## Technology applied to health
- Implementation of neural networks for predicting metabolic syndrome: a multinational data study** 334  
*Alberto Guevara-Tirado*
- ## Letter to the editor
- Older adults, fragility, care and health** 342  
*José L. Rodríguez-Eguizabal*
- Accessibility to health for older adults** 344  
*José L. Rodríguez-Eguizabal*
- Impressions about dementia in our society** 346  
*Henry C. Rivas-Sucari*
- Reply to the letter "Is dementia a tragedy? A philosophy of ambiguity perspective"** 347  
*Juan F. Flores-Vázquez, Rodrigo Gómez-Martínez, and Luis M.F. Gutiérrez-Robledo*
- Epigenetic clocks and aging** 348  
*Henry C. Rivas-Sucari*
- Clinical relevance. Commentary on the article "Effect of ischemic postconditioning in patients with myocardial infarction"** 350  
*Dulce T. Gutiérrez-Guadarrama, Joaquín I. Núñez-Sosa, Roberto Gallardo-Fernández e Ipsae E. Melgoza-Toral*
- Trends in mortality and hospitalization due to aneurysms and aortic dissections: other methodological and epidemiological considerations** 352  
*Annar A. Cuesta-Pertuz, Jorge A. Castrillón-Lozano, and Juan A. Lozano-Arce*
- Reply to the letter "Trends in mortality and hospitalization due to aneurysms and aortic dissections: other methodological and epidemiological considerations"** 354  
*Luis O. Bobadilla-Rosado, Nina Méndez-Domínguez, Javier E. Anaya-Ayala, and Carlos A. Hinojosa*
- Artificial intelligence and ChatGPT in medicine: a good alternative?** 356  
*Aldo Medina-Gamero and Mónica Regalado-Chamorro*
- Mental health and psychosomatic manifestations in undergraduate medical students** 358  
*Aldo Medina-Gamero and Mónica Regalado-Chamorro*
- ChatGPT at the service of medicine** 360  
*Mónica Regalado-Chamorro and Aldo Medina Gamero*

# Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas tetravalentes contra el dengue: una revisión sistemática de ensayos clínicos

Lenyn D. Montes-Sevilla,<sup>1</sup> Paul E. Hernández-Montes,<sup>2</sup> Erick Ramírez-García,<sup>1</sup> Edgar D. Guzmán-Ríos,<sup>3</sup> Marco F. Flores-Reyes,<sup>4</sup> Gilberto H. Acosta-Gutiérrez,<sup>4</sup> Osmara Morales-Hernández<sup>5</sup> y Manuel I. Girón-Pérez<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía General, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Medicina General, Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Tepic, Nayarit; <sup>3</sup>Centro de Justicia Familiar, Servicios de Salud de Nayarit, Tepic, Nayarit; <sup>4</sup>Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; <sup>5</sup>Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>6</sup>Laboratorio Nacional para la Investigación en Inocuidad Alimentaria, unidad Nayarit, Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, Nayarit. México

## Resumen

Las vacunas tetravalentes contra el dengue han sido objeto de estudio, especialmente en la prevención de casos graves de la enfermedad. Sin embargo, la variabilidad en los resultados y la calidad metodológica de los estudios existentes plantean interrogantes sobre su efectividad. El objetivo es evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas tetravalentes en comparación con placebo en la prevención de casos graves de dengue mediante una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2019 y 2024. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios relevantes, y se evaluó la calidad metodológica utilizando el nivel de evidencia del Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM). Se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 24,249 participantes. Los estudios evaluaron desenlaces como la incidencia de dengue grave, la seropositividad y la respuesta inmunitaria a las vacunas TV003 y TV005. Las vacunas tetravalentes muestran un panorama prometedor en la reducción de la incidencia de dengue grave, aunque se identificaron limitaciones en los diseños de los estudios y heterogeneidad en las poblaciones estudiadas. Se requieren más investigaciones para confirmar la eficacia y la seguridad en diversas poblaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Vacunas contra el dengue. Dengue grave. Revisión sistemática. Ensayos clínicos.

## Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccines: a systematic review of clinical trials

### Abstract

Tetravalent dengue vaccines have been the subject of study, particularly in the prevention of severe cases of the disease. However, the variability in results and the methodological quality of existing studies raise questions about their effectiveness. The objective is to evaluate the immunogenicity and safety of tetravalent vaccines compared to placebo in the prevention of severe dengue cases through a systematic review of randomized clinical trials. A systematic search was conducted in databases PubMed, Scopus, and Web of Science, including randomized clinical trials published between 2019 and 2024. Inclusion and exclusion criteria were applied to select relevant studies, and methodological quality was assessed using the level of evidence from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM). Six randomized clinical trials were included, with a total of 24,249 participants. The studies evaluated outcomes such as the incidence of severe dengue, seropositivity, and immune

#### \*Correspondencia:

Manuel I. Girón-Pérez  
E-mail: ivangiron@uan.edu.mx

Fecha de recepción: 23-11-2024

Fecha de aceptación: 17-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000397

Gac Med Mex. 2025;161:239-248

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*response to the vaccines TV003 and TV005. Tetravalent vaccines show a promising outlook in reducing the incidence of severe dengue, although limitations were identified in study designs and heterogeneity in the studied populations. Further research is needed to confirm efficacy and safety in diverse populations.*

**KEYWORDS:** Dengue vaccines. Severe Dengue. Systematic review. Clinical trials.

## Introducción

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos, causada por cuatro serotipos distintos del virus del dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Cada uno de estos serotipos puede causar la enfermedad, y la infección por un serotipo no confiere inmunidad contra los otros, lo que significa que una persona puede infectarse hasta cuatro veces en su vida, cada vez con un serotipo diferente. La infección por el virus del dengue puede manifestarse como una enfermedad febril leve o evolucionar hacia formas más graves, como el dengue hemorrágico y el *shock*, que pueden ser fatales.<sup>1</sup>

La situación global actual del dengue en América Latina, y específicamente en México, refleja una carga significativa de morbilidad y mortalidad. En todo el mundo, el dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos más prevalente, con aproximadamente 390 millones de infecciones anuales.<sup>2,3</sup> En América Latina, la incidencia de dengue ha aumentado, con un cambio notable en la epidemiología, pues ahora afecta más a los niños, como se ha observado, por ejemplo, en Brasil y Colombia.<sup>3</sup>

En México, al igual que en otros países de la región, el dengue sigue siendo endémico y los esfuerzos de control se ven desafiados por factores como la resistencia a los insecticidas y la expansión urbana.<sup>3</sup> En México, todos los serotipos del virus del dengue están presentes y cocirculan, lo que complica el control de la enfermedad y aumenta el riesgo de dengue grave, en especial en individuos que han sido infectados previamente por un serotipo diferente.<sup>4,5</sup> Además, se ha observado un resurgimiento del serotipo DENV-3, que no había circulado en la región durante una década, y se ha asociado con un aumento en la gravedad de los casos. Por otro lado, el serotipo DENV-2 también ha sido identificado como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de dengue grave.<sup>6</sup>

La diversidad genética y la evolución de los serotipos del virus del dengue en México han sido objeto de estudio, revelando la presencia de diferentes genotipos y la emergencia de nuevas líneas genéticas, lo que puede influir en la epidemiología de la enfermedad

y en la respuesta inmunitaria de la población.<sup>7</sup> Durante el brote de 2012-2013, los serotipos DENV-1 y DENV-2 fueron predominantes, con la identificación de genotipos específicos que contribuyeron a la diseminación del virus en regiones costeras y destinos turísticos.<sup>8</sup>

En cuanto a la mortalidad, aunque el dengue grave es menos frecuente, sigue siendo una preocupación significativa debido a su potencial para causar brotes epidémicos y sobrecargar los sistemas de salud.<sup>3,9</sup> La coinfección con SARS-CoV-2 ha complicado aún más la situación, aumentando las tasas de hospitalización.<sup>3</sup>

En los últimos 5 años, la mortalidad por dengue en América Latina ha mostrado grandes variaciones, influenciada por factores como la urbanización, el cambio climático y la pandemia de COVID-19. En Brasil, por ejemplo, se ha observado un aumento de los casos sospechosos y de las muertes por dengue, con un incremento del 20% en los casos reportados en las primeras semanas de 2024 en comparación con todo el año 2023.<sup>10</sup> Este aumento puede estar relacionado con la interrupción de las medidas de control vectorial durante la pandemia de COVID-19, lo que permitió un resurgimiento de la transmisión del dengue.<sup>11</sup>

En Ecuador, aunque la tasa de mortalidad hospitalaria por dengue no mostró cambios significativos entre 2015 y 2022, se observó un aumento en las hospitalizaciones por dengue en los últimos años, lo que sugiere un incremento en la carga de la enfermedad.<sup>4</sup> En Colombia, la mortalidad por dengue ha variado, con tasas que oscilan entre el 0.07% y el 0.16% en diferentes años, reflejando la naturaleza endémica y la circulación de los cuatro serotipos del virus.<sup>12</sup>

En México, la mortalidad por dengue ha mostrado una correlación significativa con los casos de fiebre del dengue y de dengue hemorrágico, siendo las regiones costeras del sureste, el suroeste y el oeste las más afectadas.<sup>13</sup> La urbanización y el cambio climático han facilitado la expansión del vector, complicando los esfuerzos de control y aumentando la incidencia de casos graves y mortales.<sup>14</sup>

La respuesta inmunitaria frente al dengue es compleja y multifactorial, involucrando tanto la respuesta humoral como la celular. Las vacunas contra el dengue buscan inducir una respuesta inmunitaria equilibrada que

neutralice el virus y prevenga la enfermedad grave. Los estudios han demostrado que las vacunas pueden inducir una sólida respuesta de células T CD8+ específicas para el dengue, lo cual es fundamental para eliminar las células infectadas.<sup>15</sup> Sin embargo, la generación de anticuerpos neutralizantes es igualmente importante, aunque puede conllevar el riesgo de enfermedad del dengue grave en individuos previamente infectados debido al fenómeno de potenciación dependiente de anticuerpos. Este fenómeno, bien documentado en la literatura científica, plantea un desafío en el diseño de vacunas contra el dengue.<sup>16</sup>

La implementación de programas de vacunación, combinados con campañas de vacunación de recuperación, ha mostrado potencial para reducir significativamente la carga del dengue en países endémicos.<sup>17</sup> Sin embargo, la eficacia a largo plazo y el impacto poblacional de la vacuna dependen de factores como la seroprevalencia y la intensidad de transmisión en cada región.<sup>17,18</sup>

Las implicaciones de las vacunas contra el dengue para la salud pública son significativas. Una vez disponibles vacunas seguras y eficaces, se podría reducir drásticamente la carga de la enfermedad en los países endémicos. Los estudios han demostrado la eficacia de la vacuna TAK-003 en la prevención de casos graves de dengue.<sup>19</sup> En los últimos años, se han desarrollado diversas vacunas tetravalentes contra el dengue, diseñadas para conferir protección contra los cuatro serotipos del virus, como Dengvaxia® (CYD-TDV), la cual representa un avance importante en la prevención de la enfermedad. Esta vacuna ha demostrado eficacia en la prevención del dengue virológicamente confirmado y del dengue grave en ensayos clínicos en América Latina y Asia.<sup>18,20</sup> No obstante, su uso está recomendado principalmente en individuos que ya han estado expuestos al dengue, debido a que en las personas seronegativas puede aumentar el riesgo de dengue grave. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda su uso en poblaciones en las que al menos el 70% de los destinatarios previstos son seropositivos para el dengue.<sup>21</sup>

Estos avances han generado un gran interés en la comunidad científica y en la salud pública, ya que ofrecen la posibilidad de prevenir de manera eficaz esta enfermedad. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de estas vacunas aún son objeto de investigación. Es crucial considerar factores como la cobertura vacunal, la vigilancia epidemiológica y la integración de las vacunas en los programas de inmunización

existentes. Además, la eliminación del dengue requerirá un enfoque multidisciplinario que combine la vacunación con medidas de control del vector y educación de la población.

La prevención de casos graves de dengue es una prioridad de salud pública. La vacunación podría desempeñar un papel fundamental en la reducción de la carga de la enfermedad, en especial en regiones altamente endémicas. No obstante, es imprescindible contar con evidencia científica sólida sobre la eficacia y la seguridad de estas vacunas antes de su implementación a gran escala. Los estudios han mostrado resultados prometedores en cuanto a inmunogenicidad y seguridad de las vacunas tetravalentes, pero se requieren más investigaciones para evaluar su eficacia en la prevención de la enfermedad clínica.<sup>19,22</sup>

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de las vacunas tetravalentes contra el dengue en la prevención de casos graves de la enfermedad a través de una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo. Específicamente, se busca responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es la eficacia de la vacuna tetravalente contra el dengue en la prevención de casos graves de dengue en comparación con placebo, en diferentes poblaciones y contextos geográficos?

## Método

Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA 2020 en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science para identificar estudios relevantes. Con la adaptación de descriptores (DeCS y MeSH) se utilizaron las siguientes palabras clave: (Tetravalent vaccine OR dengue vaccine) AND (Dengue prevention OR dengue severity) AND (Clinical trial OR randomized controlled trial). La búsqueda se limitó a estudios publicados en inglés desde enero de 2019 hasta noviembre de 2024, para garantizar la inclusión de los hallazgos más recientes.

## Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que evaluaran la eficacia de vacunas tetravalentes contra el dengue en poblaciones adultas residentes en áreas endémicas. Los estudios debían reportar como resultado primario la incidencia de dengue grave, definido según los criterios de la OMS.

## Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios con diseños metodológicos diferentes, aquellos que no reportaron la incidencia de dengue grave como resultado principal y los realizados en poblaciones no endémicas o pediátricas.

## Pregunta de investigación

Siguiendo el sistema PICO, en el contexto de este estudio, la P (población) se refiere a individuos en riesgo de sufrir dengue que residen en áreas endémicas, la I (intervención) corresponde a la administración de la vacuna contra el dengue, la C (comparación) considera los resultados de aquellos que recibieron la vacuna frente a un grupo que recibió un placebo, y la O (resultado [outcome]) se enfoca en la prevención de casos graves de dengue, es decir, se evalúa la eficacia de la vacuna para reducir la incidencia de la enfermedad. La pregunta de investigación fue la siguiente: «¿cómo son la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna tetravalente contra el dengue en la prevención de casos graves de dengue en comparación con placebo, en diferentes poblaciones y contextos geográficos?»

## Extracción de datos

Dos revisores independientes realizaron la selección de estudios de manera independiente, utilizando los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se resolvieron las discrepancias mediante consenso o consultando a un tercer revisor.

Se diseñó un formulario de extracción de datos para recopilar información relevante de cada estudio, incluyendo características de los participantes (edad, sexo y seroprevalencia previa), diseño del estudio, intervención (tipo de vacuna, dosis y esquema de vacunación), resultados (eficacia y seguridad) y metodología (aleatorización, cegamiento y análisis estadístico).

## Riesgo de sesgo

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos utilizando el nivel de evidencia según el Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM).

## Resultados

En la búsqueda en PubMed, Scopus y Web of Science se identificaron 277 artículos relacionados con la eficacia de las vacunas tetravalentes contra el dengue.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron nueve ensayos clínicos aleatorizados para su revisión completa. Finalmente, se eligieron seis estudios que cumplieran con los criterios establecidos, excluyendo tres debido a la presencia de población pediátrica (Figura 1).

Así, esta revisión incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados, sumando un total de 24,249 participantes, en los cuales se evaluaron resultados clínicos como la incidencia de dengue grave, la seropositividad y la respuesta inmunitaria a las vacunas TV003 y TV005 (Tabla 1).

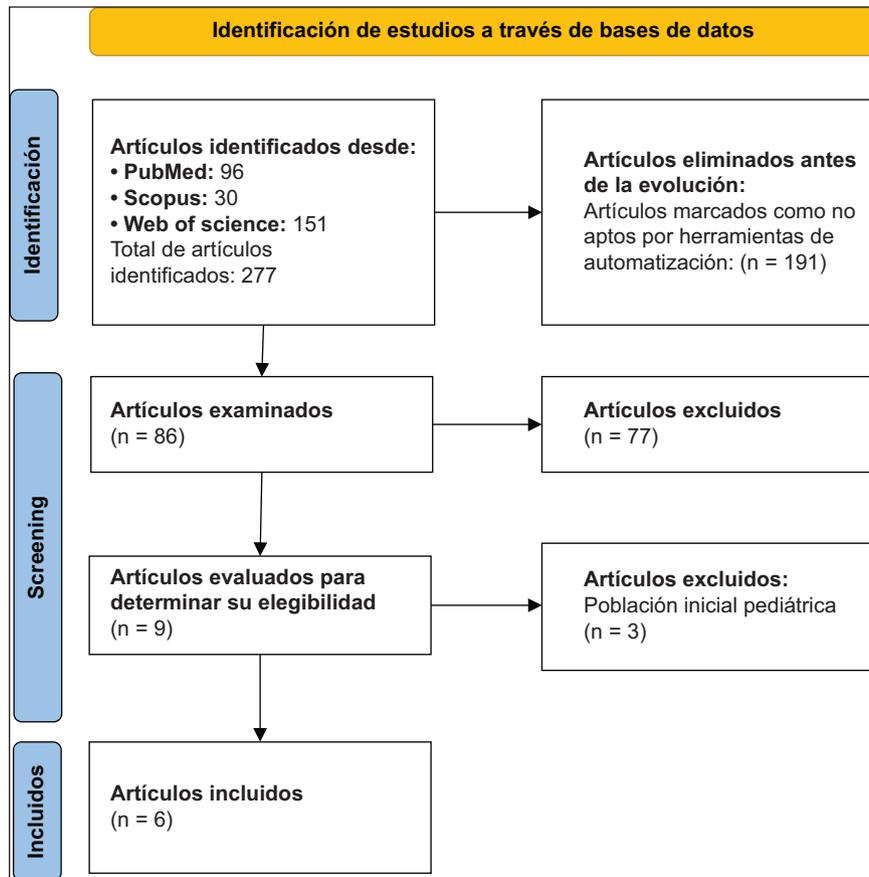
El análisis de los datos reveló que la formulación TV003 mostró una alta seropositividad, alcanzando el 100% en el grupo sin antecedentes de infección por dengue tras la primera dosis, en comparación con el 64% observado en estudios previos con TV005 (Tabla 2).

En términos de inmunogenicidad, se registraron aumentos significativos en la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) en la prueba de neutralización por reducción de virus al 60% (VRNT60) para todos los serotipos de dengue, destacando una GMT de 64.5 para DENV-1, de 100 para DENV-2, de 45.3 para DENV-3 y de 30.2 para DENV-4 a los 28 días de la vacunación.

En cuanto a la durabilidad de la respuesta inmunitaria, se observó que los niveles de GMT se mantuvieron por encima de los valores iniciales durante 1 año, con GMT de 58.7 para DENV-2 a los 180 días. Además, se documentó un 25% de viremia detectable en los participantes tras la vacunación, sugiriendo que la replicación del virus vacunal podría ser un indicador de la eficacia de la inmunización.

Los estudios también evaluaron la incidencia de dengue grave, encontrando que las vacunas tetravalentes, especialmente TV003, podrían ser fundamentales en estrategias de salud pública para combatir el dengue. Sin embargo, se destaca la necesidad de realizar estudios adicionales que evalúen la seguridad y la eficacia en poblaciones más amplias y diversas, incluyendo diferentes grupos etarios y demográficos.

A pesar de los hallazgos positivos asociados con el uso de las vacunas tetravalentes, se deben considerar varias limitaciones. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue generalmente alta, pero la variabilidad en los diseños de los estudios y en las características de los participantes puede haber influido en los resultados. Además, la falta de datos sobre efectos a largo plazo y las distintas formulaciones de las vacunas en los estudios limitan la generalización de los hallazgos.



**Figura 1.** Diagrama PRISMA que muestra la identificación inicial mediante la matriz de búsqueda y posteriormente la eliminación por métodos de automatización, año y tipo de artículo. En el cribado se seleccionaron y se eliminaron artículos por la lectura de los títulos y resúmenes; de los seleccionados se excluyeron tres por no cumplir con los criterios de la investigación, y finalmente se seleccionaron seis artículos para ser incluidos en la revisión.

## Discusión

Las formulaciones de las vacunas tetravalentes contra el dengue analizadas en el estudio incluyen diversos compuestos diseñados para inducir una respuesta inmunitaria robusta contra los cuatro serotipos del virus del dengue. Por ejemplo, la formulación TV003 se basa en una vacuna específicamente diseñada que incluye partículas similares a virus que imitan la estructura del virus del dengue, proporcionando una respuesta inmunitaria sin la necesidad de una infección activa. Esta formulación se caracteriza por su alta seropositividad, evidenciada por un 100% de respuesta inmunitaria en participantes sin antecedentes de infección. Por otro lado, la vacuna TV005, aunque también es tetravalente, logró una seropositividad algo inferior, alcanzando el 64% en estudios anteriores, lo que sugiere diferencias en la capacidad de inducción de respuesta inmunitaria entre ambas formulaciones. Otras vacunas mencionadas, como CYD-TDV y TAK-003, también utilizan diferentes estrategias

de presentación de antígenos, incluyendo virus inactivados y tecnologías basadas en nanopartículas, para estimular una respuesta inmunitaria significativa en los receptores.

La revisión de los seis estudios revela un panorama prometedor en cuanto al desarrollo de vacunas tetravalentes contra el dengue. Cada estudio aporta valiosos datos sobre la seguridad, la inmunogenicidad y, en algunos casos, la eficacia de estas nuevas vacunas. Entre los estudios incluidos, el de Miauton et al.<sup>15</sup> se centra en la inmunogenicidad de una vacuna basada en nanopartículas, demostrando una sólida respuesta inmunitaria celular. Por su parte, Diaz et al.<sup>23</sup> evalúan diferentes formulaciones de una vacuna inactivada, resaltando la seguridad y la durabilidad de la respuesta inmunitaria. Tricou et al.<sup>19</sup> comparan dos formulaciones de una misma vacuna, mientras que Walsh et al.<sup>24</sup> exploran la eficacia en diferentes grupos de edad. El estudio de gran escala de Tricou et al.<sup>19</sup> demuestra la eficacia a largo plazo de la vacuna TAK-003, y Laydon et al.<sup>25</sup> utilizan un enfoque bayesiano

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión

N.º	Título, autores y nivel de evidencia	Población	Intervención	Resultados
1	Título: <i>Safety and immunogenicity of a synthetic nanoparticle-base T cell priming peptide vaccine against dengue in healthy adults in Switzerland: a double-blind, randomized, vehicle-controlled, phase 1 study</i> Autores: Miauton et al. Nivel de evidencia: 1b	Población de 26 pacientes aleatorizados para recibir PepGNP-Dengue dosis baja (n = 10), vehículo-GNP* dosis baja (n = 3), PepGNP-Dengue dosis alta (n = 10) o vehículo-GNP* dosis alta (n = 3) *GNP sin péptidos (vehículo-GNP)	Recibir dos dosis subcutáneas de PepGNP-Dengue (0.05 ml) o vehículo-GNP (0-5 ml) según grupo de dosis baja o alta, con un intervalo de 21 días Dos participantes no recibieron la segunda vacunación: uno debido a que retiró el consentimiento (grupo de dosis baja de PepGNP-Dengue) y otro por un eritema de grado 3 en el lugar de la inyección (grupo de dosis alta de vehículo-GNP)	Resultado primario: en general, el 60% y el 10% de los participantes en los grupos PepGNP-Dengue de dosis baja y alta, respectivamente, presentaron al menos un marcador positivo de células T CD8 + (CD107a + CD25 + o CD137 + CD69 + ) en cualquier momento. PepGNP-Dengue indujo un aumento estadísticamente significativo de CD137 + CD69 + CD8 + activado por PepGNP-Dengue el día 90 en comparación con el valor inicial en el grupo de dosis baja ( + 0.0318%, intervalo de confianza del 95%: 0.0088-0.1723, prueba de Friedman p = 0.046). En términos de respondedores a la vacuna, PepGNP-Dengue dosis baja indujo un mayor número de respondedores que PepGNP-Dengue dosis alta el día 21 para CD137 + CD69 + CD8 + (5/10 [50%] vs. 0/10 [0%], prueba de Fisher p = 0.033) Resultado secundario: los participantes vacunados con PepGNP-Dengue (dosis baja y alta) presentaron un aumento de T CD8 + específicas para dengue, D-dext + CD8 + en el día 35 (n = 16, + 4.64/105 CD8 + , intervalo de confianza del 95%: 0.09-35.12, prueba de Friedman p = 0.024), específicamente subconjuntos Tcm y TemRA ( + 1.34/105 CD8 + , intervalo de confianza del 95%: 0.1-7.34, p = 0.024 y + 0,8/105 CD8 + , intervalo de confianza 95%: 0.19-5.13, p = 0.014, respectivamente). La funcionalidad de las células T CD8 + D-dextr + se evaluó mediante el expresión de CXCR3, con un aumento significativo en CXCR3 + CD8 + Tcm específico para dengue en el grupo PepGNP-Dengue en el día 35 ( + 1.335/105 CD8 + [0.1-7.34], prueba de Friedman p = 0.0106)
2	Título: <i>Safety and immunogenicity of different formulations of a tetravalent dengue purified inactivated vaccine in healthy adults from Puerto Rico: final results after 3 years of follow-up from a randomized, placebo-controlled phase I study</i> Autores: Diaz et al. Nivel de evidencia: 1b	Población de 79 pacientes aleatorizados para recibir placebo (n = 16), 1 µg + aluminio (n = 16), 1 µg + AS01E (n = 15), 1 µg + AS03B (n = 16) o 4 µg + aluminio (n = 16)	Recibir dos dosis subcutáneas de una vacuna inactivada purificada tetravalente contra el dengue en investigación, formulada con diferentes sistemas adyuvantes (1 µg/serotipo/dosis adyuvada con aluminio, 1 µg/serotipo/dosis adyuvada con AS01E, 1 µg/serotipo/dosis adyuvada con AS03B con y 4 µg/serotipo/dosis adyuvada con aluminio) o placebo, con un intervalo de 1 mes	Resultado primario: la vacunación con vacuna de virus inactivados purificada tetravalente contra el dengue resultó segura e inmunógena por más de 3 años después de la vacunación en un adulto en comparación con el placebo Resultado secundario: los porcentajes de respondedores tetravalentes en 36-38 meses tras la dosis fueron del 78.6% (intervalo de confianza del 95%: 49.2-95.3) en el grupo de 1 µg + aluminio, del 92.9% (intervalo de confianza del 95%: 66.1-99.8) en el grupo de 4 µg + aluminio, del 92.3% (intervalo de confianza del 95%: 64.0-99.8) en el grupo de 1 µg + AS01E, del 100% (intervalo de confianza del 95%: 73.5-100) en el grupo de 1 µg + AS03B y del 93.8% (intervalo de confianza del 95%: 69.8-99.8) en el grupo que recibió placebo
3	Título: <i>Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two</i>	Población total de 351 pacientes aleatorizados para recibir alta dosis de vacuna tetravalente contra el dengue	Recibir una dosis de 0.5 ml de HD-TDV o TDV	Resultado primario: tanto en el grupo de HD-TDV como en el de TDV se observó un aumento de la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) en el día 15, con la GMT más alta medida en el día 30. Los títulos de

(Continúa)

**Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión (continuación)**

N.º	Título, autores y nivel de evidencia	Población	Intervención	Resultados
	<i>different serotype-2 potencies in adults in Singapore: a phase 2, double-blind, randomised, controlled trial</i> Autores: Tricou et al. Nivel de evidencia: 1b	HD-TDV (n = 176) o vacuna tetravalente contra el dengue TDV (n = 175)		anticuerpos se mantuvieron por encima de los valores basales durante todo el ensayo para ambas vacunas. En la población general del ensayo no se observaron diferencias sustanciales en las GMT entre los dos grupos de vacunas, excepto frente al DENV-2, para el que la respuesta fue mayor en el grupo HD-TDV que en el grupo TDV (8640 frente a 1993 en el día 30) Resultado secundario: los resultados de este ensayo sugieren una respuesta inmunitaria más equilibrada con la nueva formulación TDV en comparación con la formulación temprana HD-TDV, y apoyan la elección de la nueva formulación para la evaluación de eficacia de fase 3
4	Título: <i>Safety and durable immunogenicity of the TV005 tetravalent dengue vaccine, across serotypes and age groups, in dengue-endemic Bangladesh: a randomised, controlled trial</i> Autores: Walsh et al. Nivel de evidencia: 1b	Población total de 192 pacientes aleatorizados para recibir vacunación (n = 144) o placebo (n = 48)	Recibir una dosis de 0.5 ml de vacuna contra el dengue TV005	Resultado primario: tras una única dosis de TV005, la mayoría (87%) de los participantes con contacto previo con dengue mostraron respuestas sólidas frente a los cuatro serotipos, lo que sugiere que para esta población (al igual que en nuestros otros estudios), TV005 provoca respuestas de anticuerpos homotípicos frente a los serotipos restantes que nunca han infectado al individuo, aumenta los anticuerpos frente a todos los serotipos observados previamente y promueve una protección duradera frente a todos los serotipos Resultado secundario: tras la vacunación con TV005, los voluntarios de todas las edades (n = 142) fueron seropositivos para la mayoría de los serotipos, con 118 (83%) seropositivos para DENV-1, 141 (99%) para DENV-2, 137 (96%) para DENV-3 y 124 (87%) para DENV-4; en general, al día 180
5	Título: <i>Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i> Autores: Tricou et al. Nivel de evidencia: 1b	Población total de 23,401 participantes seleccionados, de los cuales 20,099 fueron asignados aleatoriamente para recibir vacuna tetravalente contra el dengue TAK-003 (n = 13,401) o placebo (n = 6698)	Administrar dos dosis subcutáneas de TAK-003 (0-5 ml) o placebo (0-5 ml) con un intervalo de 3 meses	Resultado primario: de los 20,071 participantes que recibieron la primera vacunación, 18,257 (91.0%) completaron la parte 3 del ensayo. Durante aproximadamente 57 meses después de la primera dosis se notificaron 9698 (en el grupo de placebo) y 17,978 (en el grupo TAK-003) enfermedades febriles. Se detectó dengue confirmado serológicamente en 560 (5-8%) de las 9698 enfermedades febriles notificadas en el grupo placebo y en 447 (2.5%) de las 17,978 enfermedades febriles notificadas en el grupo TAK-003, de las cuales 142 (25%) de 560 y 46 (10%) de 447 requirieron hospitalización. Se detectaron proporcionalmente menos casos de dengue confirmado por serología durante los últimos 18 meses (placebo: 57 de 560; TAK-003: 55 de 447), con tasas de hospitalización similares a las observadas en el conjunto del estudio Resultado secundario: TAK-003 demostró eficacia y seguridad a largo plazo contra los cuatro serotipos en individuos previamente expuestos, y contra DENV-1 y DENV-2 en individuos sin dengue

(Continúa)

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión (continuación)

N.º	Título, autores y nivel de evidencia	Población	Intervención	Resultados
6	Título: <i>A phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of a tetravalent live attenuated dengue vaccine in adults</i> Autores: Russell et al. Nivel de evidencia: 1b	Población total de 200 adultos sanos, hombres y mujeres, entre 18 y 50 años de edad, expuestos (n = 160) o no (n = 40) al flavivirus. Se inscribieron de 5 lugares de estudio diferentes (tres en los Estados Unidos y dos en Puerto Rico)	Ensayo clínico de fase I, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:2:1 a recibir dos dosis de 0.5 ml de una de las dos formulaciones activas de la vacuna (TV003 o TV005) o un placebo. La primera dosis se administró en el día 1 y la segunda a los 6 meses	Resultado primario: el estudio evaluó la inmunogenicidad de las formulaciones de TV003 y TV005 contra el dengue utilizando la prueba de neutralización por reducción de virus al 60% (VRNT60). Se observó una alta seropositividad en los participantes, en especial en aquellos sin antecedentes de infección por dengue, de los cuales el 92.6% mostraron seropositividad tras la primera dosis de TV003. En el grupo de TV003 se registraron aumentos significativos en la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) de VRNT60 para todos los serotipos de dengue, con GMT de 64.5 para DENV-1, 100 para DENV-2, 45.3 para DENV-3 y 30.2 para DENV-4 a los 28 días de la vacunación. Aunque se observaron incrementos mínimos en las GMT tras la segunda dosis, los niveles se mantuvieron por encima de los valores iniciales durante 1 año, con GMT de 58.7 para DENV-2 a los 180 días. Además, se documentó un 25% de viremia detectable en los participantes tras la vacunación, lo que sugiere que la replicación del virus vacunal es un indicador de la eficacia de la inmunización. Resultado secundario: los hallazgos del estudio respaldan el uso de las formulaciones TV003 y TV005 como opciones efectivas para la prevención del dengue, destacando la capacidad de TV003 para inducir una respuesta inmunitaria más robusta en individuos sin exposición previa al virus. En el grupo de TV003, el 100% de los participantes alcanzaron seropositividad para DENV-2 tras la primera dosis, en comparación con el 64% observado en estudios previos con la formulación TV005. La durabilidad de la respuesta inmunitaria se evidenció por los niveles sostenidos de GMT, que mostraron una disminución mínima del 10% en los títulos de VRNT60 desde el día 28 hasta el día 180. Tales resultados sugieren que estas vacunas podrían ser fundamentales en estrategias de salud pública para combatir el dengue, señalando la necesidad de estudios adicionales que evalúen la seguridad y la eficacia en poblaciones más amplias y diversas, incluyendo diferentes grupos etarios y demográficos

para evaluar la eficacia de la vacuna CYD-TDV. Finalmente, Russell et al.<sup>22</sup> evalúan la seguridad y la inmunogenicidad de una vacuna viva atenuada.

A pesar de las diferencias en los diseños y las poblaciones estudiadas, todos los estudios coinciden en la importancia de inducir una respuesta inmunitaria sólida y duradera contra los cuatro serotipos del virus del dengue. Sin embargo, es

fundamental destacar las limitaciones de cada estudio, como el tamaño de muestra, la duración del seguimiento y la falta de datos sobre eficacia clínica en algunos casos. Además, se observa una cierta heterogeneidad en los resultados, lo que sugiere la necesidad de realizar más investigaciones para comprender mejor los factores que influyen en la eficacia de las vacunas.

**Tabla 2. Hallazgos principales de cada estudio analizado**

Año	Autores	Vacuna	Seropositividad	Respuesta inmunitaria	Limitaciones
2024	Miauton et al.	PepGNP-Dengue	60% (dosis baja), 10% (dosis alta)	Aumento células T CD8 +	Tamaño de muestra pequeño
2020	Díaz et al.	Inactivada tetravalente	> 90%	Anticuerpos neutralizantes	-
2019	Tricou et al.	TAK-003	-	-	-
2024	Walsh et al.	TV005	83-99% (según serotipo)	-	-
2023	Tricou et al.	TAK-003	-	-	-
2022	Russell et al.	Viva atenuada tetravalente (TV003/TV005)	92.6% (TV003)	Aumento de la media geométrica de los títulos de anticuerpos	-

Si bien los estudios analizados contribuyen a la comprensión de las vacunas contra el dengue, presentan limitaciones metodológicas que afectan la generalización y la interpretación de sus resultados, así como su comparabilidad directa.

Varios estudios, como el de Miauton et al.<sup>15</sup>, tienen tamaños muestrales relativamente pequeños, lo cual limita la potencia estadística para detectar efectos del tratamiento y aumenta la probabilidad de errores de tipo II, es decir, la posibilidad de no identificar un efecto real de la vacuna.<sup>26</sup> Por ejemplo, un tamaño muestral reducido podría dificultar la detección de eventos adversos raros asociados a la vacunación.

La mayoría de los estudios citados cuentan con periodos de seguimiento relativamente cortos. Esto limita la capacidad para evaluar la durabilidad a largo plazo de la protección inducida por la vacuna y la aparición de eventos adversos tardíos.<sup>24</sup> Estudios a largo plazo, como el de Tricou et al.<sup>19</sup> con la vacuna TAK-003 a 4.5 años, son cruciales para una mejor comprensión de la protección sostenida.

Los estudios presentan diferencias en las poblaciones estudiadas, las definiciones de casos de dengue y los criterios de inclusión y exclusión. Esta heterogeneidad dificulta la comparación directa de resultados entre estudios y la realización de metaanálisis robustos.

La mayoría de los estudios se centran en la evaluación de la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas, pero no evalúan directamente su eficacia clínica en términos de reducción de la incidencia de dengue grave y de las hospitalizaciones.<sup>19</sup> Son necesarios más estudios como el de Walsh et al.<sup>24</sup> que evalúen la eficacia clínica, para facilitar una toma de decisiones informadas sobre las políticas de vacunación.

La ausencia de análisis de costo-efectividad a gran escala limita la comprensión del impacto económico de la vacunación y dificulta la evaluación de su rentabilidad. Estos análisis son cruciales para la formulación de políticas de salud pública basadas en la evidencia.

Además de las limitaciones mencionadas, se podrían considerar otros aspectos como la posibilidad de sesgos metodológicos (sesgo de selección y sesgo de detección), la variabilidad genética del virus del dengue y su impacto en la eficacia de las vacunas, o la potencial interacción de las vacunas contra el dengue y otras vacunas.

## Conclusiones

Las vacunas tetravalentes contra el dengue representan una herramienta prometedora para la prevención de esta enfermedad. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para establecer recomendaciones definitivas para su uso en la práctica clínica. Se sugiere realizar metaanálisis para obtener una estimación global de la eficacia, así como estudios de costo-efectividad para evaluar el impacto económico de la vacunación. Además, es fundamental monitorear la seguridad de las vacunas a largo plazo y desarrollar estrategias de vacunación adecuadas para diferentes poblaciones y contextos geográficos.

En general, los resultados de esta revisión sistemática son alentadores y respaldan el desarrollo de vacunas tetravalentes contra el dengue. No obstante, se requiere una comprensión integral de estas limitaciones, lo cual es fundamental para interpretar adecuadamente los resultados de los estudios actuales y diseñar futuras investigaciones que aborden tales desafíos. Esto permitirá el desarrollo y la

implementación de vacunas contra el dengue más eficaces y rentables, contribuyendo a la prevención de esta importante enfermedad.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Autónoma de Nayarit por las atenciones y facilidades otorgadas.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. OMS; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
2. Bos S, Gadea G, Despres P. Dengue: a growing threat requiring vaccine development for disease prevention. *Pathog Glob Health*. 2018;112(6):294-305.
3. Fonseca SNS. Changing epidemiology of dengue fever in children in South America. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35(2):147-54.
4. Dantés HG, Farfán-Ale JA, Sarti E. Epidemiological trends of dengue disease in Mexico (2000-2011): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3158.
5. Ramos-Castañeda J, Barreto Dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: systematic review of molecular epidemiological trends. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(1):e0005224.

6. Hernández Bautista PF, Cabrera Gaytán DA, Santacruz Tinoco CE, Vallejos Parás A, Alvarado Yaah JE, Martínez Miguel B, et al. Retrospective analysis of severe dengue by dengue virus serotypes in a population with social security, Mexico 2023. *Viruses*. 2024;16(5):769.
7. Hernández-García E, Muñoz ML, David RE, Pérez-Ramírez G, Navarrete-Espinosa J, Díaz-Badillo A, et al. Epidemiological implications of the genetic diversification of dengue virus (DENV) serotypes and genotypes in Mexico. *Infect Genet Evol*. 2020;84:104391.
8. Rodríguez-Aguilar ED, Martínez-Barnetche J, Juárez-Palma L, Alvarado-Delgado A, González-Bonilla CR, Rodríguez MH. Genetic diversity and spatiotemporal dynamics of DENV-1 and DENV-2 infections during the 2012-2013 outbreak in Mexico. *Virology*. 2022;573:141-50.
9. L'Azou M, Moureau A, Sarti E, Nealon J, Zambrano B, Wartel TA, et al. Symptomatic dengue in children in 10 Asian and Latin American countries. *N Engl J Med*. 2016;374(12):1155-66.
10. Sansone NMS, Boschiero MN, Marson FAL. Dengue outbreaks in Brazil and Latin America: the new and continuing challenges. *Int J Infect Dis*. 2024;147:107192.
11. Lapo-Talledo GJ. Dengue hospitalizations and in-hospital mortality changes in trend in Ecuador: a nationwide study from 2015 to 2022. *Infect Dis (Lond)*. 2024;56(8):632-43.
12. Rodríguez-Morales AJ, López-Medina E, Arboleda I, Cardona-Ospina JA, Castellanos JE, Faccini-Martínez AA, et al. The epidemiological impact of dengue in Colombia: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. 2024;112(1):182-8.
13. Baak-Baak CM, Cigarroa-Toledo N, Pinto-Castillo JF, Cetina-Trejo RC, Torres-Chable O, Blitvich BJ, et al. Cluster analysis of dengue morbidity and mortality in Mexico from 2007 to 2020: implications for the probable case definition. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;106(5):1515-21.
14. Yang X, Quam MBM, Zhang T, Sang S. Global burden for dengue and the evolving pattern in the past 30 years. *J Travel Med*. 2021;28(8):taab146.
15. Miauton A, Audran R, Besson J, Maby-El Hajjami H, Karlen M, Warpelin-Decrausaz L, et al. Safety and immunogenicity of a synthetic nanoparticle-based, T cell priming peptide vaccine against dengue in healthy adults in Switzerland: a double-blind, randomized, vehicle-controlled, phase 1 study. *EBioMedicine*. 2024;99:104922.
16. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*. 1988;239(4839):476-81.
17. Coudeville L, Baurin N, L'Azou M, Guy B. Potential impact of dengue vaccination: insights from two large-scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2016;34(50):6426-35.
18. Scott LJ. Tetravalent dengue vaccine: a review in the prevention of dengue disease. *Drugs*. 2016;76(13):1301-12.
19. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024;12(2):e257-70.
20. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372:113-23.
21. Robinson ML, Durbin AP. Dengue vaccines: implications for dengue control. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(5):449-54.
22. Russell KL, Rupp RE, Morales-Ramírez JO, Díaz-Pérez C, Andrews CP, Lee AW, et al. A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a live-attenuated quadrivalent dengue vaccine in flavivirus-naïve and flavivirus-experienced healthy adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(5):2046960.
23. Diaz C, Koren M, Lin L, Martinez LJ, Eckels KH, Campos M, et al. Safety and immunogenicity of different formulations of a tetravalent dengue purified inactivated vaccine in healthy adults from Puerto Rico: final results after 3 years of follow-up from a randomized, placebo-controlled phase I study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(5):951-4.
24. Walsh MCR, Alam MS, Pierce KK, Carmolli M, Alam M, Dickson DM, et al. Safety and durable immunogenicity of the TV005 tetravalent dengue vaccine, across serotypes and age groups, in dengue-endemic Bangladesh: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(2):150-60.
25. Laydon DJ, Dorigatti I, Hinsley WR, Nedjati-Gilani G, Coudeville L, Ferguson NM. Efficacy profile of the CYD-TDV dengue vaccine revealed by Bayesian survival analysis of individual-level phase III data. *Elife*. 2021;10:e65131.
26. Machin D, Campbell MJ, Beng Tan S, Huey Tan S. comparing two independent groups for binary data. En: *Sample size tables for clinical studies*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 2008. p. 30-41. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444300710.ch3>

# Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina de México ante la inteligencia artificial en el escenario biomédico

Rodrigo Ramos-Zúñiga,<sup>1,2</sup> Manuel H. Ruiz de Chávez,<sup>3</sup> Patricio J. Santillán-Doherty,<sup>4</sup> Melchor Sánchez-Mendiola,<sup>5</sup> Carlos Gutiérrez-Cirlos<sup>6,7</sup> y Raúl Carrillo-Esper<sup>8\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco; <sup>2</sup>Comisión Estatal de Bioética de Jalisco SSJ, Guadalajara, Jalisco; <sup>3</sup>Academia Nacional de Medicina de México, Hospital Médica Sur, Ciudad de México; <sup>4</sup>Comisión Nacional de Bioética, Ciudad de México; <sup>5</sup>División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; <sup>6</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; <sup>7</sup>Servicio de Medicina Interna, Dirección de Medicina, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>8</sup>Presidencia de la Academia Nacional de Medicina de México, Ciudad de México. México

## Resumen

La inteligencia artificial como concepto genérico tiene presencia en todas las actividades de la vida diaria de la sociedad contemporánea. En el escenario biomédico ha tenido una particular presencia con desarrollos de sistemas que van desde la generación del conocimiento en la investigación médica hasta las aplicaciones en diferentes áreas de la salud individual y colectiva. Tal es el caso de nuevas herramientas sustentadas en todas sus modalidades en la salud pública, en el área diagnóstica, la imagen, los procesos clínicos médico-quirúrgicos y hasta estrategias de rehabilitación, inclusión y facilitación funcional. No obstante tratarse de un relevante adelanto sustentado en la innovación tecnológica y la transferencia del conocimiento en el manejo de la información, la gestión y la toma de decisiones, es pertinente considerar algunas medidas precautorias razonables a la manera de recomendaciones, con la finalidad de evaluar con toda oportunidad los alcances, la seguridad, y la delimitación de riesgos relacionados con el uso de estas herramientas.

**PALABRAS CLAVE:** Algoritmo. Bioética. Cibermedicina. Inteligencia artificial. Salud digital.

## Recommendations of the National Academy of Medicine of Mexico in the face of artificial intelligence in the biomedical scenario

### Abstract

Artificial intelligence as a generic concept is present in all activities of daily life in contemporary society. In the biomedical scenario has had a particular presence, with the development of systems ranging from the generation of knowledge in medical research to applications in different areas of individual and collective health. Such is the case of new tools based AI in different modalities, in public health, diagnostics, image, medical and surgical clinical processes, as well as rehabilitation, inclusion and functional facilitation strategies. Despite being a relevant advance based on technological innovation and knowledge transfer for management and decision making, it is pertinent to consider some reasonable precautionary measures as recommendations, to evaluate in a timely manner, the safety, efficacy and risks.

**KEYWORDS:** Algorithm. Bioethics. Cyber medicine. Artificial intelligence. Digital health.

### \*Correspondencia:

Raúl Carrillo-Esper  
E-mail: raulcarrilloesper@gmail.com

Fecha de recepción: 28-11-2024

Fecha de aceptación: 19-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000408

Gac Med Mex. 2025;161:249-256

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Preámbulo

La Academia Nacional de Medicina de México, como institución académica al servicio de la ciencia médica y en beneficio de la salud pública, tiene como parte de sus principios la observación y la vigilancia de las condiciones, las decisiones, los insumos, las innovaciones y los desarrollos tecnológicos vinculados con la salud individual y colectiva.

Como grupo de expertos en todas las áreas biomédicas, analiza las condiciones derivadas de la generación del conocimiento y los procesos que tienen impacto en la salud, y propone recomendaciones y acciones específicas orientadas a preservar la salud individual y colectiva, promoviendo la integridad científica en la generación del conocimiento biomédico, así como en sus aplicaciones clínicas y traslacionales, con altos estándares académicos y éticos.

La presente propuesta de revisión no representa un análisis técnico relacionado con el desarrollo tecnológico de la inteligencia artificial (IA) en la salud, sino una reflexión con bases documentales que pretende enfocar la atención de esta herramienta en las medidas precautorias de seguridad, y delimitar y disminuir los riesgos inherentes a su uso indiscriminado.

En general, la IA como concepto se remite a diferentes sistemas computarizados que pueden realizar tareas que típicamente son propias de la inteligencia humana, como resolver problemas, predecir eventos futuros o tomar decisiones. No obstante, debido a la gran cantidad de procesos en el tratamiento de datos a través de algoritmos con cierto automatismo, y diferentes desarrollos tecnológicos en el contexto de la IA, esta carece de una definición universalmente aceptada, lo cual ha propiciado diferentes interpretaciones y de acuerdo a los niveles de interacción de estas herramientas.

El segmento del aprendizaje automatizado (*machine learning*) describe a su vez uno de los ejes básicos a partir de los que se crean sistemas que aprenden datos y pueden hacer predicciones y decisiones sin una programación explícita. Este incluye aprendizaje automatizado supervisado, no supervisado, de refuerzo y el llamado aprendizaje profundo (*deep learning*), que representa el modelo de redes neuronales con diferentes niveles de interacción para modelar y entender patrones complejos de datos.

Actualmente se han considerado como grandes apartados de la IA que enmarcan una serie de herramientas y procesos automatizados, la IA general

(AGI, *artificial general intelligence*), la IA en nivel humano (HLAI, *human-level artificial intelligence*), la IA transformativa (TAI, *transformative artificial intelligence*) y la superinteligencia artificial (ASI, *artificial superintelligence*), de acuerdo con los últimos reportes de grupos de expertos.<sup>1</sup>

La participación de la IA en las actividades de la vida diaria también ha generado efectos particulares en las áreas biomédicas, desde la investigación básica hasta la investigación aplicada, la investigación traslacional y la gestión y la transferencia del conocimiento. Dado que estos procesos se enlazan directamente con la toma de decisiones en la salubridad general, se ha considerado de alta pertinencia emitir una serie de consideraciones y recomendaciones sustentadas en el equilibrio entre la exaltación generada por el uso de la IA en áreas biomédicas y la cautela en sus aplicaciones pragmáticas, desde la postura crítica y reflexiva de la transdisciplina.

## Generalidades de la inteligencia artificial

La descripción más elemental reside en el concepto de «máquinas que pueden desarrollar actividades propias de la inteligencia humana». Desde el punto de vista conceptual, la IA se origina a partir de sistemas digitales de aprendizaje automatizado como modelo básico. Su desarrollo ha tenido un crecimiento exponencial en todas las áreas del conocimiento, y la innovación y los cambios permanentes son una constante. De manera global se explica como un concepto sombrilla definido como «un sistema integrado por diferentes herramientas digitales que tienen la capacidad de utilizar algoritmos para detectar, clasificar, analizar datos, promover ambientes de aprendizaje y tomar decisiones, tal cual lo pudiese hacer un ser humano».<sup>1</sup> Adicionalmente han surgido visiones de consenso, como la propuesta por el Consejo de Europa, que la propone como «el conjunto de ciencias, teorías y técnicas cuyo fin es reproducir mediante una máquina las capacidades cognitivas de un ser humano».<sup>2-4</sup>

La evolución de redes digitales sustentadas en el prototipo de las redes neuronales ha fortalecido los esquemas de lenguaje relacional a la manera de la IA semántica, lo que ha contribuido al desarrollo de los llamados modelos de lenguaje automatizado, que pueden realizar tareas más complejas. Pese a ello, algunos autores consideran que, además de los conceptos de «autonomía» y «orientación a tareas específicas», se requiere complementar con mayor

exactitud su definición añadiendo variables como la «automatización» y la participación de «algoritmos» para ser consideradas en el marco de referencia de la IA.

Una de las herramientas con mayor aplicación en los escenarios académicos y biomédicos es la IA generativa, que se define como «un tipo de inteligencia artificial diseñada para crear contenido nuevo en función de patrones y datos que ha aprendido. Utiliza modelos avanzados, como redes neuronales profundas, que son entrenadas con grandes cantidades de datos para poder generar de manera autónoma texto, imágenes, audio, video y otros tipos de contenido».<sup>4</sup>

De esta forma han aumentado la velocidad de procesamiento y la capacidad de almacenaje de datos en una gran cantidad de dispositivos, y de tal manera que se han conformado diferentes estrategias y aplicaciones que hoy en día operan redes específicas de consumo de datos digitales en diferentes escenarios, entre ellos el biomédico.

Desde el surgimiento de la World Wide Web en 1990 y su inserción en la medicina a distancia (*e-Health*) como principio derivado de la telemedicina propuesto desde 1970, se generaron diferentes procesos como el monitoreo de signos vitales de forma remota, la telecirugía y diversas aplicaciones tecnológicas que operan a través de dispositivos como los teléfonos móviles; todos ellos relacionados con el diagnóstico, guías de manejo, recomendaciones y toma de decisiones en salud.<sup>5-7</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido estos eventos como una nueva literacidad en salud y los ha clasificado en cuatro niveles de acción de acuerdo con el área de injerencia en la salud individual y colectiva:

- El nivel relacionado con la comunicación entre usuarios y clientes.
- El nivel relacionado con los proveedores de los insumos para la salud.
- El nivel relacionado con la administración y la operación de los sistemas de salud.
- El nivel relacionado con los servicios vinculados al manejo de las bases de datos en salud.<sup>8</sup>

Para el caso del diagnóstico, se han propuesto una serie de herramientas que aumentan la sensibilidad y la especificidad en los estudios por imagen y los marcadores biométricos, por lo que se han planteado mecanismos de control sobre estos hallazgos en los exámenes rutinarios para evaluar la interacción en tiempo real entre la toma de decisiones médicas y los resultados de la IA, así como la necesidad de que

exista un seguimiento posdesarrollo y una retroalimentación entre los algoritmos y las decisiones médicas.

La cibermedicina ofrece tres niveles de interacción que es necesario precisar en su organigrama de control:

- La identificación de la red de comunicación disponible con usuarios identificados.
- La interacción con el personal sanitario responsable del monitoreo y seguimiento.
- El sistema de análisis utilizado y sustentado en la IA.

De esta manera, la IA puede intervenir en las diferentes fases de la evolución natural de la enfermedad, citando como ejemplo el caso de las enfermedades infecciosas y la toma de decisiones en el marco de la pandemia: desde la advertencia temprana, la identificación de patógenos, la clasificación de riesgos, el reconocimiento de sus orígenes, la detección de zonas activas, el seguimiento y la previsión.<sup>9,10</sup>

Si bien los beneficios de la IA en la cibermedicina son claros, también representan retos y reflexiones precautorias respecto a los alcances y las limitaciones de sus resultados; no solo los inherentes a la interacción tecnológica con el humano como paciente, sino también a las implicaciones propias de la relación paciente-médico, que representa la esencia humana en esta interacción y en la cual la inteligencia humana es pertinente y necesaria.<sup>11,12</sup>

La vertiginosa velocidad con que se generan herramientas y dispositivos tecnológicos para la salud ha superado nuestra capacidad de análisis reflexivo sobre su eficacia, veracidad y seguridad. Por ello, se ha propuesto un llamado de atención precautorio para promover la inclusión, la transparencia y la declaración de conflictos de intereses en términos de ciberseguridad a partir de las aplicaciones sustentadas operativamente en la IA.

Esta medida ha permeado también en la industria tecnológica, que a través de un plan de revisión y análisis ha postulado un formato de criterios que a la manera de guía definan acciones sobre el rol de la IA en proyectos empresariales vinculados con la salud. Posterior a una exhaustiva revisión del conocimiento actual y la conformación de un grupo de consenso a través de la red *Guidelines International Network* se lograron acuerdos para el año 2025, entre los que destacan la transparencia en el manejo de los datos relacionados con las herramientas de IA; la prepleneación, asumiendo los riesgos, los beneficios y las limitaciones; la adicionalidad, como un valor agregado

en términos utilitarios y no solo financieros; la credibilidad, en términos de calidad y eficiencia; la ética, como principio que respeta los derechos humanos, la equidad y los valores culturales; que sea auditable y adaptable a las regulaciones legales apropiadas, y con el compromiso de mantenerse bajo un proceso de autoevaluación permanente.<sup>13,14</sup>

## Inteligencia artificial e integridad científica

No obstante las aplicaciones algorítmicas se encuentran dentro de una vertiente de derechos y regulaciones específicas aún en proceso, es imperativo replantear la necesidad de una vinculación desde sus orígenes entre las ciencias computacionales y la ética.

Para el caso de las herramientas generadoras, como ChatGPT (*Chat Generative Pre-Trained Transformer*), congéneres y nuevos desarrollos evolutivos, es conveniente considerar sus implicaciones académicas y científicas relacionadas con aspectos elementales de integridad científica en cuanto a originalidad, riesgos de prácticas inapropiadas, plagio y responsabilidad en las autorías. Por ello, el Comité de Editores de Revistas Médicas Internacionales<sup>15-17</sup> ha modificado sus guías para estar al tanto de las intervenciones de estos modelos generativos que pueden producir documentos o textos «científicos», sin la supervisión o autoría de la inteligencia humana en su carácter analítico y crítico.

Así, se han puntualizado algunos aspectos básicos relacionados con las autorías en las guías para autores, revisores y editores:

- Que al autor haya contribuido sustancialmente con la idea original.
- Haber participado activamente en la redacción y la revisión crítica del manuscrito.
- Haber aprobado la versión definitiva que se enviará a publicación.
- Aceptar y asumir la responsabilidad de los contenidos en lo referente a la precisión y la veracidad de los datos, así como de la transparencia en los mecanismos de obtención, bitácoras y archivos que documenten la replicabilidad y atiendan a los criterios de integridad científica.

Estas mismas consideraciones aplican para el caso de los procesos educativos en pregrado y posgrado, formación y gestión del capital humano, comprometiéndose nuevos estándares en los procesos curriculares y en los programas de entrenamiento clínico y

quirúrgico, así como de los procesos de enfermería y de servicios de salud.<sup>15-17</sup>

## Recomendaciones derivadas de los criterios de la Organización de las Naciones Unidas para la Cultura, las Ciencias y la Educación (UNESCO)

- Es pertinente que los promotores y los desarrolladores de sistemas de IA atiendan a códigos normativos y éticos de observancia general, en pleno respeto al derecho internacional, tanto en su diseño como en su producción, aplicación y uso en diferentes países.
- Es un objetivo prioritario que los desarrollos tecnológicos relacionados con la IA sean eficaces para mejorar la salud humana y el derecho a la vida, en particular atendiendo a las enfermedades prevalentes y emergentes, bajo un principio de solidaridad.
- Los nuevos programas y dispositivos tecnológicos deberán orientarse a mejorar la eficacia y la seguridad de sus procesos, sin subestimar el valor de la interacción humana.
- Debe prestarse la debida atención para que estos procedimientos se encuentren regulados y tengan claridad en cuanto al respeto a los derechos fundamentales de los participantes, especialmente de personas en condición vulnerable, como de hecho se percibe al paciente.
- La IA en medicina debe ofrecer mecanismos de supervisión, predicción y regulación para preservar la eficacia y la seguridad en la toma de decisiones, de acuerdo con:
  - Delimitar errores sistemáticos y sesgos.
  - Inclusión equitativa de profesionales, operadores y usuarios de los sistemas.
  - Promover atención especial a la salud mental de niños y jóvenes, asegurándose de la supervisión de estos sistemas en términos de veracidad, seguridad, eficiencia y probidad.
  - Preservar un equilibrio en los contenidos de datos digitales de los algoritmos en salud, tomando en cuenta la perspectiva de los usuarios o pacientes, y no solo la visión de expertos en el tema.
  - Verificar el cumplimiento normativo con aspectos relacionados con la privacidad, la confidencialidad y la custodia de datos, de acuerdo con las regulaciones vinculadas con la protección de datos personales y sensibles.

- Establecer mecanismos de detección y control para que el acceso a algoritmos digitales en salud sustentados en IA contenga elementos supervisados que eviten riesgos en la conducta de los usuarios, en particular niños y jóvenes, relacionados con ansiedad, depresión, aislamiento social, conductas autodestructivas, adicciones, tráfico y radicalización de información errónea o falsa.
- Los sistemas de IA en salud deberán ser verificables y auditables, además de ser validadas sus aplicaciones por los comités de ética correspondientes antes de trasladarlos al escenario clínico o de toma de decisiones.
- Elaborar directrices que moderen la interacción de seres humanos y robots (entidad autónoma o máquina automatizada con *software* desarrollado a partir de IA), especialmente en el caso de la salud mental, la salud física, la educación, el acompañamiento, el uso lúdico en infantes, jóvenes, adultos mayores y personas con discapacidad. Es pertinente considerar también la vigilancia de riesgos en el caso de los robots con tareas ergonómicas en el escenario laboral y la robótica aplicada, con el fin de evitar sesgos y acciones automatizadas que representen riesgo de error o acciones potencialmente lesivas para los usuarios.
- Tomar en cuenta las consideraciones éticas en el caso de las nuevas neurotecnologías y el uso de interfaces cerebro-máquina, privilegiando en todo momento la autonomía, la identidad, la dignidad y la integridad humanas.
- Deberá promoverse la investigación científica y la deliberación ética respecto a los resultados y efectos a corto y largo plazo de la IA en la salud individual y colectiva, asumiendo una perspectiva de predicción y prevención sobre las consecuencias potenciales, tanto en el sistema sanitario como en la visión futura de sus aplicaciones y sus repercusiones en la vida diaria.<sup>18-20</sup>

### **Recomendaciones derivadas de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de instituciones vinculadas con la salud**

- Se recomienda cautela en el uso de herramientas derivadas del desarrollo tecnológico y de la IA, tanto de las de uso común como de aquellas diseñadas y aplicadas en la salud.
- Es una prioridad preservar como principio fundamental la seguridad, la autonomía y el bienestar en su sentido más amplio a través de la salud pública como un derecho fundamental.
- Es imperativo examinar los diferentes recursos lingüísticos de la IA en el diagnóstico y el abordaje de temas relacionados con la salud pública, con la finalidad de identificar los riesgos y lograr una atención equitativa en salud.
- Si bien es reconocido el relevante rol de la IA en biomedicina y el impacto potencial en muchos procesos diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, también es necesario atender a medidas precautorias razonables antes de validar sus aplicaciones, en función de la transparencia, la inclusión y la eficacia en la salud pública, así como permitir un programa permanente de evaluaciones supervisadas por expertos.
- La adopción precipitada de nuevas herramientas tecnológicas sin controles regulatorios puede generar errores, sesgos, alucinaciones y confabulaciones que pueden comprometer la certidumbre traslacional, causar fallos que afecten a los sistemas de salud o producir daños a los pacientes por decisiones inapropiadas no supervisadas.
- Existe la posibilidad de que los datos y las rutas de información digital de diferentes modelos lingüísticos puedan haberse recabado sin el consentimiento de los usuarios, poniendo en riesgo la autonomía y la libertad de decisión de los pacientes, además de exponer datos confidenciales que son vulnerables y sensibles, atentando contra las medidas regulatorias de protección de datos personales.
- Los datos generados por estos modelos de IA puede difundir información inexacta e imprecisa, poniendo en entredicho la veracidad de la información elaborada a partir de algoritmos, por lo que la interpretación debe ser validada en todo momento por sistemas de supervisión tutelados por la inteligencia humana a través de expertos que certificarán que tales procesos sean fidedignos y confiables.
- Si bien existe una plena justificación para promover el desarrollo y los avances en la salud humana con el apoyo de modelos de IA en el área biomédica, es fundamental que se promuevan entidades normativas y figuras jurídicas

específicas para garantizar la protección y la seguridad del paciente sin mediar conflictos de intereses vinculados a prácticas de consumo comercial promovidas por la industria tecnológica.

- Es imperativo promover las buenas prácticas de estos procesos relacionados con la IA desde el diseño, la producción, la innovación y las aplicaciones en la salud y la medicina, a partir de la ponderación de comités de ética en investigación y comités hospitalarios de bioética. La responsabilidad legal, la gobernanza y los mecanismos regulatorios con considerados como de alta pertinencia.

Las propuestas que puntualmente aplican como recomendaciones sobre el uso de la IA en medicina son acordes con las consideraciones propuestas por la OMS, y se resumen en los siguientes principios fundamentales:

- Proteger la autonomía del paciente.
- Promover el bienestar y la seguridad de las personas y el interés prioritario de la salud pública.
- Garantizar la transparencia y la claridad de los procesos de innovación tecnológica aplicados a la salud.
- Promover la responsabilidad y la rendición de cuentas.
- Garantizar la accesibilidad, la equidad y la inclusión de todas las aplicaciones tecnológicas en medicina.
- Promover tecnologías derivadas de la IA con capacidad de respuesta a las demandas y los retos en salud de la población de una manera responsable y sostenible.<sup>21-29</sup>

### Recomendaciones de la National Academy of Medicine de los Estados Unidos de América

- Es un criterio de alta prioridad el fomentar las mejoras en la innovación de la infraestructura digital (Salud Digital), con la finalidad de que estos avances tecnológicos contribuyan de manera consistente a mejorar la salud de la población y de los pacientes.
- Bajo este criterio resulta fundamental generar códigos de conducta que preserven el equilibrio entre la atención médica convencional y el uso de la IA. Con este objetivo se ha propuesto desarrollar la figura de un consorcio que proponga y evalúe el impacto de las herramientas

tecnológicas en la salud, para generar un código de conducta que se constituya como un marco de referencia elemental, y garantizar que los algoritmos de IA en salud funcionen de manera segura, confiable, precisa y ética. Esta estrategia representa una oportunidad para establecer pruebas de validación, monitoreo y mejora continua respecto a la IA en salud.

- El objetivo del consorcio textualmente señala de manera categórica que «un sistema de salud de aprendizaje es aquel en el que la ciencia, la informática, los incentivos y la cultura están alineados para la mejora continua, la innovación y la equidad, con las mejores prácticas».<sup>30</sup>

### Recomendaciones básicas propuestas por la Academia Nacional de Medicina de México

- Si bien el desarrollo tecnológico debe asumirse como parte de los avances para mejorar la calidad de la atención biomédica desde la generación, la aplicación y la gestión del conocimiento científico, es pertinente mantener unas rutas reflexivas y críticas para monitorear las herramientas y los procesos derivados de la IA, en aras de mantener como prioridad la seguridad, la eficacia y el respeto a la autonomía y a los derechos fundamentales de todos los actores involucrados.
- Por lo anterior, los sistemas de IA deben constituir una herramienta que facilite el trabajo en el ámbito de la salud, mejorando su calidad y no con la pretensión de sustituir la relación entre el paciente y el personal de atención de la salud, sino procurando siempre reforzarla.
- En aquellos desarrollos digitales sustentados en modelos de lenguaje y otras herramientas generativas que han alcanzado efectos ejecutivos (cirugía robótica) y cierto grado de automatismo y toma de decisiones, es imprescindible mantener procesos de análisis y supervisión por parte de los expertos que evalúen a través de la ponderación crítica la aplicación de estos procesos en seres humanos.
- En todo momento es imperativo mantener mecanismos de revisión que de forma paralela consideren las implicaciones éticas y bioéticas relacionadas con la validación y la pertinencia de su uso en el diagnóstico, el tratamiento, la

rehabilitación y las medidas preventivas vinculadas con la salud individual y colectiva.

- El uso de estrategias de IA generativa debe ser plenamente compatible con la certeza científica en la educación virtual (p. ej., simuladores, tutoriales, metaverso) y con las buenas prácticas clínicas, así como con las acciones apropiadas inherentes a la educación, la gestión del capital humano y la integridad científica.
- Es recomendable mantener una postura abierta y crítica ante las propuestas de innovación biomédica que no se encuentran plenamente valoradas y aprobadas, con la finalidad de promover una coexistencia racional, sin subordinación a los algoritmos digitales, y donde prevalezca la inteligencia humana como eje rector en ese vínculo creativo y empático de los valores éticos en los que se fundamenta la relación paciente-médico.

## Conclusiones

- La relación paciente-médico es una vinculación humana sustentada en la empatía, la solidaridad y la responsabilidad ética y científica, que no puede reducirse a una relación contractual o a un ejercicio frívolo y deshumanizado de los profesionales y de las rutas de decisión sustentadas en algoritmos.
- Es necesario fortalecer la capacitación en aspectos educativos, en la educación virtual en todas sus modalidades, y en escenarios formativos y de gestión del capital humano, para preservar los códigos deontológicos vinculados con el desarrollo tecnológico y sus aplicaciones biomédicas.
- Es pertinente mantener una conducta precautoria ante las propuestas innovadoras que no han sido totalmente probadas en su seguimiento metodológico, precisión, veracidad y replicabilidad, para preservar que en la toma de decisiones en el ámbito médico prevalezcan la eficacia y la seguridad para el paciente y los usuarios.
- Resulta fundamental promover la investigación y la generación de conocimiento en IA y sus diferentes procesos y herramientas, con la finalidad de integrar los nuevos adelantos tecnológicos de una forma racional, inclusiva, accesible y segura.
- Es imperativo promover la deliberación y el discernimiento bioético en todos los pasos de la gestión de procesos mediados por la IA

generativa, con la finalidad de preservar la autonomía, la integridad, la confidencialidad y la seguridad de los usuarios desde una perspectiva de respeto a los derechos fundamentales.

## Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para el desarrollo del presente manuscrito.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Hendrycks D. *Introduction to AI safety, ethics, and society*. New York: Taylor & Francis; 2025.
2. Sousa-Pinto B, Marques-Cruz M, Neumann I, Chi Y, Nowak AJ, Reinap M, et al.; 2024 Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: Principles for Use of Artificial Intelligence in the Health Guideline Enterprise. *Ann Intern Med*. 2025;178:408-15.
3. Kissinger H, Schmidt E, Huttenlocher D. *The age of AI and our human future*. London: J. Murray Publishers; 2021.
4. Council of Europe. *Artificial intelligence glossary*. 2023. Disponible en: <https://www.coe.int/en/web/artificial-intelligence/glossary>.
5. OECD. *Recommendation of the Council on Artificial Intelligence*. 2019. Disponible en: <https://legalinstruments.oecd.org/en/instruments/OECD-LEGAL-0449>.
6. Gutiérrez-Cirlos C, Carrillo-Pérez DL, Bermúdez-González JL, Hidrogo-Montemayor I, Carrillo-Esper R, Sánchez-Mendiola M. ChatGPT: opportunities and risks in the fields of medical care, teaching, and research. *Gac Med Mex*. 2023;159:372-9.
7. Bergamini D. *Need for democratic governance of artificial intelligence*. Report Doc. 15150. Council of Europe; 2020. Disponible en: <https://pace.coe.int/en/files/28742/html>.
8. Coeckelbergh M. *AI Ethics*. Cambridge: MIT Press; 2020.
9. Haug CJ, Drazan JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine. *N Engl J Med*. 2023;388:1201-8.
10. Norman CD, Skinner HA. eHealth literacy: essential skills for consumer health in a networked world. *J Med Internet Res*. 2006;8:e9.
11. Vasey B, Novak A, Ather S, Ibrahim M, McCulloch P. DECIDE-AI: a new reporting guideline and its relevance to artificial intelligence studies in radiology. *Clin Radiol*. 2023;78:130-6.
12. Jiménez-García E, Orenes-Martínez N, López-Fraile LA. Rueda de la pedagogía para la inteligencia artificial: adaptación de la rueda de Carrington. *RIED-Revista Iberoamericana de Educación a Distancia*. 2024;27(1).

13. Ramos-Zúñiga R. Los artificios de la inteligencia: del pensamiento creativo al algoritmo. Guadalajara, México: Ediciones de la Noche; 2023.
14. Mittelstadt B. The impact of artificial intelligence on the doctor-patient relationship. Strasbourg: Council of Europe; 2021. Disponible en: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/report-impact-of-ai-on-the-doctor-patient-relationship>.
15. COPE. Ética de las autorías en publicaciones científicas. 2019. Disponible en: [https://publicationethics.org/files/COPE\\_DD\\_A4\\_Authorship\\_SEPT19\\_SCREEN\\_AW.pdf](https://publicationethics.org/files/COPE_DD_A4_Authorship_SEPT19_SCREEN_AW.pdf).
16. International Committee of Medical Journal Editors. Defining the role of authors and contributors. Disponible en: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>.
17. Stokel-Walker C. ChatGPT listed as author on research papers: many scientists disapprove. *Nature*. 2023;613:620-1.
18. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al.; (HLS-EU) Consortium Health Literacy Project European. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 2012;12:80.
19. Flanagan A, Bibbins-Domingo K, Berkwits M, Christiansen SL. Nonhuman "authors" and implications for the integrity of scientific publication and medical knowledge. *JAMA*. 2023;329:637-9.
20. UNESCO. Recomendación sobre la ética de la inteligencia artificial. SHS/BIO/PI/2021/1. Disponible en: [https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000381137\\_spa](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000381137_spa).
21. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *JAMA*. 2025;333:71-4.
22. Conbioética. Bioética de la inteligencia artificial en salud. 2023. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/832082/Bio\\_etica\\_de\\_la\\_inteligencia\\_artificial\\_Junio2023.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/832082/Bio_etica_de_la_inteligencia_artificial_Junio2023.pdf).
23. Klein E. Ethics and the emergence of brain-computer interface medicine. *Handb Clin Neurol*. 2020;168:329-39.
24. Ramos-Zúñiga R. Neuroethics are more than the bioethics of neuroscience. *Surg Neurol Int*. 2015;6:24.
25. Organización Mundial de la Salud. Uso seguro y ético de la inteligencia artificial para la salud. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/16-05-2023-who-calls-for-safe-and-ethical-ai-for-health>.
26. Montréal Declaration for a Responsible Development of Artificial Intelligence. 2018. Disponible en: <https://montrealdeclaration-responsibleai.com/the-declaration/>.
27. Gutiérrez-Cirlos C, Bermúdez-González JL, Carrillo-Pérez DL, Hidrogo-Montemayor I, Martínez-González A, Carrillo-Esper R, et al. Medicine and the metaverse: current applications and future. *Gac Med Mex*. 2023;159:280-6.
28. Lekadir K, Frangi AF, Porras AR, Glocker B, Cintas C, Langlotz CP, et al.; FUTURE-AI Consortium. FUTURE-AI: international consensus guideline for trustworthy and deployable artificial intelligence in health-care. *BMJ*. 2025;388:e081554.
29. Ramos-Zúñiga R. Neurociberética, un nuevo y pertinente enfoque de la neuroética. *Gac Med Mex*. 2024;160:505-11.
30. National Academy of Medicine. Health Care Artificial Intelligence Code of Conduct. Disponible en: <https://nam.edu/programs/value-science-driven-health-care/health-care-artificial-intelligence-code-of-conduct/>.

# ¿Existe todavía un lugar para la cirugía valvular mitral aislada en la insuficiencia mitral funcional? Un panorama actual

Ovidio A. García-Villarreal 

Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y de Torácica, Ciudad de México, México

## Resumen

La insuficiencia mitral funcional es el resultado de una serie de alteraciones geométricas y funcionales en el ventrículo izquierdo, que originan cambios estructurales en la válvula mitral. El remodelado ventricular izquierdo, ya sea global o localizado, genera una tensión anormal o estiramiento de los músculos papilares y cuerdas tendinosas, comprometiendo el cierre adecuado de la válvula mitral. Dado que la insuficiencia mitral funcional a menudo se asocia con enfermedad coronaria, la indicación quirúrgica para la reparación o reemplazo de la válvula mitral concomitante con cirugía de revascularización coronaria es inequívoca. Sin embargo, la indicación quirúrgica para la cirugía mitral aislada en pacientes con insuficiencia mitral funcional sin necesidad de revascularización coronaria u otros procedimientos quirúrgicos concomitantes es más controvertida. Excluyendo las indicaciones para los procedimientos no quirúrgicos, este artículo analiza el contexto y la situación actual de la cirugía mitral aislada en la insuficiencia mitral funcional. Además, se presenta un posible flujograma para la toma de decisiones quirúrgicas en pacientes con insuficiencia mitral funcional, basado en la evidencia actual acumulada.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia mitral funcional. Insuficiencia mitral. Válvula mitral. Reparación de la válvula mitral. Reemplazo de la válvula mitral.

## Is there still a role for isolated mitral valve surgery in functional mitral regurgitation? A contemporary review

### Abstract

Functional mitral regurgitation (FMR) is the consequence of a series of geometric and functional alterations in the left ventricle, which precipitate structural changes in the mitral valve (MV). Left ventricular remodeling, whether global or localized, generates abnormal tension or tethering of the papillary muscles and chordae tendineae, thereby compromising proper MV closure. Given that FMR is often associated with coronary artery disease, the surgical indication for concomitant MV surgery with coronary artery bypass grafting (CABG) is unequivocal. However, the surgical indication for isolated MV surgery in patients with FMR without the need for CABG or other concomitant surgical procedures is more contentious. Excluding the indications for non-surgical procedures, this article examines the context and current status of isolated MV surgery in FMR. Furthermore, a potential decision-making algorithm for surgical interventions in patients with FMR is presented, based on the current accumulated evidence.

**KEYWORDS:** Functional mitral regurgitation. Mitral regurgitation. Mitral valve. Mitral valve repair. Mitral valve replacement.

### Correspondencia:

Ovidio A. García-Villarreal  
E-mail: ovidiocardiotor@gmail.com

Fecha de recepción: 17-01-2025

Fecha de aceptación: 18-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000981

Gac Med Mex. 2025;161:257-265

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La insuficiencia mitral funcional (IMF) es una complicación prevalente de la disfunción del ventrículo izquierdo (VI), resultante de una compleja interacción de alteraciones estructurales y funcionales que comprometen la coaptación de la válvula mitral (VM). La IMF es un predictor crítico de mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Esta se caracteriza por la remodelación del VI, marcada por cambios en la geometría ventricular, el desplazamiento del músculo papilar y el anclaje de los velos de la VM, lo que finalmente resulta en una lesión combinada tipo I y IIIb de la clasificación de movimiento de los velos de Carpentier.<sup>1</sup>

La clasificación funcional de Carpentier se basa en el análisis del movimiento de los velos de la VM. Esta clasificación describe tres tipos funcionales primarios, que se distinguen por si el movimiento de los velos es normal, aumentado o restringido. El tipo I se caracteriza por un movimiento normal de los velos, aunque con dilatación anular o perforación del velo, que típicamente resulta de una endocarditis. El tipo II se asocia con un aumento del movimiento de los velos, que se observa típicamente en el prolapso. El tipo III se distingue por un movimiento restringido de los velos, que puede ocurrir durante la apertura valvular (tipo IIIa) o el cierre (tipo IIIb). El tipo IIIa es característico de la enfermedad reumática con estenosis e insuficiencia combinadas, mientras que el tipo IIIb se observa comúnmente en la IMF.<sup>2</sup>

La indicación quirúrgica más común para la valvulopatía mitral en pacientes con IMF grave es cuando coexiste con enfermedad arterial coronaria (EAC) y está indicada la cirugía de revascularización coronaria (CABG). Los casos no elegibles para CABG generalmente se derivan para reparación transcatóter borde a borde (TEER) bajo criterios específicos.<sup>3,4</sup> Sin embargo, un número significativo de casos no encaja dentro de estas dos categorías terapéuticas, lo que hace que la indicación quirúrgica de la VM sea incierta en términos de supervivencia a medio y largo plazo. Este artículo enfatiza las indicaciones para la cirugía aislada de la VM en estos casos especiales.

## IC e IMF

La prevalencia mundial de la IC se estima entre el 1 y el 2% de la población mundial. En los Estados Unidos, en torno a 6.7 millones de personas mayores

de 20 años padecen IC.<sup>5</sup> Asimismo, las tasas de prevalencia anual general en México se sitúan en el 2.1% para los varones y en el 1.9% para las mujeres. Además, el 4% de la población adulta y más del 20% de las personas de 65 años o más sufren de esta patología.<sup>6</sup>

El registro *Global Congestive HF* llevó a cabo una inscripción integral de 23.047 participantes diagnosticados con IC que incluyó un total de 257 centros de 40 países de todo el mundo. Notablemente, el registro reveló una distribución heterogénea de los subtipos de IC, con una predominancia de IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) (53.6%), seguida de IC con fracción de eyección preservada (ICFEp) (24.2%) e IC con fracción de eyección levemente reducida (ICFElr) (20.6%), según los umbrales de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), a saber, ICFEp ( $\geq 50\%$ ), ICFElr (41-49%) e ICFEr ( $\leq 40\%$ ).<sup>7</sup>

La ICFEr es el subtipo más susceptible para desarrollar IMF debido a la significativa remodelación y dilatación del VI. Se observa IMF grave en aproximadamente el 20-30% de los pacientes con ICFEr, el 10-15% de aquellos con ICFElr y  $< 5\%$  de los pacientes con ICFEp.<sup>8</sup> Un análisis integral de una cohorte realizado entre 2010 y 2020, incluyó a un total de 13 223 pacientes con IMF de todo el espectro de subtipos de IC. Se observó IMF grave en el 10% de los pacientes con IMF, con una prevalencia específica por subtipo del 25% en aquellos con ICFEr, el 10% con ICFElr y el 4.5% con ICFEp.<sup>9</sup> En una serie de 2 418 pacientes con IC, Zhao et al. observaron que la IMF moderada o grave estaba presente en el 49.7% en ICFEr, el 28.4% en el ICFElr y el 16.7% en pacientes con ICFEp.<sup>10</sup> En vista de lo anterior, una asociación directa entre la IC y la presencia de IMF es claramente evidente, con una incidencia notablemente mayor en los casos de ICFEr.

## Tipos de IMF

### IMF de tipo auricular

Este término fue acuñado por primera vez por Gertz et al. en 2011.<sup>11</sup> Típicamente, estos pacientes exhiben una función del VI preservada sin anomalías regionales del movimiento de la pared del VI, dilatación auricular izquierda ni movimiento de los velos de Carpentier tipo I.<sup>12</sup> La prevalencia de la IMF de tipo auricular exhibe una variabilidad considerable, que va del 7% al 27% en las cohortes publicadas.<sup>11-13</sup> Tanto fibrilación auricular persistente (odds ratio [OR]: 5.21,

intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.94-13.98) como la dimensión anular de la VM (OR = 8.39; IC 95%, 1.94-36.35) se han identificado como los predictores independientes más poderosos de la IMF de tipo auricular.<sup>11</sup> En líneas generales, la IMF de tipo auricular tiene un mejor pronóstico que la IMF de tipo ventricular, sobre todo tras una intervención exitosa.

### **IMF de tipo ventricular**

El tipo ventricular es la forma más prevalente de IMF. Está directamente asociada a la distorsión tridimensional de la morfología del VI, resultante de la remodelación del VI y la disfunción sistólica. Característicamente, las estructuras valvulares y subvalvulares permanecen normales, sin daños orgánicos. La remodelación del VI conduce al desplazamiento anómalo de los músculos papilares, generando una tensión anormal o “anclaje” de las cuerdas tendinosas y los velos de la VM.<sup>14</sup>

La IMF de tipo ventricular se puede clasificar en dos subtipos primarios según la extensión de remodelación del VI y el tipo de anclaje: IMF Tipo A (Global) e IMF Tipo B (Localizada). La primera se caracteriza por una remodelación global del VI, que conduce a un anclaje simétrico que suele observarse en aproximadamente el 65% de los casos de IMF Carpentier IIIb, a menudo en el contexto de miocardiopatías dilatadas. En cambio, la IMF Tipo B exhibe una remodelación regional del VI que resulta en un anclaje asimétrico, representando aproximadamente el 35% de los casos, a menudo resultante de una remodelación más focal del VI, como en los casos del infarto de miocardio con afectación de la pared inferior o posterior del VI, lo cual conduce al desplazamiento desproporcionado del músculo papilar posteromedial y un mayor desplazamiento del velo posterior de la VM (Tabla 1).<sup>15</sup>

### **Evaluación ecocardiográfica de la IMF**

Este asunto sigue siendo objeto de debate y, hasta la fecha, no existe un acuerdo definitivo sobre una clasificación distinta de la insuficiencia mitral (IM) primaria vs secundaria o IMF.

Las guías ACC/AHA de 2020 sobre el manejo de la enfermedad valvular cardíaca (EVC) definen la gravedad de la IM principalmente en base a criterios ecocardiográficos cuantitativos, como el área del orificio regurgitante efectivo (AORE), el volumen de regurgitación y la fracción de regurgitación. En concreto,

estas guías clasifican la IM como grave tanto en la IM primaria como en la secundaria o IMF, con los mismos umbrales siguientes: AORE  $\geq 40$  mm<sup>2</sup>, volumen de regurgitación  $\geq 60$  mL y fracción de regurgitación  $\geq 50\%$ .<sup>3</sup>

En cambio, las guías europeas ESC/EACTS de 2021 sobre el manejo de la EVC clasifican la escala de gravedad para la IM primaria y secundaria o IMF de manera distinta. En el caso de la IM primaria, los criterios son idénticos a los descritos en las guías americanas ACC/AHA de 2020. Sin embargo, para la IMF, los parámetros son completamente diferentes. Estas guías sugieren que un AORE  $\geq 30$  mm<sup>2</sup> calculada mediante el área de isovelocidad proximal (PISA) 2D “probablemente se corresponde a una IMF grave” y el volumen de regurgitación puede situarse  $\geq 45$  mL “en condiciones de bajo flujo”, lo cual implica una relación probable, aunque no concluyente, entre este umbral y la presencia de IMF grave.<sup>4</sup> Un examen meticuloso de estos criterios revela que estos valores se basan en las recomendaciones de la *European Association of Cardiovascular Imaging*,<sup>16</sup> que establecen que en la IMF, un AORE  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> o un volumen de regurgitación  $\geq 30$  mL “identifica a un subgrupo de pacientes en mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares” y destaca estos umbrales como criterios de gravedad para la IMF. No obstante, en la tabla empleada para poner de relieve estos valores, se señala que un AORE  $\geq 40$  mm<sup>2</sup> y un volumen de regurgitación  $\geq 60$  mL son indicativos de gravedad, independientemente de si se trata de IM primaria o IMF. El segundo artículo citado por las guías europeas es de Zoghbi et al.,<sup>17</sup> que menciona un AORE  $\geq 40$  mm<sup>2</sup> que “puede ser más baja (sin un valor específico dado) en la IM secundaria con un área de orificio de regurgitación elíptica”, y un volumen de regurgitación  $\geq 60$  mL “puede ser menor (sin un valor específico dado) en condiciones de bajo flujo”, como criterios de gravedad tanto en la IM degenerativa como en la IMF. Además, señala que si bien un AORE  $> 40$  mm<sup>2</sup> denota gravedad, un punto de corte inferior  $\geq 30$  mm<sup>2</sup> podría ser “probablemente” grave mediante PISA 2D. Como se puede observar, en el caso de las guías europeas, los criterios de gravedad para la IMF son excesivamente ambiguos.

En este sentido, es prudente adherirse a los criterios establecidos para la gravedad en la IMF, a saber, un AORE  $\geq 40$  mm<sup>2</sup>, un volumen de regurgitación  $\geq 60$  mL y una fracción de regurgitación  $\geq 50\%$ .

Curiosamente, los 2 autores anteriores<sup>16,17</sup> proponen una subclasificación detallada para la IMF moderada,

**Tabla 1. Tipos ventriculares de insuficiencia mitral funcional**

Tipo	Remodelado del VI	Anclaje	Enfermedad subyacente	Frecuencia* (%)
A	Global	Simétrico	Miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica	65
B	Localizado	Asimétrico	Infarto de miocardio posterobasal o inferior	35

VI: Ventrículo izquierdo.

\*La frecuencia representa el porcentaje de prevalencia de cada tipo ventricular específico de la insuficiencia mitral funcional en el total de la cohorte de casos.

**Tabla 2. Criterios de cuantificación ecocardiográfica para valorar la gravedad de la insuficiencia mitral**

Grado	AORE	Volumen regurgitante	Fracción regurgitante (%)
Leve (0-1+)	< 0.20 cm <sup>2</sup>	< 30 mL	< 30
Leve a moderado (2+)	0.20-0.29 cm <sup>2</sup>	30-44 mL	30-39
Moderado a grave (3+)	0.30-0.39 cm <sup>2</sup>	45-59 mL	40-49
Grave (4+)	≥ 0.40 cm <sup>2</sup>	≥ 60 mL	≥ 50

AORE: área del orificio regurgitante efectivo

Adaptado de: Lancellotti et al.<sup>15</sup> y Zoghbi et al.<sup>16</sup>.

distinguiendo entre IMF “de leve a moderada” y IMF “de moderada a grave”, un matiz no presente en las guías americanas (Tabla 2).

### Relación de la IMF con una mayor mortalidad y resultados adversos en la IC

La IMF significativa (IMF ≥ 2+) se asocia a resultados adversos en pacientes con IC. Un metanálisis de 691 pacientes con IMF arrojó probabilidades de supervivencia del 79.4% (IC 95%, 76.2-82.3) al año, 50.9% (IC 95%, 46.6-55.1) a los 3 años y del 39.6% (IC 95%, 33,1-46,0) a los 5 años. La supervivencia libre de hospitalización por IC fue del 58.3% (IC 95%, 54.0-62.3) al año y del 19,7% (IC 95%, 16,0-23,7) a los 3 años. La supervivencia libre de muerte cardiovascular fue del 75,4% (IC 95%, 68,9-80,8) al año y del 45,6% (IC 95%, 29,1-60,7) a los 3 años.<sup>18</sup>

Un estudio retrospectivo de 2303 pacientes con IC e IMF encontró que la IMF moderada a grave (IMF 3+) se asoció a un aumento del 45% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa al cabo de 1 año (HR = 1.45, IC 95%, 1.001-2.08, p = 0.049) y un riesgo un 25% mayor de hospitalización por IC dentro de los 6 meses (HR = 1.25, IC 95%, 1.006-1.55; p = 0.043).<sup>19</sup>

La IMF significativa (IMF ≥ 2+) predice un mal pronóstico en pacientes con IC. Un análisis

retrospectivo de 2.507 pacientes reveló que la IMF ≥ 2+ se asoció independientemente a un aumento de la mortalidad por cualquier causa (HR = 1.54, IC 95%, 1.14-2,08; p = 0.005), la mortalidad cardíaca (HR = 1.90, IC 95%, 1.36-2.68; p < 0.001) y la mortalidad por IC refractaria (HR = 2.11, IC 95%, 1.32-3.39; p = 0.002). Los pacientes con IMF ≥ 2+ tuvieron tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años más bajas (81.5%, 64.9% y 52.7%, respectivamente) que aquellos con IMF ≤ 1+.<sup>20</sup>

Un análisis retrospectivo de 576 pacientes con ICFeR encontró que la IMF grave (IMF 4+) fue un predictor robusto de mortalidad (HR = 1.76, IC 95%, 1.34-2.30; p < 0.001) durante una mediana de seguimiento de 62 meses.<sup>21</sup>

Un análisis integral de 6 381 casos de ICFeR con IMF mostró una correlación significativa entre la gravedad de la IMF y las tasas de mortalidad excesiva, que aumentaron exponencialmente con los umbrales de AORE, arrojando razones de riesgo de 2.8, 3.8 y 5.1 en valores de AORE de 0.20, 0.30 y 0.40 cm<sup>2</sup>, respectivamente.<sup>22</sup>

Un análisis de regresión de Cox multifactorial de 890 pacientes con ICFeR vino a confirmar que la IMF moderada (IMF 2+) y la IMF moderada a grave/grave (IMF 3+) se asociaron independientemente a resultados clínicos adversos, incluida la mortalidad por cualquier causa y las rehospitalizaciones por IC, con HR = 1.38 (IC 95%, 1.02-1.87; p = 0.037) y HR = 1.55 (IC 95%, 1.09-2.19; p = 0.014), respectivamente.<sup>23</sup>

Estos hallazgos sugieren inequívocamente que la IMF es un fuerte predictor de la mortalidad y peores resultados en pacientes con IC, especialmente en aquellos con ICFeR.

### EAC e IMF

La EAC puede inducir IMF a través de dos mecanismos principales: (1) isquemia o infarto de miocardio con afectación de la pared posterior e inferior del VI y (2) miocardiopatía isquémica (MCI), caracterizada por disfunción del VI, con o sin IC clínica, y una FEVI ≤ 35%.<sup>24</sup>

## MCI como enfermedad subyacente de la ICFer e IMF

La MCI es la principal causa de IC, responsable de la mayoría de los casos.<sup>25</sup> Un análisis exhaustivo del registro de IC de la *European Society of Cardiology* (n = 895) confirmó que la MCI fue la causa subyacente en el 65% de los pacientes con ICFer y la miocardiopatía dilatada no isquémica (MCDNI) en el 35% restante.<sup>26</sup> La MCI sigue siendo la principal causa de IC, con una prevalencia notablemente más pronunciada a medida que la FEVI va deteriorándose.<sup>27</sup> Sorprendentemente, la prevalencia de MCI en pacientes con ICFer se ha situado en hasta un 67.4%.<sup>28</sup> Además, el estudio MITRA-FR encontró que en pacientes con IMF grave (IMF 4+), la MCI fue la causa principal en el 62.5% de los casos y la MCDNI en el 37.5% restante.<sup>29</sup> Esta distribución fue corroborada por el ensayo COAPT, que reportó tasas de MCI y MCDNI en el 60.9% y 39.1% de los casos, respectivamente.<sup>30</sup>

Estos hallazgos subrayan colectivamente el papel fundamental de la MCI en el desarrollo de la IC e IMF.

## Estrategias terapéuticas para la IMF

### CABG y valvulopatía mitral

Evidencia sólida demuestra consistentemente que la CABG produce beneficios significativos y sostenidos en la supervivencia sobre la terapia médica óptima sola en pacientes con EAC estable, según la última guía ACC/AHA/SCAI sobre el manejo de la revascularización coronaria.<sup>31</sup>

Incluso con IMF moderada o grave (IMF  $\geq$  3+), la CABG por sí sola mejora la supervivencia. Un meta-análisis exhaustivo de 4 ensayos controlados aleatorizados y 14 estudios retrospectivos (n = 4.476) no encontró diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo entre la CABG aislada y la CABG combinada más la valvulopatía mitral (OR = 0.95, p = 0.61).<sup>32</sup> La adición de la valvulopatía mitral a la CABG en pacientes con EAC e IMF moderada (IMF 2+) no ha mostrado beneficios concluyentes, sin observarse mejoras en la supervivencia, las tasas de eventos adversos o la remodelación del VI.<sup>33-35</sup> En este sentido, se recomienda la cirugía concomitante de la VM (Clase I) para pacientes con IMF grave (IMF 4+) sometidos a CABG, pero se degrada a Clase 2b para aquellos con IMF moderada (IMF 2+).<sup>24</sup> Sorprendentemente, en la IMF de moderada a grave o grave (IMF  $\geq$  3+), incorporar la valvulopatía mitral a la CABG elimina la IM a

corto plazo y alivia los síntomas, pero no confiere un beneficio de supervivencia.<sup>36-38</sup>

En conclusión, en pacientes con EAC sometidos a CABG con IMF moderada a grave o grave (IMF  $\geq$  3+), la CABG es el principal impulsor de la supervivencia y el alivio sintomático, mientras que la valvulopatía mitral solo mejora los síntomas y la calidad de vida.

### Valvulopatía aislada de la VM en el tratamiento de la IMF

Como se mencionó anteriormente, en pacientes sin indicaciones para CABG u otras intervenciones quirúrgicas cardíacas, y si no son aptos para TEER, la indicación quirúrgica no está tan clara. En este sentido, la recomendación para la valvulopatía aislada de la VM se degrada a Clase 2b en ambas guías, así como en el documento de consenso de expertos.<sup>3,4,24</sup>

### Escenario específico según el concepto de IMF desproporcionada/proporcionada

El concepto de proporcionalidad en la IMF se introdujo para explicar las diferencias entre los buenos y malos respondedores a la TEER. Los casos con grandes volúmenes del VI y un AORE menor que el valor esperado se clasifican como IMF proporcionada. Por el contrario, los casos con volúmenes del VI más pequeños y valores de AORE desproporcionadamente altos se catalogan como IMF desproporcionada. Se ha encontrado una asociación entre los casos de tipo A ventricular y la IMF proporcionada, y los casos de tipo B ventricular y la IMF desproporcionada.<sup>39</sup>

Basándose en este concepto, el *American College of Cardiology* recomienda que solo los pacientes con IMF desproporcionada (AORE > 30 mm<sup>2</sup> y VTDVI indexado < 96 mL/m<sup>2</sup>) deben considerarse aptos para ser sometidos a una valvulopatía mitral con o sin CABG.<sup>40</sup>

### Técnicas quirúrgicas en la IMF

Se han descrito varios tipos de intervenciones quirúrgicas para la IMF, y todos ellos son aplicables con o sin CABG o cualquier otra intervención cardíaca concomitante.

#### Anuloplastia restrictiva

Este abordaje quirúrgico es el método más prevalente para tratar la IMF. Descrita inicialmente por Bolling et al. en 1995, la técnica implica la implantación de un

anillo de anuloplastia protésico de tamaño reducido, que reduce la dimensión septolateral de la VM.<sup>41</sup> En consecuencia, se mejora la coaptación valvular a lo largo de toda la línea de cierre, optimizando finalmente la función valvular. Normalmente, el anillo seleccionado se reduce en dos tamaños en relación con la distancia intertrigonal normal de la VM. Esta intervención quirúrgica es notablemente fácil de ejecutar y proporciona resultados inmediatos y altamente satisfactorios. No obstante, una limitación notable de este abordaje es la alta incidencia de recurrencia de la IMF observada a corto plazo. Este fenómeno puede atribuirse al hecho de que la anuloplastia restrictiva no aborda directamente los mecanismos fisiopatológicos subyacentes responsables de la IMF. En este sentido, la remodelación del VI sigue avanzando, lo que lleva a un mayor anclaje y riesgo de IMF recurrente. De hecho, la red de estudios quirúrgicos cardioráquicos, a través del análisis de los datos del ensayo controlado aleatorizado que comparó la efectividad de la reparación frente al el reemplazo de la VM del corazón de personas con IM isquémica crónica grave, demostró que las tasas de recurrencia de IMF (IMF  $\geq$  3+) tras la anuloplastia restrictiva fueron de hasta el 34% al año<sup>42</sup> y el 59% a los 2 años<sup>43</sup> después de este abordaje.

### **Anuloplastia restrictiva más borde a borde quirúrgico**

Esta técnica incluye el uso de la técnica quirúrgica borde a borde junto a un anillo de anuloplastia como método de reducción. Cuanto mayor sea la extensión de la remodelación del VI, mayor será la profundidad de coaptación (especialmente  $\geq$  1,1 cm) y mayor será la probabilidad de fracaso a corto plazo, dado que la superficie de coaptación entre ambos velos de la VM se vería gravemente comprometida. En consecuencia, a medida que el anclaje va progresando como parte de la remodelación del VI tras la intervención quirúrgica, va reapareciendo la IM. En este sentido, la incorporación de una reparación borde a borde a una anuloplastia con anillo restrictivo en pacientes que exhiben un anclaje significativo de los velos, caracterizado por una profundidad de coaptación  $\geq$  1.1 cm en la ecocardiografía, tiene como objetivo mejorar la durabilidad a largo plazo de la reparación.<sup>44</sup>

### **Intervenciones subanulares**

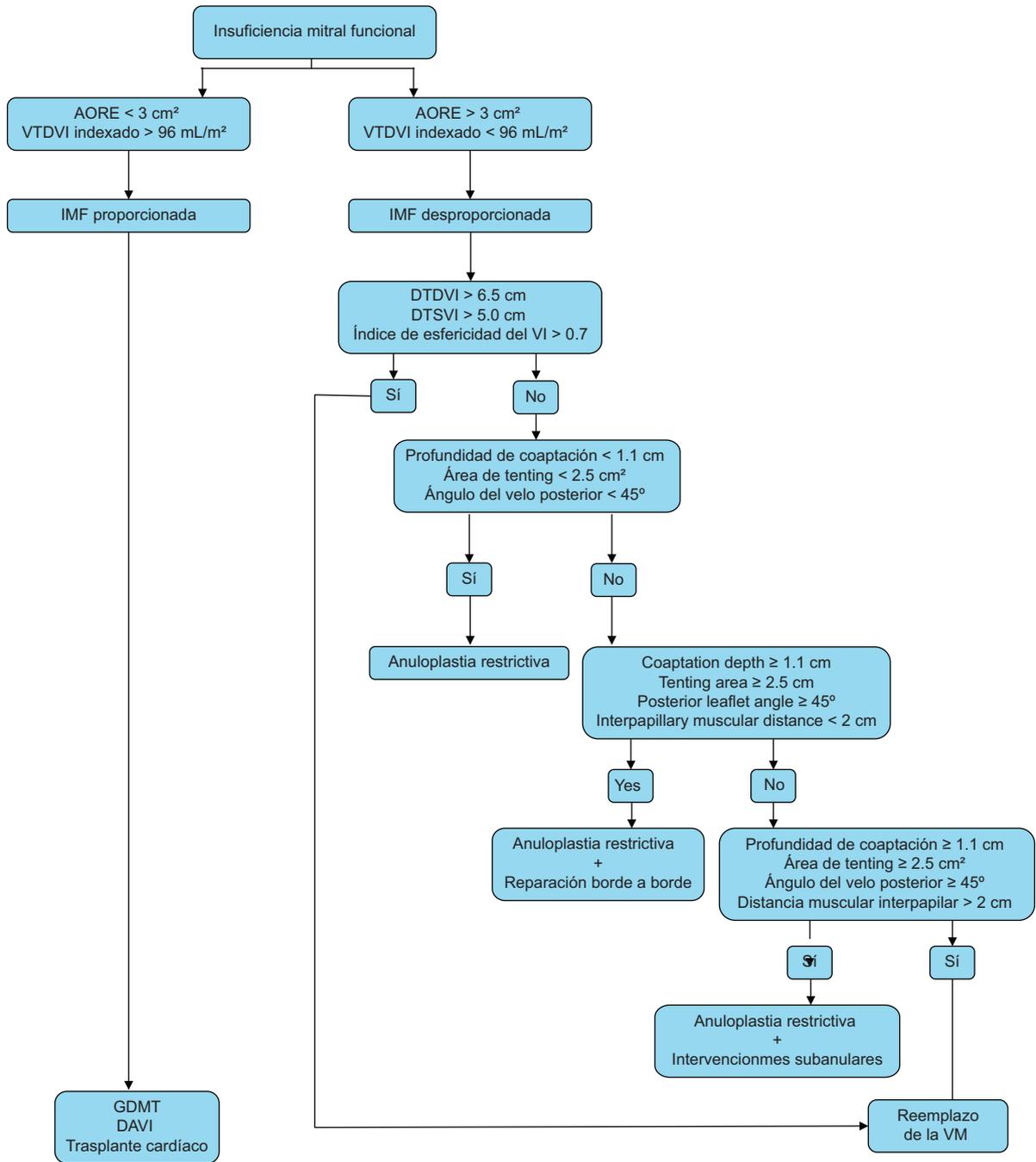
Se pueden emplear varias estrategias quirúrgicas complementarias, incluida la reubicación quirúrgica, la aproximación del músculo papilar y las modificaciones

de los velos y el anillo, para mejorar la eficacia de la anuloplastia restrictiva, sobre todo, en casos con anclaje avanzado, con el objetivo de minimizar la recurrencia de la IM.<sup>45,46</sup> Existe una relación clara entre la IM recurrente tras una anuloplastia restrictiva en pacientes con remodelación progresiva o persistente del VI y un mayor anclaje de los velos.<sup>47,48</sup> En este contexto, Wakasa et al. han propuesto un marco de toma de decisiones que comprende tres etapas, en función del grado de avance de la remodelación del VI.<sup>49</sup> En este sentido, la necesidad de intervenciones adyuvantes complementarias a la anuloplastia restrictiva aumenta pareja al avance de la remodelación del VI. De hecho, se encontró que el uso adyuvante de técnicas subanulares junto a la anuloplastia restrictiva se asoció a un descenso significativo de la tasa de recurrencia de IMF  $\geq$  2+, con una disminución de cuatro veces en el riesgo frente a, solo, la anuloplastia restrictiva (OR = 0.27, IC 95%, 0.19-0.38,  $p < 0.0001$ ).<sup>45</sup> No obstante, a pesar de los beneficios demostrados de combinar intervenciones subvalvulares y anuloplastia restrictiva en pacientes con remodelación avanzada del VI, que arroja mejores resultados y tasas reducidas de recurrencia de la IM, la amplia heterogeneidad de las técnicas empleadas en los metanálisis existentes impide extraer conclusiones definitivas.<sup>45,46</sup> Además, esta mejora en las tasas de recurrencia de la IM no se traduce en una mejora correspondiente en los resultados posoperatorios de supervivencia.<sup>46</sup>

### **Reemplazo de la VM**

El reemplazo de la VM se puede llevar a cabo empleando dispositivos mecánicos o bioprotésicos, dependiendo de cada escenario clínico. No obstante, la consideración más crucial implica preservar la integridad de ambos complejos subvalvulares, anterior y posterior, como parte de la técnica quirúrgica.<sup>50</sup>

La principal ventaja del reemplazo de la VM radica en la probabilidad excepcionalmente baja de recurrencia de la IM tras la intervención. Notablemente, en casos de IMF, el reemplazo de la VM arrojó tasas de recurrencia notablemente bajas, con un 2.3% y un 3.8% tras 1 y 2 años de seguimiento, respectivamente. A pesar de esta mejora en las tasas de recurrencia de la IM, el beneficio no se traduce en una mejora en los resultados posoperatorios de supervivencia.<sup>42,43</sup> De hecho, Théron et al. encontraron que, en 59 pacientes sometidos a valvulopatía mitral (12 se sometieron a anuloplastia restrictiva y 47 a reemplazo



**Figura 1.** Valvulopatía aislada de la válvula mitral sin indicación de cirugía de revascularización aortocoronaria o cualquier otra intervención concomitante\*. \*La reparación transcatóter borde a borde o cualquier otra intervención no quirúrgica no se consideran en este diagrama de flujo. AORE: área del orificio regurgitante efectivo; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DTDVI: dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo; DTSVI: dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo; GDMT: terapia médica dirigida por guías; IMF: insuficiencia mitral funcional; VI: ventrículo izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

de la VM), la tasa de mortalidad a 8 años fue del  $48 \pm 17\%$  y del  $43 \pm 12\%$ , respectivamente.<sup>51</sup>

La viabilidad de la reparación de la VM en pacientes con IMF depende de criterios ecocardiográficos torácicos favorables.<sup>16</sup> Los criterios desfavorables,

según descripción de Sharma et al., impiden una reparación exitosa de la VM y requieren estrategias terapéuticas alternativas.<sup>52</sup> Se han identificado dos predictores significativos de IMF recurrente a los 2 años tras la CABG con anuloplastia restrictiva, a

saber,  $\geq 3$  segmentos no viables del VI (OR = 21.65, IC 95%, 1.42-329.68,  $p = 0.027$ ) y  $\geq 1$  segmento no viable en la pared posterior del VI (OR = 11.00, IC 95%, 2.79-43.43,  $p = 0.026$ ).<sup>53</sup> Notablemente, estos son hallazgos a tener en cuenta cuando la CABG se contempla como parte del tratamiento quirúrgico.

## Técnicas quirúrgicas en la IMF según criterios ecocardiográficos específicos

Según los conceptos revisados, el algoritmo propuesto para la toma de decisiones para el tratamiento quirúrgico en el contexto de la cirugía aislada de la VM en la IMF se ilustra en la figura 1.

## Conclusiones

La indicación para la valvulopatía mitral en la IMF sigue siendo incierta cuando la CABG no está indicada. No obstante, existe un número considerable de casos con IMF significativa en los que la CABG no está indicada ni es susceptible de TEER. La incorporación de la valvulopatía aislada de la VM puede aliviar los síntomas y probablemente mejore la calidad de vida, pero no la supervivencia. En consecuencia, la indicación para la valvulopatía aislada de la VM en la IMF se degrada a una recomendación de Clase 2b en las actuales guías clínicas. Este artículo adopta una postura clara y concisa sobre la utilidad de la valvulopatía aislada de la VM en ausencia de CABG para el manejo de la IMF. Desde una perspectiva de supervivencia a medio y largo plazo, los beneficios de este abordaje son sumamente limitados. En este sentido, la indicación de cirugía debe sopesarse y ser tenida en cuenta. No obstante, dado el potencial de la valvulopatía mitral para producir mejoras significativas tanto en la sintomatología como en la calidad de vida, se deben tener muy en cuenta criterios ecocardiográficos altamente específicos para decidir el tipo de valvulopatía de la VM, como la reparación o el reemplazo de la VM. Esto es crucial para optimizar los resultados del paciente y lograr la mayor tasa posible de libertad de recurrencia de la VM.

## Financiamiento

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Consideraciones éticas

**Protección de humanos y animales.** Los autores declaran que no se realizaron experimentos en humanos ni en animales para esta investigación.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. Las guías SAGER no se aplican.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Stolz L, Doldi PM, Sannino A, Hausleiter J, Grayburn PA. The evolving concept of secondary mitral regurgitation phenotypes: lessons from the M-TEER trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024;17:659-68.
2. Carpentier A. Valve analysis: the functional classification. In: Carpentier A, Adams DH, Filsoufi F, editors. *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery. From Valve Analysis to Valve Reconstruction*. Maryland Heights, Mo: Saunders, Elsevier; 2010. p. 5-10.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3<sup>rd</sup>, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143:e35-71.
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561-632.
5. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, Baker WL, Bosak K, Breathett K, et al. HF STAS 2024: heart failure epidemiology and outcomes statistics an updated 2024 report from the heart failure society of America. *J Card Fail*. 2024;31:66-116.
6. Buritica MP, Castillo V, Carmona M, Collado JG, Ordaz JA, Gay JG. Burden of heart failure disease: the Mexican health system perspective. The costs and impact on quality of life of an average patient. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*. 2022;4:134-43.
7. Joseph P, Dokainish H, McCready T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: the global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J*. 2020;227:56-63.
8. Cammalleri V, Antonelli G, De Luca VM, Carpenito M, Nusca A, Bono MC, et al. Functional mitral and tricuspid regurgitation across the whole spectrum of left ventricular ejection fraction: recognizing the elephant in the room of heart failure. *J Clin Med*. 2023;12:3316.
9. Bartko PE, Heitzinger G, Pavo N, Heitzinger M, Spinka G, Prausmüller S, et al. Burden, treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1421.
10. Zhao C, Jin C, Shen Y, Lin X, Yu Y, Xiang M. The prevalence and characteristics of mitral regurgitation in heart failure: a chart review study. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23:235.
11. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1474-81.
12. Doldi P, Stolz L, Orban M, Karam N, Praz F, Kalbacher D, et al. Transcatheter mitral valve repair in patients with atrial functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:1843-51.
13. Farhan S, Silbiger JJ, Halperin JL, Zhang L, Dukkupati SR, Vogel B, et al. Pathophysiology, echocardiographic diagnosis, and treatment of atrial functional mitral regurgitation: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2314-30.
14. Agrícola E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:207-21.
15. Zeng X, Nunes MC, Dent J, Gillam L, Mathew JP, Gammie JS, et al. Asymmetric versus symmetric tethering patterns in ischemic mitral regurgitation: geometric differences from three-dimensional transeophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:367-75.

16. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:611-44.
17. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:303-71.
18. Teo YN, Basker G, Teoh SE, Tan EW, Teo YH, Chai P, et al. Natural history of functional mitral regurgitation: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Hearth J*. 2023;44(Suppl 1):ehac779.071.
19. Kataria R, Castagna F, Madan S, Kim P, Saeed O, Adjepong YA, et al. Severity of functional mitral regurgitation on admission for acute decompensated heart failure predicts long-term risk of rehospitalization and death. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e022908.
20. García-Cosío Carmena MD, Roig Minguell E, Ferrero-Gregori A, Vázquez García R, Delgado Jiménez J, Cinca J, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:785-7.
21. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:39-46.
22. Benfari G, Antoine C, Essayagh B, Batista R, Maalouf J, Rossi A, et al. Functional mitral regurgitation outcome and grading in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:2303-15.
23. Wang Z, Zeng Y, Qiu H, Chen L, Chen J, Li C. Relationship between the severity of functional mitral regurgitation at admission and one-year outcomes in patients hospitalized for acute heart failure with mildly reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24:357.
24. Bakaeen FG, Gaudino M, Whitman G, Doenst T, Ruel M, Taggart DP, et al. 2021: the American association for thoracic surgery expert consensus document: coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy and heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162:829-50.e1.
25. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SK, Alktheeri R, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*. 2020;12:e9349.
26. Tymnińska A, Ozierański K, Balsam P, Maciejewski C, Wancerz A, Brociek E, et al. Ischemic cardiomyopathy versus non-ischemic dilated cardiomyopathy in patients with reduced ejection fraction- clinical characteristics and prognosis depending on heart failure etiology (data from European society of cardiology heart failure registries). *Biology (Basel)*. 2022;11:341.
27. Pastena P, Frye JT, Ho C, Goldschmidt ME, Kalogeropoulos AP. Ischemic cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, outcomes, and therapeutic options. *Heart Fail Rev*. 2024;29:287-99.
28. Carigi S, Gentile P, Gori M, Tinti D, De Gennaro L, Leonardi G, et al. Clinical characteristics, treatment, trajectories and outcome of patients with dilated cardiomyopathy in a national heart failure registry. *Int J Cardiol*. 2024;407:131986.
29. lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1619-27.
30. Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, Kar S, Grayburn PA, Lim DS, et al. Five-year follow-up after transcatheter repair of secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2023;388:2037-48.
31. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145:e4-17.
32. Lv J, Liu K, Lu R, He R, Chen S. Coronary artery bypass on survival in patients with moderate ischemic mitral regurgitation: meta-analysis. *Cir Cir*. 2022;90:180-6.
33. Zhang K, Fu W, Liu K, Jia J, Wang Y, Gu X, et al. Coronary artery bypass grafting plus mitral valve plasty may not provide more advantage in patients with coronary heart disease and moderate ischemic mitral regurgitation: an inverse probability of treatment weighting retrospective cohort study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2024;e20230254:e20230254.
34. Zhang Y, Ma L, Zhao H. Efficacy of mitral valve repair as an adjunct procedure to coronary artery bypass grafting in moderate ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis of randomized trials. *J Card Surg*. 2015;30:623-30.
35. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371:2178-88.
36. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2191-201.
37. Yin L, Wang Z, Shen H, Min J, Ling X, Xi W. Coronary artery bypass grafting versus combined coronary artery bypass grafting and mitral valve repair in treating ischaemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2014;23:905-12.
38. Virk SA, Tian DH, Sriravindrarajah A, Dunn D, Wolfenden HD, Suri RM, et al. Mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting for moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation: meta-analysis of clinical and echocardiographic outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:127-36.
39. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:353-62.
40. Edelman JJ, Thourani VH. Surgical Management of Severe FMR: what Can COAPT and MITRA-FR Teach Us? *American College of Cardiology. Latest in Cardiology*. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/10/28/11/09/surgical-management-of-severe-fmr> [Last accessed on 2024 Dec 20].
41. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, Bach DS. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:676-82; discussion 682-3.
42. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.
43. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:344-53.
44. De Bonis M, Lapenna E, Barili F, Nisi T, Calabrese M, Pappalardo F, et al. Long-term results of mitral repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: does the technique matter? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:882-9.
45. Harmel EK, Reichenspurner H, Girdauskas E. Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart*. 2018;104:1783-90.
46. Mihos CG, Larrauri-Reyes M, Santana O. A meta-analysis of ring annuloplasty versus combined ring annuloplasty and subvalvular repair for moderate-to-severe functional mitral regurgitation. *J Card Surg*. 2016;31:31-7.
47. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl 1):II85-90.
48. Kron IL, Hung J, Overbey JR, Bouchard D, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:752-61.e1.
49. Wakasa S, Shingu Y, Ooka T, Katoh H, Tachibana T, Matsui Y. Surgical strategy for ischemic mitral regurgitation adopting subvalvular and ventricular procedures. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;21:370-7.
50. García-Villarreal OA. How I do it the mitral valve replacement in functional mitral regurgitation. *Cir Card Mex*. 2021;6:54-7.
51. Théron A, Morera P, Resseguier N, Grisoli D, Norscini G, Riberi A, et al. Long-term results of surgical treatment of secondary severe mitral regurgitation in patients with end-stage heart failure: advantage of prosthesis insertion. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112:95-103.
52. Sharma H, Liu B, Mahmoud-Elsayed H, Myerson SG, Steeds RP. Multimodality imaging in secondary mitral regurgitation. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:546279.
53. Glaveckaitė S, Uzdavinyte-Gateliene E, Petrulioniene Z, Palionis D, Valeviciene N, Kalinauskas G, et al. Predictors of ischaemic mitral regurgitation recurrence in patients undergoing combined surgery: additional value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27:222-8.

# Recomendaciones de inmunización en niños con leucemia linfoblástica aguda

Berenice Sánchez-Jara,<sup>1\*</sup> Alfonso R. Torres-Jiménez,<sup>2</sup> María G. Ortiz-Torres,<sup>1</sup> Ángel García-Soto,<sup>1</sup> Paloma R. Loza-Santiago,<sup>1</sup> Dulce M. Aguilar-Olvera,<sup>1</sup> Annecy N. Herver-Olivares,<sup>1</sup> Emmanuel R. Rodríguez-Cedeño,<sup>1</sup> Ricardo Saldaña-Vargas,<sup>1</sup> Dulce S. Morales-González,<sup>1</sup> Carolina F. Cruz-García,<sup>1</sup> Mario A. Noya-Rodríguez,<sup>1</sup> Armando García-Baltazar,<sup>1</sup> Edna S. Huitron-Salazar,<sup>1</sup> Perla V. Reynoso-Arenas,<sup>1</sup> Diana G. Fuentes-Santana,<sup>1</sup> José F. Mariano-González,<sup>1</sup> Alfredo Galindo-Martínez,<sup>1</sup> Abril Castillo-Aguilar,<sup>1</sup> Myleeng Conde-Hernández<sup>1</sup> y Ángel R. Rivas-Peyrano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Pediátrica; <sup>2</sup>Servicio de Reumatología Pediátrica. Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

## Resumen

En México, el cáncer es la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años, con más de 2000 fallecimientos anuales, siendo la leucemia aguda la neoplasia más frecuente, con una prevalencia del 48% y una estimación de supervivencia global a 5 años que varía entre el 45% y el 73%. La correcta inmunización en estos niños es primordial, aunque muchas veces no es posible llevarla a cabo durante los momentos de mayor riesgo. Existen varios tipos de vacunas y su aplicación en pacientes con leucemia linfoblástica aguda depende de su mecanismo para generar inmunidad. Las vacunas no vivas basadas en toxoides, subunidades proteicas, antígenos bacterianos o proteínas inmunógenas obtenidas con tecnología recombinante no están contraindicadas durante la quimioterapia. En el servicio de hematología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social realizamos una revisión sobre las vacunas disponibles en el país, sus indicaciones y la evidencia científica sobre su seguridad y eficacia, así como el mejor momento de su aplicación durante y posterior al tratamiento oncológico.

**PALABRAS CLAVE:** Vacunas. Leucemia linfoblástica aguda. Inmunosupresión.

## Immunization recommendations in children with acute lymphoblastic leukemia

### Abstract

In Mexico, cancer is the leading cause of death from disease among children between the ages of 5 and 14, with more than 2000 deaths annually. Acute leukemia is the most common malignancy, with a prevalence of 48% and an estimated five-year overall survival rate of 45% to 73%. Correct immunization of these children is essential, although it is often not possible to carry it out during times of greatest risk. There are several types of vaccines, and their use in patients with acute lymphoblastic leukemia depends on their mechanism for generating immunity. Non-live vaccines based on toxoids, protein subunits, bacterial antigens, or immunogenic proteins obtained with recombinant technology are not contraindicated during chemotherapy. At the Pediatric Hematology Service of the La Raza National Medical Center of the Mexican Social Security Institute, we conducted a review of the vaccines available in the country, their indications, and the scientific evidence on safety and efficacy, as well as the best time to administer them during and after oncological.

**KEYWORDS:** Vaccines. Acute lymphoblastic leukemia. Immunosuppression.

#### \*Correspondencia:

Berenice Sánchez-Jara  
E-mail: berj781127@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 11-12-2024

Fecha de aceptación: 03-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000434

Gac Med Mex. 2025;161:266-273

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En México, el cáncer es la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años, con más de 2000 fallecimientos anuales, siendo la leucemia aguda la neoplasia más frecuente, con una prevalencia del 48%<sup>1</sup> y una estimación de supervivencia global a 5 años que varía entre el 45% y el 73%.<sup>2</sup> La incidencia mundial de leucemia linfoblástica aguda (LLA) es de 2 a 3.5 casos por 100,000 habitantes por año, mientras que en México hay más de 6 casos por 100,000 habitantes por año.<sup>3</sup> Desde la década de 1970 a la actualidad han existido avances en el diagnóstico y en el tratamiento que mejoran la supervivencia global a 5 años.<sup>4,5</sup> El tratamiento intensivo con quimioterapia causa inmunosupresión duradera, debido al agotamiento de linfocitos T y B, y además los pacientes son más vulnerables a las infecciones, ya que los anticuerpos proporcionados por la vacunación disminuyen.<sup>6,7</sup> Los niños que sobreviven al cáncer tienen cuatro veces más posibilidades de morir de una infección que la población general, y esta cifra se dobla en los pacientes que han sufrido irradiación corporal total. La correcta inmunización es primordial, pero no es posible realizarla durante los momentos de mayor riesgo.<sup>8,9</sup> Existen varios tipos de vacunas, cuya aplicación en pacientes con LLA depende de su mecanismo para generar inmunidad:

- Vacunas vivas atenuadas: se derivan de virus o bacterias «salvajes» atenuados, que para producir una respuesta inmunitaria deben replicarse en la persona vacunada, pero como resultado de esta replicación pueden causar infecciones graves o mortales en personas con un compromiso inmunitario.<sup>10,11</sup>
- Vacunas inactivadas: no son vivas, no pueden replicarse y no pueden causar enfermedad, ni siquiera en personas inmunodeficientes. La inmunidad proporcionada no es duradera y se necesitan múltiples dosis para obtener resultados.<sup>11,12</sup> Las vacunas de subunidades contienen una parte antigénica de la bacteria o del virus necesaria para producir una respuesta inmunitaria protectora.<sup>12-14</sup>

## Vacunas disponibles en México

### Hepatitis B

Además de la supresión inmunitaria inducida por la quimioterapia, las transfusiones plantean un riesgo

adicional de infecciones transmitidas por la sangre, como la hepatitis B.<sup>7,15</sup> La vacuna contra la hepatitis B es una preparación de antígenos de superficie del virus de la hepatitis B (VHB) obtenidos por tecnología de DNA recombinante a partir de *Saccharomyces cerevisiae*, en el cual se insertó un plásmido que contiene un gen para el antígeno de superficie del VHB (HBsAg).

La vacunación se recomienda durante la quimioterapia de inducción y reinducción solo en entornos con alto riesgo de transmisión del VHB, con una pauta de 20 µg de vacuna recombinante contra el VHB a los 0, 14 y 28 días. Esto da como resultado una tasa de seroconversión del 23.8% y hasta el 30-35% después de una o dos dosis adicionales.<sup>16,17</sup> En los centros que tienen dificultades para evaluar los títulos de anticuerpos, la administración sistemática de dosis de refuerzo es una medida simple en niños completamente vacunados antes de la quimioterapia.<sup>18</sup>

### *Haemophilus influenzae* tipo b

Estas vacunas se preparan a partir de la cápsula purificada de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), están autorizadas desde 1987 y son parte de las inmunizaciones sistemáticas a partir de los 2 meses de edad. Se recomienda aplicar dos dosis con un intervalo de 8 semanas en niños de 12 a 59 meses de edad que se encuentren bajo régimen de quimioterapia o radioterapia, y en los no vacunados o con solo una dosis antes de los 12 meses. En los niños con dos o más dosis antes de los 12 meses se debe aplicar una dosis al menos 8 semanas después de la dosis previa.<sup>19</sup> En los niños con dosis administradas en los primeros 14 días de haber iniciado la quimioterapia o durante la quimioterapia, esta deberá ser repetida al menos 3 meses después de haber sido concluida la misma.<sup>19,20</sup>

### Difteria, tétanos y pertussis (DTP)

Las vacunas contra la difteria contienen toxoides preparados a partir de *Corynebacterium diphtheriae*, las vacunas contra el tétanos contienen toxoides preparados a partir de *Clostridium tetani*, y las vacunas acelulares contra la pertussis (tosferina) contienen componentes semipurificados o purificados de *Bordetella pertussis*. Habitualmente la vacuna DTP se aplica junto con la vacuna contra Hib a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se recomienda aplicar en pacientes

con primoinmunización no completada previo al inicio de la quimioterapia o revacunación completa de acuerdo con la edad del niño. Con la primoinmunización completada previo a la quimioterapia, administrar una dosis de refuerzo.<sup>5,6,21,22</sup>

## Rotavirus

En nuestro país existen dos vacunas elaboradas con virus vivos atenuados de administración oral:<sup>23</sup> la vacuna monovalente humana de virus atenuados y la vacuna pentavalente asociada humana-bovina.<sup>24</sup> La vacuna pentavalente no tiene replicación intestinal y se ha observado eliminación por materia fecal en el 13% de los vacunados con la primera dosis; la excreción es mínima con las dosis posteriores.<sup>24,25</sup> La vacuna contra el rotavirus está contraindicada en niños bajo tratamiento de quimioterapia.<sup>26</sup> La mayoría de los niños cruzarán la edad máxima permitida para la vacuna contra el rotavirus (entre 24 y 35 semanas de edad) cuando terminen su tratamiento de quimioterapia.<sup>24,27</sup>

## Vacuna antineumocócica

En 2010 se autorizó en los Estados Unidos de América la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente frente a los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, y es la vacuna que se administra a la población mexicana.<sup>28,29</sup> No está contraindicada en las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.<sup>30</sup> Los niños con LLA tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica invasiva. Esta vacuna se puede aplicar en la fase de mantenimiento de la quimioterapia, y también se puede aplicar un refuerzo o primera inmunización a los 6 meses de concluida la quimioterapia. Se deberá posponer la vacunación si el recuento de linfocitos es  $< 1.0 \times 10^9/l$ . Esta administración es más temprana que las recomendaciones actuales, lo que significa una mejora en la protección durante un periodo en el cual los niños con leucemia son altamente susceptibles a la infección.<sup>31-33</sup>

## Influenza

Los niños con LLA son susceptibles de presentar cuadros de influenza prolongados y complicados con compromiso del tracto respiratorio inferior.<sup>34</sup> Los cuadros más graves se suelen observar durante la

terapia de inducción o consolidación, presentándose incluso durante la terapia de mantenimiento, cuando la linfocitopenia es una constante, y frecuentemente es necesaria la hospitalización e incluso el ingreso al área de terapia intensiva.<sup>35</sup> Además, la infección por influenza se asocia a retraso o suspensión de la quimioterapia en el 20-80% de los pacientes, lo que implica un riesgo de recaída de la LLA.<sup>34</sup> De acuerdo con la última normativa de la Organización Mundial de la Salud, la vacunación contra la influenza, a pesar de pertenecer a las vacunas de virus vivos atenuadas, es una medida disponible de prevención eficaz en este grupo de pacientes considerados de alto riesgo.<sup>35,36</sup> Respecto al momento de aplicación, se recomienda durante la etapa de mantenimiento, cuando las posibilidades de tener mayores cuentas de linfocitos y mejor eficacia son altas.<sup>35</sup> La efectividad de la vacuna contra la influenza en pacientes con cáncer se reporta en un 40-60%.<sup>37</sup> Las personas que conviven con el paciente con cáncer deben tener el esquema completo de vacunación para influenza.<sup>38</sup>

## Poliomielitis

La vacuna contra el poliovirus inactivada (Salk) contiene los serotipos 1, 2 y 3, y es la única recomendada en pacientes oncohematológicos, que pueden recibir la primera dosis durante el tratamiento; se sugiere retrasar el resto de las dosis hasta una vez finalizada la inmunosupresión.<sup>39</sup> Se recomienda su aplicación 15 días previo a la quimioterapia y reiniciar el esquema 3 meses posteriores al término de la quimioterapia, con el intervalo recomendado de 4 a 8 semanas entre dosis. En caso de corticoterapia se recomienda 1 mes posterior al tratamiento, y con radioterapia 1 mes después de la irradiación.<sup>40-42</sup>

## Vacuna triple viral (MMR)

La vacuna triple viral (MMR, *Measles, Mumps, Rubella*) es una vacuna combinada para prevenir el sarampión, la parotiditis y la rubeola. Es de virus vivos atenuados, y por lo tanto no debe administrarse durante la quimioterapia de cualquier intensidad.<sup>43</sup> Tres meses después de concluir la quimioterapia y permanecer en remisión, los pacientes pueden recibirla según el calendario anual correspondiente.<sup>44</sup> La recomendación en niños y adolescentes no vacunados es aplicar una serie de dos dosis con al menos

4 semanas de diferencia, al menos 3 meses posteriores a haber finalizado la quimioterapia.<sup>45</sup>

## **Varicela**

Actualmente se producen dos vacunas contra el virus varicela-zóster, las cuales contienen el virus vivo atenuado. La vacuna VAR contiene la cepa OKA, mientras que la vacuna MMRV es una combinación de la cepa OKA y los virus que ocasionan sarampión, parotiditis y rubeola. Ambas vacunas requieren la administración de dos dosis. La vacuna VAR está aprobada para pacientes mayores de 13 meses, siendo el periodo mínimo entre aplicación de dosis de 3 meses en los menores de 13 años y de 4 meses en los mayores de 14 años. La vacuna MMRV únicamente está autorizada en niños de 12 meses a 12 años, y se debe suministrar con un periodo mínimo de 3 meses entre cada dosis.<sup>7</sup> Las recomendaciones actuales sugieren administrar la vacuna VAR cuando el paciente se encuentre en remisión hematológica y haya logrado una adecuada reconstitución inmunitaria. Se sugiere que la vacunación se realice por lo menos 12 meses después de la remisión hematológica o al menos 3 a 6 meses tras el cese de la quimioterapia. Previo a la aplicación de la vacuna, se debe mantener una cuenta de linfocitos  $> 700/\text{mm}^3$  y más de 100,000 plaquetas/ $\text{mm}^3$  así como una reconstitución inmunitaria establecida por una cuenta de linfocitos T CD4  $> 200/\mu\text{l}$  en pacientes mayores de 5 años y  $> 500/\mu\text{l}$  en los de 12 meses a 4 años de edad.<sup>7,46</sup> En caso de que el manejo farmacológico incluyera anticuerpos monoclonales dirigidos a los linfocitos B, se debe evitar administrar la vacuna contra la varicela hasta 6 meses después de haber concluido el tratamiento.<sup>47</sup>

## **Hepatitis A**

La vacuna de la hepatitis A está compuesta por virus inactivados. Existen vacunas monovalentes y combinadas con la de la hepatitis B. Producen anticuerpos a los 30 días de su administración.<sup>48</sup> La infección por virus de la hepatitis A (VHA) puede progresar a insuficiencia hepática con mayor frecuencia en pacientes con cáncer por el riesgo de hepatotoxicidad relacionada con la quimioterapia, por lo que es importante su aplicación en niños con LLA en estado seronegativo o en quienes no se conozca el estado serológico y que vivan en áreas endémicas. Se

recomienda que se aplique 6 meses después de completar el esquema de quimioterapia, con una sola dosis en quienes tienen completo el esquema de inmunización, y en aquellos con esquema incompleto serán dos dosis con un intervalo de 6 meses.<sup>24,49</sup>

## **Virus del papiloma humano**

Existen tres vacunas autorizadas para la prevención de la infección por virus del papiloma humano (VPH): bivalente (2vVPH, Cervarix®), tetravalente (4vVPH, Gardasil®) y nonavalente (9vVPH, Gardasil® 9). La mayoría de los casos de cáncer están asociados con los serotipos 16 y 18, los cuales están incluidos en las tres vacunas. Además, las vacunas 4vVPH y 9vVPH contienen los serotipos 6 y 11, causantes de verrugas anogenitales. La vacuna 9vVPH también protege contra cinco serotipos adicionales de alto riesgo: VPH 31, 33, 45, 52 y 58. Todas las vacunas son de subunidades<sup>50</sup> y, por tanto, son seguras en los pacientes inmunodeprimidos, aunque menos inmunógenas que en la población general. La vacunación puede iniciarse una vez cumplidos los 9 años y se recomienda un rescate para todos los adolescentes no vacunados, entre los 13 y 26 años. La vacuna se puede usar de manera segura en pacientes bajo quimioterapia y deben recibir tres dosis sin importar si tienen menos de 15 años en la primera dosis, en un esquema recomendado de 0, 1 y 6 meses de aplicación. Puede administrarse de manera concomitante con otras vacunas.<sup>51</sup>

## **COVID-19**

La población pediátrica considerada de alto riesgo para formas graves de COVID-19 incluye niños con LLA.<sup>52,53</sup> Actualmente existen vacunas aprobadas por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América basadas en mRNA.<sup>54,55</sup> Se ha reportado una mortalidad de hasta el 33% en pacientes adultos con LLA y COVID-19. Con la inmunización se reporta una eficacia del 88% en la generación de anticuerpos contra el antígeno de SARS-CoV-2 en pacientes con LLA, presentando un retraso en la seroconversión del 50% al día 28, en comparación con el 90% de pacientes sanos. A pesar de los factores desfavorables para una adecuada respuesta inmunitaria, la eficacia y la persistencia de la inmunidad son similares a las de la población en general. Aunque en los estudios de

fase 3 no se han incluido pacientes con diagnóstico de LLA, se han realizado las siguientes recomendaciones de vacunación:

- En pacientes en esquema de quimioterapia de inducción y consolidación, aplicar la vacunación una vez obtenida la respuesta completa, idealmente entre ciclos de quimioterapia cuando se cuente con recuperación de la cuenta de neutrófilos.
- Los pacientes en esquema de quimioterapia de mantenimiento podrán ser vacunados durante esta fase sin necesidad de interrupción.
- Para los pacientes en remisión sin tratamiento activo se recomienda la vacunación salvo contraindicaciones específicas por grupo etario y factores del paciente.<sup>54-56</sup>

## Discusión

La inmunización es una parte fundamental de la atención médica pediátrica. La quimioterapia intensiva afecta el sistema inmunitario provocando la desaparición de los anticuerpos proporcionados por la vacunación.<sup>57</sup> La inmunodeficiencia es principalmente por el agotamiento de las células T (CD4 más que CD8) y de las células B, por lo que los pacientes tienen alto riesgo de enfermedades prevenibles por vacunación. Al final del tratamiento, la memoria inmunitaria parece parcialmente preservada, pues para ciertas vacunas se observa rápidamente una respuesta serológica suficiente con la revacunación. Por esta razón es muy importante empezar a vacunar a los niños lo antes posible después de finalizar el tratamiento oncológico.<sup>7</sup> Seis meses después de completar la quimioterapia, la mayoría de las personas habrán logrado que los linfocitos B y T sean cuantitativa y cualitativamente normales, pero puede extenderse hasta 12 meses después de finalizar la terapia. Muchos de estos niños tendrán una respuesta significativa a la vacunación tan pronto como 3 meses después de terminar el tratamiento.<sup>58,59</sup> En el Reino Unido se desarrolló un estudio en el que se describe la inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente durante y después de la quimioterapia.<sup>36</sup> En este estudio se asignaron niños con LLA a tres grupos que recibieron una dosis única de vacuna antineumocócica 13-valente: en el grupo 1 durante la quimioterapia del mantenimiento, en el grupo 2 al final de la quimioterapia y en el grupo 3 a los 6 meses de recibir la quimioterapia. En el grupo 1 se logró una respuesta protectora al mes después

de la vacunación; sin embargo, se perdió a los 12 meses. En el grupo 2, cerca del 60% logró una respuesta inmunitaria al mes y solo el 37.9% mantuvo inmunidad a los 12 meses. En el grupo 3, el 56.8% logró una respuesta protectora al mes y el 43.3% mantuvo inmunidad a los 12 meses. Así, se demostró que el momento más temprano en el que se puede lograr la inmunidad en niños con LLA es al finalizar la quimioterapia. En el metaanálisis realizado por Goosenn et al.<sup>37</sup> en relación con la inmunización contra la influenza se encontró que, después de la vacunación, entre el 38% y el 65% de los niños que recibieron quimioterapia tuvieron un aumento cuádruple del título de anticuerpos en comparación con el 53% y el 89% de los niños sanos, pero no se alcanzó significancia excepto en tres cepas de influenza. Se incluyó una cepa de influenza en el estudio de Porter (2004)<sup>60</sup> y dos en el estudio de Shahgholi (2010),<sup>61</sup> en los que los niños que recibieron quimioterapia tuvieron una respuesta inmunitaria más débil a la vacunación contra la influenza en comparación con los niños sanos. Los niños sanos mostraron valores de respuesta inmunitaria significativamente más altos después de la vacunación que los observados en los que recibieron quimioterapia, para las tres cepas en el estudio de Porter (2004)<sup>60</sup> y para una cepa en el estudio de Shahgholi (2010).<sup>37,61</sup> En el estudio de Pearson et al.<sup>62</sup> se comparó la tasa de seropositividad del título de vacuna para sobrevivientes de cáncer con la esperada para la población general, basándose en estudios a largo plazo de persistencia de anticuerpos, y se incluyeron 28 sobrevivientes de cáncer infantil, cuyo tratamiento consistió en al menos 3 meses de quimioterapia y confirmación de haber completado su serie primaria de vacunación antes de la terapia. Se comparó la tasa de seropositividad del título de vacuna<sup>62</sup> para los sobrevivientes de cáncer con la esperada para la población general según estudios a largo plazo de persistencia de anticuerpos, con valores significativamente inferiores a las tasas de retención de anticuerpos esperadas en la literatura, con anticuerpos protectores en solo el 70% de los casos de sarampión, el 61.5% de parotiditis, el 75% de rubeola, el 31.25% de varicela, el 40% de tétanos y el 23% de hepatitis B.<sup>62</sup> En el estudio de Anafy et al.<sup>63</sup> se evaluaron 96 niños con LLA que completaron previamente su esquema de vacunación. Al concluir la quimioterapia, a los 3-6 meses se midieron los niveles de anticuerpos en el suero contra sarampión, varicela, poliomielitis, tosferina, hepatitis A y hepatitis B. El porcentaje de niños con serología positiva después

**Tabla 1. Recomendaciones de inmunización en niños con leucemia linfoblástica aguda**

Vacuna	Recomendación
Hepatitis B	3 a 6 meses posterior a concluir el tratamiento (universal)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	En niños de 12-59 meses, aplicar dos dosis con un intervalo de 2 semanas, sin estar recibiendo quimioterapia intensiva En niños con dos dosis antes de los 12 meses, aplicar una dosis 8 semanas después de la dosis previa, sin estar recibiendo quimioterapia intensiva En niños que recibieron una dosis durante la quimioterapia deberá repetirse al menos 3 meses después de haber concluido el tratamiento oncológico
Difteria, tétanos, pertussis	En vacunación completa prequimioterapia aplicar una dosis de refuerzo a los 3 meses de haber concluido el tratamiento oncológico; posponer si el recuento de linfocitos es $< 1.0 \times 10^9/l$
Rotavirus	Contraindicada durante la quimioterapia; no se aplica después de las 35 semanas de edad
Antineumocócica	Durante la fase de mantenimiento o al concluir el tratamiento oncológico; posponer si el recuento de linfocitos es $< 1.0 \times 10^9/l$
Influenza	A partir de los 6-59 meses dos dosis, la primera en fase de mantenimiento y la segunda con un intervalo mínimo de 4 semanas, y posteriormente aplicación anual; posponer si el recuento de linfocitos es $< 1.0 \times 10^9/l$ A partir de los 5 años, aplicación anual
Poliomielitis	Vacuna inactivada, primera dosis posterior a la fase de inducción y dosis posteriores 3 meses después de concluir el tratamiento oncológico; posponer si el recuento de linfocitos es $< 1.0 \times 10^9/l$
SRP	3 a 6 meses después de concluir el tratamiento oncológico; no se administra en menores de 12 meses
Varicela	Por lo menos 12 meses después de la remisión hematológica o al menos 3 a 6 meses tras el cese del tratamiento oncológico; posponer si el recuento de linfocitos es $< 0.7-1.2 \times 10^9/l$ La segunda dosis con un periodo mínimo de 3 meses
Hepatitis A	Tras 6 meses del cese del tratamiento oncológico, una dosis si ya tiene dosis previa, y dos dosis si el esquema está incompleto, con diferencia de al menos 6 meses
Virus del papiloma humano	En fase de mantenimiento; la vacunación puede iniciarse una vez cumplidos los 9 años y se recomienda un rescate para todos los pacientes no vacunados, entre los 13 y 26 años
COVID-19	Posterior a la inducción a la remisión, en cualquier momento del tratamiento, con dos dosis

SRP: sarampión, rubeola, parotiditis (vacuna triple viral).

del tratamiento fue más alto contra la poliomieltis (87%) y más bajo contra la tosferina (4%) ( $p < 0.001$ ). Hubo diferencias significativas entre los niños con LLA de alto riesgo y riesgo no alto con respecto a la seronegatividad posterior a la quimioterapia para las vacunas del sarampión (100% seronegativos frente a 48% seronegativos, respectivamente;  $p = 0.012$ ), del VHB (92% seronegativos frente a 61% seronegativos, respectivamente;  $p = 0.031$ ) y del VHA (92% seronegativos frente a 47% seronegativos, respectivamente;  $p = 0.004$ ).

## Conclusiones

Hoy en día, los programas de vacunación representan una herramienta universalmente reconocida para prevenir la propagación de muchos agentes infecciosos y reducir la mortalidad y la discapacidad en todo el mundo. En algunas enfermedades prevenibles

mediante vacunación se ha logrado su erradicación definitiva, como la viruela en todo el mundo y la poliomieltis en Estados Unidos de América y Europa.<sup>33</sup> Tanto el cáncer como su tratamiento tienen efectos a largo plazo en diversas funciones del sistema inmunitario. La recuperación inmunitaria es esencial para que los pacientes logren la seroconversión después de la revacunación.<sup>64</sup> Para los pacientes oncológicos, mientras no existan pautas universales de revacunación, cada centro aplica su propio calendario de acuerdo con las prácticas de vacunación del país. Además, estos pacientes tienen un alto riesgo de contraer infecciones invasivas por neumococo y por *H. influenzae* tipo b, por lo que se recomienda que reciban anualmente vacunas conjugadas y de polisacáridos frente a neumococo, Hib, meningococo e influenza (inactivada). La mayoría de las pautas se basan en los datos de niños sanos y en la experiencia del centro que proporciona la atención oncológica;<sup>64</sup> por este motivo, es

necesario procurar mantener el calendario de vacunas actualizado y complementado para pacientes y personas que viven en su entorno (Tabla 1).

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

- Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30:1663-9.
- Rivera Luna R, Olaya Vargas A, Velazco-Hidalgo L, Cárdenas Cardos R, Galván Díaz C, Ponce Cruz J, et al. El abrumador problema del cáncer infantil en México. *Acta Pediatr Mex.* 2024;45:503-10.
- Malczewska M, Kośmider K, Bednarz K, Ostapińska K, Lejman M, Zawitkowska J. Recent advances in treatment options for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancers (Basel).* 2022;14:2021.
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105:2524-39.
- Yu H, Qiu Y, Yu H, Wang Z, Xu J, Peng Y, et al. Anthracycline induced cardiac disorders in childhood acute lymphoblastic leukemia: a single-centre, retrospective, observational study. *Front Pharmacol.* 2021;12:598708.
- Toret E, Yel SE, Suman M, Duzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Dinleyici M, et al. Immunization status and re-immunization of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:1132-5.
- Cetin M, Gummy-Pause F, Gualtieri R, Posfay-Barbe KM, Blanchard-Rohner G. Vaccine immunity in children after hematologic cancer treatment: a retrospective single-center study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2024;46:e51-9.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Madrid: AEP; 2023. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14>.
- Wodi AP, Ault K, Hunter P, McNally V, Szilagyi PG, Bernstein H. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger — United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:189-92.
- Merino Moína M, Bravo Acuña J. Generalidades sobre vacunas: cosas prácticas. En: AEPap, editor. Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 67-76.
- Secretaría de Salud. NOM-036-SSA2-2012: Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, foboterápicos e inmunoglobulinas en el humano. Ciudad de México: SSA; 2012.
- Goodridge HS, Ahmed SS, Curtis N, Kollmann TR, Levy O, Netea MG, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:392-400.
- Hauer J, Fischer U, Borkhardt A. Toward prevention of childhood ALL by early-life immune training. *Blood.* 2021;138:1412-28.
- Ocak S, Karaman S, Vural S, Keskindemirci G, Tugcu D, Unuvar A, et al. Hepatitis B vaccination in children with ongoing cancer treatment: a safety and efficacy study of super-accelerated vaccination scheme. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56:469-73.
- Shin HJ, Lee ES, Han SB, Lee JW, Chung NG, Cho B, et al. Serological changes against hepatitis B surface antigen in children and adolescents receiving chemotherapy for acute leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11:e2019052.
- Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General best practice guidelines for immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf).
- Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S35-44.
- Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, et al. European Conference on Infections in Leukaemia Group. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e188-99.
- Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger, United States 2024. *JAAPA.* 2024;37:1-15.
- Villena R, Durán L. Immunizations in children, adolescent and adult immunocompromised hosts. *Rev Med Clin Condes.* 2020;31:304-16.
- Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 5):93-9.
- Fernández-Prada M, Rodríguez-Martínez M, García-García R, García-Corte MD, Martínez-Ortega C. Adapting immunisation schedules for children undergoing chemotherapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2018;36:78-83.
- Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 — Recommendations. *Vaccine.* 2013;31:6170-1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, et al., editores. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 14<sup>th</sup> ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2021.
- Álvarez Aldeán J, Ares Segura S, Díaz González C, Montesdeoca Melián A, García Sánchez R, Boix Alonso H, et al. Recomendaciones para la vacunación frente al ROTAVIRUS de los recién nacidos PREMATUROS (ROTAPREM). *An Pediatr.* 2019;91:205.e1-7.
- Lee PI, Chen PY, Huang YC, Lee CY, Lu CY, Chang MH, et al. Recommendations for rotavirus vaccine. *Pediatr Neonatol.* 2013;54:355-9.
- Moulik NR, Arora RS. Immunisation in children with cancer treated with standard dose chemotherapy — review of evidence. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;5:89e95.
- Haber P, Arana J, Pilišvili T, Lewis P, Moro PL, Cano M. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥ 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015. *Vaccine.* 2016;34:6330-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine — United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:253-7.
- Lehrnbecher T, Schubert R, Behl M, Koenig M, Rose MA, Koehl U, et al. Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009;147:700-5.
- Patel SR, Bate J, Borrow R, Heath PT. Serotype-specific pneumococcal antibody concentrations in children treated for acute leukaemia. *Arch Dis Child.* 2012;97:46-8.
- Bate J, Borrow R, Chisholm J, Clarke SC, Dixon E, Faust SN, et al. Thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia: protective immunity can be achieved on completion of treatment. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1271-80.
- Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, Barone A, Battisti L, Bezzio S, et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:707691.
- Torres JP, De la Maza V, Kors L, Villarreal M, Piemonte P, Izquierdo G, et al. Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia: clinical outcome of infections caused by different respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:949-54.
- Gobierno de México. Vacuna contra la influenza estacional, 2015. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/vacuna-contra-la-influenza-estacional/>.

36. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:882-913.
37. Goossen GM, Kremer LC, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD006484.
38. Bate J, Yung CF, Hoschler K, Sheasby L, Morden J, Taj M, et al. Immunogenicity of pandemic (H1N1) 2009 vaccine in children with cancer in the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e95-104.
39. Falleiros-Arlant LH, Ayala SEG, Domingues C, Brea J, Colsa-Ranero A. Current status of poliomyelitis in Latin America. *Rev Chil Infectol*. 2020;37:701-9.
40. Gobierno de México. Manual de vacunación. 2021. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/es/articulos/manual-de-vacunacion-2021-295402?idiom=es>.
41. Gobierno de México. Programa de vacunación universal. Lineamientos generales 2023. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790120/LineamientosGeneralesPVU\\_2023.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790120/LineamientosGeneralesPVU_2023.pdf).
42. Mongua-Rodríguez N, Delgado-Sánchez G, Ferreira-Guerrero E, Ferreyra-Reyes L, Martínez-Hernández M, Canizales-Quintero S, et al. Cobertura de vacunación en niños, niñas y adolescentes en México. *Salud Publica Mex*. 2023;65:s23-33.
43. Fouda AE, Kandil SM, Boujettif F, Salama YS, Fayea NY. Humoral immune response of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors against the measles, mumps, and rubella vaccination. *Hematology*. 2018;23:590-5.
44. Marin M, Marlow M, Moore KL, Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:33-8.
45. Koochakzadeh L, Khosravi MH, Pourakbari B, Hosseinverdi S, Aghamohammadi A, Rezaei N. Assessment of immune response following immunization with DTP/Td and MMR vaccines in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31:656-63.
46. Sartori AM. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis*. 2004;8:259-70.
47. Moulik NR, Mandal P, Chandra J, Bansal S, Jog P, Sanjay S, et al. Immunization of children with cancer in India treated with chemotherapy — Consensus Guideline from the Pediatric Hematology-Oncology Chapter and the Advisory Committee on Vaccination and Immunization Practices of the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr*. 2019;56:1041-8.
48. Köksal Y, Varan A, Aydın GB, Sari N, Yazici N, Yalcin B, et al. Comparison of accelerated and rapid schedules for monovalent hepatitis B and combined hepatitis A/B vaccines in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:587-94.
49. Bonilla FA. Update: vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:474-81.
50. Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, Kaufmann AM, Stanley M, Bhatla N, et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Res*. 2017;4:35-8.
51. MacIntyre CR, Shaw PJ, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Seale H, et al. Long term follow up of persistence of immunity following quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine*. 2019;37:5630-6.
52. Patel PA, Lapp SA, Grubbs G, Edara VV, Rostad CA, Stokes CL, et al. Immune responses and therapeutic challenges in paediatric patients with new-onset acute myeloid leukaemia and concomitant COVID-19. *Br J Haematol*. 2021;194:549-53.
53. Sánchez-Jara B, Torres-Jiménez AR, Del Campo-Martínez MA, Ortiz-Torres MG, García-Soto A, Loza-Santiaguillo PR, et al. Clinical characteristics and evolution of pediatric patients with acute leukemia and SARS-CoV2 virus infection in a third level hospital in Mexico. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2021;6:42-8.
54. Brissot E, Labopin M, Baron F, Bazarbachi A, Bug G, Ciceri F, et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:532-5.
55. O'Nions J, Muir L, Zheng J, Rees-Spear C, Rosa A, Roustan C, et al. SARS-CoV-2 antibody responses in patients with acute leukaemia. *Leukemia*. 2021;35:289-92.
56. Sharafeldin N, Bates B, Vachhani P. How the COVID-19 pandemic reshaped the management of leukemia and affected patient outcomes. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23:688-702.
57. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 2007;44:635-42.
58. van Tilburg CM, van Gent R, Bierings MB, Otto SA, Sanders EA, Nibbelke EE, et al. Immune reconstitution in children following chemotherapy for haematological malignancies: a long-term follow-up. *Br J Haematol*. 2011;152:201-10.
59. Neemann KA, Sato AI. Vaccinations in children with hematologic malignancies and those receiving hematopoietic stem cell transplants or cellular therapies. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(Suppl 1):e14100.
60. Porter CC, Edwards KM, Zhu Y, Frangoul H. Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;42(1):36-40.
61. Shahgholi E, Ehsani MA, Salamati P, Maysamie A, Sotoudeh K, Mokhtariadzad T. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(5):716-720s.
62. Pearson B, Pulley M, Diniz M, Baca N, Majlessipour F. Loss of humeral immunity in childhood cancer survivors not having undergone hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023;6:e1907.
63. Anafy A, Gilad G, Michaan N, Elhasid R, Rosenfeld-Kaidar H, Arad-Cohen N, et al. Revaccination of children with acute lymphoblastic leukemia following completion of chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70:e30321.
64. Yilmazbas P, Susam Sen H, Ocak S. Revaccination in pediatric oncology patients: one center experience. *Eurasian J Med*. 2021;53:5-8.

# Decálogo de la prediabetes: recomendaciones para su identificación y manejo integral

M. Fernanda Zarazúa-Jiménez,<sup>1</sup> M. Lourdes Basurto,<sup>1\*</sup> Cinthia G. Bonifaz-Bravo,<sup>1</sup> Edith Ruiz-Gastelum,<sup>2</sup> Mardía G. López-Alarcón<sup>3</sup> y Carlos A. Amores-Zúñiga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; <sup>2</sup>Clínica de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Sonora (ISSSTESon), Hermosillo, Sonora; <sup>3</sup>Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. México

## Resumen

La prediabetes es un estado que antecede a la diabetes con mecanismos de daño similares, pero tiene criterios diagnósticos distintos. En la prediabetes existen ciertos factores promotores que fomentan su desarrollo, y que una vez establecida favorecen la progresión de comorbilidad, especialmente cardiovascular. Un factor de riesgo principal, que suele ser parte de la prediabetes, es el exceso de peso corporal, por lo que se recomienda implementar cambios en el estilo de vida para prevenir el desenlace a diabetes, o inclusive revertir a un estado de normogluceemia. Esto es posible siempre y cuando exista una adecuada identificación de factores de riesgo y un tamizaje para establecer modificaciones individualizadas y evitar complicaciones asociadas. La prediabetes no debe ser subestimada, pues forma parte del espectro de la diabetes y a largo plazo tiene repercusiones en la calidad y la esperanza de vida. Este documento propone 10 pautas básicas para ampliar la visión de esta afección, identificando en qué casos hay probabilidad de remisión, los mecanismos de daño relacionados, los factores de riesgo a tomar en cuenta, las complicaciones macrovasculares que conlleva, el inicio de tamizaje, los criterios diagnósticos, las recomendaciones de cambios en el estilo de vida y las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico.

**PALABRAS CLAVE:** Prediabetes. Disglucemia. Enfermedad cardiovascular. Intolerancia a la glucosa.

## Decalogue of prediabetes: recommendations for its identification and comprehensive management

### Abstract

Prediabetes is a condition that precedes diabetes with similar damage mechanisms but different diagnostic criteria. In prediabetes, there are certain promoting factors that encourage its development and once established, they favor the progression of comorbidity, especially cardiovascular. Excessive body weight is a main risk factor, usually part of prediabetes so it is recommended to implement lifestyle changes to prevent the development of diabetes, or even get to revert to normoglycemia. This may be possible if there is an adequate identification of risk factors and screening to establish individualized modifications and avoid associated complications. Prediabetes should not be underestimated, since it is part of the diabetes spectrum, and in the long term it has repercussions on quality and life expectancy. This document proposes 10 basic guidelines to broaden the vision of this entity, identifying in which cases there is a probability of remission, related damage mechanisms, risk factors, macrovascular complications that it entails, start of screening, diagnostic criteria, recommendations for lifestyle changes, and pharmacological and non-pharmacological treatment options.

**KEYWORDS:** Prediabetes. Dysglycemia. Cardiovascular disease. Impaired glucose tolerance.

#### \*Correspondencia:

M. Lourdes Basurto  
E-mail: lbasurtoa@yahoo.com

Fecha de recepción: 25-11-2024

Fecha de aceptación: 12-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000400

Gac Med Mex. 2025;161:274-281

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Es importante identificar a los pacientes con prediabetes de manera oportuna para prevenir la enfermedad y evitar desarrollar sus complicaciones o su evolución a diabetes. El último reporte realizado por la ENSANUT en 2022 determinó una prevalencia de prediabetes del 22.1% en México. Debido a la transición demográfica y considerando las estimaciones a futuro, se debe dar importancia a los factores de riesgo que llevan al desarrollo de prediabetes y así evitar que el paciente se presente con el médico de primer contacto con complicaciones de una diabetes avanzada y mal controlada; sin embargo, este escenario no tiene porqué ocurrir en todos los casos, pues una buena identificación de los factores de riesgo y el control de los mismos tiene consecuencias de impacto en el futuro de la salud del paciente. Por esta razón, se presentan 10 pautas para ampliar el panorama sobre la prediabetes con el objetivo de buscar beneficios para el paciente que está en riesgo de desarrollarla o que ya tenga el diagnóstico establecido (Tabla 1).

### I. La prediabetes puede remitir y no siempre conduce a diabetes

Se ha definido prediabetes como el estado de glucemia superior a los niveles normales, pero que a la vez no alcanza los parámetros de diabetes. Los criterios que definen la prediabetes son una hemoglobina glucosilada (HbA1c) del 5.7-6.4%, una glucosa en ayuno de 100-125 mg/dl o una glucosa poscarga de 140-199 mg/dl.<sup>1</sup>

El incremento de la glucosa es el indicador principal de riesgo elevado de desarrollar diabetes, es decir, se trata de un parámetro que indica una ventana de oportunidad donde el daño aún no es permanente y existe la posibilidad de realizar intervenciones para revertir a un estado de euglucemia. La remisión de la prediabetes es posible con la regulación de la glucosa hasta disminuirla a niveles óptimos; dicha regulación depende de forma primaria de la mejoría en la sensibilidad a la insulina, que a su vez tiene estrecha relación con la disminución de peso.<sup>2</sup>

La prediabetes es una condición potencialmente reversible si se diagnostica y trata de manera temprana, dirigiéndose con cambios efectivos en el estilo de vida, tanto en la dieta como en la actividad física en primera instancia, y agregando medidas farmacológicas cuando sea necesario.

### II. La prediabetes no siempre es igual: existen pacientes con mayor riesgo de desarrollar diabetes

Para el diagnóstico de prediabetes se sugiere tomar en cuenta los factores de riesgo en pacientes adultos asintomáticos y considerar realizar el tamizaje en adultos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Familiares de primer grado con diabetes.
- Raza o etnia de alto riesgo (latino, afroamericano y, en México, los grupos étnicos Yaqui y Mixteco).<sup>3</sup>
- Historia de enfermedad cardiovascular.
- Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) < 35 mg/dl o triglicéridos > 250 mg/dl.
- Hipertensión arterial.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Sedentarismo.
- Condiciones que se asocian a la resistencia a la insulina.

Por su parte, el antecedente de diabetes gestacional confiere a las mujeres que la padecieron, además de mayor probabilidad de tener diabetes, el doble de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en comparación con las mujeres que no la presentaron.<sup>4</sup> Estos datos revelan la necesidad de priorizar el tamizaje de la diabetes gestacional, pero también de realizar un seguimiento adecuado a las mujeres que la presentaron, con una cuantificación de glucosa en el primer año posparto.<sup>5</sup>

Con la finalidad de estratificar el riesgo de desarrollar diabetes y complicaciones metabólicas, recientemente se han descrito seis fenotipos considerando la distribución del tejido adiposo, el índice de masa corporal (IMC), la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina. Los pacientes con prediabetes de los clústeres 3, 5 y 6 presentan mayor riesgo.<sup>6,7</sup> Los pacientes del clúster 3 muestran falla en la célula beta, obesidad o sobrepeso, baja secreción de insulina y moderada sensibilidad a la insulina. Los individuos del clúster 5 presentan obesidad, escasa secreción de insulina y muy baja sensibilidad a la insulina, mayor contenido de grasa hepática y resistencia a la insulina a este nivel. Los pacientes del clúster 6 tienen mayor cantidad de tejido adiposo visceral y del seno renal, obesidad, baja sensibilidad a la insulina y secreción moderadamente baja de esta hormona.<sup>6,7</sup> Reconocer las características y los diferentes subtipos puede contribuir de manera más eficiente a establecer un plan tanto de intervención preventiva como de tratamiento individualizado.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de prediabetes según la American Diabetes Association, 2024<sup>1</sup>**

Parámetro	Normal	Prediabetes	Diabetes
Glucosa en ayuno	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	≥ 126 mg/dl
Glucosa poscarga	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl
Hemoglobina glucosilada	< 5.7%	5.7-6.4%	≥ 6.5%

### III. Los mecanismos de daño metabólico de la prediabetes son similares a los de la diabetes

Ciertos factores se han reconocido como promotores importantes del desarrollo de prediabetes: el incremento de tejido adiposo, del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, del fibrinógeno, de la proteína C reactiva y de los triglicéridos, así como la disminución de las HDL y el aumento de la presión arterial. Por otra parte, la hiperglucemia permite un aumento de las especies reactivas de oxígeno que desencadenan daño tisular<sup>8</sup> (Fig. 1).

La prediabetes favorece también la progresión de comorbilidad; la liberación de citocinas, quimiocinas y ácidos grasos libres, y el incremento en la resistencia a la insulina, efectos mediados por el aumento de tejido adiposo, favorecen el desarrollo de daño cardiovascular<sup>9</sup> (Fig. 1).

El patrón típico de dislipidemia en la prediabetes es similar al de la diabetes e incluye hipertrigliceridemia, reducción del C-HDL y aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL); de esta forma se asocia con un perfil lipídico aterogénico y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Los estudios observacionales han mostrado la asociación entre la prediabetes y el desarrollo de cambios microvasculares, manifestados como neuropatía, nefropatía y retinopatía, y de complicaciones macrovasculares. En general, el establecimiento de la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en el desarrollo temprano de un espectro de enfermedades en la prediabetes, que recientemente se ha definido como «enfermedad crónica basada en la disglucemia» (DBCD, *dysglycemia-based chronic disease*). Este modelo sitúa a la prediabetes y la diabetes tipo 2 como parte de un espectro continuo de complicaciones vasculares y busca centrarse en el diagnóstico de una afección tratable, así como en desarrollar medios para abordarla de manera más eficiente. Sin

embargo, no existe la suficiente información sobre la sinergia entre múltiples mecanismos independientes e interdependientes que involucran disfunción glucémica y hemodinámica, lipotoxicidad, glucotoxicidad y estado inflamatorio oxidativo y no oxidativo en la DBCD.<sup>10</sup>

El término DBCD aún no es suficientemente conocido, por lo que continúa definiéndose a la prediabetes como una condición de riesgo, aunque cumple con muchas características de enfermedad. Esta circunstancia, además de restarle importancia, permite su continuidad sin ser completamente atendida. Se debe subrayar que la progresión de prediabetes a diabetes no es inevitable, pues hoy en día contamos con estrategias multidisciplinarias para retrasar o prevenir esta transición.

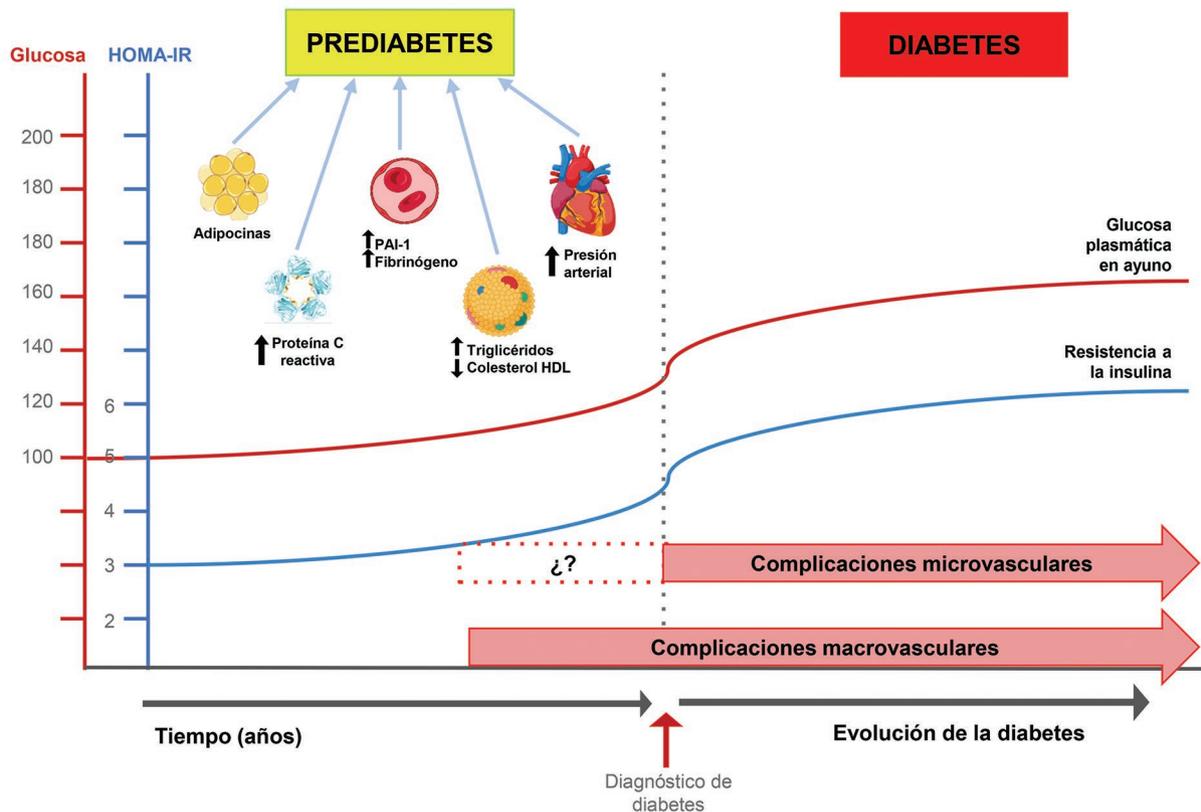
### IV. Desde la prediabetes se pueden desarrollar complicaciones macrovasculares

La prediabetes se observa con frecuencia en pacientes con enfermedad macrovascular. Se ha descrito que el metabolismo anormal de la glucosa se asocia con un incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (independientemente de la hipertensión), al igual que con aterosclerosis carotídea, que son condiciones desencadenantes de eventos cardiovasculares mayores. También se ha asociado con un incremento de la enfermedad arterial coronaria.<sup>8</sup>

Los estudios indican que aproximadamente el 50% de los pacientes sin diabetes conocida que se diagnostican con un accidente isquémico transitorio o un accidente vascular cerebral presentan criterios de prediabetes.<sup>8</sup>

El Consorcio Global de Riesgo Cardiovascular reportó en 2023 que el 57.2% y el 52.6% de los casos de incidentes de enfermedad cardiovascular en mujeres y hombres, respectivamente, y el 22.2% y el 19.1% de las muertes por cualquier causa en mujeres y hombres, respectivamente, pueden atribuirse a cinco factores de riesgo modificables: IMC, presión arterial sistólica, colesterol no HDL, tabaquismo y diabetes. La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, asociándose a más del 13.5% de las muertes anuales en el mundo.<sup>11</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que el valor del grosor de la íntima media carotídea y el aumento del recuento de la misma fueron significativamente mayores en los pacientes con prediabetes que en



**Figura 1.** Progresión de prediabetes a diabetes. HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA IR: índice de resistencia a la insulina (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance); PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

aquellos con metabolismo normal de la glucosa. Por lo tanto, el aumento del grosor de la íntima media carotídea es un indicador de aterosclerosis subclínica y puede utilizarse para determinar el desarrollo de aterosclerosis temprana en pacientes con prediabetes. Además, los niveles altos de C-LDL y HbA1c, y bajos de C-HDL, también están estrechamente asociados. En los pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa es especialmente necesario tratar estos factores de riesgo para prevenir eventos ateroscleróticos.<sup>12</sup>

La prediabetes se ha asociado con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y renal incluso antes de la progresión a diabetes, lo que refuerza la evidencia de que la prediabetes representa una afección relevante. Los individuos con HbA1c en rango prediabético tienen un peor perfil de riesgo cardiometabólico general en comparación con aquellos sin prediabetes.<sup>13</sup>

El riesgo cardiovascular mediado por la disglucemia comienza con unos niveles de glucosa en el rango de prediabetes; existe asociación entre la HbA1c por

encima del 5.4% y la aterosclerosis subclínica en personas sin diabetes.<sup>14</sup>

La diabetes significa un riesgo elevado para eventos cardiovasculares prematuros, por lo que se busca evitar que se establezca, objetivo que puede alcanzarse con su diagnóstico oportuno.

## V. Reducir el peso corporal es el principal factor modificable para la prevención de la prediabetes

Los factores de riesgo son señales de alerta temprana que influyen en la evolución de prediabetes a diabetes; identificarlos a tiempo proporciona una oportunidad invaluable para educar a los individuos sobre hábitos saludables, pero sobre todo para lograr la remisión de la prediabetes.

Los factores de riesgo principales de la prediabetes son el IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, la obesidad central, el tabaquismo, la hipertensión, la dislipidemia, la escasa actividad física, la dieta y el alcoholismo. Todos ellos son modificables y tienen estrecha relación con cambios en la glucosa en pacientes con prediabetes. Un estudio realizado por

Nabila et al.<sup>13</sup> demostró que, de no modificar factores como la obesidad abdominal, el consumo de alcohol, la hipertensión y la dislipidemia, la posibilidad de revertir a niveles de normogluemia es menor; específicamente, incrementan el riesgo el tabaquismo activo, la hipertensión y la obesidad abdominal. Esta última es definida en la población mexicana como una circunferencia de cintura > 80 cm en mujeres y > 90 cm en hombres. Se recomienda la implementación de pruebas de detección regulares y cambios en el estilo de vida en aquellas personas con sobrepeso u obesidad que tengan factores de riesgo adicionales.

Es fundamental identificar al paciente con obesidad central o sobrepeso y que además presenta los factores de riesgo antes mencionados, con el fin de implementar medidas de acción preventivas que impulsen la calidad de vida de los pacientes y favorezcan la salud pública al reducir la carga global de la enfermedad y sus complicaciones.

## VI. El diagnóstico oportuno de prediabetes inicia con el tamizaje

En el tamizaje para confirmar el diagnóstico de prediabetes se utilizan los valores de glucosa plasmática en ayunas, la HbA1c y la glucosa plasmática de 2 horas durante la prueba de tolerancia con la administración oral de 75 g de glucosa.<sup>1</sup>

Es importante realizar pruebas para descartar el diagnóstico de prediabetes en población pediátrica, ya sea una vez iniciada la pubertad o después de los 10 años de edad, en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad, tomando en cuenta el IMC en percentil 85 y 95, respectivamente, aunado a que los pacientes presenten uno o más factores de riesgo para diabetes antes señalados.<sup>1</sup>

Por otro lado, también se sugiere realizar el tamizaje a pacientes que estén tomando ciertos fármacos, como glucocorticoides, estatinas, tiazidas, algunos contra el virus de inmunodeficiencia humana y antipsicóticos de segunda generación, ya que incrementan el riesgo de desarrollar prediabetes.<sup>1</sup>

La Federación Internacional de Diabetes propone la medición de glucosa plasmática 1 hora posterior a la carga con 75 g de glucosa oral como herramienta adicional para el diagnóstico temprano de prediabetes y de diabetes tipo 2, estableciendo como punto de corte 155 mg/dl y 209 mg/dl, respectivamente.<sup>14</sup> La evidencia ha demostrado que esta prueba puede detectar de forma temprana aquellos individuos con cierto grado de deterioro en la función de las células

beta pancreáticas, aunque sus niveles de HbA1c y la curva de tolerancia a la glucosa oral se encuentren en rangos de normalidad. Se destaca que esta prueba no solo posee mayores sensibilidad y especificidad para predecir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, sino que también se ha demostrado con estudios epidemiológicos que un resultado de 155 mg/dl (1 hora poscarga) predice un alto riesgo de desarrollar enfermedad microvascular y macrovascular, aun cuando la medición de la curva de tolerancia a la glucosa oral de 2 horas (con 75 g de administración de glucosa) sea < 140 mg/dl.<sup>14</sup>

Las pacientes que presentaron diabetes gestacional deben ser vigiladas en la etapa posparto y requieren un seguimiento por tener mayor riesgo de desarrollar prediabetes o diabetes.<sup>1</sup>

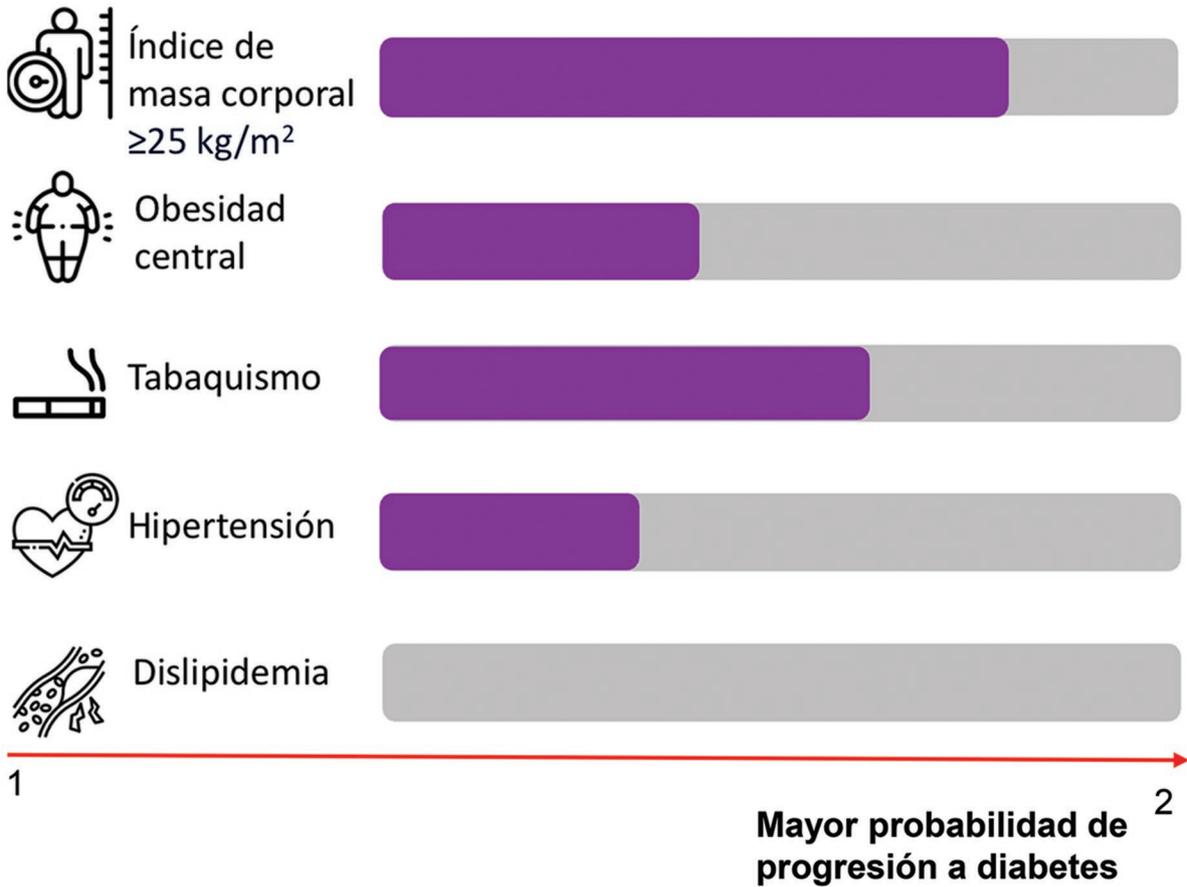
## VII. La implementación de cambios en la actividad física beneficia al paciente con prediabetes

En 2010 fue creado el programa nacional para la prevención de la diabetes en los Estados Unidos de América con el fin de ayudar a reducir el importante aumento de la prediabetes y, en un futuro, de la diabetes. Se comprobó que los pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes tienen el potencial para poder prevenir o incluso retrasar este padecimiento al realizar cambios en el estilo de vida (dieta e incremento de la actividad física aeróbica), y además, al cabo de 3 años, el programa demostró que los pacientes redujeron un 58% la probabilidad de presentar diabetes a futuro y que la disminución de 1 kg de peso reduce un 15% el riesgo de desarrollar diabetes.<sup>15</sup>

Se ha observado que realizar al menos 4 horas de ejercicio a la semana se asocia a una probabilidad de remisión de la prediabetes.<sup>16</sup> La recomendación de la American Diabetes Association para los pacientes que ya tienen diagnóstico de prediabetes es realizar una monitorización anual, insistir en las modificaciones en el estilo de vida y realizar actividad aeróbica moderada a intensa por 150 minutos o más a la semana.<sup>1</sup>

## VIII. Una intervención dietética adecuada reduce la progresión de prediabetes a diabetes

Las modificaciones positivas en la alimentación representan uno de los ejes principales para el

**FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES**

**Figura 2.** Factores de riesgo modificables y su relación con cambios glucémicos en pacientes con prediabetes. La dislipidemia no se asocia con la progresión a diabetes.

manejo de la prediabetes, ya que contribuyen a la mejora de factores desencadenantes como el peso, la glucemia y la dislipidemia<sup>8,17</sup> (Fig. 2). Se destacan dos regímenes alimenticios para controlar la prediabetes: la dieta mediterránea y la dieta de la milpa.

La dieta mediterránea promueve un alto consumo de verduras, frutas, nueces, granos enteros, legumbres, pescado, aves y aceite de oliva, a la vez que un bajo consumo de carnes rojas, lácteos no fermentados y alcohol. La adherencia a este régimen alimentario ha demostrado ser útil para reducir el riesgo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular. También se ha reportado que la suplementación con proteína del suero de la leche tiene repercusiones favorables sobre el metabolismo de la glucosa, puesto que previene la

hiperglucemia posprandial y mejora la sensibilidad a la insulina.<sup>18</sup>

La dieta de la milpa se ha propuesto en México como un modelo de alimentación saludable y culturalmente adecuado. Se caracteriza por establecer como centro nutritivo a los productos de la milpa: maíz, frijol, chile y calabaza; además, incluye otros alimentos de origen mesoamericano y de origen externo que se consumen en México. Sugiere el consumo en la mayor cantidad posible de vegetales ricos en fibra y de semillas ricas en proteína, el consumo moderado de frutas, aceites y cereales, ocasionalmente tubérculos, pescados y mariscos, poca cantidad de bebidas alcohólicas, lácteos y endulzantes, y consumo mínimo de carnes rojas, aves e insectos. También incluye la ingesta de agua y la actividad física diaria como base del modelo, y promueve la lactancia materna durante los primeros 2

años de vida. Dentro de sus ventajas se encuentran el balance de macronutrientes de forma fácil, accesible y culturalmente conveniente, así como la consecuente disminución del riesgo de resistencia a la insulina y de enfermedades cardiovasculares; igualmente se ha descrito su beneficio sobre el control de la diabetes, pero la información sobre la prediabetes aún es escasa.<sup>19,20</sup>

## IX. La opción farmacológica puede ser efectiva en la prediabetes

En el estudio del programa nacional para la prevención de la diabetes de los Estados Unidos de América se observó que los pacientes que fueron tratados con metformina (850 mg, dos veces al día) redujeron un 31% el riesgo de desarrollar diabetes en comparación con los que tomaron placebo, y además fue eficaz en mujeres de 25 a 44 años, en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional y en personas con obesidad que al inicio tenían un IMC  $\geq 35$ .<sup>15</sup>

La American Diabetes Association recomienda implementar el tratamiento con metformina en estado de prediabetes para prevenir el desarrollo de diabetes, específicamente en adultos con alto riesgo, enfocándose en las personas de 25-59 años con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c y glucosa plasmática en ayunas alteradas, y mujeres que durante un embarazo hayan presentado diabetes gestacional.<sup>1</sup>

## X. La prediabetes debe ser considerada una enfermedad y parte del espectro de la diabetes

La prediabetes y la diabetes tienen similitudes en cuanto a factores de riesgo, fisiopatología y complicaciones, pero difieren en la posibilidad de remisión con medidas no farmacológicas. A pesar de que se ha demostrado que la prediabetes favorece el mantenimiento a través del tiempo y la progresión de la hiperglucemia hasta establecerse la diabetes propiamente dicha, no ha sido reconocida dentro del espectro de la diabetes y, en contraste, se le ha restado relevancia al considerarla solo un factor de riesgo y no una enfermedad. A partir de la información reciente se puede reservar la conveniencia de considerar a la prediabetes como parte del espectro de la diabetes. Dicha falta de reconocimiento tiene un impacto negativo en el diagnóstico, por lo que es imperativa la implementación de medidas adecuadas para lograr así la posibilidad de remisión a un estado de normoglucemia.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(Suppl 1):S6-S13.
2. Sandforth A, Lange K, Wagner R, German Center For Diabetes Research, Pfeiffer A, Roden M, et al. Remission of prediabetes upon weight loss depends on insulin sensitivity. *Diabetes*. 2022; 71(Suppl 1):58-OR.
3. Buichia-Sombra F, Dórame-López N, Miranda-Félix P, Castro-Juárez A, Esparza-Romero J. Prevalencia y factores asociados a diabetes mellitus tipo 2 en población indígena de México: revisión sistemática. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(3):317-27.
4. Green JB. Cardiovascular consequences of gestational diabetes. *Circulation*. 2021;143(10):988-90.
5. Saucedo R, Zarate A, Basurto L, Hernández M, Puello E, Campos S, et al. Women with gestational diabetes develop glucose intolerance with high frequency within one year postpartum. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(1):58-62.
6. Prystupa K, Delgado GE, Moissl AP, Kleber ME, Birkenfeld AL, Heni M, et al. Clusters of prediabetes and type 2 diabetes stratify all-cause mortality in a cohort of participants undergoing invasive coronary diagnostics. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):211.
7. Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49-57.
8. Buitrago-Gómez N, Figueroa L, Casanova ME. La prediabetes y su impacto sobre la salud cardiovascular: artículo de revisión. *Univ Salud*. 2022;24(2):170-83.
9. De Wit-Verheggen VHW, van de Weijer T. Changes in cardiac metabolism in prediabetes. *Biomolecules*. 2021;11(11):1680.
10. Kalra S, Unnikrishnan AG, Baruah MP, Sahay R, Bantwal G. Metabolic and energy imbalance in dysglycemia-based chronic disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14(1):165-84.
11. Global Cardiovascular Risk Consortium, Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, et al. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1273-85.
12. Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine*. 2019;98(44):e17805.
13. Nabila S, Kim J-E, Choi J, Park J, Shin A, Lee S-A, et al. Associations between modifiable risk factors and changes in glycemic status among individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(3):535-43.

14. Bergman M, Manco M, Satman I, Chan J, Schimdt M, Sesti G, et al. International Diabetes Federation Position Statment on the 1-hour post-load plasma glucosa for diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;209:111589.
15. Fowler S. Diabetes Prevention Program. NIDDK Central Repository. 2024. Disponible en: <https://repository.niddk.nih.gov/study/38>.
16. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-50.
17. Skurk T, Grünerbel A, Hummel S, Kabisch S, Keuthage W, Müssig K, et al. Nutritional recommendations for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024;132(2):68-82.
18. Derrick SA, Nguyen ST, Marthens JR, Dambacher LL, Sikalidis AK, Reaves SK. A Mediterranean-style diet improves the parameters for the management and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Medicine.* 2023; 59(10):1882.
19. Secretaría de Salud de Zacatecas. México: la dieta de la milpa. 2017. Disponible en: <http://www.saludzac.gob.mx/home/docs/Transparencia/LA%20DIETA%20DE%20LA%20MILPA.pdf>.
20. Almaguer JA, García H, Vargas V, Padilla M. Fortalecimiento de la salud con comida, ejercicio y buen humor: la dieta de la milpa. Modelo de alimentación mesoamericana saludable y culturalmente pertinente. Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/715861/01\\_Documento\\_de\\_La\\_dieta\\_de\\_la\\_milpa.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/715861/01_Documento_de_La_dieta_de_la_milpa.pdf).

# Costo-efectividad del tratamiento dual con metformina-sitagliptina frente a metformina-dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2

Linda A. Cruz-Gallegos,<sup>1</sup> Enrique Villarreal-Ríos,<sup>2\*</sup> Leticia Blanco-Castillo<sup>3</sup> y Liliana Galicia-Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Familiar No. 9, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); <sup>2</sup>Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, IMSS; <sup>3</sup>Unidad de Medicina Familiar No 11, IMSS. Querétaro, Querétaro, México

## Resumen

**Antecedentes:** Para el manejo de la diabetes se han introducido nuevos hipoglucemiantes de alto costo para la atención médica en primer nivel. La evaluación de costo-efectividad permite el análisis conjunto de los componentes económico y epidemiológico. **Objetivo:** Determinar el costo-efectividad del tratamiento dual con metformina + sitagliptina en comparación con metformina + dapagliflozina en el paciente con diabetes tipo 2. **Material y métodos:** Estudio de costo-efectividad, con dos grupos de pacientes con diabetes tipo 2 de 30 a 64 años en tratamiento dual, con metformina + sitagliptina o con metformina + dapagliflozina. Se estudió el costo unitario fijo y variable; el costo variable promedio se estimó con la técnica de microcosteo, y el costo fijo promedio con la técnica de tiempos y movimientos. El costo promedio anual se integró con los costos variables y fijos promedio. La relación costo-efectividad se estimó para \$4000 y se realizaron proyecciones del costo-efectividad. **Resultados:** El control glucémico (efectividad) para metformina + dapagliflozina fue del 42.10% y para metformina + sitagliptina del 26.50%. En el escenario promedio, el costo promedio anual para metformina + dapagliflozina fue \$3598.52 y para metformina + sitagliptina \$5746.82. Con una inversión de \$4000 se obtiene una efectividad del 46.80% en el grupo de metformina + dapagliflozina y del 18.44% en el de metformina + sitagliptina. **Conclusiones:** En los pacientes con diabetes tipo 2, metformina + dapagliflozina alcanza la mejor relación costo-efectividad.

**PALABRAS CLAVE:** Metformina. Sitagliptina. Dapagliflozina. Costo-efectividad. Control glucémico. Diabetes tipo 2.

## Cost-effectiveness of dual treatment with metformin-sitagliptin versus metformin- dapagliflozin in patients with type 2 diabetes

### Abstract

**Background:** And new high-cost antihyperglycemic agents have been introduced into the basic medical at primary care level for its management. The cost-effectiveness evaluation allows the economic and epidemiological components to be analysed together. **Objective:** To determine the cost-effectiveness of dual therapy with metformin + sitagliptin versus metformin + dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. **Material and methods:** Economic cost-effectiveness study with two groups of patients with type 2 diabetes aged 30 to 64 years in dual treatment, metformin + sitagliptin versus metformin + dapagliflozin. The fixed and variable unit costs were examined; the average variable cost was estimated using the microcost technique, and the average fixed cost was estimated using the time and motion technique. The average annual cost was integrated with the average variable and fixed costs. The cost-effectiveness ratio was estimated at \$4000 and cost-effectiveness projections were made.

#### \*Correspondencia:

Enrique Villarreal-Ríos  
E-mail: enriquevillarrealrios@gmail.com

Fecha de recepción: 10-01-2025

Fecha de aceptación: 17-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000006

Gac Med Mex. 2025;161:282-288

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Results:** Glycaemic control (efficacy) was 42.10% for metformin + dapagliflozin and 26.50% for metformin + sitagliptin. In the intermediate scenario, average annual costs were \$3598.52 for metformin + dapagliflozin and \$5,746.82 for metformin + sitagliptin. For an investment of \$4000, the effectiveness of the metformin + dapagliflozin group was 46.80%, and the effectiveness of the metformin + sitagliptin group was 18.44%. **Conclusions:** In patients with type 2 diabetes, metformin + dapagliflozin achieves the best cost-effectiveness ratio.

**KEYWORDS:** Metformin. Sitagliptin. Dapagliflozin. Cost-effectiveness. Glycemic control. Diabetes type 2.

## Introducción

La diabetes es una enfermedad que impacta a todo el mundo, con un incremento de casos reportados en los últimos 10 años. En México, en el año 2023, la prevalencia fue del 18.4% en personas adultas, el 78% tenían tratamiento regular y el 26% se encontraban en control de la enfermedad. En el año 2021, el gasto en la enfermedad fue de 19,946.80 millones de dólares, y se espera que para 2030 ascienda a 22,549.9 millones de dólares. El incremento en el gasto se divide en el costo de la atención programada para el control y el costo derivado de la atención de las complicaciones propias de la diabetes, escenario que exige priorizar estrategias para optimizar los recursos.<sup>1-4</sup>

Las guías internacionales para la diabetes tipo 2 establecen que el tratamiento farmacológico (hipoglucemiantes orales) de primera línea en terapia combinada son los fármacos del grupo de la biguanidas (metformina), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (sitagliptina) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (dapagliflozina). Los estudios han demostrado que tanto los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 mantienen la misma efectividad y seguridad de uso. En terapia dual, la metformina más un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 ha demostrado una reducción de la hemoglobina glucosilada del 0.84%, y más un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 del 0.7-1.2%.<sup>5,6</sup>

En el contexto de la economía de la salud, el alto costo de la atención y la pobre respuesta clínica representan un reto para la evaluación económica, y esta se convierte en una herramienta que aborda los problemas de salud. El enfoque de costo-efectividad permite la formulación, la ejecución, el control y la evaluación de los presupuestos al valorar desde la perspectiva epidemiológica y económica la efectividad de las intervenciones de salud, información que puede ser usada en la planeación de estrategias en este rubro.<sup>7,8</sup>

Ante el deber ser de los sistemas de salud, como proporcionar bienestar y el uso eficiente de los recursos destinados a la salud, se hace obligado un análisis de costo-efectividad de los hipoglucemiantes orales.<sup>9</sup>

En este contexto, el objetivo del presente estudio es determinar el costo-efectividad del tratamiento dual con metformina + sitagliptina en comparación con metformina + dapagliflozina en los pacientes con diabetes tipo 2.

## Material y métodos

Se realizó un estudio económico de tipo costo-efectividad en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en una unidad de medicina familiar del sistema de seguridad social en la ciudad de Querétaro, México, en el año 2021.

Se integraron dos grupos: uno manejado con metformina (850 mg) + sitagliptina (100 mg) en la presentación individual o combinada sitagliptina/metformina (50/850 mg), y otro manejado con metformina (850 mg) + dapagliflozina (10 mg).

Se incluyeron pacientes entre 30 y 64 años de edad que llevaron seguimiento mensual registrado en la unidad médica al menos por 6 meses; se excluyeron los pacientes que se encontraban en programas de apoyo (apoyo nutricional, integración a programas de actividad física) y los pacientes con terapia triple para el caso de los hipoglucemiantes. Fueron eliminados los expedientes de los pacientes en los que no se localizaron los reportes de laboratorio y los de aquellos pacientes que cambiaron de tratamiento.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de dos proporciones para estudios comparativos y correspondió a 26 sujetos por grupo. Se consideró un nivel de confianza del 95% para una zona de rechazo de la hipótesis nula ( $Z_{\alpha} = 1.64$ ), con un poder de la prueba del 80% ( $Z_{\beta} = 0.84$ ), asumiendo que en el grupo de metformina + sitagliptina la prevalencia de control glucémico era del 15% ( $p_0 = 0.15$ ) y en el grupo de metformina + dapagliflozina del 45% ( $p_1 = 0.45$ ).

**Tabla 1.** Costo variable unitario, costo fijo unitario y cantidad de medicamentos por tipo de tratamiento para el control de la glucosa en pacientes con diabetes

Tratamiento	Costo variable unitario (medicamento)*	Medicamentos por consulta	Costo fijo unitario (consulta)*
Metformina + sitagliptina			
Sitagliptina	\$247.00	0.32	\$226.94
Metformina	\$7.51	1.34	
Metformina + sitagliptina	\$253.68	1.64	
Metformina + dapagliflozina			
Metformina	\$7.51	2.36	\$226.94
Dapagliflozina	\$251.00	1.00	

\*Los costos se expresan en pesos mexicanos.

En la práctica se trabajó con el total de los registros existentes (19 para el grupo de metformina + dapagliflozina y 49 para el grupo de metformina + sitagliptina), con una relación de 1:2.57 y un nivel de confianza para la muestra trabajada del 90% ( $Z_{\alpha/2} = 1.30$ ).

La técnica muestral fue no aleatoria por casos consecutivos, empleando como marco muestral el listado de pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la unidad médica.

Para la recolección de la información se identificó el listado de pacientes con diabetes tipo 2 pertenecientes a la unidad de medicina familiar; se realizó la búsqueda de la información en el expediente electrónico. Los pacientes que no contaban con registro de laboratorios o que cambiaron a terapia triple fueron eliminados para este estudio. Se estudió la edad y el sexo.

El costo se dividió en costo fijo unitario, costo variable unitario y costo promedio.<sup>7,10</sup> El costo variable unitario se calculó con la técnica de microcosteo, identificando la cantidad de insumos consumidos en cada consulta, y se complementó con el número de consultas al año y el reporte de costos consolidados de la institución; la multiplicación de estos valores se constituyó como el costo variable promedio anual.

El costo fijo unitario de la consulta médica se determinó con la técnica de tiempos y movimientos; esta cantidad se ajustó por el promedio de consultas en el año y se obtuvo el costo fijo promedio anual.

El costo promedio anual se calculó con la suma del costo fijo promedio anual y el costo variable promedio anual.

Para medir la efectividad se utilizó como referencia la glucosa central, tomando como punto de corte 130 mg/dL o menos, criterio adoptado de las metas terapéuticas en el grupo 0 de los protocolos de atención integral de diabetes tipo 2, asumiendo que el total de los pacientes estudiados corresponden al

grupo 0 (pacientes con edad menor de 65 años, estado de enfermedad renal crónica por KDOQI 1 y 2).<sup>11</sup>

El plan de análisis incluyó promedios, intervalos de confianza para promedios, porcentajes e intervalos de confianza para porcentajes. El análisis de costo-efectividad se realizó midiendo la efectividad para \$4000.00 y el costo para un 80.0% de efectividad.

Se analizaron escenarios en los cuales se modificó el promedio de consultas anuales, utilizando como referencia el promedio reportado para metformina + sitagliptina (7.85) y metformina + dapagliflozina (7.26); el segundo escenario se estimó para 4 consultas anuales y el tercero para 12 consultas anuales.

La proyección del costo-efectividad para el 80.0% de efectividad se realizó asumiendo que el total de la población mayor de 20 años era 104,000, que la prevalencia de diabetes correspondió al 12.0% y que la prevalencia de diabéticos susceptibles de prescripción de tratamiento era del 68.0%. La proyección se realizó para el escenario promedio, el de 4 consultas anuales y el de 12 consultas anuales.

Esta investigación se apega a la guía internacional STROBE para estudios observacionales.

## Resultados

La edad y el sexo fueron similares en los dos grupos. En el grupo con metformina + dapagliflozina, el promedio de edad fue de 53.57 años (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 49.18-57.96) y en el grupo de metformina + sitagliptina fue de 55.20 años (IC 95%: 53.16-57.24), y en ambos grupos predominó el sexo femenino, el 57.8% (IC 95%: 33.4-82.3) en el primero y el 55.1% (IC 95%: 40.6-69.5) en el segundo.

El costo variable unitario más alto correspondió a metformina + sitagliptina, con \$253.68, y el costo fijo unitario de la consulta médica fue de \$226.94. En la

tabla 1 se presentan los demás costos unitarios para los insumos.

Cuando el costo promedio se calculó para el escenario promedio de uso de servicios (consultas al año), el costo anual del tratamiento con metformina + sitagliptina fue \$5746.82 y con metformina + dapagliflozina fue \$3598.52. En la tabla 2 se muestra el costo promedio cuando el uso anual de servicios (consultas médicas) fue de 4 y 12 consultas.

Utilizando como referencia para el control una glucosa de 130 mg/dL o menos, la efectividad de metformina + sitagliptina fue del 26.5% y la de metformina + dapagliflozina fue del 42.1%.

Cuando se utiliza como referencia el promedio de consultas anuales, la relación costo-efectividad identificó que, por cada \$4000 invertidos, para metformina + sitagliptina la efectividad fue del 18.44% y para metformina + dapagliflozina fue del 46.80%; información con la cual se puede asegurar que la mejor relación costo-efectividad corresponde a metformina + dapagliflozina. En la tabla 3 se muestra la relación costo-efectividad para los dos tratamientos con 4 y 12 consultas al año.

En la opción promedio de consultas anuales, si se pretende obtener una efectividad del 80.0%, el costo de metformina + sitagliptina fue \$17,348.88 y el de metformina + dapagliflozina fue \$6838.04. En la tabla 3 se muestra la relación costo-efectividad para 4 y 12 consultas al año.

Asumiendo que el total de la población mayor de 20 años de donde se obtuvo la muestra fue 104,000, que la prevalencia de diabetes fue del 12.0% y que la prevalencia de pacientes diabéticos susceptibles de tratamiento fue del 68.0%, el total de pacientes con diabetes susceptibles de recibir alguno de los dos tratamientos fue de 8486. En la tabla 4 se presenta la información.

En la proyección del costo-efectividad para las cuatro opciones (promedio de consultas al año, 4 consultas al año, 12 consultas al año o 4 consultas al año y receta resurtible para todo el año), y asumiendo el escenario del 80% de efectividad, la diferencia del costo-efectividad total anual estimada en pesos osciló entre \$43,048,793 y \$129,146,378. En la tabla 5 se presenta el costo de cada uno de los escenarios planteados.

### Discusión

El adecuado manejo de la diabetes tipo 2 no es un problema de salud nuevo. Las estrategias para la

**Tabla 2. Costo variable promedio, costo fijo promedio y costo promedio total en cuatro opciones de consultas anuales, por tipo de tratamiento para el control de la glucosa en pacientes con diabetes**

Tipo de medicamento	Promedio de consultas al año (MTF + STG: 7.85; MTF + DPG = 7.26)		4 consultas al año		12 consultas al año		4 consultas al año y receta resurtible	
	Costo variable (medicamento)*	Costo fijo (consulta)*	Costo variable (medicamento)*	Costo fijo (consulta)*	Costo variable (medicamento)*	Costo fijo (consulta)*	Costo variable (medicamento)*	Costo fijo (consulta)*
MTF + STG	620		316		948		948	
STG	79		40		120		120	
MTF	3,265		1,664		4,992		4,992	
MTF + STG	3,965	1,781	2,020	907	6,061	2,723	6,061	907
Costo promedio	5,746		2,928		8,784		6,969	
MTF + DPG	128		70		212		212	
MTF	1,822		1,004		3,012		3,012	
DPG	1,950		1,074		3,224		3,224	
Costo promedio	3,598	1,781	1,982	907	5,947	2,723	4,132	907

DPG: dapagliflozina; MTF: metformina; STG: sitagliptina.

\* Los costos se expresan en pesos mexicanos

**Tabla 3. Costo-efectividad de metformina + sitagliptina en comparación con metformina + dapagliflozina en cuatro opciones de consultas anuales, por tipo de tratamiento para el control de la glucosa en pacientes con diabetes**

Escenario				
	Consultas promedio al año			
	Metformina + sitagliptina		Metformina + dapagliflozina	
	Costo	Efectividad	Costo	Efectividad
	\$5,746.82	26.50%	\$3,598.52	42.10%
\$4,000		18.44%		46.80%
80%	\$17,348.88		\$6,838.04	
4 consultas al año				
	Metformina + sitagliptina		Metformina + dapagliflozina	
	Costo	Efectividad	Costo	Efectividad
	\$2,928.31	26.50%	\$1,982.65	42.10%
\$4,000		36.20%		84.94%
80%	\$8,840.19		\$3,767.51	
12 consultas al año				
	Metformina + sitagliptina		Metformina + dapagliflozina	
	Costo	Efectividad	Costo	Efectividad
	\$8,784.94	26.50%	\$5,947.96	42.10%
\$4,000		15.30%		28.31%
80%	\$20,915.65		\$11,302.54	
4 consultas al año y receta resurtible para todo el año				
	Metformina + sitagliptina		Metformina + dapagliflozina	
	Costo	Efectividad	Costo	Efectividad
	\$6,928.31	26.50%	\$4,132.44	42.10%
\$4,000		15.30%		40.75%
80%	\$20,915.65		7,852.62	

**Tabla 4. Población total, población con diabetes y población susceptible de tratamiento con metformina + sitagliptina o metformina + dapagliflozina para el control de la glucosa en pacientes con diabetes**

Total de población	Prevalencia de diabetes	Total de pacientes con diabetes	Prevalencia de pacientes susceptibles	Total de pacientes susceptibles de tratamiento
104,000	12%	12,480	68%	8,486

atención son diversas, y no siempre con los resultados esperados. Desde la perspectiva de la economía de la salud, el objetivo es alcanzar los mejores resultados clínicos al menor costo, y con ello lograr el uso racional de los recursos disponibles para la salud. Por ello, los modelos de atención que se implementan

requieren una evaluación permanente. En este contexto se ubica el artículo aquí presentado.<sup>12</sup>

Los costos unitarios de medicamentos y consulta utilizados para realizar el análisis de costo-efectividad pueden ser criticados si se comparan con los precios de mercado, pero es una realidad que las instituciones

**Tabla 5.** Proyección del costo-efectividad por tipo de tratamiento, metformina + sitagliptina frente a metformina + dapagliflozina, para un población determinada para el control de la glucosa en pacientes con diabetes

Efectividad 80%						
Metformina + sitagliptina			Metformina + dapagliflozina			Diferencia de costo*
Costo-efectividad*	Promedio anual de consultas	Costo total*	Costo-efectividad*	Promedio anual de consultas	Costo total*	
17,348.88	7.85	147,229,548	6,838.04	7.26	58,030,330	89,199,219
8,840.19	4	75,021,426	3,767.51	4	31,972,633	43,048,793
26,520.58	12	225,064,278	11,302.54	12	95,917,900	129,146,378
20,915.65	4	178,551,773 <sup>†</sup>	7,852.62	4	66,640,505 <sup>†</sup>	111,911,268 <sup>†</sup>

\*Los costos se expresan en pesos mexicanos.

<sup>†</sup>Cuatro consultas al año y receta resurtible para obtener el medicamento hasta completar el año.

de seguridad social, al realizar compras consolidadas y mantener una economía de escala, alcanza unos costos unitarios bajos. Aunado a ello, las instituciones de seguridad social no incluyen en el costo la ganancia que se imputa a los productos en el mercado privado; en este, el precio incluye el costo de producción y la ganancia para la empresa. Este escenario puede ser una limitante si se trata de exportar los resultados aquí presentados al ámbito privado; se podría pensar que los resultados solo tienen aplicación en instituciones de seguridad social con poblaciones cautivas.

El costo de metformina + dapagliflozina siempre es menor; esta es una condición determinada por el proceso de producción de la industria farmacéutica, condición que no se encuentra en control de la institución de salud, aunque el mercado se puede modificar en función de las condiciones que el consumidor (institución de salud) imponga a los productores (industria farmacéutica), escenario que depende del tomador de decisiones y del poder de mercado que tenga la empresa de salud. El tema no se puede analizar exclusivamente desde la perspectiva económica, pues la realidad es que las características clínicas del paciente propician mayor cantidad de unidades de metformina + sitagliptina y con ello se incrementa el costo.

El costo de la alternativa 4 consultas al año y programación del suministro de medicamentos sin necesidad de acudir a la consulta médica parece ser una opción atractiva; cuando se compara con las 12 consultas al año, la diferencia de costo es evidente. La programación del suministro de medicamentos es una estrategia que ya se ha probado en el sistema de salud en algún momento para casos específicos.<sup>13</sup>

El análisis de efectividad que aquí se presenta evalúa los resultados en el corto plazo; específicamente, evalúa el control glucémico, pero es verdad que no es el único parámetro que puede ser empleado para evaluar la efectividad de un tratamiento específico de la diabetes. Desde la perspectiva clínica, los resultados son pobres, como lo revelan el 26% y el 42% de efectividad en las dos alternativas estudiadas; esta diferencia se puede explicar por el mecanismo de acción glucosúrico de la dapagliflozina al captar la mayor cantidad de glucosa filtrada, efecto ausente en la sitagliptina. No obstante, lo encontrado no difiere mucho de las prevalencias de control glucémico reportadas en la literatura con otros hipoglucemiantes orales. Claro que esto no desacredita el análisis de costo-efectividad aquí mostrado, pero sí es una señal de alerta para el clínico y para el tomador de decisiones responsables para una población con diabetes. Se tendrá que investigar el origen del pobre control de los pacientes con diabetes.<sup>14</sup>

La relación de costo-efectividad siempre tiene mejores resultados para metformina + dapagliflozina, en este caso determinado por el costo promedio de los medicamentos y por la efectividad alcanzada. El panorama de costo-efectividad aquí presentado se puede modificar si se realizan acciones específicas para incrementar la prevalencia de control glucémico de cualquiera de las opciones; específicamente para metformina + sitagliptina, una efectividad cercana al 100% puede revertir la situación actual. No obstante, este parece ser un problema en el caso de la diabetes, pues la prevalencia de control ha sido baja históricamente a pesar de las múltiples estrategias que el sistema de salud ha probado.<sup>15,16</sup>

En las condiciones actuales, la diferencia de costos es una realidad y el ahorro obtenido con una u otra alternativa de manejo es evidente, como así revelan los resultados. Identificar la alternativa más costo-efectiva no significa que se cumpla con el precepto económico que pretende el uso más eficiente de los recursos asignados a la salud; el pobre control de la glucosa así lo demuestra.

## Conclusiones

La mejor relación costo-efectividad corresponde al tratamiento con metformina + dapagliflozina.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Organización Panamericana de la Salud. Panorama de la diabetes en la Región de las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2023. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57197>.
2. Basto Abreu A, López Olmedo N, Rojas Martínez R, Aguilar Salinas CA, Moreno Banda GL, Camalla M, et al Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65(Supl 1):S163-8.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10<sup>th</sup> edition; 2021. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>.
4. Castro Ríos A, Nevárez Sida A, Tiro Sánchez MT, Wachter Rodarte N. Triggering factors of primary care costs in the years following type 2 diabetes diagnosis in Mexico. *Arch Med Res.* 2014;45:400-8.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2022. *Diabetes Care.* 2022; 45(Suppl 1):S125-43.
6. Rojas-Velasco G, Solís P, Gaona R, Nunes A. Evaluación de Sitagliptina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática de costo-efectividad. 2020;45(2):8-20.
7. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Díaz de Santos; 2001.
8. Vanegas LL. La economía de la salud en México. *Revista de la CEPAL.* 2020;(132):196-208.
9. Asamblea Mundial de la Salud. Seguimiento de la declaración política de la tercera reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles. Organización Mundial de la Salud; 2022. Disponible en: [https://apps.who.int/ebwha/pdf\\_files/WHA75/A75\\_10Add8-sp.pdf](https://apps.who.int/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_10Add8-sp.pdf).
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social; 971 Claves Específicas. Instituto Mexicano del Seguro Social; 2019. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBM.pdf>.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Protocolos de Atención Integral. Diabetes mellitus tipo 2. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Instituto Mexicano del Seguro Social; 2022. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/investigacionSalud/historico/programas/03-pai-dm-prevencion-diagnostico-y-tratamiento.pdf>.
12. Atonal-Flores B, León-Vázquez ML, Barranco-Juárez A. Indicadores de diabetes mellitus posterior a liraglutida, sitagliptina/metformina, linagliptina y sitagliptina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61:489-95.
13. Pérez-Lozano DL, Camarillo-Nava VM, Juárez-Zepeda TE, Andrade-Pineda JE, Lucho-Gutiérrez ZM, Reyes-Pacheco JA et al. Costo-efectividad del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61:172-80.
14. D'Andrea E, Wexler DJ, Kim SC, Paik JM, Alt E, Patomo E. Comparing effectiveness and safety of SGLT2 inhibitors vs DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes and varying baseline HbA1c levels. *JAMA.* 2023;183:242.
15. Abad Paniagua EJ, Casado Escribano P, Fernández Rodríguez J M, Morales Escobar FJ, Betegón Nicolás L, Sánchez-Covisa J, et al. Análisis de coste-efectividad de dapagliflozina en comparación con los inhibidores de la DPP4 y otros antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en España. *Aten Primaria.* 2015;47:505-13.
16. Gay J, Prada D. Análisis de costos y beneficios clínicos de dapagliflozina vs iDPP-4: adaptación en México del estudio CVD-REAL Nordic. *Latin American Journal of Clinical Sciences and Medical Technology.* 2020;2:242-50.

# Hormonas sexuales y características ginecológicas y obstétricas de pacientes con esclerosis múltiple en remisión y en recaída

Dulce A. Espinoza-López,<sup>1</sup> María R. Huerta-Franco,<sup>2</sup> Fernando Zermeño-Pöhls,<sup>1</sup> Ángeles Fernández-Aguilar<sup>3</sup> y Juan M. Márquez-Romero<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato; <sup>3</sup>Laboratorio de Hormonas, Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; <sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada, Aguascalientes, Aguascalientes. México

## Resumen

**Antecedentes:** Diversos estudios muestran evidencia de la relación entre los niveles de hormonas sexuales y la esclerosis múltiple. **Objetivo:** Describir los niveles séricos de hormonas sexuales y las características gineco-obstétricas de mujeres con esclerosis múltiple en remisión y en recaída. **Material y métodos:** Estudio transversal. Se analizaron evaluaciones ginecológicas, obstétricas y clínicas, y mediciones de laboratorio. Las determinaciones séricas incluyeron  $17\beta$ -estradiol, progesterona, hormona luteinizante, hormona estimulante del foliculo, testosterona y dehidroepiandrosterona. **Resultados:** Se estudiaron 89 pacientes, con una edad media de  $35.33 \pm 9.5$  años y una edad media de menarca de  $12.7 \pm 1.7$  años. El 65.2% reportaron ciclos menstruales regulares y el 25.9% irregulares; 11 pacientes eran posmenopáusicas. Veintiséis pacientes experimentaron uno o más abortos, 37 fueron nuligrávidas, y en quienes reportaron embarazos la mediana fue de dos. Treinta y seis pacientes fueron evaluadas durante una recaída; de estas, 22 tenían ciclos menstruales regulares y el 59.1% de las recaídas ocurrieron durante la fase folicular. No hubo diferencias en los niveles séricos de hormonas sexuales cuando se compararon entre grupos con y sin recaída. **Conclusiones:** Existe una alta frecuencia de ciclos menstruales irregulares y abortos en esta muestra de mujeres con esclerosis múltiple. En las pacientes con ciclos menstruales regulares, las recaídas ocurrieron con mayor frecuencia durante la fase folicular.

**PALABRAS CLAVE:** Esclerosis múltiple. Hormonas sexuales. Ciclo menstrual. Historia reproductiva. Fase folicular.

## Sex hormones, obstetric and gynecologic characteristics of multiple sclerosis women with and without relapse

### Abstract

**Background:** Several studies show evidence of the relationship between sex hormone levels and multiple sclerosis. **Objective:** To describe serum sex hormone levels and gynecological and obstetric characteristics of women with multiple sclerosis in remission and relapse. **Material and methods:** This was a cross-sectional study. Gynecological, obstetric, clinical and laboratory measurements were analyzed. Serum determinations included  $17\beta$ -estradiol, progesterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and dehydroepiandrosterone. **Results:** Eighty-nine patients were studied, with a mean age of  $35.33 \pm 9.5$  years, and a mean age of  $12.7 \pm 1.7$  menarche. 65.2% reported regular menstrual cycles, 25.9% reported irregular menstrual cycles, and 11 postmenopausal patients. Twenty-six patients experienced one or more miscarriages, 37 patients were nulligravida, and in those who reported pregnancies, the median was two. Thirty-six patients were

#### \*Correspondencia:

Juan M. Márquez-Romero  
E-mail: scint1st@gmail.com

Fecha de recepción: 15-01-2025

Fecha de aceptación: 10-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000967

Gac Med Mex. 2025;161:289-295

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

evaluated during a relapse; 22 of these patients had regular menstrual cycles, and 59.1% of relapses occurred during the follicular phase. There was no difference in serum sex hormone levels when compared between relapsed and non-relapsed groups. **Conclusions:** There is a high frequency of irregular menstrual cycles and abortions in this sample of women with multiple sclerosis. In patients with regular menstrual cycles, relapses occurred most frequently during the follicular phase.

**KEYWORDS:** Multiple sclerosis. Sex hormones. Menstrual cycle. Reproductive history. Follicular phase.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) tiene una clara relación con el sexo. El riesgo de desarrollar EM es mayor en las mujeres que en los hombres, es excepcionalmente alto durante la pubertad y disminuye tras la menopausia.<sup>1</sup> La evidencia muestra que hasta el 80% de las personas afectadas por trastornos autoinmunes son mujeres en edad reproductiva,<sup>2</sup> que también sufren cambios en la gravedad de los síntomas y en el avance de la enfermedad durante el embarazo.<sup>3</sup> Igualmente se ha demostrado que el ciclo menstrual, la menopausia y la administración farmacológica de hormonas sexuales afectan a la EM.<sup>4</sup> A pesar de los hechos citados, los niveles séricos de hormonas sexuales en las pacientes con EM están escasamente reportados.<sup>5</sup> En este sentido, el presente estudio tuvo como objetivo describir las características ginecológicas y obstétricas, incluidos los niveles séricos de hormonas sexuales, en mujeres con EM, y comparar los niveles séricos de hormonas sexuales presentes en pacientes evaluadas durante una recaída con los de pacientes sin recaída.

## Material y métodos

### Diseño del estudio y selección de participantes

Estudio transversal que incluyó pacientes de la clínica ambulatoria de EM de un centro neurológico de atención terciaria. La muestra consistió en pacientes consecutivas atendidas en la clínica durante 12 meses.

Los criterios de inclusión fueron tener una edad mayor de 18 años, diagnóstico de EM que cumple con los criterios de McDonald de 2010,<sup>6</sup> tratamiento intravenoso (ya sea terapia modificadora de la enfermedad en pacientes estables o metilprednisolona en pacientes con recaída)<sup>4</sup> y formulario de consentimiento informado firmado.

Los criterios de exclusión fueron uso actual de anticonceptivos hormonales por cualquier método,

diagnóstico de trastornos endocrinos (incluyendo diabetes *mellitus*, hipo- o hipertiroidismo y síndrome de Cushing), administración durante los 3 meses anteriores de esteroides por cualquier vía, o síntomas neuropsiquiátricos graves evidenciados por puntuaciones  $\geq 4$  en la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

### Datos clínicos

Los datos registrados incluyeron variables demográficas y antropométricas, tipo de EM, EDSS basal y cambio en la EDSS para las pacientes evaluadas durante una recaída. La historia ginecológica y obstétrica incluyó la edad de la menarquia, las fechas de los dos últimos ciclos menstruales, el historial de infertilidad y, en presencia de esta, el número de embarazos, partos y pérdidas de embarazos o abortos espontáneos.

Se consideró un ciclo menstrual normal cuando la duración media informada de los ciclos anteriores era de 21 a 35 días. El número de días desde el primer día de la última menstruación hasta el día de la evaluación se utilizó para determinar las fases del ciclo menstrual: 1) folicular (primera mitad del ciclo) y 2) lútea (segunda mitad del ciclo).

### Datos de laboratorio

Tras la inserción de la cánula intravenosa, pero antes de la conexión de la línea, se extrajo una muestra de sangre venosa de 5 mL. La sangre se centrifugó a 2400 r.p.m durante 10 minutos y se almacenó el plasma a  $-70$  °C. Una vez finalizado el período de reclutamiento, se procesaron las muestras almacenadas para determinación de  $17\beta$ -estradiol (E2), progesterona (P4), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), testosterona (T) y dehidroepiandrosterona (DHEA). Las mediciones séricas de E2, P4, T y DHEA se realizaron empleando kits comerciales de radioinmunoensayo en fase sólida (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA). El coeficiente de variación intraensayo fue  $\leq 7\%$ . Se utilizó un sistema comercial de doble anticuerpo (Diagnostic

Systems Laboratory, Inc., Webster, TX, USA) para las determinaciones séricas de LH y FSH. Todas las mediciones se procesaron dos veces y el análisis utilizó la media.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para probar la normalidad. En consecuencia, los datos se expresan como media y desviación estándar o como mediana y rango. Las diferencias entre grupos se calcularon mediante la prueba t de muestras independientes, ANOVA unidireccional o prueba U de Mann-Whitney. Se estableció la significación en 0.05. Todos los análisis estadísticos se realizaron en STATISTICA (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

### **Resultados**

Un total de 93 pacientes requirieron tratamiento intravenoso en la clínica ambulatoria durante el período de reclutamiento de 12 meses. Tres pacientes informaron el uso de anticonceptivos orales y una dijo haber recibido metilprednisolona intravenosa en los 3 meses anteriores. En este sentido, el presente informe incluye datos de 89 pacientes. La media de edad fue de  $35.3 \pm 9.5$  años y la media del índice de masa corporal fue de  $24.0 \pm 3.7$ . La EM remitente-recurrente estuvo presente en 82 (92.1%) pacientes, la EM secundaria progresiva en 6 (6.7%), y 1 (1.1%) paciente fue diagnosticada de EM primaria progresiva. Al diagnóstico, la media de edad fue de  $28.7 \pm 8.3$  años. En el momento de la inclusión, la mediana de tiempo desde el diagnóstico de EM fue de 5 años (rango: 0-29) y la mediana de la EDSS fue de 2.5 (rango: 0-7.5). Todas las pacientes estaban en tratamiento con terapia modificadora de la enfermedad; 36 (40.4%) fueron incluidas en el estudio durante una recaída. Entre aquellas que experimentaron una recaída, el aumento mediano en la EDSS fue de 1.0 (rango: 0-5.0).

La media de la edad de la menarquia fue de  $12.7 \pm 1.7$  años. Del total de las pacientes, 58 (65.2%) tenían ciclos menstruales normales (duración media:  $30.4 \pm 3.0$  días), 20 (22.5%) los tenían irregulares (duración media:  $53.9 \pm 55.4$  días) y 11 (12.4%) eran posmenopáusicas. Con respecto a la historia obstétrica, 13 (14.6%) pacientes eran núbiles, 53 (59.6%) reportaron al menos un embarazo, el número medio de embarazos fue de dos, 52 pacientes informaron de al menos un parto (17 pacientes, uno; 19 pacientes,

dos; 12 pacientes, tres, 1 paciente, cuatro; 3 pacientes, cinco), 26 (29.2%) informaron al menos una pérdida de embarazo (19 pacientes, una; 3 pacientes, dos; 3 pacientes, tres; 1 paciente, cuatro). Una paciente informó de antecedentes de infertilidad, pero finalmente quedó embarazada sin tratamiento de ningún tipo.

En la tabla 1 se comparan las variables registradas entre grupos según la duración del ciclo menstrual.

Los valores medianos (rango) para los niveles séricos de hormonas sexuales medidos fueron  $66.8 \mu\text{g/dl}$  (263.8) para DHEA,  $23.9 \text{ pg/ml}$  (402.0) para E2,  $0.3 \text{ ng/ml}$  (0.7) para T,  $1.1 \text{ ng/ml}$  (15.1) para P4,  $5.4 \text{ mUI/ml}$  (73.3) para LH y  $6.0 \text{ mUI/ml}$  (168.7) para FSH.

En la tabla 2 se comparan los niveles séricos de las hormonas sexuales medidas durante una recaída con los de las pacientes sin recaída. No hubo diferencias en los niveles séricos hormonales cuando se hizo una comparativa de todas las participantes, mujeres no menopáusicas o mujeres con ciclo menstrual normal. Los niveles séricos de DHEA fueron mucho más altos en las pacientes con un ciclo menstrual irregular cuyos niveles hormonales se midieron sin estar en recaída.

Un total de 24 de las 58 pacientes con un ciclo menstrual normal fueron evaluadas durante una recaída. La mediana de días desde el inicio del ciclo menstrual hasta la recaída fue de 8.5 (31), sobreviniendo 15 (62.5%) recaídas durante la fase folicular. La figura 1 muestra la distribución de las recaídas durante el ciclo menstrual.

### **Discusión**

Como ocurre con la mayoría de los trastornos autoinmunes, la EM afecta de forma desproporcionada a las mujeres en edad fértil. La fisiopatología tras este hecho es objeto de una investigación especializada en la actualidad;<sup>7</sup> la relación de la EM con la fertilidad y las condiciones ginecológicas y obstétricas está menos descrita en la literatura.

En este estudio de 89 mujeres con EM encontramos ciclos menstruales irregulares en el 25.6% de las 87 mujeres no menopáusicas, lo cual coincide con las cifras descritas anteriormente. Por ejemplo, en un estudio de 181 mujeres con EM, los autores hallaron un 21% con ciclos menstruales irregulares, es decir, un índice superior a la prevalencia en la población general (14.3%).<sup>8</sup> Aunque se citan varios factores de riesgo que podrían explicar este mayor número de ciclos menstruales irregulares, el estrés percibido

**Tabla 1. Comparación de las pacientes según la duración de su ciclo menstrual**

	Ciclo menstrual normal (n = 58)	Ciclo menstrual irregular (n = 20)	Menopausia (n = 11)	p
Edad, años	35.5 ± 6.8	35.8 ± 9.6	51.5 ± 8.1	< 0.01*
Edad al diagnóstico de EM, años	27.2 ± 6.5	27.9 ± 9.1	27.8 ± 8.7	0.87*
Duración de la EM, años	5.4 ± 4.6	7.9 ± 6.3	23.7 ± 8.6	< 0.01*
EM remitente-recurrente, n (%)	56 (96.6)	16 (80.0)	10 (90.9)	0.14 <sup>†</sup>
EM secundaria progresiva, n (%)	2 (3.4)	3 (15.0)	1 (5.0)	
EM primaria progresiva, n (%)	0	1 (100)	0	
EDSS, mediana (rango)	2.0 (7.5)	2.8 (7.0)	3.3 (5.5)	0.27 <sup>‡</sup>
Recaída, n (%)	24 (41.4)	7 (35.4)	5 (45.5)	0.83 <sup>‡</sup>
Edad en la menarquía, años	12.8 ± 1.7	13.0 ± 1.9	12.3 ± 1.3	0.62*
Índice de masa corporal	23.7 ± 3.8	23.6 ± 3.2	26.5 ± 3.7	0.09*
Duración del ciclo menstrual, días	30.4 ± 3.0	53.9 ± 55.4	-	< 0.01 <sup>§</sup>
Embarazos, mediana (rango)	0 (9)	2 (4)	3 (7)	0.02 <sup>‡</sup>
Partos, mediana (rango)	0 (5)	1.5 (3)	2 (5)	0.02 <sup>‡</sup>
Abortos, mediana (rango)	0 (4)	0 (1)	0 (3)	0.47 <sup>‡</sup>

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple.

Todos los valores se expresan como media ± desviación estándar, a menos que se especifique lo contrario.

\*Prueba ANOVA de una vía.

<sup>†</sup>Prueba exacta de Fisher.<sup>‡</sup>Prueba U de Mann-Whitney.<sup>§</sup>Prueba t para muestras independientes.**Tabla 2. Valores séricos de hormonas sexuales en las pacientes según el estado de recaída**

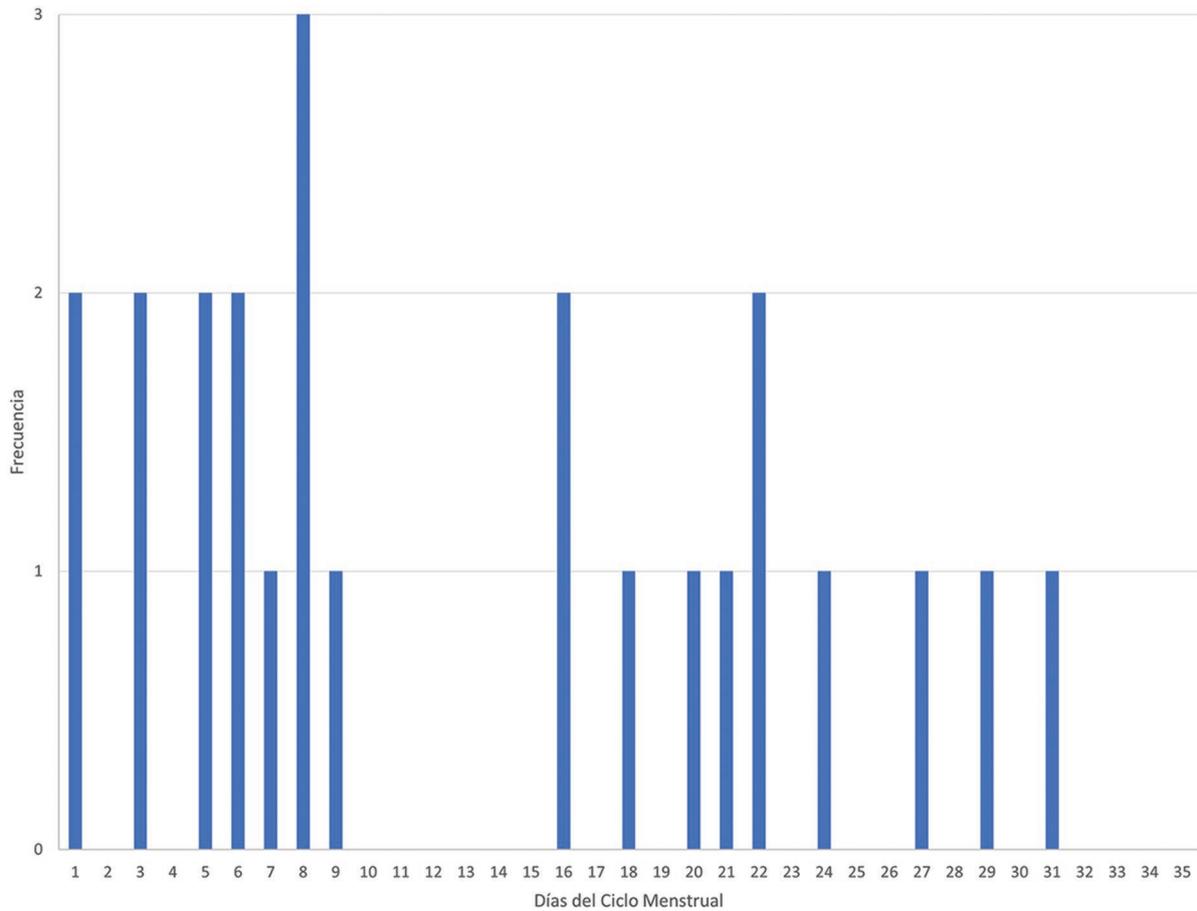
Todos	Con recaída	Sin recaída	p*	Normal	Sin recaída	p*
				Con recaída		
DHEA (µg/dl)	64.4 (231.4)	77.7 (255.2)	0.08	71.9 (231.4)	66.6 (254.2)	0.36
E2 (pg/ml)	28.8 (230.0)	19.4 (402.0)	0.29	37.7 (230.0)	28.2 (402.0)	0.20
T (ng/dl)	30 (60)	0.3 (0.7)	0.21	0.3 (0.6)	30 (0.70)	0.46
P4 (ng/ml)	0.9 (15.1)	1.2 (13.6)	0.58	1.0 (15.1)	1.2 (10.2)	0.73
LH (mUI/ml)	6.2 (40.9)	4.7 (72.9)	1.00	4.8 (34.4)	4.5 (18.6)	0.53
FSH (mUI/ml)	6.3 (126.4)	5.5 (167.6)	0.98	5.8 (17.2)	5.2 (84.4)	0.44
<b>No menopáusicas</b>				<b>Irregular</b>		
DHEA (µg/dl)	66.3 (231.4)	87.1 (255.2)	0.06	52.9 (88.3)	111.5 (253.4)	0.04
E2 (pg/ml)	36.6 (230.0)	25.6 (402.2)	0.27	18.8 (119.0)	23.0 (134.0)	0.84
T (ng/dl)	30 (60)	70 (70)	0.20	30 (40)	40 (70)	0.22
P4 (ng/ml)	1.0 (15.1)	1.2 (13.6)	0.55	1.0 (4.5)	1.2 (13.6)	0.66
LH (mUI/ml)	5.4 (34.4)	4.5 (72.9)	0.91	7.1 (17.8)	4.8 (10.3)	0.55
FSH (mUI/ml)	6.0 (17.7)	5.3 (167.6)	0.89	6.0 (13.2)	5.4 (167.6)	0.41

Todos los valores expresan mediana (rango). Todos los resultados la prueba U de Mann-Whitney.

DHEA: dehidroepiandrosterona; E2: 17β-estradiol; FSH: hormona estimulante del folículo; LH: hormona luteinizante; P4: progesterona; T: testosterona.

Todos los valores se expresan como mediana (rango).

\*Prueba U de Mann-Whitney.



**Figura 1.** Frecuencia de recaídas en las pacientes con ciclos menstruales regulares.

(odds ratio [OR]: 1.46; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.11-1.92) y el estado de ánimo depresivo (OR: 2.07; IC 95%: 1.18-3.63) parecen ser los más importantes. Estos dos factores de riesgo también son altamente prevalentes en pacientes con EM. En un estudio de 110 mujeres con EM, el 46.3% reportaron niveles altos a muy altos de estrés medidos por la Escala de Estrés Percibido, el 60.9% tenían puntuaciones altas en el Perfil de Estados de Ánimo y el 37.8% informaron estrés alto y bajo estado de ánimo.<sup>9</sup> El hecho de que la mayor prevalencia de los ciclo menstruales irregulares se deba directamente al diagnóstico de EM no termina de estar claro. Aun así, en un estudio de 181 pacientes, las mujeres con ciclos menstruales irregulares pasaron del 21% al 40.3% tras el diagnóstico de EM.<sup>8</sup>

Con respecto a las pérdidas de embarazos o abortos espontáneos, este estudio halló una alta prevalencia (29.2%), que difiere de lo que se ha informado. En una cohorte danesa, los investigadores

encontraron una incidencia del 14.5% de pérdida de embarazo en mujeres con EM.<sup>10</sup> En otro estudio de mujeres con EM de la República Checa, los abortos espontáneos sobrevinieron en el 16.5% de los casos.<sup>11</sup> Las posibles explicaciones para tal discrepancia incluyen el sesgo de selección por un centro terciario y una alta carga de discapacidad en las pacientes incluidas en el presente estudio. Los datos de un estudio de encuesta de más de 30,000 mujeres revelan que aquellas con discapacidades eran menos propensas a tener nacimientos vivos (75.3-80.8% frente al 85.0% de las mujeres sin discapacidades).<sup>12</sup>

Curiosamente, este estudio no halló diferencias en los niveles séricos de las distintas hormonas sexuales medidas, excepto al comparar los niveles séricos de DHEA de pacientes con EM irregular durante una recaída con los de mujeres sin recaídas. Durante una recaída, los niveles séricos de DHEA fueron normales, mientras que en aquellas mujeres que no sufrieron recaída fueron anormalmente altos. En este

sentido, se sabe que la DHEA ejerce efectos antiinflamatorios en la microglía a través de la activación del factor de crecimiento neural.<sup>13</sup> Los niveles de DHEA son más bajos en los tejidos del sistema nervioso central de mujeres con EM y en animales hembras con encefalomiélitis alérgica experimental.<sup>14</sup>

El hallazgo más convincente de este estudio es la mayor frecuencia de recaídas en la fase folicular del ciclo menstrual, sobre todo durante los primeros días del ciclo; el conjunto de recaídas de la fase folicular del ciclo menstrual no se había informado previamente. El conjunto de recaídas en pacientes con ciclos menstruales normales podría deberse a fluctuaciones normales en los niveles séricos de hormonas sexuales, especialmente el aumento bifásico de E2 durante un ciclo menstrual normal. Los dos patrones de conjunto de recaídas observados parecen corresponder con los días de niveles bajos de E2 en la fase folicular temprana y con niveles bajos de E2 y P4 tras la ovulación. En un estudio de 56 pacientes con EM y ciclo menstrual regular, el 58% de las recaídas sobrevinieron en la fase folicular o durante la primera mitad de la fase lútea. Estos resultados son similares a los hallazgos de nuestro estudio; no obstante, el 40% de las pacientes incluidas estaban en tratamiento con anticonceptivos orales combinados, lo cual actúa como un posible factor de confusión.<sup>15</sup>

Aunque nuestros hallazgos tienen algunas implicaciones relevantes a efectos de caracterización de las diferencias sexuales en la EM, también presentan algunas limitaciones. En primer lugar, la consideración de ciclo menstrual normal dependió completamente del recuerdo de las pacientes con respecto a sus fechas relevantes, lo cual está sujeto a sesgo de recuerdo. En segundo lugar, la muestra pequeña produjo subgrupos aún más pequeños; por ejemplo, solo 24 pacientes tenían tanto ciclo menstrual normal como recaídas en el momento de la inclusión. En tercer lugar, los niveles séricos se midieron solo una vez en cada paciente, cuando lo ideal es que las mediciones se realicen varias veces por ciclo menstrual o durante más de un ciclo. No obstante estas salvedades, el presente estudio avala la existencia de diferencias en las características obstétricas y ginecológicas de las mujeres con EM. También proporciona datos nuevos sobre el conjunto de recaídas en la fase folicular en mujeres que no están bajo tratamiento anticonceptivo hormonal con ciclos menstruales normales. Aunque los niveles séricos medidos de hormonas sexuales fueron equivalentes en todos los

subgrupos estudiados, estos hallazgos justifican una mayor investigación.

## Conclusiones

En este estudio de los niveles séricos de hormonas sexuales y las características ginecológicas y obstétricas de pacientes con EM, el ciclo menstrual irregular y la pérdida de embarazo fueron frecuentes entre las participantes. Por el contrario, los niveles séricos obtenidos fueron similares en las pacientes que experimentan recaídas y en aquellas con EM estable. Además, en las pacientes con ciclos menstruales normales, las recaídas sobrevinieron con mayor frecuencia durante la fase folicular del ciclo.

## Agradecimientos

Los autores agraden a la Enf. E. Rodríguez-Arreguín, RN, por su ayuda con la toma de muestras para el estudio.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de las pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún

tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18:45-54.
2. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune disease in women: endocrine transition and risk across the lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:265.
3. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Parronchi P, Romagnani S. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy*. 2016;14:11.
4. Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med*. 1992;85:612-3.
5. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: the example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2017;95:633-43.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
7. Alvarez-Sanchez N, Dunn SE. Immune cell contributors to the female sex bias in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2023;62:333-73.
8. Mirrosayyeb O, Badihian S, Manouchehri N, Basiri AK, Barzegar M, Esmail N, et al. The interplay of multiple sclerosis and menstrual cycle: which one affects the other one? *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 21:46-50.
9. Khedr MA, El Sayed HG, El Wakil A. Perceived stress in multiple sclerosis patients: relationship with mood states and pain experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103650.
10. Mikkelsen AP, Egerup P, Kolte AM, Westergaard D, Nielsen HS, Lidegaard O. Pregnancy loss and risk of multiple sclerosis and autoimmune neurological disorder: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2022;17:e0266203.
11. Hradilek P, Meluzinova E, Zapletalova O, Hanulikova P, Horakova D, Woznicova I, et al. Is pregnancy in MS patients safe and what is its impact on MS course? Real world evidence of 1533 pregnancies in Czech Republic. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103391.
12. Horner-Johnson W, Kulkarni-Rajasekhara S, Darney BG, Dissanayake M, Caughey AB. Live birth, miscarriage, and abortion among U.S. women with and without disabilities. *Disabil Health J*. 2017;10:382-6.
13. Lazaridis I, Charalampopoulos I, Alexaki VI, Avlonitis N, Pediaditakis I, Efsthathopoulos P, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis. *PLoS Biol*. 2011;9:e1001051.
14. Boghoozian R, McKenzie BA, Saito LB, Mehta N, Branton WG, Lu J, et al. Suppressed oligodendrocyte steroidogenesis in multiple sclerosis: implications for regulation of neuroinflammation. *Glia*. 2017;65:1590-606.
15. Zorzdrager A, De Keyser J. The premenstrual period and exacerbations in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2002;48:204-6.

# Adaptación y validación de la escala mexicana de evaluación de la calidad de vida en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento (QoL-AGHDA)

Jesús Cajigas-Silva,<sup>1</sup> Jeanette Thorpe,<sup>2</sup> Isobel Spray,<sup>2</sup> Mariusz T. Grzeda<sup>2</sup> y Lesly A. Portocarrero-Ortiz<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neuroendocrinología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Galen Research Ltd, Manchester, Reino Unido

## Resumen

**Antecedentes:** La deficiencia de hormona de crecimiento (GHD), causada por disminución en la secreción por la hipófisis, tiene repercusiones clínicas que impactan en la composición corporal, parámetros metabólicos y puede tener impacto negativo en la calidad de vida. El QoL-AGHDA es un instrumento utilizado para evaluar la calidad de vida de adultos con GHD. **Objetivos:** Validar el QoL-AGHDA para uso en México. **Material y métodos:** Primera fase: Traducción del QoL-AGHDA al español hablado en México. La validez de contenido y cara fue evaluada con 10 entrevistas de despeje cognitivo (CDIs). Segunda fase: La versión mexicana del QoL-AGHDA fue aplicada a 40 pacientes en dos ocasiones. Las propiedades distributivas fueron evaluadas mediante estadística descriptiva. Se calculó  $\alpha$  de Cronbach para la consistencia interna y correlación de Spearman para evaluar la confiabilidad. **Resultados:** El QoL-AGHDA para mexicanos mostró alta consistencia interna, coeficiente  $\alpha$  de Cronbach de 0.91 y 0.92. La confiabilidad fue excelente, con una correlación de Spearman de 0.95. **Conclusiones:** La adaptación mexicana del QoL-AGHDA demostró buenas propiedades psicométricas, apoyando su uso en futuros estudios para evaluar la calidad de vida en adultos con GHD en México.

**PALABRAS CLAVE:** Adaptación. Validación. Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos. Calidad de vida. QoL-AGHDA.

## Adaptation and validation of the Mexican Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA)

### Abstract

**Background:** Growth hormone deficiency (GHD), caused by decreased secretion of growth hormone by the pituitary, has clinical repercussions that impact body composition, metabolic parameters, and can have a negative impact on quality of life. The Quality of Life in Adults with Growth Hormone Deficiency (QoL-AGHDA) is a patient-reported outcome measure used to assess the quality of life of adults with GHD. **Objectives:** The objective of this study was to validate the QoL-AGHDA for use in Mexico. **Materials and methods:** First phase: Translation of the QoL-AGHDA into Spanish as spoken in Mexico. Face and content validity were assessed through 10 Cognitive debriefing interviews. Second phase: The Mexican version of the QoL-AGHDA was administered to 40 patients on two occasions for subsequent analysis. The distributional properties of the measure were explored through descriptive statistics. Cronbach's  $\alpha$  was calculated for internal consistency, and Spearman's correlation coefficient was used to assess reliability. **Results:** The QoL-AGHDA for Mexicans showed high internal consistency, with Cronbach's  $\alpha$  coefficients of 0.91 and 0.92. Test-retest reliability was excellent, with a Spearman's correlation coefficient of 0.95.

#### \*Correspondencia:

Lesly A. Portocarrero-Ortiz  
E-mail: portocarrero.lesly@gmail.com  
0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 25-11-2024

Fecha de aceptación: 12-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000982

Gac Med Mex. 2025;161:296-303

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

**Conclusion:** *The Mexican adaptation of the QoL-AGHDA demonstrated good psychometric properties, supporting its use in future studies to assess quality of life in adults with GHD in Mexico.*

**KEYWORDS:** *Adaptation. Validation. Adult growth hormone deficiency. Quality of life. QoL-adult growth hormone deficiency.*

## Introducción

La deficiencia de la hormona de crecimiento en el adulto (DHCA) es un trastorno clínico resultante de la disminución de la secreción de hormona de crecimiento por la glándula pituitaria anterior relacionada con la edad y el sexo. La incidencia anual es de aproximadamente 1,4-1,9 casos/100,000 habitantes, con una prevalencia estimada de 2-3 casos/10,000.<sup>1,2</sup> La DHCA puede ocurrir de forma aislada o asociarse con otras patologías, a menudo como resultado de enfermedades que comprometen el hipotálamo y la glándula pituitaria.<sup>1,2</sup> Los adenomas hipofisarios y los craneofaringiomas son las causas más comunes de la DHCA en adultos, representando el 57% de los casos. Otras causas menos comunes incluyen antecedentes de radiación pituitaria, traumatismo craneoencefálico, enfermedades vasculares, infiltrativas, infecciosas y autoinmunes.<sup>1,3-5</sup>

## Presentación clínica

La presentación clínica de la DHCA incluye una variedad de síntomas y signos físicos que afectan la composición corporal, el remodelado óseo, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, además de tener un impacto significativo en la función física y psicosocial conducente a un deterioro en la calidad de vida.<sup>6-8</sup> La DHCA se caracteriza por un aumento de la grasa total y visceral, una reducción de la masa magra, que puede evaluarse mediante métodos como la absorciometría de rayos X de doble energía o la impedancia bioeléctrica.<sup>4,9</sup> Estos cambios vienen acompañados de una disminución de la densidad mineral ósea, lo que aumenta el riesgo de fracturas. Las alteraciones metabólicas incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus, cambios en el metabolismo lipídico caracterizados por un aumento del colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad con una disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Estos factores, sumado a una resistencia vascular periférica, contribuyen a un perfil de riesgo cardiovascular adverso y a una mayor mortalidad.<sup>10-13</sup>

## Diagnóstico

Ante la sospecha clínica, debe confirmarse para poder administrarse un tratamiento oportuno. Para ello, se requieren pruebas de estimulación en las que se observa una respuesta disminuida en la secreción de hormona de crecimiento.<sup>1,2,14</sup> Las concentraciones basales de hormona de crecimiento no son útiles para el diagnóstico debido a su secreción pulsátil. Las pruebas de estimulación incluyen la prueba de estimulación con hipoglucemia inducida por insulina, la estimulación con macimorelina oral y la prueba de estimulación con glucagón.<sup>14,15</sup> En pacientes con hipopituitarismo conocido por patología hipotalámico-pituitaria con niveles bajos de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) e implicación de tres líneas pituitarias, el diagnóstico se realiza sin necesidad de pruebas confirmatorias.<sup>2,16</sup>

## Tratamiento

El tratamiento de la DHCA implica terapia de reemplazo con hormona de crecimiento recombinante con el objetivo de normalizar los niveles de IGF-1 y mejorar la composición corporal, la densidad mineral ósea y disminuir el riesgo cardiovascular al mejorar los parámetros metabólicos. Además de lo anterior, es de suma importancia considerar el deterioro de la calidad de vida para mejorar la calidad de vida de los pacientes.<sup>17-19</sup>

## Evaluación de la calidad de vida

Para este estudio se optó por la evaluación de la CdV-DHCA.<sup>20</sup> La CdV-DHCA es una herramienta diseñada para evaluar la CdV de adultos con DHC. El desarrollo de la CdV-DHCA empleó el modelo basado en las necesidades en el que la CdV se define como el grado en que los individuos pueden satisfacer sus necesidades.<sup>21</sup> Esta herramienta fue desarrollada, inicialmente, en el Reino Unido y sus ítems se derivaron de entrevistas cualitativas con adultos con DHC.<sup>22</sup> Posteriormente, se ha traducido y adaptado para su uso en otros idiomas y ha demostrado ser fiable y válido para medir los efectos en la calidad de vida de los pacientes. El instrumento consta de 25 ítems que requieren respuestas sí/no; la puntuación se calcula

sumando el número de respuestas “sí”, donde las puntuaciones altas indican una mala calidad de vida.<sup>22,23</sup> Enfatizando lo anterior, es necesario contar con instrumentos de medición en el ámbito de la salud que puedan utilizarse en la práctica clínica. Para garantizar la calidad de su medición, es fundamental que los instrumentos se sometan a un proceso de validación.<sup>22,24-26</sup> Este proceso consiste en adaptar culturalmente un instrumento al entorno donde se va a utilizar y comprobar sus características psicométricas como fiabilidad, validez, sensibilidad y viabilidad.<sup>27,28</sup>

### Objetivo general

Validar la versión mexicana del CdV-DHCA en la población mexicana de pacientes con DHC.

### Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo en dos fases. Nuestra investigación se llevó a cabo de conformidad con las directrices PRISMA-COSMIN para revisiones sistemáticas de instrumentos de medición de resultados. Nos centramos en la validación de un cuestionario de calidad de vida, asegurando que nuestra metodología e informe se alineen con las últimas recomendaciones.<sup>29</sup>

#### Primera fase

El proceso de adaptación del cuestionario CdV-DHCA al español mexicano se llevó a cabo mediante una serie de pasos para garantizar la equivalencia conceptual y la comprensibilidad.

- Panel bilingüe: se convocó a un grupo de cinco participantes bilingües cuya primera lengua era el español mexicano y que dominaban el inglés. Este panel bilingüe revisó cada ítem del cuestionario CdV-DHCA en su versión original en inglés y sugirió traducciones conceptualmente equivalentes al español mexicano.
- Panel lego: se reclutó un panel de 6 hablantes de español mexicano con un nivel educativo bajo a medio representativo de la población típica de pacientes. Este panel evaluó las traducciones sugeridas por el panel bilingüe en términos de comprensibilidad y aceptabilidad, y comentó sobre la redacción y la elección de palabras, asegurando que las traducciones fueran “naturales”, simples y mantuvieran el significado conceptual original.

- Entrevistas de comprensión cognitiva (ECC): se realizaron 10 ECC con pacientes con DHC. Los pacientes completaron el cuestionario en presencia de un entrevistador que anotó cualquier dificultad o duda sobre los ítems. Tras completar el cuestionario, estas dificultades se discutieron con los entrevistados. También se pidió a los pacientes que comentaran sobre la relevancia, aplicabilidad y comprensibilidad de los ítems del cuestionario, y si sentían que faltaban aspectos importantes.
- Análisis y validación: se analizaron las observaciones y los comentarios recogidos durante las ECC para identificar cualquier problema persistente con la traducción o la comprensión de los ítems. Se realizaron ajustes finales al cuestionario para garantizar que fuera culturalmente sensible, lingüísticamente apropiado y válido para su uso en la población mexicana, confirmando así la versión en español del CdV-DHCA para la población mexicana.

#### Segunda fase

En esta fase, se llevó a cabo la validación de la nueva versión en español mexicano del CdV-DHCA obtenida en la fase 1. Los pasos realizados se detallan a continuación.

- Selección de la muestra y aplicación de cuestionarios: La versión en español mexicano del CdV-DHCA se administró a 40 pacientes con DHC en dos ocasiones, con intervalos de 14-17 días. Los participantes también completaron el cuestionario SF-36 en el momento 1 como instrumento comparativo.
- Recogida de datos: los datos obtenidos de los cuestionarios (CdV-DHCA aplicado en los momentos 1 y 2, y cuestionario SF-36) fueron recopilados e introducidos en una base de datos de Excel. Análisis de datos: se realizó un análisis de datos y una evaluación psicométrica para validar la nueva versión del cuestionario.

#### Procesamiento y análisis

La evaluación psicométrica incluyó la evaluación de estadísticas descriptivas, consistencia interna, fiabilidad test-retest, validez convergente y validez de grupos conocidos.

## Aspectos éticos

Este estudio fue evaluado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, que autorizó el presente estudio. Este estudio fue evaluado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, que autorizó el presente estudio. El Comité de Revisión Institucional aprobó el protocolo con el número de referencia 42/24.

## Resultados

### Primera fase

Tanto el panel bilingüe como el panel lego fueron dirigidos en México por el mismo moderador. Este grupo estuvo formado por cinco participantes bilingües, todos ellos profesionales en Literatura Inglesa. Su primera lengua era el español mexicano y dominaban el inglés. El rango de edad de los miembros del panel oscilaba entre los 27 y los 41 años, con una distribución de género predominantemente femenina de cuatro mujeres y un hombre. Ninguno de los miembros del panel tenía conocimientos previos en el campo de la medicina y eran individuos sanos sin ninguna enfermedad. Los miembros del panel discutieron las instrucciones y cada ítem por turno y sugirieron traducciones. Se les informó que el cuestionario traducido se presentaría a los miembros del panel lego y que se podrían conservar traducciones alternativas si no se llegaba a un acuerdo sobre la más adecuada. El panel discutió si utilizar una traducción directa o una expresión más coloquial que transmitiera el mismo significado que la frase en inglés. En líneas generales, los miembros del panel pudieron traducir todos los ítems del cuestionario, con varias traducciones alternativas producidas para algunos de los ítems. Estas alternativas se pasaron al panel lego para que tomaran una decisión.

El panel lego estuvo formado por seis personas, cuatro mujeres y dos hombres, con edades comprendidas entre los 46 y los 67 años considerados representativos de la población objetivo. En general, los miembros del panel lego consideraron que tanto las instrucciones como los ítems eran claros y fáciles de entender. De las opciones remitidas por el panel bilingüe, los miembros del panel lego eligieron la opción más adecuada en cuanto al nivel de coloquialismo y

**Tabla 1.** Información demográfica y de la enfermedad de la muestra (n = 40)

Característica demográfica	Valor
Edad (años)	
Media (DE)	53.78 (15.74)
Mínimo Máximo	19.05-77.43
Género (n %)	
Masculino	26 (65.0%)
Femenino	14 (35.0%)
Estado civil (n %)	
Casado/viviendo en pareja	15 (37.5%)
Divorciado/viudo	5 (12.5%)
Soltero	20 (50.0%)
Situación laboral (n %)	
Empleado	24 (60.0%)
Desempleado	10 (25.0%)
Jubilado/ama de casa	6 (15.0%)
Percepción general de salud por el paciente (n %)	
Muy buena	0 (0.0%)
Buena	34 (85.0%)
Regular	6 (15.0%)
Mala	0 (0.0%)
Percepción de la gravedad de la enfermedad (n %)	
Leve	30 (75.0%)
Moderada	10 (25.0%)
Bastante grave	0 (0.0%)
Muy grave	0 (0.0%)

DE: desviación estándar.

si se transmitía el concepto deseado. Sugirieron cambios en cinco traducciones para que sonaran más naturales en español mexicano.

Se llevaron a cabo diez ECC semiestructuradas con pacientes con DHC para probar la validez aparente y de contenido de la nueva versión lingüística. Su edad oscilaba entre los 41 y los 65 años, la mitad de la muestra era femenina, tres estaban empleados, tres desempleados, cuatro eran amas de casa y el 50% estaban casados. Todos los pacientes comprendieron claramente el propósito de la entrevista y las instrucciones del cuestionario. El tiempo medio para completar el cuestionario fue de 5 minutos. En general, los encuestados encontraron el cuestionario sencillo, fácil de entender e idiomático. Se consideró que el contenido del cuestionario era aplicable y relevante para las personas con DHC. Los encuestados confirmaron que el cuestionario cubría muchas necesidades importantes. Ningún ítem se consideró inapropiado o inaceptable. No se realizaron cambios en el cuestionario como resultado de estas ECC.

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes

Comorbilidad	Pacientes totales, n (%)	Distribución de género, n	Grupo de edad (años), n (%)
Adenoma hipofisario (antecedente quirúrgico)	32 (80%)	19 (H, 47.5%), 13 (M, 32.5%)	18-30 (2 H, 1 M) [66.7% H, 33.3% M] 31-40 (3 H, 2 M) [60% H, 40% M] 41-50 (5 H, 3 M) [62.5% H, 37.5% M] 51-60 (7 H, 4 M) [63.6% H, 36.4% M] 61-70 (2 H, 1 M) [66.7% H, 33.3% M] 71-80 (1 H) [100% H, 0% M]
Craneofaringioma (antecedente quirúrgico)	8 (20%)	3 (H, 37.5%), 5 (M, 62.5%)	18-40 (3 H, 5 M) [37.5% H, 62.5% M]
Hipotiroidismo secundario	36 (90%)	20 (H, 55.6%), 16 (M, 44.4%)	41-50 (10 H, 6 M) [62.5% H, 37.5% M] 51-60 (10 H, 10 M) [50% H, 50% M] 61-70 (0 H, 0 M) [0% H, 0% M]
Déficit de arginina vasopresina (ADH)	9 (22.5%)	4 (H, 44.4%), 5 (M, 55.6%)	41-50 (3 H, 2 M) [60% H, 40% M] 51-60 (1 H, 3 M) [25% H, 75% M]
Insuficiencia suprarrenal secundaria	24 (60%)	12 (H, 50%), 12 (M, 50%)	41-50 (10 H, 5 M) [66.7% H, 33.3% M] 51-60 (10 H, 7 M) [58.8% H, 41.2% M] 61-70 (2 H, 0 M) [100% H, 0% M]
Hipogonadismo hipogonadotrópico	9 (22.5%)	5 (H, 55.6%), 4 (M, 44.4%)	41-50 (4 H, 2 M) [66.7% H, 33.3% M] 51-60 (1 H, 2 M) [33.3% H, 66.7% M]
Diabetes <i>mellitus</i>	10 (25%)	6 (H, 60%), 4 (M, 40%)	41-50 (5 H, 2 M) [71.4% H, 28.6% M] 51-60 (1 M, 2 F) [33.3% M H, 66.7% M]
Hipertensión	15 (37.5%)	9 (H, 60%), 6 (M, 40%)	41-50 (6 H, 3 M) [66.7% H, 33.3% M] 51-60 (3 H, 2 M) [60% H, 40% M]
Sobrepeso y obesidad	23 (57.5%)	14 (H, 60.9%), 9 (M, 39.1%)	41-50 (10 H, 5 M) [66.7% H, 33.3% M] 51-60 (4 H, 3 M) [57.1% H, 42.9% M] 61-70 (0 H, 1 M) [0% H, 100% M]

H: hombre; M: mujer.

## Segunda fase

La muestra estuvo compuesta por 40 pacientes, predominantemente varones, con un rango de edad entre 19 y 77 años. La mayoría describieron su salud general como “buena” y la gravedad de la enfermedad como “leve” (Tabla 1). El estudio incluyó a estos pacientes que tenían antecedentes de patología hipotalámico-pituitaria que conducía a DHC, junto con otras deficiencias de hormonas pituitarias. Es importante señalar que, si bien las otras deficiencias pituitarias se manejaron adecuadamente con terapia de reemplazo hormonal, la DHC en sí no se trató con terapia de reemplazo. Los adenomas hipofisarios fueron la causa más común de DHC, afectando al 80% de los pacientes, seguidos de los craneofaringiomas, que representaron el 20%. Además, las comorbilidades significativas incluyeron hipotiroidismo secundario (90%), insuficiencia suprarrenal secundaria (60%), diabetes (25%) y obesidad (57,5%). En la tabla 2 se presentan

las comorbilidades de los pacientes, que pueden servir como factores de confusión que afectan la percepción de la salud y la calidad de vida.

La tabla 3 ilustra las estadísticas descriptivas de los cuestionarios en ambos momentos. Se observaron altos efectos techo (gran número de pacientes con puntuaciones máximas) para varias subescalas del SF-36 y efectos suelo (gran número de pacientes con puntuaciones mínimas) para algunas subescalas, lo que confirma que esta medida del estado de salud no está bien dirigida a pacientes con DHC. Varios participantes obtuvieron la puntuación mínima en el CdV-DHCA, algo que podría deberse al gran número de participantes que informaron que la gravedad de su enfermedad era leve.

- Consistencia interna: La consistencia interna del cuestionario CdV-DHCA se evaluó determinando los coeficientes alfa de Cronbach; los coeficientes fueron de 0.91 en el momento 1 y de 0.92 en el momento 2, lo que indica una alta consistencia interna.

Tabla 3. Estadísticas descriptivas del cuestionario

Instrumento	n	Mediana (RIC)	Mín-Máx	% puntuación mínima	% puntuación máxima
Tiempo 1					
Puntuación total QoL-AGHDA (Calidad de Vida)	40	12.0 (3.0-15.0)	0.0-23.0	12.5	2.5
SF-36v2					
Funcionamiento físico	40	80.0 (57,5-95.0)	30.0-100.0	2.5	20.0
Limitaciones físicas por rol	40	100.0 (31.3-100.0)	0.0-100.0	17.5	65.0
Dolor	40	77.5 (55.0-100.0)	22.5-100.0	2.5	32.5
Salud general	40	50.0 (35.0-63.8)	25.0-95.0	2.5	2.5
Energía	40	52,5 (40.0-75.0)	25.0-95.0	5.0	2.5
Funcionamiento social	40	87.5 (62.5-100.0)	12.5-100.0	2.5	32.5
Limitaciones emocionales por rol	40	100.0 (33.3-100.0)	0.0-100.0	22.5	67.5
Bienestar emocional	40	72.0 (57.0-84.0)	36.0-100.0	2.5	2.5
Tiempo 2					
Puntuación total QoL-AGHDA (Calidad de Vida)	40	10.0 (2.25-15.75)	0.0-22.0	10.0	5.0

RIC: rango intercuartílico.

- Fiabilidad test-retest: La fiabilidad test-retest se evaluó mediante el coeficiente de correlación de rangos de Spearman; se obtuvo un coeficiente de correlación test-retest de 0,95, lo que indica una fiabilidad excelente.
- Validez convergente: Se observaron correlaciones moderadamente altas entre las puntuaciones del CdV-DHCA y las puntuaciones del SF-36. Las correlaciones más altas se encontraron en la función física ( $r = -0.70$ ), la energía ( $r = -0.68$ ) y la función social ( $r = -0.67$ ), seguidas del bienestar emocional ( $r = -0.66$ ), la salud general ( $r = -0.57$ ), las limitaciones del rol emocional ( $r = -0.55$ ), el dolor ( $r = -0.51$ ) y las limitaciones del rol físico ( $r = -0.47$ ).
- Validez de grupos conocidos: El CdV-DHCA distinguió entre grupos de pacientes en función de la gravedad de la enfermedad autoevaluada, pero no de la salud general autoevaluada. Las pruebas U de Mann-Whitney no demostraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del CdV-DHCA relacionadas con la salud general percibida. No obstante, las pruebas U de Mann-Whitney mostraron una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones del CdV-DHCA relacionadas con la gravedad de la enfermedad autoevaluada. Los pacientes que consideraron que la gravedad de su enfermedad era moderada obtuvieron puntuaciones de CdV significativamente peores que los pacientes que calificaron la gravedad de su enfermedad como leve. Por lo tanto, existe evidencia que sugiere que el CdV-DHCA puede detectar diferencias

significativas en el estado de salud en subgrupos de pacientes.

## Discusión

La validación de la herramienta CdV-DHCA para la población mexicana implicó un exhaustivo proceso de dos fases, centrado tanto en la adaptación como en la validación. En la primera fase, la adaptación del cuestionario CdV-DHCA al español mexicano se llevó a cabo meticulosamente por un panel bilingüe. Este grupo, compuesto por profesionales de la literatura inglesa, proporcionó traducciones que pretendían mantener la equivalencia conceptual y la relevancia cultural. No obstante, es importante señalar que ninguno de los miembros del panel tenía formación médica, lo que puede haber influido en la precisión de las traducciones en cuanto a terminología médica. A continuación, un panel lego evaluó las traducciones en cuanto a claridad y naturalidad, asegurando que el lenguaje utilizado fuera accesible a la población objetivo. Sus comentarios llevaron a refinamientos que mejoraron la comprensibilidad general del instrumento.

La segunda fase implicó la validación del cuestionario CdV-DHCA recientemente adaptado en una muestra de 40 pacientes diagnosticados de DHC. Los resultados de esta fase demostraron una alta consistencia interna, con coeficientes alfa de Cronbach de 0.91 y 0.92, lo cual es indicativo de esta herramienta mide de manera fiable los constructos previstos. Además, la fiabilidad test-retest fue excelente, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,95, lo cual sugiere que el cuestionario CdV-DHCA proporciona mediciones estables a lo largo del tiempo.

Las correlaciones moderadas con las puntuaciones del SF-36, particularmente en los dominios de energía, función física y función social, avalan la validez convergente del CdV-DHCA. Esto indica que estos constructos impactan significativamente la calidad de vida de las personas con DHC. Además, la capacidad del instrumento para distinguir entre pacientes en base a la gravedad de la enfermedad autoevaluada resalta su utilidad potencial en la práctica clínica y en entornos de investigación. A pesar de la presencia de patologías comórbidas entre los participantes, tales como hipotiroidismo secundario e insuficiencia suprarrenal, se debe mencionar que estas patologías se manejaron con terapia de reemplazo hormonal adecuada. En este sentido, es probable que los síntomas informados por los pacientes sean atribuibles a la DHC *per se* y no a las otras deficiencias hormonales, lo cual pone de manifiesto la importancia de evaluar la calidad de vida específicamente en el contexto de la DHC, ya que el CdV-DHCA captura eficazmente los singulares desafíos que enfrentan estos pacientes.

Las características demográficas de la muestra también revelan que el 50% de los participantes se identificaron como solteros, lo cual plantea consideraciones sobre los sistemas de apoyo social. La falta de una red de apoyo sólida puede influir negativamente en la calidad de vida, lo cual pone de manifiesto la necesidad de que los proveedores sanitarios tenga en cuenta el contexto social de sus pacientes al interpretar la herramienta CdV-DHCA.

### Limitaciones

El presente estudio presenta varias limitaciones que deben ser tenidas en cuenta al interpretar los hallazgos. Primero, el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, consistente en solo 40 pacientes, lo cual podría limitar la extrapolación de los resultados a una población más amplia de adultos con DHC en México. Un tamaño de muestra mayor proporcionaría datos más sólidos. Segundo, la presencia de comorbilidades entre los participantes podría introducir factores de confusión que pueden influir en la evaluación de la calidad de vida. Aunque estas comorbilidades se manejaron con terapia de reemplazo hormonal adecuada, su impacto en la percepción general de la salud de los pacientes no puede descartarse por completo. Además, las características demográficas de la muestra revelaron una predominancia de participantes masculinos, lo cual podría no reflejar con precisión la distribución por género de la población general con DHC. Esta falta de

diversidad podría limitar la aplicabilidad de los hallazgos en diferentes grupos demográficos.

Tampoco se dispone de información sobre los sistemas de apoyo social de los participantes. Este es un factor importante a tener en cuenta al evaluar la calidad de vida, ya que el apoyo social podría influir significativamente en las percepciones y los resultados de salud. La ausencia de estos datos debe reconocerse como una limitación ya que podría influir en la forma en que se interpretan los resultados.

### Conclusiones

El proceso de validación es esencial para garantizar que la herramienta sea culturalmente apropiada y lingüísticamente equivalente, proporcionando medidas precisas y fiables de la calidad de vida en el contexto mexicano. Este artículo detalla la adaptación y validación de la versión en español mexicano del instrumento CdV-DHCA.

La herramienta mexicana CdV-DHCA ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas, lo cual avala su uso en futuros estudios para evaluar la calidad de vida en adultos con DHC en México. La capacidad de la herramienta para detectar diferencias en la calidad de vida basadas en la gravedad percibida de la enfermedad sugiere su potencial como herramienta valiosa en la práctica clínica y la investigación. Además, como la herramienta no se centra directamente en los síntomas ni en el funcionamiento, permite valorar el impacto general del tratamiento y los efectos adversos, con independencia de la naturaleza de la intervención. Se necesitan estudios adicionales para explorar la sensibilidad de la herramienta CdV-DHCA a los cambios en el estado de salud después del tratamiento y para validar el instrumento en poblaciones más amplias y diversas.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Galen Research Ltd su apoyo, disposición y trabajo colaborativo para validar el CdV-DHCA en la población mexicana.

### Financiamiento

Financiación interna.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

## Consideraciones éticas

**Protección de Humanos y Animales.** Los autores declaran que no se realizaron experimentos con humanos o animales para esta investigación.

**Confidencialidad, consentimiento Informado y Aprobación Ética.** Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y han recibido la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron las guías SAGER de acuerdo con la naturaleza del estudio.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

- Mameli C, Guadagni L, Orso M, Calcaterra V, Wasniewska MG, Aversa T, et al. Epidemiology of growth hormone deficiency in children and adolescents: a systematic review. *Endocrine*. 2024;85:91-8.
- Yuen KC, Biller BM, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract*. 2019;25:1191-232.
- Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med*. 2019;380:2551-62.
- Gomes-Santos E, Salvatori R, Ferrão TO, Oliveira CR, Diniz RD, Santana JA, et al. Increased visceral adiposity and cortisol to cortisone ratio in adults with congenital lifetime isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3285-9.
- Johannsson G, Sverrisdóttir YB, Ellegård L, Lundberg PA, Herlitz H. GH increases extracellular volume by stimulating sodium reabsorption in the distal nephron and preventing pressure natriuresis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1743-9.
- Bunderen CC, Olsson DS. Growth hormone deficiency and replacement therapy in adults: impact on survival. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22:125-33.
- Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4413-7.
- Mihaila S, Mincu RI, Rimbas RC, Dulgheru RE, Dobrescu R, Magda SL, et al. Growth hormone deficiency in adults impacts left ventricular mechanics: a two-dimensional speckle-tracking study. *Can J Cardiol*. 2015;31:752-9.
- Roemmler J, Kuenkler M, Schneider HJ, Dieterle C, Schopohl J. Comparison of glucose and lipid metabolism and bone mineralization in patients with growth hormone deficiency with and without long-term growth hormone replacement. *Metabolism*. 2010;59:350-8.
- Monson JP, Drake WM, Carroll PV, Weaver JU, Rodriguez-Arno J, Savage MO. Influence of growth hormone on accretion of bone mass. *Horm Res*. 2002;58:52-6.
- Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2001;16:398-405.
- Mazziotti G, Doga M, Frara S, Maffezzoni F, Porcelli T, Cerri L, et al. Incidence of morphometric vertebral fractures in adult patients with growth hormone deficiency. *Endocrine*. 2016;52:103-10.
- Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, Di Somma C, Colao A, Balercia G. Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk. *Endocr J*. 2015;62:1037-48.
- Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ, et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:477-85.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1587-609.
- Garcia JM, Biller BM, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Macimorelin as a diagnostic test for adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3083-93.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3888-921.
- Gordon MB, Levy RA, Gut R, Germak J. Trends in growth hormone stimulation testing and growth hormone dosing in adult growth hormone deficiency patients: results from the answer program. *Endocr Pract*. 2016;22:396-405.
- Popovic V, Mattsson AF, Gaillard RC, Wilton P, Koltowska-Hägström M, Ranke MB. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins 2 and 3, and the risk for development of malignancies in adults with growth hormone (GH) deficiency treated with GH: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4449-54.
- McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, et al. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res*. 1999;8:373-83.
- Hunt SM, McKenna SP. The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression. *Health Policy*. 1992;22:307-19.
- Ribeiro-Oliveira A Jr., Mol SS, Twiss J, Alencar GA, Miranda PA, Naves LA, et al. The Brazilian version of the quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA): four-stage translation and validation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:833-41.
- Moock J, Friedrich N, Völzke H, Spielhagen C, Nauck M, Koltowska-Hägström M, et al. Prediction of improvement in quality of life (QoLAGHDA) in adults with growth hormone deficiency by normative reference limits: data of the German KIMS cohort. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21:272-8.
- Webb SM. Measurements of quality of life in patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:52-5.
- Suzukamo Y, Noguchi H, Takahashi N, Shimatsu A, Chihara K, Green J, et al. Validation of the Japanese version of the quality of life-assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA). *Growth Horm IGF Res*. 2006;16:340-7.
- Koltowska-Hägström M, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:51-64.
- Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev*. 2006;27:287-317.
- López R, Avello D, Palmero E. Validación de instrumentos como garantía de la credibilidad en las investigaciones científicas. *Rev Cub Med*. 2019;48:441-50.
- Elsman EBM, Mokkink LB, Terwee CB, Beaton D, Gagnier JJ, Tricco AC, et al. Guideline for reporting systematic reviews of outcome measurement instruments (OMIs): PRISMA-COSMIN for OMIs 2024. *J Clin Epidemiol*. 2024;173:114-22.

# Evaluación de la efectividad de la extracción de electrodos en pacientes con dispositivos electrónicos implantables: el estudio retrospectivo más grande en México

Ignacio Moreno-Zenteno,<sup>1</sup> Jose A. Manzanarez,<sup>2</sup> Diego Neach-De la Vega,<sup>2</sup> Adela Bazbaz,<sup>2</sup> Carmen A. Sánchez-Contreras,<sup>2</sup> Mario A. Ornelas-Casillas,<sup>2</sup> Sylvia Salmun-Nehmad,<sup>2</sup> Elías Terrazas-Cervantes,<sup>2</sup> Manlio F. Márquez-Murillo,<sup>2</sup> Moisés Levinstein-Jacinto,<sup>2</sup> Jorge R. Gómez-Flores,<sup>2</sup> Jose L. Morales-Velázquez<sup>2</sup> y Santiago Nava<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"; <sup>2</sup>Department of Electrophysiology and Arrhythmias, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez, Juan Badiano". Ciudad de México, México

## Resumen

**Antecedentes:** El uso de dispositivos electrónicos implantables cardíacos (CIED) ha aumentado en la última década, incrementando las complicaciones asociadas, siendo las infecciones la principal causa de extracción. **Objetivo:** Evaluar los resultados de las intervenciones de extracción transvenosa de electrodos (TLE) realizados en hospitales de tercer nivel en México. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo realizado en dos centros de México entre noviembre de 2014 y octubre de 2023. Pacientes sometidos a TLE, por indicación de marcapasos, desfibriladores automáticos implantables (ICD) o terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador (CRT-D). Los resultados evaluados fueron la tasa de éxito, las complicaciones y las causas de extracción. **Resultados:** Se analizaron 271 pacientes con una extracción exitosa de 534 electrodos, logrando una tasa de éxito general del 97.4%. El 66.4% eran hombres, edad promedio de 66 años. Cuatro pacientes presentaron complicaciones significativas. **Conclusiones:** La extracción transvenosa de electrodos es una estrategia terapéutica altamente eficaz, con una alta tasa de éxito y un bajo índice de complicaciones en una amplia cohorte de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Extracción transvenosa de electrodos. Vaina mecánica rotativa. Extracción femoral de electrodos.

## Assessing the effectiveness of lead extraction in patients with implantable electronic devices: the largest retrospective study in Mexico

## Abstract

**Background:** The use of cardiac implantable electronic devices (CIEDs) has increased in the past decade and increasing of associated complications. While infection is the most common indication for lead extraction, other reasons also necessitate the procedure. **Objective:** Evaluate the outcomes of transvenous lead extraction (TLE) procedures conducted in tertiary referral hospitals in Mexico. **Material and methods:** This retrospective observational study included data from two centers in Mexico City, collected between November 2014 and October 2023. Patients who underwent TLE for indications related to pacemakers, implantable cardioverter-defibrillators (ICDs), or cardiac resynchronization therapy with defibrillator (CRT-D) were included. Primary outcomes assessed were procedure success rate, complications, and reasons for extraction. **Results:** The study analyzed 271 patients who underwent TLE, successfully removing 534 leads with an overall success rate of 97.4%. Major complications were reported in four patients. **Conclusions:** Transvenous lead extraction is a highly effective therapeutic approach with a high success rate and low complication incidence in a large patient cohort.

**KEYWORDS:** Transvenous lead extraction. Rotating mechanical sheath. Femoral lead extraction.

### \*Correspondencia:

Santiago Nava

E-mail: santiagonavat@hotmail.com

Fecha de recepción: 06-12-2024

Fecha de aceptación: 19-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000980

Gac Med Mex. 2025;161:304-310

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La utilización de dispositivos electrónicos implantables cardiovasculares (DEIC) ha aumentado significativamente, con un implante anual global de aproximadamente 1.2-1.4 millones de dispositivos. En los últimos años, este aumento en la adopción de DEIC ha elevado correspondientemente la incidencia de complicaciones asociadas. En consecuencia, la extracción transvenosa de electrodos (ETE) ha evolucionado como un abordaje recomendado para la remoción de dispositivos.<sup>1,2</sup> En México, son pocos los centros que realizan intervenciones extractivas. La limitada notificación de estas intervenciones resulta en escasa información sobre la extracción de DEIC en la población mexicana.<sup>3</sup>

El perfil de eficacia y seguridad de estas intervenciones proporcionan pronósticos únicos para cada paciente, dependiendo de factores relacionados con el dispositivo y características clínicas individuales. A pesar de su éxito general, la intervención no está exenta de complicaciones potencialmente graves, como informan otros estudios.<sup>4,5</sup>

Aunque en algunos casos, la extracción de electrodos implantados se puede lograr ejerciendo una simple tracción, en pacientes con electrodos más antiguos, las adherencias fibróticas entre los electrodos, los tejidos circundantes y las paredes de los vasos hacen que la extracción de electrodos pueda convertirse en una intervención compleja. Este desafío ha llevado a la evolución de herramientas y técnicas que facilitan la extracción exitosa de electrodos. Aquí se describen los resultados de la cohorte más grande en México de extracción de electrodos.

## Material y métodos

Entre noviembre de 2014 y octubre de 2023, realizamos un estudio observacional retrospectivo de 271 pacientes, de 2 centros médicos en todo México. Se incluyeron en este estudio pacientes sometidos a extracción transvenosa de electrodos (ETE) de marcapasos, desfibriladores cardioversores implantables (DCI) o desfibriladores con terapia de resincronización cardíaca (TRC-D). Los criterios de exclusión fueron electrodos retirados quirúrgicamente y electrodos epicárdicos.

## Intervención extractiva de electrodos

El éxito de las intervenciones de extracción de electrodos de dispositivos intracardíacos depende de varios

factores, como la duración desde el implante del dispositivo, que es el factor más importante para tener en cuenta. A medida que la fibrosis va aumentando con el tiempo, la técnica de extracción debe seleccionarse cuidadosamente para sortear la creciente complejidad asociada con la implantación prolongada. Los dispositivos implantados hacen menos de un año permiten un abordaje y una técnica más sencillos como la extracción simple. No obstante, una estrategia de extracción instrumentada es la más preferible para dispositivos con una presencia más prolongada en el sistema cardiovascular, lo cual facilita la liberación y disección de los tejidos fibrosos y garantiza el éxito de la intervención. En esta cohorte, la ETE se realizó mediante extracción mecánica rotacional a través de la vena subclavia (Cook Medical, Evolution<sup>®</sup>), tracción manual y extracción con lazo (Cook Medical, Needle's Eye Snare<sup>®</sup>) vía abordaje femoral. Se utilizó un abordaje escalonado, intentando primero la tracción manual, seguida de estiletes de fijación (Cook Medical, Liberator<sup>®</sup>) y extracción mecánica rotacional (Cook Medical, Evolution<sup>®</sup>) si era necesario. En aquellos casos en los que el abordaje superior no fue factible o no tuvo éxito, se empleó el abordaje femoral (Cook Medical, Needle's Eye Snare<sup>®</sup>). Todas las intervenciones de ETE se realizaron en una sala de hemodinámica con un equipo de cirugía cardiotorácica siempre presente, lo cual garantiza una respuesta inmediata ante cualquier complicación imprevista. Se mantuvo la adhesión a las directrices establecidas, como el consenso de expertos de la HRS de 2017 en materia de extracción transvenosa de electrodos, para garantizar la seguridad y el éxito de la intervención.<sup>6</sup>

## Recogida de datos

La recogida de datos se llevó a cabo mediante la extracción de las historias médicas electrónicas de los centros participantes. Cada paciente recibió un identificador único y se revisaron las historias médicas desde el ingreso hasta el alta. Se utilizó una herramienta segura de obtención de datos electrónicos para investigación (REDCap) basada en la web para crear una base de datos.

## Análisis de datos

Se llevó a cabo un análisis descriptivo exhaustivo de los datos recopilados. Se examinaron meticulosamente las variables y se calcularon los porcentajes para dilucidar la distribución y las relaciones dentro del conjunto de datos. Este abordaje proporcionó una

comprensión matizada de los patrones y tendencias clave, formando una base sólida para la interpretación de los resultados en secciones posteriores.

## Resultados

Un total de 271 pacientes se sometieron a ETE, lo cual resultó en la extracción de 534 electrodos, con una tasa de éxito general del 97.4%. Entre estos pacientes, el 33.6% eran mujeres, con una media de edad de  $66 \pm 10$  años. Además, 4 pacientes (1.47%) eran menores de 18 años.

En lo referente a los dispositivos, 222 eran marcapasos (82%), 23 DCI (8.4%) y 26 TRC-D (9.5%) (Tabla 1). La ETE se realizó empleando una vaina mecánica rotatoria (Cook Evolution®) en 202 pacientes (74.5%), tracción simple en 54 pacientes (19.9%) y mediante abordaje femoral utilizando Needle's Eye Snare® en 15 pacientes (5.5%). Se realizaron intervenciones combinadas en 34 pacientes (12.5%).

Las indicaciones para la extracción de electrodos se describen en la figura 1, mientras que la tabla 2 resume las indicaciones específicamente para pacientes pediátricos (< 18 años). La distribución específica de electrodos para cada abordaje incluyó 400 electrodos para la vaina Cook Evolution®, 106 para extracción simple, 28 para Needle's Eye Snare® y 79 para las intervenciones combinadas (Tabla 3). El tiempo medio de permanencia fue de 89 meses (7.4 años). La extracción incompleta ocurrió en 7 pacientes (2.5%).

## Resultados

Sobrevinieron complicaciones mayores en cuatro pacientes (1.4%). Se observó taponamiento cardíaco en 1 paciente (0.36%) directamente asociado a una lesión de la pared libre del ventrículo derecho provocada durante la disección de un electrodo de DCI adherido al anillo tricúspideo. La complicación se resolvió inmediatamente mediante pericardiocentesis y cirugía cardiotorácica de emergencia. Dos pacientes (0.74%) presentaron disfunción aguda de la válvula tricúspide directamente secundaria a la intervención. Finalmente, 1 paciente (0.36%) falleció durante la intervención quirúrgica de reemplazo de la válvula y retirada de absceso (Tabla 4). No hubo complicaciones en la población pediátrica.

## Discusión

La extracción transvenosa de electrodos se ha convertido en un elemento esencial en la atención integral

**Tabla 1. Características de los pacientes sometidos a extracción de dispositivos (n = 271)**

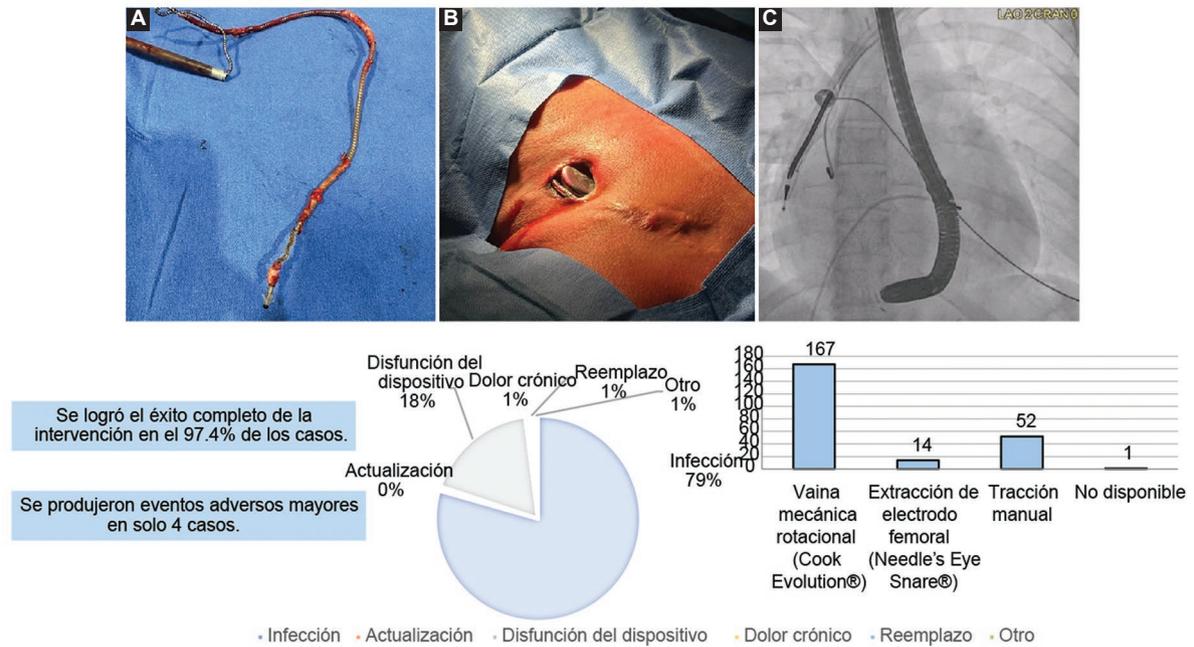
Característica	n (%)
Edad (años), mediana (RIC)	66 20
Sexo	
Mujer	91 (33.6%)
Hombre	180 (66.4%)
Indicación (número de pacientes, n %)	
Infección	208 (76.75%)
Endocarditis	31 (14.90%)
Actualización	2 (0.74%)
Disfunción del dispositivo	54 (19.92%)
Dolor crónico	2 (0.74%)
Reemplazo	2 (0.74%)
Otra	2 (0.74%)
Tipo de dispositivo	
Marcapasos (PM)	222 (82%)
DAI	23 (8.48%)
DCI/TRC	26 (9.59%)

DAI: Desfibrilador automático implantable; DCI/TRC: desfibrilador/resincronizador.

de pacientes con DEIC. La incorporación de una formación mejorada y herramientas innovadoras ha aumentado notablemente la seguridad de estas intervenciones. No obstante, es esencial reconocer que, a pesar de estas mejoras, todavía existen varias complicaciones asociadas, incluido el riesgo de mortalidad.<sup>7</sup> Byrd et al. describieron la extracción de electrodos como una intervención compleja que debería considerarse un último recurso debido a su significativa mortalidad asociada.<sup>8</sup> Desde entonces, las intervenciones percutáneas de ETE han ido en aumento, en consonancia con la creciente prevalencia de DEIC; se espera, asimismo, que esta tendencia vaya en aumento.<sup>9</sup>

Estas intervenciones implican diversas técnicas y abordajes, empleando múltiples herramientas para mejorar su perfil de seguridad y eficacia,<sup>10</sup> incluido el apoyo de la cirugía cardiotorácica. La seguridad de la intervención de extracción depende de las características de cada paciente, considerando factores que complican las extracciones, como un tiempo largo de permanencia.<sup>11,12</sup> Una planificación cuidadosa, considerando la vida útil del electrodo y el tipo de herramienta de extracción, contribuye a la seguridad de la intervención.

La literatura reciente, avalada por metaanálisis, ha demostrado una mayor seguridad en las intervenciones de ETE empleando herramientas mecánicas para la extracción de electrodos de marcapasos, reduciendo los riesgos asociados en comparación con otras técnicas de extracción alternativas.<sup>13,14</sup>



**Figura 1.** En una cohorte de 271 pacientes de 2 centros médicos en todo México que se sometieron a ETE, la intervención logró una tasa de éxito general del 97,4%. **A:** imagen de un electrodo extraído con tejido fibrótico circundante. **B:** exteriorización del dispositivo en un paciente sometido a ETE por infección del dispositivo. **C:** fluoroscopia de una intervención de ETE.

**Tabla 2.** Intervención extractiva de electrodos en pacientes pediátricos

Paciente	Indicación de extracción	Edad (años)	Indicación del implante	Cardiopatía	Dispositivo
1	Actualización	12	LQT tipo 2	Congénita	Marcapasos
2	Infección	17	Prevención primaria	MCH	DAI
3	Infección	10	Prevención secundaria	LQT tipo 2	DAI
4	Infección	16	Prevención primaria	MCH	DAI

DAI: Desfibrilador automático implantable; LQT tipo 2: Síndrome de QT largo tipo 2; MCH: Miocardiopatía hipertrófica.

**Tabla 3.** Intervención extractiva y características de los electrodos

Característica	n (%)
Sistema de extracción	
Vaina mecánica rotacional (Cook Evolution®)	202 (74.53%)
Extracción femoral (Needle's Eye Snare®)	15 (5.53%)
Tracción manual	54 (19.92%)
Número de electrodos por intervención	
Vaina mecánica rotacional (Cook Evolution®)	400 (74.9%)
Extracción femoral (Needle's Eye Snare®)	28 (5.2%)
Tracción manual	106 (19.8%)
Intervenciones combinadas	79
Total de electrodos extraídos	534
Intervenciones combinadas	34 (12.54%)
Extracción incompleta	7 (2.58%)
Antigüedad media de los electrodos (meses)	89.5

**Tabla 4.** Eventos adversos mayores asociados al procedimiento de extracción de electrodos

Evento adverso	n (%)
Taponamiento cardíaco	1 (0.36%)
Disfunción valvular aguda	2 (0.74%)
Fallecimiento	1 (0.36%)

realizado por Wazni et al., se logró una tasa de éxito clínico del 97.7% en una serie de 1.449 pacientes.<sup>9</sup> En este estudio, el fracaso de la intervención se asoció a un tiempo de permanencia prolongado del electrodo (> 10 años) y a intervenciones realizadas en centros de bajo volumen. Se observaron eventos adversos mayores en el 1.4% de los pacientes. Además, los resultados mostraron una mayor tasa de mortalidad en

Los abordajes asistidos por láser han demostrado un éxito clínico significativo; en el estudio LEXiCon

pacientes con endocarditis asociada al dispositivo, diabetes y niveles de creatinina > 2. La indicación principal para la ETE fue la infección en el 56.90% de los pacientes.<sup>9</sup> También se han descrito resultados favorables con láseres *excímer* en un estudio realizado en España por Mosquera et al. El estudio incluyó a 25 pacientes; la indicación principal para la extracción de electrodos fue la fractura del electrodo, seguida de complicaciones asociada a infecciones en 8 pacientes. Este estudio arrojó una alta tasa de éxito clínico del 97.7% sin mortalidad hospitalaria asociada<sup>13</sup>. En cambio, intervenciones similares en los Estados Unidos arrojaron una tasa de mortalidad significativa. Es importante señalar que la disparidad en el número de pacientes entre los estudios español y estadounidense es muy significativa.<sup>9,13</sup> Desafortunadamente, carecemos de herramientas no mecánicas para comparar la seguridad y eficacia de otras técnicas de extracción.

En América Latina, los registros de intervenciones extractivas de electrodos comenzaron en 2005 con Mazzetti y Maccheroni. Este estudio incluyó a 364 pacientes que se sometieron a ETE con herramientas de extracción mecánica rotacional. La indicación principal fue la infección; el 40.89% de los pacientes tenía infección de bolsillo y el 38.59% endocarditis asociada al dispositivo. Se logró una tasa de éxito general de más del 99%.<sup>14</sup> Un estudio latinoamericano posterior (RENDEDI) realizado por Ayarragaray et al. incluyó a una cohorte de 325 pacientes con un total de 621 electrodos extraídos con una tasa de éxito del 98%. En este estudio, el 68% de las intervenciones se atribuyeron a infecciones y solo hubo una complicación mayor no especificada.<sup>15</sup> Además, los autores Duque et al. presentaron su experiencia inicial con un total de 37 pacientes que requirieron extracción mecánica de electrodos, la mayoría de ellos relacionados con infecciones (56.7%). El éxito de la intervención fue del 98.4%, con 1 complicación mayor (2.7%) y 1 complicación menor (2.7%) y sin mortalidad asociada.<sup>16</sup>

A pesar de la importancia reconocida de la extracción temprana, persisten lagunas en el abordaje del manejo médico durante la extracción de electrodos en diversos casos. Tales lagunas podrían contribuir a una mayor tasa de mortalidad, mientras que la retirada de estos dispositivos ha mejorado la supervivencia.<sup>17</sup> Dentro de nuestra cohorte de estudio, logramos una tasa de éxito del 97.4%; además, la ETE demostró ser un procedimiento seguro y eficiente, ya que solo el 1.4% de los pacientes presentó eventos adversos mayores.

Como se mencionó anteriormente, la infección sigue destacándose como la indicación principal para la extracción en muchos centros médicos. De acuerdo con esta tendencia, nuestro estudio también indica una mayor proporción de infección como la indicación principal para la extracción (76.7%), superando así los informes mencionados anteriormente.<sup>17,18</sup>

El manejo de electrodos en la población pediátrica es más desafiante, dado que los niños exhiben una cicatrización y calcificación más rápidas que pueden provocar disfunción del electrodo.<sup>6</sup> Un estudio encontró que las complicaciones mayores durante las intervenciones de ETE eran más comunes en niños que en adultos. Además, la tasa de éxito de la intervención fue significativamente menor en la población pediátrica.<sup>19</sup> En un análisis post hoc realizado por Kutarski et al. de 3.741 niños que se sometieron a ETE, se encontró que el daño mecánico del electrodo era la indicación principal para la retirada del electrodo. Además, este análisis reveló que la complejidad de la intervención extractiva y la tasa de complicaciones fueron mayores en adultos jóvenes cuyos dispositivos fueron implantados durante la infancia.<sup>20</sup> En nuestra cohorte, 4 pacientes eran menores de 18 años (1.47%); significativamente, el 75% de estos pacientes requirió extracción de electrodos por infección. En los 4 pacientes, los electrodos se extrajeron por completo sin complicaciones asociadas.

En particular, una revisión sistemática y un metanálisis que compararon las herramientas de extracción por láser con las herramientas mecánicas rotacionales demostraron que ambas técnicas son efectivas; no obstante, las herramientas mecánicas rotacionales exhiben una seguridad y eficacia superiores. Este hallazgo se alinea con nuestras observaciones, enfatizando que, con la capacitación adecuada, estas intervenciones pueden lograr una alta tasa de éxito y seguridad, como se muestra en nuestra cohorte; este estudio se distingue por un abordaje integral que abarca una población de pacientes diversa y emplea diversas técnicas de extracción. No obstante, la extracción incompleta en un pequeño subconjunto de casos y las complicaciones significativas en algunos casos resaltan la complejidad inherente de estas intervenciones.<sup>21,22</sup>

## Limitaciones

Este estudio está sujeto a varias limitaciones. En primer lugar, su naturaleza retrospectiva y observacional se basa en la recopilación de datos, lo que podría afectar la disponibilidad y la precisión de la información. La ausencia de intervenciones controladas en

un entorno observacional plantea un desafío para el estudio de la validez interna.

La selección de la muestra es otra limitación, ya que no es representativa y se limita a los pacientes sometidos a procedimientos de extracción en centros específicos de México. Esta limitación genera preocupación sobre la generalización de los hallazgos a poblaciones más amplias o a diversos contextos médicos. Además, la falta de aleatorización en la elección de la técnica de extracción introduce posibles sesgos, lo que restringe la capacidad del estudio para establecer relaciones causales. La selección individual de métodos basada en las características del paciente podría no facilitar una comparación totalmente controlada. La duración variable del seguimiento del paciente, que abarca desde noviembre de 2014 hasta octubre de 2023, podría dificultar una evaluación exhaustiva a largo plazo de la eficacia y seguridad de las técnicas de extracción empleadas. Por otro lado, este estudio es susceptible al sesgo de información, ya que se basa en registros médicos e información de los centros participantes, lo que podría generar inconsistencias y variaciones en la calidad de los datos. A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona información valiosa sobre las prácticas de extracción de electrodos en México, lo que subraya la necesidad de mejorar los estándares de documentación y mantener los esfuerzos de investigación en este campo.

## Conclusiones

En nuestra población, la infección emerge como la indicación predominante para las intervenciones de extracción de electrodos. El uso de herramientas mecánicas, específicamente el lazo rotacional y el lazo de ojo de aguja, demuestra ser eficaz y seguro.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento externo para este estudio.

## Conflicto de intereses

Dos autores declararon conflicto de intereses como supervisores de Cook Medical a diferencia de los demás autores que no declararon ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los centros médicos participantes en México por su contribución a la recopilación de datos y a los profesionales de la salud involucrados en las intervenciones de extracción transvenosa de electrodos. Su dedicación y compromiso con la atención al paciente hicieron posible este estudio.

## Consideraciones éticas

**Protección de humanos y animales.** Los autores declaran que las intervenciones seguidas cumplieron con los estándares éticos del comité de experimentación humana responsable y se adhirieron a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Las intervenciones fueron aprobadas por el Comité de Ética institucional.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las directrices pertinentes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que se utilizó inteligencia artificial en la redacción de este manuscrito; se utilizó ChatGPT para la coherencia del texto al redactar la discusión.

## Bibliografía

1. Perez AA, Woo FW, Tsang DC, Carrillo RG. University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA. Transvenous lead extractions: Current approaches and future trends. *Arrhythm Electrophysiology Rev* [Internet]. 2018;7(3):210. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15420/aer.2018.33.2>
2. Mehta VS, O'Brien H, Elliott MK, Sidhu BS, Gould J, Shetty AK, et al. Assessing long-term survival and hospitalization following transvenous lead extraction in patients with cardiac resynchronization therapy devices: A propensity score-matched analysis. *Heart Rhythm O2* [Internet]. 2021;2(6Part A):597–606. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hroo.2021.10.006>
3. Molina L, Limón F, Gómez S, Morales A, Ancona A, Sánchez J, et al. Curso teórico y práctico del implante de marcapasos cardíacos. Experiencia en el Hospital General de México. *Rev médica Hosp Gen México*. 2010;73(4):258–62.
4. Argüello-Hurtado M, Guevara-Valdivia ME, Aranda-Ayala ZL, Hernández-Lara J. Factores asociados e implicados en la exteriorización de marcapasos definitivo, seguimiento a cinco años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53 Suppl 1: S104-8. Spanish. PMID: 26020656. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26020656>
5. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;58(10):1001–6.
6. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Beru CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm Society*. [Diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.hrsonline.org/guidance/clinical-resources/2017-hrs-expert-consensus-statement-cardiovascular-implantable-electronic-device-lead-management>

7. Akhtar Z, Sohail M, Sheppard MN, Gallagher MM. Transvenous lead extraction: Work in progress. *Eur Cardiol* [Internet]. 2023 [citado el 25 de enero de 2024];18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15420/ecr.2023.06>
8. Byrd CL, Wilkoff BL, Love CJ, Sellers TD, Reiser C. Clinical study of the laser sheath for lead extraction: The total experience in the United States. *Pacing Clin Electrophysiology* [Internet]. 2002;25(5):804–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.t01-1-00804.x>
9. Wazni O, Epstein LM, Carrillo RG, Love C, Adler SW, Riggio DW, et al. Lead extraction in the contemporary setting: The LEXiCon study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(6):579–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.070>
10. Krainiski F, Pretorius V, Birgersdotter-Green U. A practical approach to lead removal. *Card Electrophysiol Clin* [Internet]. 2018;10(4):637–50.
11. Haeberlin A, Noti F, Breitenstein A, Auricchio A, Reichlin T, Conte G, et al. Transvenous lead extraction during cardiac implantable device upgrade: Results from the multicenter Swiss lead extraction registry. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(16):5175. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/16/5175>
12. Miyagi Y, Oomori H, Maeda M, Murata T, Ota K, Motoji Y, et al. Surgical management of cardiac implantable electronic device complications in patients unsuitable for transvenous lead extraction. *Circ J* [Internet]. 2022;87(1):103–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36476494>
13. Mosquera VX, Pérez-Álvarez L, Ricoy-Martínez E, Mosquera-Pérez I, Castro-Beiras A, Cuenca-Castillo JJ. Experiencia inicial con la extracción de electrodos de marcapasos y desfibrilador asistida con láser excimer. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2011;64(9):824–7.
14. Mazzetti HA, Mascheroni O. Doce años de extracciones de catéteres endocavitarios de marcapasos y desfibriladores en la Argentina. *Revista Argentina de Cardiología*. 2006;74(2):117–22. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3053/305326827006.pdf>
15. Ayarragaray JF, Speranza R, Mazzetti H, Girela A, Zuloaga CD, Nigro B. RENEDI: Results of the first observational and prospective registry of transvenous lead extraction in Argentina. Inter-societary Working Group [Internet]. 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22541/au.162570846.60752333/v1>
16. Duque M, Díaz JC, Marín JE, Aristizábal JM, Velásquez JE, Duque L, et al. Experiencia inicial con el retiro de electrodos de estimulación cardiaca mediante una técnica de extracción percutánea mecánica. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2015;22(3):136–43.
17. Lakkireddy DR, Segar DS, Sood A, Wu M, Rao A, Sohail MR, et al. Early lead extraction for infected implanted cardiac electronic devices. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2023;81(13):1283–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.038>
18. Boarescu P-M, Roşian A-N, Roşian ŞH. Transvenous lead extraction procedure—indications, methods, and complications. *Biomedicine* [Internet]. 2022;10(11):2780. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicine10112780>
19. Kutarski A, Miszczak-Knecht M, Brzezinska M, Birbach M, Lipiński W, Polewczyk AM, et al. Transvenous lead extraction in pediatric patients: is it the same procedure in children as in adults? *Circ J* [Internet]. 2023;87(7):990–9. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/87/7/87\\_CJ-22-0542/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/87/7/87_CJ-22-0542/_article)
20. Kutarski A, Miszczak-Knecht M, Brzezinska M, Birbach M, Lipiński W, Jachec W, et al. Lead extraction in children and young adults: When is the best time for lead/system replacement? *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2025;46:61-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-023-03320-9>
21. Pokorney SD, Zepel L, Greiner MA, Fowler VG Jr, Black-Maier E, Lewis RK, et al. Lead extraction and mortality among patients with cardiac implanted electronic device infection. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2023;8(12):1165-1173. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3379>
22. Akhtar Z, Kontogiannis C, Georgiopoulos G, Starck CT, Leung LWM, Lee SY, et al. Comparison of non-laser and laser transvenous lead extraction: a systematic review and meta-analysis. *Europace* [Internet]. 2023;25(11):eua4 316. Disponible en: <https://academic.oup.com/europace/article/25/11/eua4316/7330356>

# Síndrome inflamatorio multisistémico en niños atendidos en un centro hospitalario de Yucatán

Miguel A. Gamboa y Gamboa,<sup>1\*</sup>  Cecilia C. Polanco-Cab<sup>1</sup> y Fortino Solórzano-Santos<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Clínica de Mérida, Mérida, Yucatán; <sup>2</sup>Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Ciudad de México. México

## Resumen

**Antecedentes:** El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) no ha sido descrito en el sureste de México. **Objetivo:** Reportar los aspectos clínicos y epidemiológicos del MIS-C en un hospital privado en Mérida, Yucatán. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de una serie de casos consecutivos en menores de 18 años, atendidos de enero de 2021 a marzo de 2024. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de MIS-C. A los pacientes se les realizó prueba de PCR, prueba serológica o se conoció su exposición a un familiar con COVID-19. Se realizó análisis con estadística descriptiva; prueba de  $\chi^2$ . **Resultados:** Se incluyeron 70 pacientes: 59 (84%) fueron hospitalizados y 11 (16%) seguidos en la consulta externa; todos con diagnóstico de MIS-C, mediana de edad 48 meses (4-192), 44 (74.58%) fueron < 5 años ( $p < 0.001$ ) y predominio del sexo masculino con 36 (61%). En los casos hospitalizados, 40 (67.79%) tuvieron fenotipo de MIS-C y 19 (32.2%) de enfermedad de Kawasaki y MIS-C. El MIS-C predominó en  $\leq 60$  meses. Predominaron los síntomas gastrointestinales en el 68.5% y cardiovasculares en el 68.5%. Hubo 6 casos con aneurismas coronarios (8.5%). **Conclusiones:** Los casos fueron más frecuentes en < 5 años, predominando síntomas gastrointestinales y cardiovasculares. La presencia de aneurismas coronarios fue baja.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome inflamatorio multisistémico en niños. SARS-CoV-2. Aneurismas coronarios. Enfermedad de Kawasaki.

## Multisystem inflammatory syndrome in children treated at a hospital in Yucatan

### Abstract

**Background:** Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) has not been described in southeastern Mexico. **Objective:** To report the clinical and epidemiological aspects of MIS-C in a private hospital in Mérida, Yucatán. **Material and methods:** Retrospective, descriptive, consecutive case series study in children under 18 years of age, treated from January 2021 to March 2024. Patients diagnosed with MIS-C were selected. Patients underwent PCR testing, serological testing, or had known exposure to a family member with COVID-19. Descriptive statistics were analyzed with the  $\chi^2$  test. **Results:** Seventy patients were included: 59 (84%) were hospitalized and 11 (16%) were followed up in the outpatient clinic, all with a diagnosis of MIS-C, median age 48 months (4-192), 44 (74.58%) were < 5 years old ( $p < 0.001$ ) and predominance of males with 36 (61%). Of the hospitalized cases, 40 (67.79%) had the MIS-C phenotype and 19 (32.2%) had Kawasaki disease and MIS-C. MIS-C predominated in those aged  $\leq 60$  months. Gastrointestinal symptoms predominated in 68.5% of cases, and cardiovascular symptoms in 68.5%. There were 6 cases with coronary aneurysms (8.5%). **Conclusions:** Cases were most frequent in those aged < 5 years, with gastrointestinal and cardiovascular symptoms predominating. The presence of coronary aneurysms was low.

**KEYWORDS:** Multisystem inflammatory syndrome in children. SARS-CoV-2. Coronary aneurysms. Kawasaki disease.

#### \*Correspondencia:

Miguel A. Gamboa y Gamboa  
E-mail: magamboa@yahoo.com

Fecha de recepción: 13-01-2025

Fecha de aceptación: 19-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000010

Gac Med Mex. 2025;161:311-317

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, *multisystem inflammatory syndrome in children*) asociado en temporalidad con la infección por SARS-CoV-2 fue descrito por primera vez en 2020 como una respuesta patológica multisistémica mediada por el sistema inmunitario en respuesta a la infección. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer entre 2 y 6 semanas después de la infección viral inicial, principalmente con fiebre, choque, inflamación sistémica grave y afectación de al menos dos sistemas orgánicos (corazón, pulmones o tubo digestivo), así como trastornos de la coagulación. Con mayor frecuencia se afectan las mucosas y el tracto gastrointestinal.

El MIS-C es poco frecuente (1-4%), pero es una afección grave, con una letalidad aproximada del 1.9%.<sup>1-3</sup> El Council of State and Territorial Epidemiologists y los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos de América desarrollaron una nueva definición de los pacientes con MIS-C en 2022, la cual se recomienda actualmente para la vigilancia epidemiológica. En ella se incluyen cuatro cambios importantes, que son: 1) no se requiere una duración de la fiebre subjetiva o medida; 2) requisito de proteína C reactiva  $\geq 3.0$  mg/dl para indicar inflamación sistémica; 3) ajustes a los criterios de afectación del sistema orgánico para incluir la adición de *shock* como una categoría separada y la eliminación de criterios respiratorios, neurológicos y renales; y 4) nuevos requisitos sobre el momento de la prueba de laboratorio positiva para SARS-CoV-2 en relación con la MIS-C. Se recomienda que, en caso de que se transforme en una enfermedad de notificación obligatoria, los casos se reporten como criterios confirmados, probables o sospechosos de la definición.<sup>4</sup>

La complejidad en el abordaje clínico estriba en que puede parecerse a la enfermedad de Kawasaki y otros trastornos inflamatorios multisistémicos.<sup>5</sup> Los estudios actuales no han permitido establecer de manera clara los procesos fisiopatológicos ni la causa subyacente que conducen al MIS-C. Se han sugerido diversos factores, incluyendo genéticos y ambientales, así como la intervención de algunas proteínas específicas.<sup>6</sup> En la inmunopatología del MIS-C se considera una hiperinflamación caracterizada por una tormenta de citocinas y la activación del sistema inmunitario tanto innato como adaptativo, lo que finalmente conduce a una insuficiencia

multiorgánica. Se requieren más estudios para conocer los efectos a largo plazo del MIS-C y el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el sistema inmunitario de los niños, ya que hasta ahora no se sabe por qué algunos niños con COVID-19 se recuperan y alrededor del 0.06-0.4 % progresan a MIS-C.<sup>7,8</sup>

En nuestro país se tienen reportes de MIS-C,<sup>9-13</sup> la mayoría correspondientes a hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. En este estudio se presenta la información clínica y epidemiológica de casos de niños atendidos en un hospital privado del Estado de Yucatán, que agrega información sobre la presentación de este padecimiento en un área geográfica diferente, para sumarse a la información nacional.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de casos consecutivos atendidos en un hospital privado de Mérida, Yucatán. El hospital cuenta con 100 camas censables para adultos y niños, donde se atienden los tres niveles de atención. Se incluyeron los pacientes hospitalizados de enero de 2021 a marzo de 2024. Se seleccionaron los menores de 18 años que cumplieron criterios para diagnóstico de MIS-C; para el análisis se separaron aquellos incluidos como MIS-C pero que tenían criterios fenotípicos de enfermedad de Kawasaki. Se realizó una revisión de los expedientes y en una base de datos se incluyeron los principales datos generales y demográficos, las características clínicas y de laboratorio, el desenlace y el tratamiento. Se utilizó la definición de 2022 para catalogar los casos de MIS-C.<sup>4</sup> Para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki se utilizaron los signos clínicos que han sido aceptados internacionalmente y los datos incluidos en la clasificación de 2022 para MIS-C.<sup>14</sup> A todos los pacientes se les realizaron prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) o pruebas serológicas (IgG e IgM para SARS-CoV-2), y se buscó intencionadamente la exposición a COVID-19 con un familiar cercano en las 3 semanas previas. Se consideraron en el análisis los estudios de laboratorio realizados durante las primeras 72 h de ingreso. Como parte del protocolo de estudio, a la mayoría de los pacientes hospitalizados se les realizó un ecocardiograma. Un grupo de pacientes que reunieron criterios para MIS-C no contaban con recursos económicos para ser ingresados al hospital, y por sus condiciones estables se les ofreció vigilancia como externos con visitas cada 24 h y con cita abierta en caso de presentar datos de gravedad; de estos pacientes, solo a dos

se les realizó ecocardiograma. Se definieron como síntomas gastrointestinales el dolor abdominal, el vómito, la diarrea, las náuseas, la hepatomegalia y la intolerancia a la vía oral. Como síntomas cardiovasculares se consideraron la pericarditis, el derrame pericárdico, la miocarditis, la dilatación de arterias coronarias y la alteración de la troponina o del fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Se realizó análisis con estadística descriptiva. Las variables categóricas se informaron como frecuencias y las variables continuas como medianas y rangos intercuartílicos. Se emplearon la prueba  $\chi^2$  o exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba t de Student para las variables continuas. Los valores  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

En el análisis se incluyeron 70 pacientes, de los cuales 59 (84%) fueron hospitalizados y 11 (16%) se mantuvieron en evaluación estrecha como externos, con seguimiento diario en la consulta externa (tres en 2021, seis en 2022 y dos en 2023). Tuvieron una mediana de edad de 48 meses (rango: 4-192), 52 (74.58%) eran menores de 5 años ( $p < 0.001$ ), predominó el sexo masculino con 42 (60%), el 45.5% tenían un peso adecuado y el 17% presentaban sobrepeso u obesidad (Tabla 1). Un paciente tenía como comorbilidad agregada microcefalia y retraso psicomotor. Ningún paciente estaba vacunado. De los 70 pacientes, 48 (68.5%) (40 hospitalizados y 8 no hospitalizados) cumplieron criterios de MIS-C, predominando el MIS-C en los menores de 60 meses ( $p < 0.001$ ); 19 (27.1%) de los hospitalizados y 3 (4.2%) de los no hospitalizados tuvieron fenotipo de enfermedad de Kawasaki; en 65 (92.8%) se obtuvieron pruebas serológicas positivas, en 22 (31%) PCR positiva y en 28 (40%) hubo contacto con un familiar positivo a COVID-19 en las 3 semanas previas a que acudieran al hospital. Se consideraron 65 casos confirmados y 5 probables.<sup>4</sup>

Por distribución anual, el 75.7% (53) de los casos se presentaron en 2022, 11 (15.7%) en 2021, 5 (7.1%) en 2023 y uno en 2024. Por temporalidad, la mayoría de los casos se presentaron entre abril y septiembre formando parte de la cuarta y la quinta olas de COVID-19 en el país (Fig. 1).<sup>15</sup>

De los 59 pacientes hospitalizados, 55 (93.2%) tenían fiebre de más de 3 días de evolución que persistía al ingreso (promedio: 5 días) y 4 (7%) tuvieron fiebre de más de 3 días previo al ingreso que no fue confirmada a su llegada al hospital; 47 (79.6%) tuvieron síntomas

**Tabla 1. Características generales de los niños (n = 70) con síndrome inflamatorio multisistémico hospitalizados y no hospitalizados**

Características	Hospitalizados (n = 59) n (%)	No hospitalizados (n = 11) n (%)
Sexo masculino	36 (61)	6 (54.5)
Sexo femenino	23 (39)	5 (45.4)
Edad, promedio (rango)	48 meses (4-192)	51 meses (5-174)
< 5 años	44 (74.58)	7 (63.6)
5-12 años	11 (18.64)	3 (27.2)
13-18 años	4 (6.78)	1 (0.9)
Peso	Sexo masculino (n = 42)	Sexo femenino (n = 28)
Bajo peso	10 (14.2)	6 (8.4)
Peso Saludable	18 (26.1)	12 (17.14)
Sobrepeso	3 (4.7)	2 (2.8)
Obesidad	3 (4.7)	2 (2.8)
Sin datos	8 (11.4)	6 (8.4)

gastrointestinales (dolor abdominal en 22, diarrea en 19, vómitos en 15 y náuseas en 7) y algunos tuvieron más de un síntoma; se detectaron alteraciones cardiovasculares en 39 (66.1%), consistentes en miocarditis en 34 (57.6%; de ellos, 16 con fenotipo Kawasaki), derrame pericárdico en 14 (23.7%) y dilataciones coronarias en 6 6/59 (10.1%). cinco con fenotipo Kawasaki; hubo alteraciones respiratorias y neurológicas en 12 (20.3%) pacientes, respectivamente; en 10 (16.9%) se presentaron manifestaciones mucocutáneas (predominando en fenotipo Kawasaki) y 16 (27%) tuvieron manifestaciones respiratorias (Tabla 2).

De los 11 pacientes no hospitalizados, todos tuvieron fiebre de más de 3 días de evolución (mediana: 4 días) en su valoración inicial; 9 (81%) presentaron síntomas gastrointestinales (dolor abdominal en 9, vómitos en 8, diarrea en 8, náuseas en 7 e intolerancia a la vía oral en 4), 7 (63%) tuvieron síntomas respiratorios y 5 (45.4 %) síntomas neurológicos; 5 (45.4 %) desarrollaron exantema y 1 paciente tuvo alteraciones mucocutáneas; y 1 paciente presentó dilatación de coronarias.

A 45 (76%) de los 59 niños hospitalizados se les realizó evaluación ecocardiográfica durante la hospitalización, 34 (57.6%) de ellos con datos de miocarditis, 25 (55%) con pericarditis, 14 (31%) con derrame pericárdico y 6 (13%) con aneurismas coronarios. Del

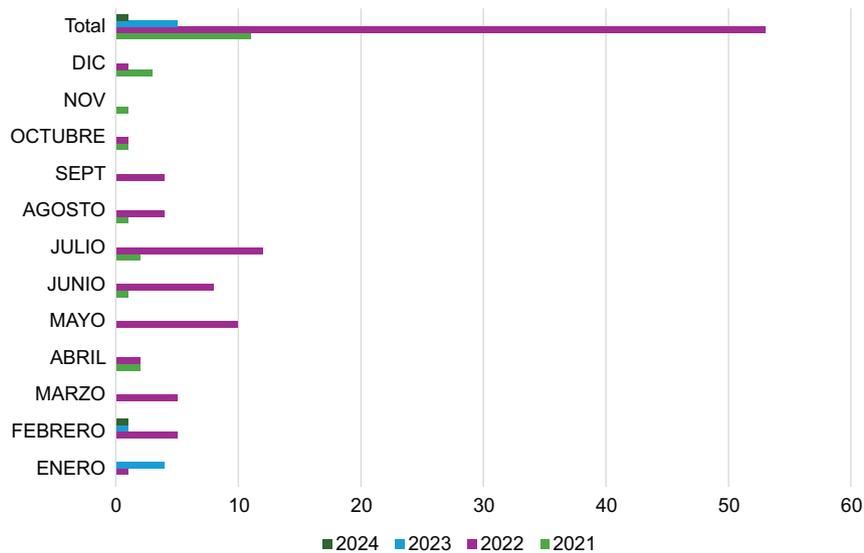


Figura 1. Distribución de los casos en los años del estudio. Se observa un predominio de casos en 2022, en los meses de mayo, junio y julio.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los 70 niños con síndrome inflamatorio multisistémico

Manifestaciones clínicas	n	%
Fiebre	66	94.3
Gastrointestinales	48	68.50
Cardiovasculares	48	68.5
Miocarditis	34	48.5
Derrame pericárdico	14	20.0
Hiperemia conjuntival	24	34.2
Respiratorias	19	27.1
Neurológicas	18	25.7
Exantema	17	24.2
Linfadenopatía	16	22.8
Inflamación mucocutánea	11	15.7
Hematológicas	5	7.1
Renales	4	5.7
Hipotensión o shock	2	2.8

total de los hospitalizados, 7 (11.86%) tuvieron la troponina elevada y 12 (20.34%) el NT-proBNP. Solo a dos niños externos se les realizó ecocardiograma y uno mostró aneurismas coronarios.

Dos de los niños presentaron estado de choque al ingreso. Trece pacientes requirieron atención en la

unidad de cuidados intensivos pediátricos. Hubo dos fallecimientos: una niña de 6 años por choque y un niño de 1 año (con microcefalia y retraso psicomotor) con choque hipovolémico por coagulación intravascular diseminada; la letalidad fue del 3.3%.

Con relación al tratamiento, se administraron combinación de esteroides, anticoagulantes e inmunoglobulina intravenosa (IVIG) (en el 50.8% esteroides, anticoagulantes e IVIG; en el 72% esteroides y anticoagulantes; y en el 54% IVIG y anticoagulantes). No se hizo un análisis sobre la efectividad del tratamiento, pero en todos excepto dos hubo remisión de los síntomas y signos.

## Discusión

De acuerdo con la información existente, el MIS-C parece ser el resultado de una respuesta inmunitaria innata y adaptativa exagerada, caracterizada por una tormenta de citocinas y probablemente desencadenada por la exposición previa al SARS-CoV-2.<sup>16</sup> Aunque la etiología no es clara y se considera multifactorial, las infecciones (principalmente virales) parecen tener un papel relevante. En la mayoría de los casos, las pruebas serológicas son positivas (detección de anticuerpos) para SARS-CoV-2 y con menor frecuencia la PCR, lo que sugiere la naturaleza posinfecciosa de este síndrome.<sup>17</sup> En nuestra serie de casos, todos los niños tuvieron infección por SARS CoV-2 y ninguno había recibido previamente vacuna

contra la COVID-19, puesto que en la nación no estaba autorizada la vacunación para menores de 5 años y durante los años 2021 y 2022 no se aplicó en población pediátrica en general. Debido a las variaciones en frecuencia en diversos países, se ha especulado sobre una mayor susceptibilidad o variación genómica en cada población, y quizá esto explique por qué en los niños de Yucatán la frecuencia fue mayor en menores de 5 años, a diferencia de lo reportado en otras series, incluyendo un estudio multicéntrico en cuatro Estados de nuestro país, en los que predominaron los niños escolares.<sup>12</sup> En uno de los estudios iniciales que involucraron varios centros en los Estados Unidos de América, analizando 1526 pacientes menores de 21 años, el 37.6% fueron menores de 5 años.<sup>18</sup> En la mayoría de los estudios existe predominio del sexo masculino en la población pediátrica, hallazgo similar al nuestro; hay evidencia reciente de que la respuesta inmunitaria es mayor y diferente en este grupo.<sup>19</sup> En general, clínicamente los pacientes con MIS-C presentan síntomas abdominales y neurológicos, marcadores inflamatorios elevados, una evolución más grave de la enfermedad y una mayor incidencia de muerte.<sup>9-12,20</sup> En nuestra serie, el 68.5% tuvieron manifestaciones gastrointestinales y el 68.5% alteraciones cardiovasculares, y el 25.7% neurológicas, con una letalidad del 2.8%. En población mexicana se reportó previamente que la presencia de síntomas gastrointestinales en niños parece ser un factor de riesgo para formas graves.<sup>9-13</sup> Con relación a las alteraciones cardiovasculares, hay variabilidad en las series, con frecuencias entre el 35% y el 87%; se observan con mayor proporción disfunción ventricular izquierda, alteraciones electrocardiográficas, aneurismas coronarios y alteraciones en los marcadores cardiacos.<sup>21,22</sup> En el grupo estudiado predominaron la miocarditis, la pericarditis y el derrame pericárdico, con frecuencias semejantes a las reportadas en otros estudios; la frecuencia de aneurismas coronarios fue baja en esta serie (10%), como ha sido referido por otros autores,<sup>23</sup> aunque quizá influya el tamaño muestral.

En un 16% de los pacientes identificados a su llegada al hospital, por cuestiones de falta de recursos económicos, los familiares solicitaron manejo ambulatorio. Se estableció una colaboración estrecha con los familiares para que acudieran a revisión diaria, se dieron recomendaciones sobre signos de alarma y se estableció un grupo de pediatras y cardiólogos para su atención. La evolución en todos los casos fue favorable y ninguno requirió hospitalización. En

general, estos pacientes presentaron formas moderadas y durante su seguimiento no se encontraron otros cuadros infecciosos que explicaran el curso febril o las manifestaciones agregadas. En un estudio publicado en octubre de 2021 se encontraron tres conglomerados de formas clínicas de MIS-C en menores de 21 años, mostrando que hay un grupo de pacientes que tiene una forma clínica no grave.<sup>18</sup> Consideramos una gran limitante el número de casos manejados en forma ambulatoria para sugerir que algunos pacientes pudieran recibir manejo como externos; esta fue una conducta debida a la realidad social en nuestro país. Para los familiares, esta atención les ofreció la ventaja de un menor costo en la atención, menos riesgo de adquirir infecciones relacionadas con la atención de la salud, menos estrés del paciente y la familia, mejor colaboración de los familiares en el seguimiento en la consulta externa, y mejor ambiente para su atención y recuperación. Se requiere una adecuada coordinación de los médicos que den seguimiento a los pacientes como externos, y la selección deberá ser siempre individualizada, ponderando el riesgo-beneficio.

Con relación al comportamiento anual de casos, hubo un franco predominio en 2022, con una disminución significativa en 2023 y siendo ya esporádicos en 2024, siendo de igual manera baja la gravedad de los casos. Lo anterior genera un gran reto para la identificación y el tratamiento de este síndrome en la actualidad. A pesar de los esfuerzos realizados para elaborar modelos clínicos de predicción del MIS-C,<sup>24</sup> la sospecha diagnóstica se vuelve más difícil por la presentación esporádica que se está dando, la vacunación realizada en población infantil, la exposición a la infección natural previa y la presentación subaguda de algunos casos. Por otra parte, lo que observamos en nuestro centro hospitalario en Yucatán, con predominio del MIS-C en menores de 5 años, obliga a mantener una mayor alerta sobre la presentación de esta patología en este grupo de edad.

En la actualidad todavía hay importantes limitaciones en el abordaje del MIS-C:

- No están totalmente claras la etiología, la patogénesis ni las posibles secuelas a largo plazo.
- Hay otras enfermedades con un comportamiento clínico semejante, siendo el diagnóstico probable realizado de acuerdo con criterios predominantes (pero no definitivos).
- El pronóstico es incierto en las etapas iniciales y aún más a largo plazo.

- El tratamiento empírico se dirige básicamente al control de la respuesta inmunitaria e inflamatoria, sin haber un tratamiento definitivo.

Es importante mencionar que la última revisión sobre la definición de caso de MIS-C<sup>4</sup> está destinada principalmente a la vigilancia de la salud pública, al establecer criterios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos para la notificación de casos de MIS-C confirmados, probables o sospechosos asociados a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, esta definición de caso de vigilancia podría no abarcar todas las presentaciones del MIS-C y no se desarrolló como criterio diagnóstico para la enfermedad, por lo que no pretende sustituir el juicio clínico ni fundamentar las decisiones sobre el manejo de los pacientes.<sup>4</sup>

Para el sistema de salud se tendrá un reto muy importante por la probablemente esporádica presentación del MIS-C en las temporadas posteriores, lo que conduce a tener una mayor vigilancia y sospecha de esta grave complicación. Además, apenas recientemente se ha aprobado una vacuna contra el SARS-CoV-2 para menores de 5 años, lo que mantiene aún un importante riesgo en este grupo de edad.

## Conclusiones

En este estudio hubo una mayor frecuencia de MIS-C en niños menores de 5 años, quizá debido a una mayor susceptibilidad por variación genómica en la población. Lo anterior debe alertar sobre posibles cambios en la edad de presentación.

Por necesidades familiares se manejaron algunos casos en forma ambulatoria, cuyo comportamiento clínico fue benigno. Esta estrategia deberá ser valorada con precaución, a pesar de que internacionalmente se ha identificado un grupo de evolución moderada.

Los cambios epidemiológicos posteriores a las oleadas de COVID-19 y la implementación de la vacuna en el ámbito nacional incluyendo a niños mayores de 5 años condicionarán probablemente que los casos de MIS-C sean más esporádicos, generando una mayor dificultad para su diagnóstico.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief. Geneva: WHO; May 15, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
2. US Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Atlanta, GA: CDC; May 14, 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932e2.htm>
3. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ*. 2021;372:n385.
4. Melgar M, Lee EH, Miller AD, Lim S, Brown CM, Yousaf AR, et al. Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection — United States. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71:1-14.
5. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: a key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*. 2021;218:e20210446.
6. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Morawska-Michalska I, Korona-Głowniak I, Kądziołka O, Gosik K, et al. Programmed cell death protein-1 regulation in response to SARS-CoV-2 in paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Int J Mol Sci*. 2024;25:5968.
7. Aghbash PS, Eslami N, Shamekh A, Entezari-Maleki T, Baghi HB. SARS-CoV-2 infection: the role of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 axis. *Life Sci*. 2021;270:119124.
8. van den Berg S, Sun T. Describing elephants: an update on the immunopathology of multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunol Invest*. 2024;53:962-74.
9. Menchaca-Aguayo H, Alpizar-Rodríguez D, Ramos-Tiñini P, Fauquier-Fuentes E. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: data from a Mexican national referral children's hospital. *Front Pediatr*. 2022;10:949965.
10. García-Domínguez M, Anaya-Enríquez N, Luque-Vega L, Canizales-Muñoz S, Flores R, Tostado-Morales E, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. Differences, and similarities in a pediatric center in Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2023;70:80-8.
11. Barroso-Santos J, Robledo-Martínez AI, Espinosa-Padilla SE, Hurtado del Ángel RG, Arteaga-García F, Langerica-Bulos M, et al. Multisystemic inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 in a regional pediatric hospital from México. *Pediatr Rep*. 2023;15:341-8.
12. Yamazaki-Nakashimada MA, Márquez-González H, Miranda-Novales G, Neme Díaz GA, Prado Durán SA, Luévanos Velázquez A, et al. Characteristics and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children: a multicenter, retrospective, observational cohort study in Mexico. *Front Pediatr*. 2023;11:1167871.
13. Jaramillo-Esparza CM, Vázquez-Frías R. Risk of pediatric inflammatory multi-system syndrome (PIMS or MIS-C) in pediatric patients with COVID-19 presenting with gastrointestinal symptoms. *Front Pediatr*. 2022;10:904793.

14. Singh S, Jindal AK, Pilia RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:36-44.
15. Muñoz-Torres AV, Moreno Altamirano A. La quinta ola de la COVID-19 en México. *Boletín COVID-19 Salud Pública Núm. 28; 2.* (Consultado el 12-10-2024.) Disponible en: <https://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2022/02/COVID-19-No.28-06-La-quinta-ola-de-la-COVID-19-en-Mexico-1.pdf>.
16. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:413-4.
17. Rowley AH, Shulman ST, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020;130:5619-21.
18. Geva A, Patel MM, Newhams MM, Young CC, Son MBF, Kong M; Overcoming COVID-19 Investigators. Data-driven clustering identifies features distinguishing multisystem inflammatory syndrome from acute COVID-19 in children and adolescents. *EClinicalMedicine.* 2021;40:101112.
19. Rajamanickam A, Kumar NP, Venkataraman A, Varadarjan P, Selladurai E, Sankaralingam T, et al. Sex-specific differences in systemic immune responses in MIS-C children. *Sci Rep.* 2024;14:1720.
20. Jiju P, Matalliotakis M, Lane S, Wong W, Hedrich CM, Pain CE. Demographic, clinical and laboratory differences between paediatric acute COVID-19 and PIMS-TS — results from a single centre study in the UK. *Front Pediatr.* 2023;11:1219654.
21. Khan RS, Ordog T, Hong SD, Schmitz AH, Thattaliyath B, Sharathkumar AA. Evolution of cardiovascular findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) across COVID-19 variants: common trends and unusual presentations. *Pediatr Cardiol.* 2024;45:552-9.
22. Oragui CC. Cardiovascular manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. *Cureus.* 2023;15:e41950.
23. Jose JT, Tierney ESS. Outpatient pediatric cardiology follow-up of patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a single-institution, medium-term follow-up study. *Pediatr Cardiol.* 2024;45:401-9.
24. Starnes LS, Starnes JR, Stopczynski T, Amarin JZ, Charnogursky C, Hayek H, et al. Clinical prediction model: multisystem inflammatory syndrome in children versus Kawasaki disease. *J Hosp Med.* 2024;19:175-84.

# Factores de riesgo para candidiasis invasiva en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales: un estudio de casos y controles en un centro de referencia de la Ciudad de México

Rafael Galván-Contreras,<sup>1\*</sup> Ana K. Camarena-Abrego,<sup>1</sup> Angélica Pedraza-Amador<sup>2</sup> y Agustín Del Prado-Palomares<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología; <sup>2</sup>Departamento de Infectología e Inmunología. Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

## Resumen

**Antecedentes:** La candidiasis invasiva es una patología de alto impacto en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo de candidiasis invasiva en un centro de referencia en la Ciudad de México. **Material y métodos:** Estudio observacional de casos y controles. Se incluyeron neonatos con diagnóstico de candidiasis invasiva, pareados 1:3 con controles hospitalizados en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología entre 2011 y 2021. Se exploraron factores de riesgo para candidiasis invasiva mediante regresión logística. **Resultados:** En 2640 pacientes hospitalizados en la UCIN identificamos 51 casos de candidiasis invasiva, con una prevalencia del 1.95% (IC 95%: 1.44-2.53). Los casos de candidiasis invasiva correspondieron a prematuros con bajo peso al nacer y mayor exposición a antimicrobianos en comparación con los controles (n = 153). Los patógenos de candidiasis invasiva aislados con mayor frecuencia fueron *Candida albicans* (62.7%), *Candida parapsilosis* (25.5%) y *Nakaseomyces glabratus* (5.9%). En el análisis multivariable se identificó la edad gestacional al nacimiento < 28 semanas (OR: 2.79; IC 95%: 1.05-7.43) y el uso de tres o más antimicrobianos previo a la positividad por hemocultivo (OR: 2.83; IC 95%: 1.22-6.59) como factores de riesgo para candidiasis invasiva. **Conclusiones:** Ser prematuro y una mayor exposición a esquemas de antimicrobianos múltiples aumentan el riesgo de candidiasis invasiva en la UCIN.

**PALABRAS CLAVE:** Candidiasis invasiva. Neonatos. Factores de riesgo. Antimicrobianos de amplio espectro.

## Risk factors for invasive candidiasis in the neonatal intensive and intermediate care unit: a case-control study at a referral center in Mexico City

## Abstract

**Background:** Invasive candidiasis is a high-impact pathology in the neonatal intensive care unit (NICU). **Objective:** To evaluate risk factors for invasive candidiasis in a referral center in Mexico City. **Material and methods:** Observational case-control study. Neonates diagnosed with invasive candidiasis were included, matched 1:3 with controls hospitalized in the NICU of the National Institute of Perinatology in Mexico City between 2011 and 2021. Risk factors for invasive candidiasis were explored using logistic regression. **Results:** Among 2640 patients hospitalized in the NICU, we identified 51 cases of invasive candidiasis, with a prevalence of 1.95% (95%CI: 1.44-2.53). Invasive candidiasis cases were premature with low birth weight and higher exposure to antimicrobials compared to controls (n = 153). The most frequently isolated pathogens of invasive candidiasis were *Candida albicans* (62.7%), *Candida parapsilosis* (25.5%) and *Nakaseomyces glabratus* (5.9%). In multivariate

### \*Correspondencia:

Rafael Galván-Contreras  
E-mail: rafagcsx32@gmail.com

Fecha de recepción: 24-01-2025

Fecha de aceptación: 19-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000027

Gac Med Mex. 2025;161:318-326

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

analysis, gestational age at birth < 28 weeks (OR: 2.79; 95%CI: 1.05-7.43) and use of three or more antimicrobials prior to blood culture positivity (OR: 2.83; 95%CI: 1.22-6.59) were identified as risk factors for the development of invasive candidiasis compared to controls. **Conclusions:** Prematurity and higher exposure to multiple antimicrobial regimens increased the risk of invasive candidiasis in the NICU.

**KEYWORDS:** Invasive candidiasis. Neonates. Risk factors. Broad-spectrum antimicrobials.

## Introducción

Las infecciones por *Candida* spp. son una de las principales causas de morbimortalidad en los recién nacidos pretérmino, en especial en aquellos de bajo y muy bajo peso al nacimiento.<sup>1-3</sup> La incidencia de candidiasis invasiva en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacimiento, asociado a cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.<sup>4</sup> Debido a sus factores de virulencia, las especies del género *Candida* actúan como patógenos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos para invadir y dañar tejidos. Los neonatos son en particular vulnerables a las infecciones invasoras por *Candida* spp. por factores propios del desarrollo y la función del sistema inmunitario neonatal.<sup>5</sup> La candidiasis invasiva ocurre generalmente en las primeras 6 semanas de vida y se caracteriza por datos sistémicos de sepsis y evidencia microbiológica de infección por *Candida* spp. en el hemocultivo o en cultivos de sitios normalmente estériles.<sup>1,6</sup> Las especies aisladas con más frecuencia en los neonatos son *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, sobre todo en aquellos con peso extremadamente bajo al nacer, mientras que las especies resistentes a los azoles, como *Nakaseomyces glabratus* y *Candida krusei*, suelen ser menos frecuentes.<sup>1,7</sup>

La frecuencia de la candidiasis invasiva es variable dependiendo del centro y de la complejidad del cuadro clínico detectado.<sup>8</sup> La incidencia de candidiasis invasiva es inversamente proporcional al peso de nacimiento.<sup>2</sup> Se ha reportado una incidencia de 5 a 10 casos por cada 100,000 nacidos vivos y del 0.5-2% en los recién nacidos hospitalizados en terapia intensiva,<sup>9</sup> y aumenta al 2.6-16.7% en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento y a más del 20% en los pretérmino extremo.<sup>10</sup> En estudios previos se han detectado como factores de riesgo para candidiasis invasiva el peso al nacimiento extremadamente bajo, la cirugía abdominal, el uso de catéter venoso central, la enterocolitis necrotizante, la perforación gástrica, la gastrosquisis, la exposición a

antimicrobianos de amplio espectro (incluyendo cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y carbapenémicos), el uso previo de antiácidos, la ventilación mecánica invasiva y la nutrición parenteral.<sup>6,7,11</sup> Los datos existentes sobre la incidencia de candidiasis invasiva y sus factores de riesgo se basan en estudios multicéntricos, principalmente norteamericanos, siendo limitados los reportes sobre su epidemiología en Latinoamérica. Debido a esto, es fundamental que la UCIN de cada centro evalúe la epidemiología de las infecciones invasivas por *Candida* spp. con el objetivo de establecer una adecuada estrategia local de vigilancia, prevención, diagnóstico y manejo.<sup>12</sup> En el presente estudio tuvimos como objetivo determinar los factores de riesgo de candidiasis invasiva en la UCIN de un centro de referencia en la Ciudad de México.

## Material y métodos

### Población de estudio

Se incluyeron neonatos hospitalizados con infección demostrada por *C. albicans* y *Candida* no *albicans* en la UCIN y en la unidad de cuidados intermedios al recién nacido (UCIREN) del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPer). El diagnóstico se definió por la presencia de un cuadro clínico de respuesta inflamatoria sistémica y cultivos de diferentes especímenes biológicos en todos los casos (sangre, líquido cefalorraquídeo [LCR], orina), con demostración microbiológica del agente registrada por la unidad de enfermedades infecciosas y epidemiología a través del proceso de vigilancia epidemiológica activa y pasiva mediante formato 9010-12 para detección de infecciones asociadas a la atención en salud en pacientes neonatales, basado en formatos archivados por la unidad de vigilancia epidemiológica hospitalaria.

### Criterios de selección

Se consideraron como casos los neonatos hospitalizados en la UCIN o la UCIREN del INPer en el

periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021 con un cuadro clínico de manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica y cultivo microbiológico (de orina, LCR o sangre) con desarrollo de alguna especie de *Candida*. Se excluyeron los pacientes con muestras de orina tomadas por bolsa colectora o con desarrollo de dos o más morfologías en el cultivo de orina, sangre o LCR reflejo de contaminación, así como los pacientes que fueron manejados con fluconazol de forma continua por cualquier causa previo a la ocurrencia del evento de candidiasis invasiva. Los controles históricos fueron pacientes neonatales hospitalizados en la UCIN o la UCIREN del INPer con un hemocultivo positivo por algún otro patógeno durante el mismo periodo, pero que no desarrollaron infección por *Candida* spp. durante su estancia hospitalaria. Se excluyeron también los registros de casos manejados con fluconazol por cualquier motivo o con datos incompletos en su expediente clínico. Por tratarse de un estudio retrospectivo basado en historias clínicas con datos anonimizados, fue exento de registro ante el comité de investigación y ética del INPer por considerar que no presentaba riesgo para los participantes.

### Definiciones y variables de interés

La variable dependiente fue el aislamiento positivo de alguna especie del género *Candida* en cultivo de orina, LCR o sangre, comparado con el aislamiento de otro patógeno en los controles históricos. Las covariables sociodemográficas y clínicas de interés se extrajeron de los expedientes clínicos, incluyendo sexo, peso al nacer en gramos, edad gestacional al nacer en semanas, uso de dispositivos intravenosos (catéteres venosos periféricos o centrales) y su duración en días, uso de antimicrobianos previo a la infección asociada a la atención en salud y su duración en días, uso de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos previo al diagnóstico, uso de nutrición parenteral y su duración en días, duración de la estancia hospitalaria en días y antecedentes de patología o intervención en el tracto gastrointestinal. Para el estudio de los factores de riesgo específicos se utilizaron las siguientes definiciones operacionales en función de las variables recolectadas:

- Peso al nacimiento < 1000 g.
- Edad gestacional < 28 semanas.
- Sexo masculino.
- Uso de dispositivos intravasculares.

- Uso prolongado (> 10 días) de dispositivos intravasculares, incluyendo catéteres venosos centrales y periféricos.
- Número de antimicrobianos usados previo al hemocultivo positivo.
- Antecedente de patología o cirugía en el tracto gastrointestinal.
- Uso de nutrición parenteral.
- Uso de cefalosporinas de tercera generación previo al diagnóstico.
- Uso de carbapenémicos previo al diagnóstico.

### Cálculo del tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño muestral se consideró la identificación de un factor de riesgo con una *odds ratio* (OR) de al menos 3.0, con una prevalencia hipotética de al menos el 35% en los controles, un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 90% para un estudio de casos y controles, con proporción 1:3. Utilizando el método de Kelsey et al.<sup>13</sup> con la calculadora OpenEpi, versión 3, se estimó la necesidad de incluir al menos 48 casos y 143 controles, para un tamaño total de 191 sujetos.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se reportaron mediante recuentos absolutos y proporciones, mientras que las cuantitativas se reportaron como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartil (RIC), según su distribución. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba de  $\chi^2$  para determinar asociaciones significativas entre variables categóricas. Para las variables cuantitativas continuas se utilizaron la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba de Wilcoxon, según su distribución. Como un objetivo exploratorio, la prevalencia de candidiasis invasiva durante el periodo de estudio se estimó utilizando como denominador el número total de admisiones en la UCIN y la UCIREN durante el periodo 2011-2021, y como numerador el número de casos de candidiasis invasiva detectados. Esta estimación se acompañó de un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) calculado mediante una distribución binomial con el método exacto del paquete epiR. Para identificar los factores de riesgo relacionados con candidiasis invasiva en comparación con controles históricos se utilizó un modelo de regresión logística binaria para estimar las OR con sus respectivos IC

95% en modelos simples y multivariantes, los cuales incluyeron las siguientes covariables: edad gestacional al nacimiento < 28 semanas, peso al nacimiento < 1000 g, uso de  $\geq 3$  esquemas antimicrobianos previo al diagnóstico por hemocultivo, uso de cefalosporinas de tercera generación previo al diagnóstico, uso de carbapenémicos previo al diagnóstico, uso de catéter venoso central o periférico prolongado por > 10 días, antecedente de cirugía abdominal, sexo masculino y uso de nutrición parenteral. Así mismo, se realizó un análisis de sensibilidad utilizando la definición de prematuridad como una edad gestacional al nacimiento < 32 semanas y un peso al nacimiento < 1500 g. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* R versión 4.4.0, con un nivel de significancia de  $p < 0.05$ .

## Resultados

### Población de estudio

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021 se registraron 51 eventos de candidiasis invasiva en la UCIN y la UCIREN del INPer, y se hizo un pareamiento con 153 controles, utilizando una proporción de 1:3. En la comparación entre casos y controles (Tabla 1) se observó predominancia del sexo femenino en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas (53% vs. 57%;  $p = 0.089$ ). La mayoría de los casos y los controles estudiados proveían de la UCIN, representando 99 de los 153 controles (65%) y 37 de los 51 casos (73%), sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Al comparar la edad gestacional al nacimiento, los casos con candidiasis invasiva tuvieron una mediana de semanas menor que los controles (29.0 [RIC: 27.8-32.9] vs. 31.0 [RIC: 28.4-35.0];  $p = 0.007$ ). Además, se observó una menor mediana de peso al nacimiento entre casos y controles ( $p = 0.035$ ), y un mayor número de regímenes de antimicrobianos prescritos previos al hemocultivo positivo ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias significativas en el uso de nutrición parenteral ni en los días de uso de dispositivos intravenosos.

### Microbiología y desenlaces de las candidiasis invasivas

Durante el periodo 2011-2021 se identificaron 2640 pacientes hospitalizados en la UCIN o la UCIREN del

INPer, entre los cuales se detectaron 51 casos de infecciones por *Candida* spp. catalogados como candidiasis invasiva, lo que representa una prevalencia del 1.93% (IC 95%: 1.44-2.53). En los casos confirmados de candidiasis invasiva, el agente más frecuentemente aislado fue *C. albicans* (32/51, 62.7%), seguido de *C. parapsilosis* (13/51, 25.5%), *N. glabrata* (3/51, 5.9%), *Candida lusitanae* (2/51, 3.9%) y *C. krusei* (1/51, 2.0%) (Fig. 1A). De los 51 casos, las muestras biológicas para cultivo fueron sangre en 31 (60.78%), orina en 16 (31.4%) y LCR en 3 (7.8%). Con respecto a los diagnósticos de referencia previos al ingreso, 36 fueron referidos como candidiasis invasiva (70.6%) y 15 (29.4%) como infección de vías urinarias por *Candida*. En los 153 controles seleccionados, los diagnósticos de referencia previos al ingreso fueron diversos (Fig. 1B). Se identificaron 41 (26.6%) referidos con diagnóstico de sepsis tardía, 40 (26.0%) con diagnóstico de sepsis temprana, 13 (8.4%) en posoperatorio de cirugía abdominal, 12 (7.8%) con bacteriemia, 11 (7.1%) con diagnóstico de infección relacionada con catéter, 5 (3.3%) con diagnóstico de infección de vías urinarias, 5 (3.3%) con diagnóstico de neumonía, 4 (2.6%) con diagnóstico de neuroinfección, 1 caso de absceso hepático y 1 caso de sífilis tardía. No se tenía especificación del diagnóstico de referencia en 21 (13.6%) de los 153 controles históricos.

### Determinantes de candidiasis invasiva

El peso bajo al nacimiento, definido como < 1000 g, se observó en 25 de los 51 casos de candidiasis invasiva, frente a 48 de los 153 controles (49.0% vs. 31.4%;  $p = 0.035$ ) (Fig. 2). De igual forma, la prematuridad, definida como una edad gestacional al nacimiento < 28 semanas, se observó en 13 de los 51 casos y en 16 de los 153 controles (25.5% vs. 10.5%;  $p = 0.015$ ). El uso prolongado de dispositivos intravasculares, incluyendo catéter venoso central y catéter periférico, se encontró en 46 de los 51 casos y en 126 de los 153 controles, sin observar una diferencia significativa entre los grupos (90.2% vs. 82.4%;  $p = 0.266$ ). No se hallaron diferencias entre casos y controles en cuanto a distribución por sexo (masculino 56.9% vs. 43.1%;  $p = 0.123$ ), uso previo de nutrición parenteral (98.0% vs. 92.8%;  $p = 0.303$ ), antecedente de cirugía abdominal (21.6% vs. 22.2%;  $p = 0.999$ ) y exposición previa a antimicrobianos (100.0% vs. 96.1%;  $p = 0.339$ ). Sin embargo, se observó el uso de  $\geq 3$  esquemas antimicrobianos previo al diagnóstico en 33 de los 51

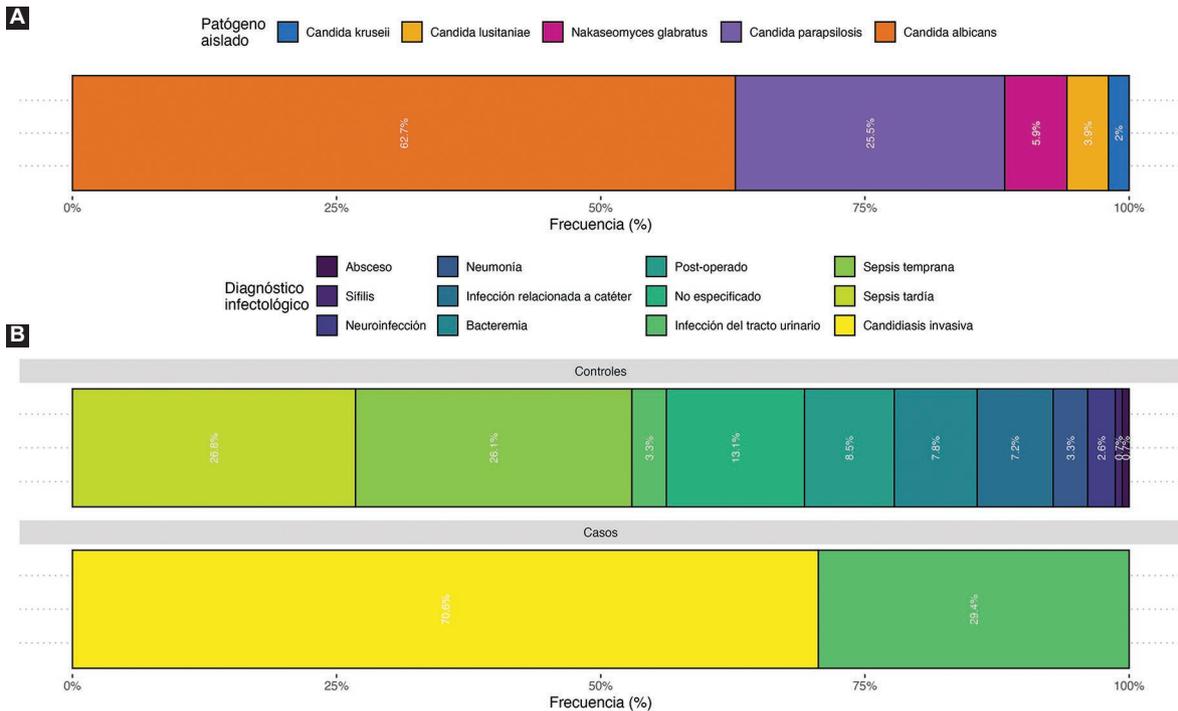
**Tabla 1.** Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con candidiasis invasiva y de los controles hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en la unidad de cuidados intermedios al recién nacido del Instituto Nacional de Perinatología entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021

Características	Muestra total			p <sup>†</sup>
	Total* (n = 204)	Controles* (n = 153)	Casos* (n = 51)	
Sexo, n (%)				0.089
Femenino	109 (53%)	87 (57%)	22 (43%)	
Masculino	95 (47%)	66 (43%)	29 (57%)	
Edad gestacional (sem)	30.7 (28.0-34.6)	31.0 (28.4-35.0)	29.0 (27.8-32.9)	0.007
Servicio, n (%)				0.3
UCIN	136 (67%)	99 (65%)	37 (73%)	
UCIREN	68 (33%)	54 (35%)	14 (27%)	
Peso al nacimiento (g)	1198 (872-1922)	1230 (910-1990)	1050 (808-1609)	0.035
Cirugía abdominal previa, n (%)	45 (22%)	34 (22%)	11 (22%)	> 0.9
Uso de nutrición parenteral, n (%)	192 (94%)	142 (93%)	50 (98%)	0.3
Esquemas antimicrobianos, n (%)	198 (97%)	147 (96%)	51 (100%)	0.3
N.º esquemas antimicrobianos administrados	3 (2-4)	3 (1-4)	4 (2-5)	< 0.001
Uso de carbapenémicos previo al diagnóstico	58 (28%)	39 (25%)	19 (37%)	0.11
Uso de cefalosporinas de 3.ª generación previo al diagnóstico	11 (5.4%)	5 (3.3%)	6 (12%)	0.030
Días de uso de catéteres venosos centrales o periféricos	32 (16-47)	32 (15-50)	32 (19-39)	0.7

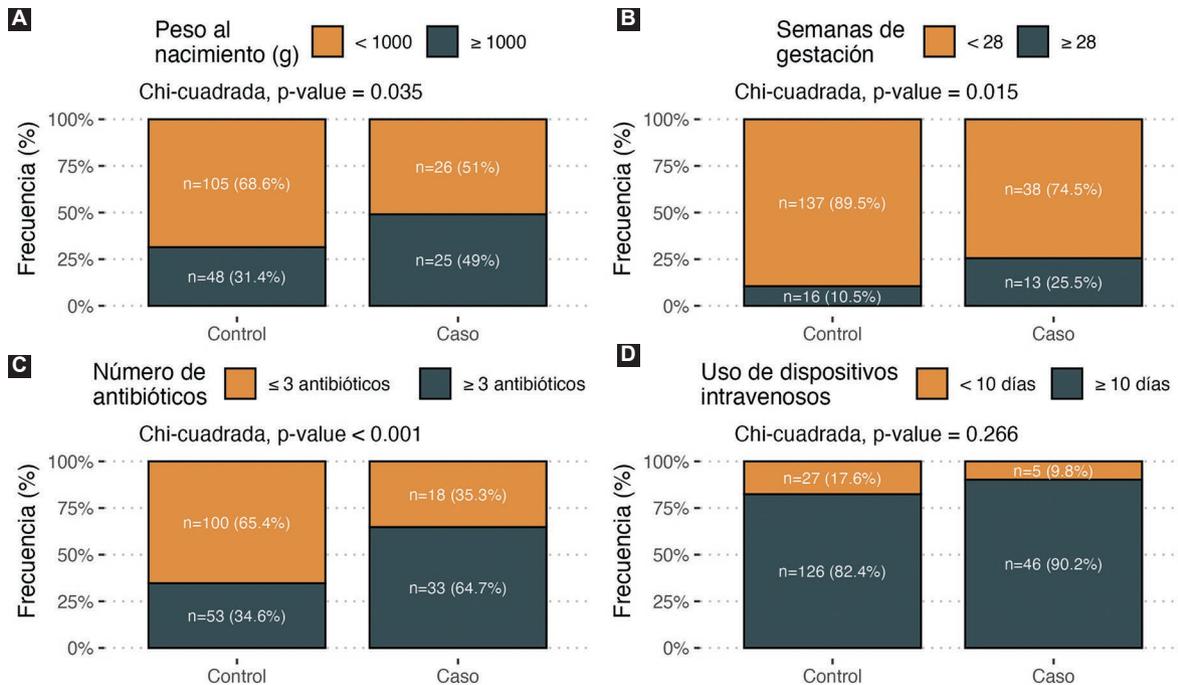
UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; UCIREN: unidad de cuidados intermedios al recién nacido.

\*n (%), mediana (rango intercuartil).

†Prueba  $\chi^2$  de Pearson, prueba de suma de rangos de Wilcoxon o prueba exacta de Fisher.



**Figura 1. A:** distribución de los agentes etiológicos aislados en los casos con candidiasis invasiva neonatal. **B:** diagnósticos de referencia previos a la hospitalización estratificados por casos y controles históricos.



**Figura 2.** A: comparación de factores de riesgo para candidiasis invasiva en los casos y los controles históricos para peso al nacimiento. B: semanas de gestación. C: número de antibióticos. D: uso de dispositivos intravenosos.

casos, frente a 53 de los 153 controles (64.7% vs. 34.6%;  $p < 0.001$ ). Así mismo, hubo una mayor frecuencia de uso de cefalosporinas de tercera generación previo al diagnóstico en los casos comparados con los controles (12% vs. 2.2%;  $p = 0.030$ ), y también una mayor frecuencia de uso de carbapenémicos previo al diagnóstico, pero sin alcanzar significancia estadística (37% vs. 25%;  $p = 0.110$ ) (Tabla 1).

### Factores de riesgo para candidiasis invasiva

En el modelo de regresión simple univariado se identificaron como factores de riesgo para candidiasis invasiva la edad gestacional al nacimiento < 28 semanas (OR: 2.93; IC 95%: 1.30-6.62), el peso al nacimiento < 1000 g (OR: 2.10; IC 95%: 1.10-4.11), el uso de cefalosporinas de tercera generación previo al diagnóstico (OR: 3.95; IC 95%: 1.15-13.54) y el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización (OR: 3.46; IC 95%: 1.78-6.72). No se identificaron asociaciones significativas para el uso de dispositivos intravenosos > 10 días, el antecedente de cirugía abdominal, el sexo masculino ni el uso de nutrición parenteral previo a la hospitalización

(Tabla 2). Al ajustar el modelo multivariable se identificaron como factores de riesgo con asociación significativa para el desarrollo de candidiasis invasiva únicamente la edad gestacional al nacimiento < 28 semanas (OR: 2.79; IC 95%: 1.05-7.43) y el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización (OR: 2.83; IC 95%: 1.22-6.59) (Tabla 2). Al realizar un análisis de sensibilidad con definiciones alternativas de prematuridad y bajo peso al nacimiento no se encontró asociación con la edad gestacional < 32 semanas (OR: 2.93; IC 95%: 0.88-9.78) ni con el peso al nacimiento < 1500 g (OR: 0.47; IC 95%: 0.14-1.52), pero sí con el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización (OR: 2.62; IC 95%: 1.11-6.13).

### Discusión

En los neonatos hospitalizados en la UCIN y la UCIREN del INPer durante el periodo 2011-2021, el desarrollo de candidiasis invasiva se asoció con una edad gestacional < 28 semanas al nacimiento y el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización. Se identificaron 51 casos de candidiasis invasiva entre 2640 neonatos hospitalizados en la UCIN o la UCIREN, representando una

**Tabla 2.** Regresión logística simple y múltiple para estimar la probabilidad de candidiasis invasiva en comparación con controles hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en la unidad de cuidados intermedios al recién nacido del Instituto Nacional de Perinatología entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021

Factor de riesgo	Modelo simple OR (IC 95%)	p	Modelo múltiple OR (IC 95%)	p
Edad gestacional al nacimiento < 28 sem	2.929 (1.296-6.620)	0.010	2.790 (1.048-7.426)	0.040
Peso al nacimiento < 1000 g	2.103 (1.102-4.105)	0.024	1.212 (0.537-2.736)	0.643
Uso de $\geq 3$ esquemas antimicrobianos previo al diagnóstico	3.459 (1.781-6.719)	< 0.001	2.832 (1.217-6.593)	0.016
Uso de dispositivos intravenosos > 10 días	1.971 (0.716-5.425)	0.189	1.024 (0.286-3.663)	0.971
Antecedente de cirugía abdominal	0.962 (0.446-2.076)	0.922	1.165 (0.475-2.862)	0.738
Sexo masculino	1.738 (0.916-3.295)	0.091	1.722 (0.855-3.469)	0.128
Uso de nutrición parenteral	3.873 (0.488-30.740)	0.200	1.901 (0.202-17.858)	0.574
Uso de cefalosporinas de 3. <sup>a</sup> generación previo al diagnóstico	3.947 (1.150-13.541)	0.029	3.137 (0.807-12.197)	0.099
Uso de carbapenémicos previo al diagnóstico	1.736 (0.884-3.406)	0.109	1.129 (0.493-2.587)	0.775

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: *odds ratio*; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; UCIREN: unidad de cuidados intermedios al recién nacido.

prevalencia del 1.93%, y los agentes con más frecuencia involucrados fueron *C. albicans* y *C. parapsilosis*, similar a lo reportado previamente en la literatura.<sup>7,14</sup> El uso de antimicrobianos en todos los casos fue mayor del 95%, y más del 60% de los casos confirmados de candidiasis invasiva tenían antecedente de uso de  $\geq 3$  antimicrobianos previo a su hospitalización, comparado con aproximadamente el 35% de los controles históricos hospitalizados en la UCIN o la UCIREN. Aunque algunos otros factores de riesgo reportados en la literatura no fueron identificados con asociaciones significativas, nuestros resultados confirman que la exposición a múltiples antimicrobianos y la prematuridad extrema se asocian con el desarrollo de candidiasis invasiva en los neonatos hospitalizados en la UCIN.

La exposición a antimicrobianos de amplio espectro como factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva ya ha sido descrito en la literatura, en especial con el uso prolongado de carbapenémicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación en la UCIN.<sup>15</sup> En nuestra institución se atiende a pacientes con múltiple comorbilidad, incluyendo prematuridad o peso extremadamente bajo al nacimiento, que requieren hospitalización prolongada y antibioticoterapia múltiple debido al alto riesgo de infección asociada.<sup>16</sup> Nuestro estudio identificó el uso de  $\geq 3$  esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización en la UCIN o la UCIREN como un factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva, lo cual podría indicar que el uso de múltiples antimicrobianos en pacientes

de alto riesgo favorece la infección invasiva por patógenos oportunistas, aumentando la morbimortalidad asociada a la hospitalización en la UCIN.<sup>17,18</sup> La implementación de guías institucionales para el uso racional de antimicrobianos según la epidemiología local de cada centro disminuiría el uso empírico de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes susceptibles y, por lo tanto, el riesgo de presentar candidiasis invasiva.<sup>19</sup>

Además de la antibioticoterapia múltiple, nuestro estudio identificó la prematuridad extrema (< 28 semanas de gestación) como un factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva, en comparación con controles históricos hospitalizados. Los estudios previos han demostrado que el sexo masculino y la edad gestacional temprana se asocian con candidiasis invasiva, además de que el nacimiento por parto vaginal y el uso temprano de antimicrobianos posterior al nacimiento aumenta más el riesgo en infantes prematuros.<sup>20</sup> El riesgo de candidiasis invasiva en neonatos es mayor en las primeras 6 semanas de vida y su diagnóstico representa una gran complejidad debido a la poca especificidad del cuadro clínico.<sup>1</sup> La identificación temprana de la candidiasis invasiva en los neonatos, en particular en los prematuros, se asocia con una mayor supervivencia y un menor tiempo de estancia hospitalaria.<sup>21-23</sup> El uso de profilaxis antifúngica podría considerarse una estrategia preventiva en neonatos con factores de riesgo asociados, como uso prolongado de dispositivos

intravenosos, inmunocompromiso o presencia de comorbilidad.

Nuestro estudio tuvo diversas fortalezas y limitaciones. Al abarcar una década de evaluación clínica de pacientes hospitalizados en la UCIN y la UCIREN, estimó con confiabilidad la incidencia de candidiasis invasiva en pacientes neonatales, coincidiendo con reportes previos de UCIN de otras regiones.<sup>2,22,23</sup> También permitió el estudio de factores de riesgo asociados al desarrollo de candidiasis invasiva al comparar características clínicas y sociodemográficas de los casos identificados con controles históricos de pacientes hospitalizados en la UCIN. Sin embargo, reconocemos algunas limitaciones que deben considerarse para la adecuada interpretación de los resultados. Por un lado, no contamos con datos sobre la presencia de ventilación mecánica invasiva o de algunas patologías específicas (p. ej., enterocolitis necrotizante), ni sobre el tiempo de uso de antimicrobianos o la duración de esquemas individuales en los pacientes estudiados, factores que podrían modificar el riesgo relacionado con candidiasis invasiva en neonatos.<sup>24</sup> Además, la amplia diversidad de diagnósticos de ingreso en los controles históricos dificulta una comparación directa con las características específicas de las patologías estudiadas, lo que dificulta identificar factores clínicos más detallados para el desarrollo de candidiasis invasiva en esta población. A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio aporta información importante para caracterizar la epidemiología de las infecciones fúngicas oportunistas en la UCIN, planteando posibles rutas de intervención para reducir la morbimortalidad asociada en esta población.

## Conclusiones

En pacientes neonatos hospitalizados en la UCIN o la UCIREN del INPer entre 2011 y 2021 se identificaron como factores de riesgo para candidiasis invasiva el uso de  $\geq 3$  esquemas antimicrobianos y la edad gestacional  $< 28$  semanas al nacimiento. Durante dicho periodo se observó una prevalencia de candidiasis invasiva del 1.93% entre todos los pacientes hospitalizados en la UCIN o la UCIREN. La mayoría de los pacientes con candidiasis invasiva fueron prematuros y con bajo peso al nacer, con alta frecuencia de uso de esquemas múltiples de antimicrobianos. En nuestro estudio, las tres especies con mayor frecuencia implicadas en las candidiasis invasivas fueron *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *N. glabratus*. La

detección de factores de riesgo para candidiasis invasiva permite identificar los casos de alto riesgo cuya carga de morbilidad podría ser atenuada por intervenciones preventivas oportunas en la UCIN.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Kelly MS, Benjamin DK, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):105-17, viii-ix.
2. Barton M, O'Brien K, Robinson JL, Davies DH, Simpson K, Asztalos E, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infect Dis*. 2014;14:327.
3. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics*. 2008;121(4):703-10.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9606):75-84.
5. King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2017;6(Suppl 1):S12-21.
6. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:38-52.
7. Kilpatrick R, Scarrow E, Hornik C, Greenberg RG. Neonatal invasive candidiasis: updates on clinical management and prevention. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(1):60-70.
8. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):389-413.
9. Altaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133(2):236-42.

10. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(1):73-83.
11. Lona-Reyes JC, Gómez-Ruiz LM, Cordero-Zamora A, Cortés-González SI, Quiles-Corona M, Pérez-Ramírez RO, et al. Incidence and factors associated with invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit in Mexico. *An Pediatr.* 2022;97(2):79-86.
12. Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR, Ostrosky-Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primer.* 2024;10(1):20.
13. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in observational epidemiology.* New York: Oxford University Press; 1996.
14. Chow BDW, Linden JR, Bliss JM. *Candida parapsilosis* and the neonate: epidemiology, virulence and host defense in a unique patient setting. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(8):935-46.
15. Eisi H, Ibraheem S, Hisham T, Al-Harbi A, Saïdy K, Ali I, et al. Risk factors and outcomes of deep tissue *Candida* invasion in neonates with invasive candidiasis. *Mycoses.* 2022;65(1):110-9.
16. Singh P, Steurer MA, Cantey JB, Wattier RL. Hospital-level antibiotic use and complexity of care among neonates. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2020;9(6):656-63.
17. Cao Y, Jiang S, Sun J, Hei M, Wang L, Zhang H, et al. Assessment of neonatal intensive care unit practices, morbidity, and mortality among very preterm infants in China. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2118904.
18. Zelalem Ayichew M, Derseh Gezie L, Gelagay AA, Anmut Bitew D. Neonatal mortality and associated factors among neonates admitted to neonatal intensive care unit of Gandhi Memorial Hospital in Addis Ababa, Ethiopia, 2019. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):266.
19. Allegaert K. Rational use of medicines in neonates: current observations, areas for research and perspectives. *Healthc Basel Switz.* 2018;6(3):115.
20. Swanson JR, Gurka MJ, Kaufman DA. Risk factors for invasive fungal infection in premature infants: enhancing a targeted prevention approach. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2014;3:49-56.
21. Caparó Ingram E, Vásquez Vega M, Norero X, Sáez-Llorens X, DeAntonio R, Rodríguez Barría E, et al. Factores de riesgo y letalidad asociados a candidemia neonatal en una unidad de neonatología. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(2):186-93.
22. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sánchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(3):224-9.
23. Xia H, Wu H, Xia S, Zhu X, Chen C, Qiu G, et al. Invasive candidiasis in preterm neonates in China: a retrospective study from 11 NICUS during 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):106-9.
24. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MA, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP, Benítez Vázquez EA. Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(4):317-23.

# El examen de residencia médica en el Perú: desafíos en la formación especializada y oportunidades de mejora

Ana M. Flores-Núñez<sup>1</sup>\* y Henry C. Rivas-Sucari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Artes y Humanidades, Universidad San Ignacio de Loyola; <sup>2</sup>Departamento de Humanidades, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú

## Resumen

El examen de residencia médica es un filtro académico esencial para acceder al residentado médico en el Perú. Este artículo examina los factores que influyen en el desempeño de los postulantes, desde la calidad del sistema formativo hasta las condiciones laborales y emocionales. A través de una revisión narrativa se identificaron deficiencias en supervisión, infraestructura y promoción de la investigación, además de una alta prevalencia de agotamiento emocional y despersonalización entre los aspirantes. Las desigualdades entre regiones y la falta de estandarización en la calidad educativa también condicionan los resultados. Se proponen reformas estructurales y programas de apoyo para mejorar el sistema y garantizar una formación equitativa.

**PALABRAS CLAVE:** Examen de residencia. Residentado médico. Perú. Educación médica. Agotamiento emocional.

## The medical residency exam in Peru: challenges in specialized training and opportunities for improvement

### Abstract

The medical residency exam is an essential academic filter to access medical residency in Peru. This article examines the factors that influence the performance of applicants, from the quality of the training system to work and emotional conditions. Through a narrative review, deficiencies in supervision, infrastructure and research promotion were identified, in addition to the high prevalence of emotional exhaustion and depersonalization among applicants. Inequalities between regions and the lack of standardization in educational quality also condition the results. Structural reforms and support programs are proposed to improve the system and ensure equitable training.

**KEYWORDS:** Residency exam. Medical residency. Peru. Medical education. Emotional exhaustion.

### \*Correspondencia:

Ana M. Flores-Núñez  
E-mail: anamariafloresn@gmail.com

Fecha de recepción: 22-11-2024

Fecha de aceptación: 17-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000392

Gac Med Mex. 2025;161:327-333

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El examen de residencia médica en el Perú representa un paso obligatorio para acceder al sistema de formación especializada, conocido como residentado médico. Este proceso de selección permite incorporar a los médicos más capacitados en programas diseñados para desarrollar competencias clínicas y académicas en hospitales y universidades acreditados. En cuanto a formación, se distingue entre aspirantes o postulantes al examen de residencia médica, quienes se encuentran en la fase previa, y residentes, que son médicos en formación clínica práctica dentro de los programas de especialización.

A pesar de su importancia, el sistema enfrenta problemas estructurales que van desde desigualdades en la calidad formativa entre regiones hasta condiciones laborales y académicas que afectan tanto a los aspirantes como a los médicos residentes activos. En particular, las deficiencias en la supervisión, la sobrecarga laboral y la falta de apoyo a la investigación limitan la preparación y el rendimiento de los postulantes. Además, la centralización del sistema en Lima ha generado brechas significativas entre los médicos formados en la capital y los de provincias, lo que hace evidente la necesidad de reformas estructurales.

En el ámbito internacional, muchos países enfrentan desafíos similares en cuanto a la evaluación y la formación médica. Sin embargo, existen modelos con variaciones importantes, como el sistema de residencia médica de los Estados Unidos de América o el del Reino Unido, que podrían ofrecer lecciones útiles para mejorar el proceso en el Perú. Comparar estos sistemas con el peruano permite identificar fortalezas y debilidades, además de establecer recomendaciones que fomenten una formación más equitativa.

El presente artículo tiene como objetivo analizar los principales desafíos del examen de residencia médica y del sistema de formación especializada en el Perú. Para ello, se revisan documentos normativos, estudios recientes y datos obtenidos de encuestas nacionales realizadas a médicos generales y residentes, con el fin de identificar oportunidades de mejora que permitan un desarrollo más equitativo y eficiente del sistema.

## Método

Este estudio se desarrolló bajo el enfoque de una revisión narrativa, cuyo objetivo es examinar en profundidad los

diversos aspectos relacionados con el examen de residencia médica en el Perú. Se incluyeron artículos publicados entre 2003 y 2023 relacionados con el examen de residencia, el residentado médico y las condiciones laborales de médicos residentes en el Perú. Las fuentes primarias incluyen estudios observacionales, normativas nacionales y reportes de instituciones como el Consejo Nacional de Residentado Médico (Conareme) y la Asociación Peruana de Facultades de Medicina (Aspefam), junto con literatura académica internacional relevante sobre modelos de formación y evaluación médica en países como los Estados Unidos de América, España y Canadá.

Las búsquedas se realizaron en las bases de datos SciELO y PubMed, y en repositorios nacionales, con el fin de identificar investigaciones que no solo aborden el contexto local, sino que también incluyan comparaciones con otros modelos educativos internacionales. Se priorizaron temas como la calidad formativa, la supervisión clínica, la infraestructura hospitalaria y el impacto del estrés en los postulantes y las condiciones laborales de los residentes. Además, se hizo énfasis en la revisión de estudios que evaluaron la relación entre estos factores y el desempeño en los exámenes de residencia, especialmente aquellos realizados en contextos similares al peruano.

Los datos cuantitativos se organizaron en tablas que sintetizan hallazgos relevantes y permiten visualizar las desigualdades en la formación, la infraestructura y las condiciones laborales, tanto en lo nacional como en lo comparativo. Los resultados obtenidos se presentan en función de las principales brechas identificadas, su relación con el examen de residencia y las posibles soluciones propuestas.

## Resultados

### *Brechas en la calidad del residentado médico*

La calidad del residentado médico es desigual en el Perú, con diferencias marcadas entre las sedes de formación en Lima y en las provincias (Tabla 1). Entre las principales deficiencias se encuentran la falta de supervisión adecuada, la infraestructura limitada y el escaso apoyo a la investigación.<sup>1-3</sup>

- Falta de supervisión: el 60.1% de las guardias en Lima cuentan con supervisión por médicos acreditados, mientras que en provincias esta cifra desciende al 38.7%. La supervisión insuficiente puede deberse a una falta de médicos dedicados

**Tabla 1.** Comparación de la supervisión, la infraestructura y el descanso posguardia entre Lima y provincias

Aspecto evaluado	Lima	Provincias
Supervisión adecuada	60.1%	38.7%
Infraestructura adecuada	43.6%	25.8%
Descanso posguardia	20.9%	10.5%

Basada en ref.<sup>1</sup>.

a la supervisión pedagógica, o bien a un sistema que no garantiza la presencia continua de tutores en las rotaciones. Esto afecta la capacidad de los residentes para desarrollar competencias clínicas esenciales. La supervisión adecuada asegura que los residentes cumplan con los estándares de formación establecidos. En tal sentido, se recomienda incrementar el número de médicos supervisores formados en pedagogía médica y garantizar que su presencia sea constante durante las rotaciones.<sup>3</sup>

- Infraestructura deficiente: en Lima, solo el 43.6% de los residentes considera que las instalaciones hospitalarias son adecuadas, mientras que en provincias este porcentaje disminuye al 25.8%. La infraestructura hospitalaria, que incluye la calidad de áreas de descanso, aulas de formación y acceso a equipamiento, es determinante en la formación de los residentes. En las sedes con infraestructura deficiente, los residentes no tienen el espacio adecuado para descansar entre turnos ni las herramientas necesarias para realizar prácticas clínicas de calidad. Es esencial realizar inversiones para mejorar la infraestructura de las sedes en provincias, garantizando que todos los residentes, sin importar su ubicación, tengan acceso a unas condiciones óptimas de aprendizaje.<sup>1,2</sup>

### Sobrecarga laboral y riesgos ocupacionales

Las condiciones laborales de los médicos residentes presentan desafíos significativos que afectan tanto su desempeño como su bienestar. La falta de cumplimiento de normativas sobre jornadas laborales y descanso posguardia es un problema recurrente (Tabla 2), agravado por la insuficiencia de recursos para garantizar la seguridad ocupacional.<sup>3,4</sup>

- Jornadas extensas y ausencia de descansos: la mayoría de los residentes realizan más de

**Tabla 2.** Aspectos laborales críticos reportados por residentes médicos en el Perú

Aspecto laboral	Porcentaje
Residentes sin descanso posguardia	86%
Residentes con más de 15 guardias mensuales	9.1%
Residentes con acceso regular a materiales de bioseguridad	32.9%

Basada en refs.<sup>3,4</sup>.

70 horas de trabajo semanal, con turnos de hasta 12 horas continuas y sin descansos posteriores a las guardias. Esto no solo incumple las regulaciones nacionales, sino que también expone a los residentes a niveles altos de estrés físico y emocional.<sup>3,4</sup>

- Falta de materiales de bioseguridad: apenas el 32.9% de los residentes reportaron acceso constante a equipos de protección personal, lo que incrementa su exposición a riesgos ocupacionales, en particular en áreas como pediatría y emergencias.<sup>3</sup>

### Estrés y agotamiento emocional en los postulantes

El estrés asociado a la preparación para el examen de residencia médica es un factor que impacta en el rendimiento y la salud de los postulantes (Tabla 3). Según un estudio, el síndrome de *burnout* afecta a una minoría de los médicos, pero las dimensiones individuales del agotamiento emocional y la despersonalización son comunes.<sup>4</sup>

- Impacto en la preparación académica: el agotamiento emocional (32.0%) y la despersonalización (42.2%) pueden disminuir la concentración y la motivación para el estudio, lo que afecta directamente el rendimiento en el examen.<sup>4</sup>
- Asociación con factores laborales: los médicos con menos de 1.5 años de experiencia o que trabajan en el sector público presentan mayor predisposición a desarrollar síntomas de *burnout*, lo cual refleja las dificultades del entorno laboral en este grupo.

### Brechas académicas y promoción insuficiente de la investigación

El desarrollo académico durante el residentado médico enfrenta desafíos que limitan la capacidad de los

**Tabla 3. Prevalencia de síndrome de *burnout* y factores asociados en médicos postulantes al examen de residencia**

Dimensión del <i>burnout</i>	Prevalencia	Factores asociados
Agotamiento emocional	32.0%	Edad < 28 años, experiencia < 1.5 años
Despersonalización	42.2%	Trabajo en sector público
Baja realización personal	11.1%	Falta de apoyo institucional

Basada en ref.<sup>4</sup>.

**Tabla 4. Percepción de aspectos académicos durante el residentado médico**

Aspecto académico	Evaluación positiva
Clases impartidas por tutores	36.3%
Formación en investigación	22.4%
Supervisión durante las guardias	60.1%

Basada en ref.<sup>1</sup>.

residentes para cumplir con estándares internacionales. Entre los problemas más reportados están la calidad deficiente de las clases teóricas, la falta de supervisión activa y la escasa promoción de la investigación (Tabla 4).

- Capacitación teórica limitada: solo el 36.3% de los residentes calificaron positivamente las clases impartidas en sus sedes formativas. En muchos casos, estas actividades carecen de estructura y seguimiento por parte de los tutores.
- Falta de apoyo en investigación: a pesar de ser un componente obligatorio en el residentado, menos del 25% de los residentes han recibido formación adecuada en metodología de la investigación y solo el 16.1% completaron trabajos científicos durante su formación, mientras que la formación en metodología de la investigación es evaluada como deficiente por más del 50% de los participantes.<sup>5</sup>

### Desigualdades regionales en la formación médica

La centralización de la educación médica en Lima ha generado importantes diferencias en la calidad formativa entre esta región y las provincias. Tales desigualdades afectan tanto a los residentes como a los aspirantes al examen de residencia médica (Tabla 5), lo que limita el acceso equitativo a programas de alta calidad.<sup>1,3,6,7</sup>

**Tabla 5. Desigualdades en acreditación, supervisión e infraestructura entre Lima y provincias**

Aspecto evaluado	Lima	Provincias
Sedes acreditadas	64%	36%
Supervisión adecuada	60.1%	38.7%
Infraestructura adecuada	43.6%	25.8%
Percepción positiva de la formación	48.7%	32.4%

Basada en ref.<sup>2</sup>.

**Tabla 6. Distribución de las áreas evaluadas en el Examen Nacional de Medicina (ENAM)**

Áreas evaluadas	Porcentaje
Medicina interna	30%
Pediatría	18%
Ginecología y obstetricia	17%
Cirugía	15%
Salud pública y gestión	10%
Ciencias básicas	10%

Basada en ref.<sup>7</sup>.

- Acceso desigual a sedes acreditadas: el 64% de los programas de residentado se concentran en Lima, mientras que en provincias muchas sedes aún operan sin procesos de acreditación formal. Esto genera una percepción de menor calidad en la formación recibida fuera de la capital.<sup>1,6</sup>
- Infraestructura y supervisión limitadas: las sedes en provincias cuentan con menos recursos para garantizar instalaciones adecuadas y supervisión clínica continua. Solo el 25.8% de los residentes en provincias evalúan positivamente la infraestructura de sus hospitales, en comparación con el 43.6% en Lima.
- Impacto en el examen de residencia: los médicos formados en provincias tienen menor acceso a programas académicos de preparación para el examen y enfrentan mayores barreras para competir en igualdad de condiciones con sus pares en Lima.

### Impacto del Examen Nacional de Medicina

El Examen Nacional de Medicina (ENAM) fue implementado en 2003 como un mecanismo de evaluación estandarizado para medir los conocimientos de los egresados de medicina (Tabla 6). Su objetivo principal

es retroalimentar a las facultades participantes y servir como criterio de selección para el Servicio Rural y Urbano Marginal de Salud (SERUMS) y el examen de residencia médica.<sup>6,7</sup>

- Estandarización del nivel académico: el ENAM ha contribuido a unificar los contenidos curriculares de las facultades de medicina. Sin embargo, los resultados reflejan importantes desigualdades en el rendimiento de los egresados de Lima y de provincias.
- Limitaciones en la evaluación: aunque el examen mide conocimientos teóricos en áreas esenciales como medicina interna y pediatría, no evalúa competencias prácticas ni habilidades blandas, que son fundamentales en el desempeño clínico.<sup>6</sup>
- Resultados como criterio de selección: los puntajes obtenidos en el ENAM tienen un impacto directo en la elegibilidad de los médicos para el SERUMS y el ingreso al residentado médico, lo que refuerza la importancia de una formación homogénea y de alta calidad en todo el país.

### **Relación entre el ENAM y el examen de residencia**

- Preparación insuficiente en provincias: los egresados de facultades fuera de Lima suelen tener menos acceso a academias especializadas y materiales de preparación para el ENAM y el examen de residencia.
- Desigualdades curriculares: los resultados del ENAM evidencian vacíos en la formación de ciencias básicas y salud pública en facultades de regiones periféricas, lo que puede afectar el desempeño en el examen.

### **Discusión**

Los resultados evidencian que el residente médico y el examen de residencia en Perú enfrentan desafíos que afectan la equidad y la calidad de la formación. A continuación, se discuten los principales problemas identificados y se presentan recomendaciones para abordarlos.

#### **Mejora en la supervisión y en las condiciones laborales**

La falta de supervisión adecuada en las guardias y la sobrecarga laboral afectan directamente la experiencia

formativa de los residentes y el desempeño de los aspirantes al examen. La supervisión debe ser constante y cumplir con unos estándares específicos para garantizar que los residentes desarrollen las competencias necesarias. Asimismo, es necesario incrementar la cantidad de tutores calificados en las sedes hospitalarias y asegurarse de que su formación docente sea adecuada. La supervisión también debe ser evaluada periódicamente, no solo para verificar la presencia física del supervisor, sino también para asegurar que se cumplen los objetivos formativos de cada rotación.

Además, la falta de infraestructura adecuada en algunas sedes, especialmente en provincias, limita la capacidad de los residentes para recibir una formación completa. Es indispensable invertir en la infraestructura hospitalaria, así como en el equipamiento y los recursos didácticos necesarios para una formación médica de calidad. El acceso a espacios adecuados de descanso y aprendizaje es esencial para el bienestar y el rendimiento de los residentes.

#### **Estandarización de la calidad formativa entre regiones**

Las desigualdades entre Lima y provincias reflejan una urgente necesidad de homogeneizar los estándares educativos en todo el país. Es fundamental que todas las sedes de residentado pasen por un proceso de acreditación supervisado por el Conareme, con especial énfasis en las sedes fuera de la capital. Las diferencias de infraestructura, supervisión y recursos educativos deben ser superadas mediante políticas de inversión y apoyo académico. A su vez, la implementación de programas de mentoría, en los que médicos con mayor experiencia colaboren con sedes de provincias, podría mejorar significativamente la calidad de la formación en dichas áreas.

#### **Reformas en el ENAM**

El ENAM, aunque ha contribuido a estandarizar los conocimientos teóricos, aún presenta limitaciones importantes. La falta de evaluación de competencias prácticas y habilidades clínicas es una brecha crítica que debe abordarse. Se recomienda incorporar estaciones prácticas en el examen, similar a los modelos de evaluación utilizados en países como Canadá y el Reino Unido, para garantizar que los aspirantes estén preparados tanto teóricamente como en la práctica clínica.

## Promoción de la investigación médica

La falta de apoyo para realizar y publicar trabajos de investigación limita el desarrollo académico de los residentes. Para mejorar este aspecto, se proponen las siguientes acciones:

- Capacitación en investigación: incluir talleres obligatorios de metodología de la investigación durante el residentado, dictados por docentes especializados.
- Incentivos para publicar: establecer un sistema de reconocimiento para los residentes que logren publicar en revistas indexadas, incluyendo bonificaciones académicas o económicas.
- Fondos para proyectos: crear un fondo nacional para financiar proyectos de investigación desarrollados por residentes, priorizando temas relevantes para el sistema de salud peruano.

## Apoyo emocional y prevención del síndrome de burnout

El síndrome de *burnout* es un problema importante entre los médicos residentes, que se manifiesta como agotamiento emocional, despersonalización y una baja realización personal. Para abordar estos problemas se han propuesto varias estrategias; entre ellas, la implementación de talleres de resiliencia que ayuden a los residentes a desarrollar habilidades para enfrentar el estrés y las dificultades emocionales inherentes a su formación. Adicionalmente, los talleres de responsabilidad social pueden fortalecer el sentido de comunidad y propósito entre los residentes, mientras que el manejo del estrés y la ansiedad son vitales en la prevención del *burnout*. Estos talleres deberían ser una parte integral de la formación para garantizar la salud mental y emocional de los médicos residentes.<sup>8-10</sup>

En concreto, algunas propuestas son:

- Talleres de manejo del estrés: implementar programas regulares de bienestar emocional y técnicas de manejo del estrés en academias de preparación y hospitales.
- Acceso a servicios psicológicos: ofrecer servicios de consejería y apoyo emocional a residentes y postulantes, garantizando la confidencialidad y la accesibilidad.
- Monitoreo continuo: evaluar periódicamente el estado emocional de los residentes y realizar intervenciones preventivas en aquellos que

presenten signos de agotamiento emocional o despersonalización.

## Conclusiones

El examen de residencia médica en el Perú y la formación especializada enfrentan desafíos que afectan la calidad, la equidad y la sostenibilidad del sistema. Existen deficiencias en la supervisión clínica, desigualdades entre las sedes de Lima y provincias, sobrecarga laboral, falta de infraestructura y escaso apoyo a la investigación. Además, el impacto emocional y físico en postulantes y residentes, evidenciado en altos niveles de agotamiento y despersonalización, dificulta un desempeño óptimo.

Las reformas propuestas, como la acreditación obligatoria de sedes, la inclusión de estaciones prácticas en el ENAM y los programas de apoyo emocional, buscan mejorar la calidad y la inclusión del sistema. Estos beneficiarían a médicos aspirantes y residentes, además de fortalecer el sistema de salud con especialistas mejor preparados para las necesidades del país.

## Reflexión final

El futuro de la formación médica en el Perú depende de la capacidad del sistema de educación y salud para implementar reformas estructurales que garanticen una formación médica de alta calidad. Es indispensable establecer unos estándares homogéneos en la calidad formativa y unas condiciones laborales que permitan a los médicos desarrollar su máximo potencial. La descentralización de procesos como el ENAM, el fortalecimiento de las sedes formativas en provincias y la promoción de un entorno laboral y emocional saludable para los residentes son acciones urgentes y alcanzables.

Además, la colaboración activa entre universidades, hospitales y organismos reguladores, como Conareme, será fundamental para abordar las brechas existentes y garantizar un acceso equitativo a oportunidades formativas de calidad en todo el país. Un esfuerzo conjunto de estas entidades será clave para lograr un sistema de formación médica más eficiente y justo.

## Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para este trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Miní E, Medina J, Peralta V, Rojas L, Butrón J, Gutiérrez EL. Programa de residentado médico: percepciones de los médicos residentes en hospitales de Lima y Callao. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015; 32(2):1625.
2. Herrera-Añazco P, Galarza-Rodas E, Mezones-Holguín E. Residentado médico en el Perú: una visión más allá de la demanda. *Acta Med Peru*. 2012;29(2):1135.
3. Escobedo-Palza S, Nieto-Gutiérrez W, Taype-Rondán A, Timaná-Ruiz R, Alva-Díaz C, Jumba Armas DV. Características del residentado médico en el Perú: resultados de la primera Encuesta Nacional de Médicos Residentes (ENMERE-2016). *Acta Med Peru*. 2018;35(2):457.
4. Saavedra C, Flores-Lovon K, Ticona D, Gutiérrez EL. Prevalencia de síndrome de burnout en postulantes al examen de residencia médica. *Rev Cubana Med Milit*. 2021;50(2):e02101021.
5. Paredes-Bodegas E. Análisis del proceso de acreditación del residentado médico en el Perú, 2003-2005. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2019;32(4):289.
6. Inga-Berrospi F, Toro-Huamanchumo CJ, Arestegui SL, Torres-Vigo V, Taype-Rondán A. Características de la residencia médica en sedes docentes de Lima, Perú. *Rev Cubana Educ Med Super*. 2016;30(2).
7. Torres-Noriega J. Los exámenes nacionales de medicina (ENAM) en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2008;25(3):316-8.
8. Bird AN, Martichek M, Pincavage AT. A curriculum to enhance resilience in internal medicine interns. *J Grad Med Educ*. 2017;9(5):600-4.
9. Mojahed F, Shafiei H, Eslamian M, Dehghani N. Burnout in medical residents: a systematic review of literature. *Med Edu Bull*. 2024;5(1):907-20.
10. Michael K, Schujovitzky D, Karnieli-Miller O. The associations between resilience, self-care, and burnout among medical students. *PLoS One*. 2024;19(9):e0309994.

# Implementación de redes neuronales para la predicción del síndrome metabólico: un estudio con datos multinacionales

Alberto Guevara-Tirado 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

## Resumen

**Antecedentes:** El síndrome metabólico (SM) está constituido por anomalías como la obesidad central, la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. **Objetivo:** Implementar una red neuronal para predecir el SM a partir del colesterol, los triglicéridos, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), la obesidad y la hipertensión. **Material y métodos:** Estudio analítico y transversal con 1878 pacientes de bases de datos de Venezuela, Tailandia e Indonesia. Se incluyeron las variables SM, hipertensión, obesidad, HDL, triglicéridos y colesterol total. Se usaron redes neuronales tipo perceptrón multicapa, evaluadas con tablas de clasificación, área bajo la curva (AUC) y métricas de desempeño (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo). **Resultados:** La red neuronal mostró una alta capacidad para predecir el SM, con un bajo porcentaje de pronósticos incorrectos tanto en el conjunto de entrenamiento (15.80%) como en el de prueba (18.20%). En el entrenamiento, la precisión global fue del 84.20%, con mayor precisión para casos sin SM (88.30%) que para casos con SM (77.80%). En las pruebas, la precisión global fue del 81.80%, también con mayor precisión para casos sin SM (86.60%) que con SM (74.80%). El AUC fue 0.911, indicando una capacidad predictiva sobresaliente. Respecto al desempeño del modelo, la sensibilidad fue del 81.25% en el entrenamiento y del 79.26% en la prueba, mientras que la especificidad alcanzó el 85.92% y el 83.33%, respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 77.80% en entrenamiento y del 74.78% en prueba, y el valor predictivo negativo del 88.30% y el 86.57%, respectivamente. **Conclusiones:** La red neuronal tipo perceptrón multicapa es una herramienta eficaz para predecir el SM, mostrando una capacidad predictiva sobresaliente.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome metabólico. Registros médicos. Lípidos. Redes neurales de la computación. Toma de decisiones asistida por computador.

## Implementation of neural networks for predicting metabolic syndrome: a multinational data study

### Abstract

**Background:** Metabolic syndrome (MS) is composed of abnormalities such as central obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia. **Objective:** To implement a neural network to predict MS from cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins (HDL), obesity and hypertension. **Material and methods:** Analytical and cross-sectional study with 1878 patients from databases in Venezuela, Thailand and Indonesia. Variables such as MS, hypertension, obesity, HDL, triglycerides and total cholesterol were included. Multilayer perceptron neural networks were used, evaluated with classification tables, area under the curve (AUC) and performance metrics (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values). **Results:** The neural network showed a high capacity to predict MS, with a low percentage of incorrect predictions both in the training set (15.80%) and in the test set (18.20%). In training, the overall accuracy was 84.20%, with higher accuracy for cases without MS (88.30%)

### Correspondencia:

Alberto Guevara-Tirado

E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-11-2024

Fecha de aceptación: 26-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000411

Gac Med Mex. 2025;161:334-341

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

than for cases with MS (77.80%). In testing, the overall accuracy was 81.80%, also with higher accuracy for cases without MS (86.60%) than for cases with MS (74.80%). The AUC was 0.911, indicating an outstanding predictive capacity. Regarding the model performance, the sensitivity was 81.25% in training and 79.26% in testing, while the specificity reached 85.92% and 83.33%, respectively. The positive predictive value was 77.80% in training and 74.78% in testing, and the negative predictive value was 88.30% and 86.57%, respectively. **Conclusions:** The multilayer perceptron neural network is an effective tool to predict MS, showing an outstanding predictive capacity.

**KEYWORDS:** Metabolic syndrome. Medical records. Lipids. Neural networks computer. Decision making by computer-assisted.

## Introducción

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizadas por obesidad central, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia.<sup>1</sup> Su origen involucra una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, como el sedentarismo y una alimentación poco saludable.<sup>2</sup> La acumulación de tejido adiposo desempeña un papel fundamental en su desarrollo, al promover resistencia a la insulina y la liberación de citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa, leptina, adiponectina e inhibidor del activador del plasminógeno.<sup>3</sup> Su alta prevalencia, que oscila entre el 12.50% y el 31.40% según los criterios diagnósticos aplicados, lo convierte en un desafío global para la salud pública.<sup>4,5</sup>

El impacto económico del SM es significativo, ya que incrementa los costos asociados con el tratamiento de la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares.<sup>6</sup> Los sistemas de salud enfrentan una creciente presión debido a la detección tardía y la falta de estrategias preventivas eficaces, lo que genera un aumento en los gastos sanitarios derivados de hospitalizaciones y tratamientos a largo plazo. A esto se suma la falta de consenso en su diagnóstico, debido a la coexistencia de múltiples criterios establecidos por organismos como la Organización Mundial de la Salud, el Panel de Tratamiento de Adultos III y la Federación Internacional de Diabetes.<sup>7</sup> Además, la variabilidad en los parámetros de obesidad abdominal entre poblaciones dificulta la estandarización del diagnóstico, limitando el acceso temprano a intervenciones preventivas.

En este contexto, la inteligencia artificial ha surgido como una herramienta clave en la medicina preventiva, permitiendo desarrollar modelos predictivos que mejoran la detección temprana del SM mediante el análisis de múltiples factores de riesgo. Entre estos enfoques, las redes neuronales artificiales,

específicamente el perceptrón multicapa (MLP, *multi-layer perceptron*), han demostrado ser altamente efectivas en la identificación de patrones complejos dentro de grandes volúmenes de datos clínicos. Su aplicación podría reducir la dependencia de pruebas de laboratorio costosas y facilitar un diagnóstico más accesible y preciso.

Por ello, el objetivo de este estudio fue implementar un modelo basado en redes neuronales artificiales para predecir el SM, utilizando variables clínicas de bajo costo, como el colesterol total (CT), los triglicéridos (TG), el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), la obesidad y la hipertensión. Con ello, se busca contribuir a la detección temprana del SM y la optimización de estrategias preventivas, reduciendo la carga económica y clínica del SM.

## Material y métodos

### Diseño y población

Estudio analítico y transversal de 1878 pacientes pertenecientes a tres bases de datos secundarias de Venezuela, Tailandia e Indonesia. Los participantes tuvieron varias condiciones heterogéneas y comorbilidad, incluyendo enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2, ya que, aunque el SM y la diabetes están relacionados y comparten varios factores de riesgo, no siempre los diabéticos tienen SM, pues la diabetes se centra principalmente en la regulación glucémica, mientras que el SM incluye una combinación de factores como obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina.<sup>8</sup>

Es fundamental aclarar cómo se estandarizaron los criterios diagnósticos entre las distintas bases de datos. Las tres bases de datos comparten la característica de contener diagnósticos de SM, aunque provienen de estudios con objetivos y enfoques diferentes. La base de datos de Venezuela se originó a partir del Estudio de Prevalencia del Síndrome Metabólico en la Ciudad de Maracaibo. La base de datos de Tailandia

fue recolectada en un estudio que investigó los patrones alimentarios y su asociación con los componentes del SM en adultos del noreste del país. Por su parte, la base de datos de Indonesia proviene de un estudio centrado en evaluar el desempeño de los perfiles y las ratios lipídicas como predictores de rigidez arterial, determinada mediante la velocidad de la onda de pulso braquial-tobillo en pacientes con diabetes tipo 2. En este análisis se incluyeron todos los pacientes registrados en las bases de datos secundarias que disponían de las variables necesarias para la investigación, sin realizar muestreo alguno. Las características de cada base de datos se detallan en la tabla 1. Debido a las diferencias inherentes entre las bases, algunos datos clínicos no están disponibles de manera homogénea.

### Variables y mediciones

Las variables seleccionadas para entrenar la red neuronal fueron aquellas presentes en las tres bases de datos, garantizando su comparabilidad y maximizando la cantidad de datos disponibles para el modelo. La variable dependiente fue la presencia de SM, dicotomizada en sí o no, conforme a los criterios diagnósticos específicos de cada base de datos de origen.

En la base de datos de Indonesia, el diagnóstico de SM se estableció por la presencia de hipertensión arterial, alteración del metabolismo de la glucosa y dislipidemia aterogénica (niveles elevados de colesterol no HDL).<sup>9</sup> En la base de datos de Tailandia se aplicaron los criterios armonizados establecidos por seis organizaciones internacionales, los cuales incluyen circunferencia de la cintura  $\geq 90$  cm en hombres o  $\geq 80$  cm en mujeres, glucemia basal  $\geq 100$  mg/dl o diagnóstico previo de diabetes tratada, TG  $\geq 150$  mg/dl, HDL  $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres, y presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o diastólica  $\geq 85$  mmHg, o hipertensión tratada.<sup>10</sup> En la base de datos de Venezuela, el diagnóstico de SM se basó en los criterios del consenso de armonización del síndrome metabólico del año 2009.<sup>11</sup>

Dado que los criterios diagnósticos de SM diferían entre las bases de datos, se adoptó un enfoque basado en la estandarización de las variables predictoras. Se seleccionaron como predictoras aquellas variables que estaban presentes de manera homogénea en las tres fuentes de datos y que, además, han sido ampliamente documentadas en la literatura como

**Tabla 1. Características de las poblaciones de las bases de datos de Venezuela, Indonesia y Tailandia utilizadas para la investigación**

Base de datos de Venezuela (n = 1226): SM = 483, HTA = 201, obesidad = 624				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	14.22	68.80	28.70	7.69
Insulina (U/ml)	1.20	100.20	15.09	10.28
Glucosa basal (mg/dl)	62.50	350	94.70	20.31
CT (mg/dl)	89	677	187.64	45.53
TG (mg/dl)	21	1039	123.68	95.32
HDL (mg/dl)	20	114	44.43	11.94
VLDL (mg/dl)	4.20	207.80	24.64	18.80
LDL (mg/dl)	2.40	273.88	118.09	36.93
PAS (mmHg)	90	200	118.97	17.13
PAD (mmHg)	50	140	76.98	11.71
Base de datos de Indonesia (n = 184): SM = 82, HTA = 104, obesidad = 51				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	18	77	57.16	9.71
HbA1c (%)	5.20	12.50	7.97	1.46
CT (mg/dl)	100	350	201.96	44.01
TG (mg/dl)	38	412	158.77	66.99
HDL (mg/dl)	28	157	49.37	16.02
LDL (mg/dl)	43	275	134.05	39.25
Base de datos de Tailandia (n = 468): SM = 183, HTA = 199, obesidad = 48				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	32	65	49.13	6.36
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15.30	42.60	25.04	3.91
PAS (mmHg)	89.50	189.50	127.91	17.41
PAD (mmHg)	56	111	75.98	9.81
Glucosa basal (mg/dl)	58.20	298.60	90.43	25.40
CT (mg/dl)	72.30	391	197.82	50.38
TG (mg/dl)	43.70	617.10	155.10	90.40
HDL (mg/dl)	15	88.70	43.85	12.39

CT: colesterol total; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

factores determinantes del SM. Estas incluyeron la presencia de hipertensión arterial y obesidad (ambas tratadas como variables dicotómicas), así como los

niveles de colesterol HDL, TG y CT (como variables continuas).

La inclusión de estas variables no solo garantizó la comparabilidad entre las bases de datos, sino que también permitió que el modelo capturara los principales componentes fisiopatológicos del SM, independientemente de las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados en cada país. Los datos clínicos fueron extraídos de las historias clínicas correspondientes, y luego las bases de datos se integraron en un único archivo en SPSS Statistics 25™, asegurando la compatibilidad y la consistencia de las variables en común junto con los diagnósticos de SM según los criterios específicos de cada base de datos.

### **Análisis estadístico**

Se utilizaron tablas con frecuencias absolutas y relativas para describir las características de la muestra. Para la predicción del SM se empleó una red neuronal de tipo MLP, utilizando como variables predictoras los niveles de HDL, TG y CT, y la presencia de hipertensión arterial y obesidad, de acuerdo con los criterios adoptados por cada base de datos.

Se utilizó el MLP, un modelo de red neuronal artificial utilizado en aprendizaje automático que está compuesto por una capa de entrada, una o más capas ocultas, y una capa de salida. A través del algoritmo de retropropagación ajusta los pesos de las conexiones para minimizar el error entre las predicciones y los valores reales, permitiendo identificar patrones complejos en los datos.<sup>12</sup>

La elección del MLP sobre otros modelos más complejos, como las redes neuronales convolucionales o los modelos de aprendizaje profundo más sofisticados, se debió a varios factores. En primer lugar, el MLP es suficiente para capturar relaciones no lineales entre las variables clínicas sin requerir una cantidad excesiva de datos para el entrenamiento, lo que le hace adecuado para conjuntos de datos clínicos con tamaños moderados. Además, su arquitectura relativamente simple facilita la interpretabilidad de los resultados y reduce el riesgo de sobreajuste en comparación con modelos más complejos, que requieren una mayor capacidad computacional y volúmenes de datos más extensos para su correcto entrenamiento.

Este método se ejecutó en el *software* SPSS Statistics 25™ mediante la ruta Analizar → Redes neuronales → Perceptrón multicapa. Se estableció la variable SM como dependiente y las variables HDL, TG, CT, hipertensión y obesidad como covariables.

### **Glosario de términos**

- Perceptrón multicapa: modelo de red neuronal artificial que procesa información a través de múltiples capas para identificar patrones en los datos.
- Retropropagación: algoritmo que ajusta los pesos de una red neuronal para mejorar su precisión en la predicción.
- Funciones de activación: transformaciones matemáticas que permiten a la red neuronal modelar relaciones no lineales en los datos. Ejemplos: tangente hiperbólica y softmax.
- Covariables: variables utilizadas como predictores en un modelo estadístico o de aprendizaje automático.

### **Disponibilidad de bases de datos**

Las bases de datos utilizadas se encuentran en el repositorio F1000Research, de libre acceso. F1000Research requiere que todos los datos asociados con los artículos se compartan con una licencia abierta, como CC0 o CC-BY, que permite su reutilización con mínimas restricciones, con el propósito de facilitar la transparencia y la reproducibilidad en la investigación.<sup>13</sup> Por tanto, al ser de acceso abierto, no se precisaron autorizaciones. Las bases de datos, junto a sus descripciones y metadatos, se encuentran en los siguientes enlaces:

- Base de datos de Venezuela: <https://f1000research.com/articles/7-230#ref-18>.
- Base de datos de Indonesia: <https://f1000research.com/articles/11-1582#ref26>.
- Base de datos de Tailandia: <https://f1000research.com/articles/7-905>.

### **Resultados**

Se presentó un resumen del modelo de redes neuronales tipo MLP utilizado para la predicción del SM a partir de las variables CT, TG, HDL, presencia de obesidad e hipertensión, a través de un modelo de retropropagación hacia atrás. El modelo fue entrenado con bases de datos secundarias provenientes de tres países. Durante la fase de entrenamiento (n = 1313), el modelo obtuvo un error de entropía cruzada de 473.954, con un 15.80% de pronósticos incorrectos. La regla de parada utilizada fue una iteración sin reducción del error, y el tiempo total de

entrenamiento fue de 0.12 segundos. En la fase de prueba (n = 565), el error de entropía cruzada fue de 214.619 y el porcentaje de pronósticos incorrectos ascendió al 18.20% (Tabla 2).

El modelo de red neuronal tipo MLP utilizado para la predicción del SM se compone de una estructura con una capa de entrada, una capa oculta y una capa de salida. La capa de entrada incluye cinco covariables (CT, TG, HDL, presencia de hipertensión y obesidad), las cuales fueron escaladas mediante estandarización. La capa oculta está compuesta por seis neuronas y su función de activación es la tangente hiperbólica, permitiendo representar relaciones no lineales entre las variables de entrada y la salida del modelo. Finalmente, la capa de salida tiene como variable dependiente el SM, con dos unidades de salida que representan la clasificación del síndrome. Para esta capa se utilizó la función de activación softmax, que asigna probabilidades a cada categoría, y la función de error de entropía cruzada, la cual es adecuada para problemas de clasificación (Figura 1).

El área bajo la curva fue de 0.911, lo que indicó que el modelo predictivo tuvo una capacidad predictiva sobresaliente (Figura 2).

La precisión global del modelo en el conjunto de entrenamiento fue del 84.20%, con una mayor precisión en la predicción de los casos sin SM (88.30%) en comparación con los casos con SM (77.80%). En el conjunto de pruebas, la precisión global fue del 81.80%, manteniendo una tendencia similar con una mayor precisión para los casos sin SM (86.60%) en comparación con los casos con SM (74.80%) (Tabla 3).

Se evaluó el desempeño del modelo de redes neuronales en la predicción del síndrome metabólico. La sensibilidad (81.25% en entrenamiento y 79.26% en prueba) y la especificidad (85.92% y 83.33%, respectivamente) indican una buena capacidad del modelo para identificar correctamente tanto casos positivos como negativos. El valor predictivo positivo (77.80% en entrenamiento y 74.78% en prueba) sugiere una precisión aceptable en la clasificación de casos positivos, mientras que el valor predictivo negativo (88.30% y 86.57%) refleja una alta confiabilidad en la identificación de negativos. En general, el modelo muestra un buen equilibrio entre ambos conjuntos, aunque presenta una leve disminución en el rendimiento en la prueba, lo que podría mejorarse con ajustes en el entrenamiento o mayor cantidad de datos (Tabla 4).

**Tabla 2.** Resumen del modelo de redes neuronales tipo perceptrón multicapa para predicción de síndrome metabólico a partir del colesterol total, los triglicéridos, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y la presencia de obesidad e hipertensión, a partir de bases de datos secundarios de tres países

Entrenamiento (n = 1313)	Error de entropía cruzada	473.954
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	15.80%
	Regla de parada utilizada	Un paso consecutivo sin disminución del error
	Tiempo de entrenamiento	0:00:00.12
Prueba (n = 565)	Error de entropía cruzada	214.619
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	18.20%

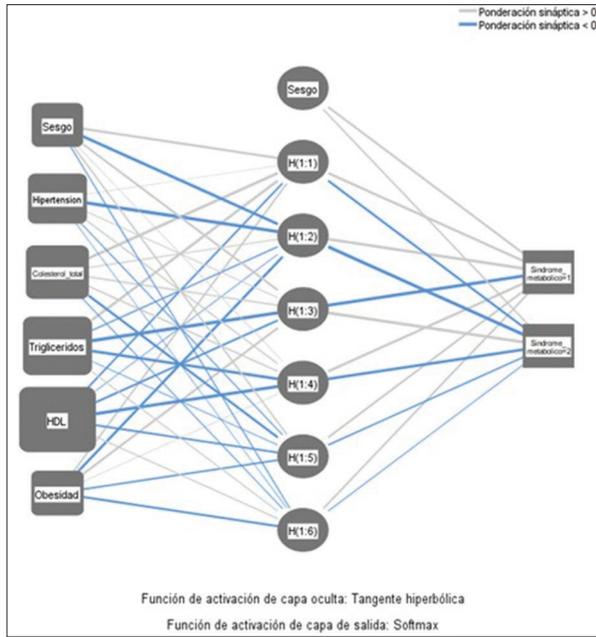
**Tabla 3.** Clasificación de los pronósticos correctos de síndrome metabólico predichos mediante redes neuronales tipo perceptrón multicapa

SM a partir de HDL, CT, TG, obesidad e hipertensión	Presencia de SM		Porcentaje correcto
	Sí	No	
Entrenamiento			
Sí	403	115	77.80%
No	93	702	88.30%
Porcentaje global	37.80%	62.20%	84.20%
Pruebas			
Sí	172	58	74.80%
No	45	290	86.60%
Porcentaje global	38.40%	61.60%	81.80%

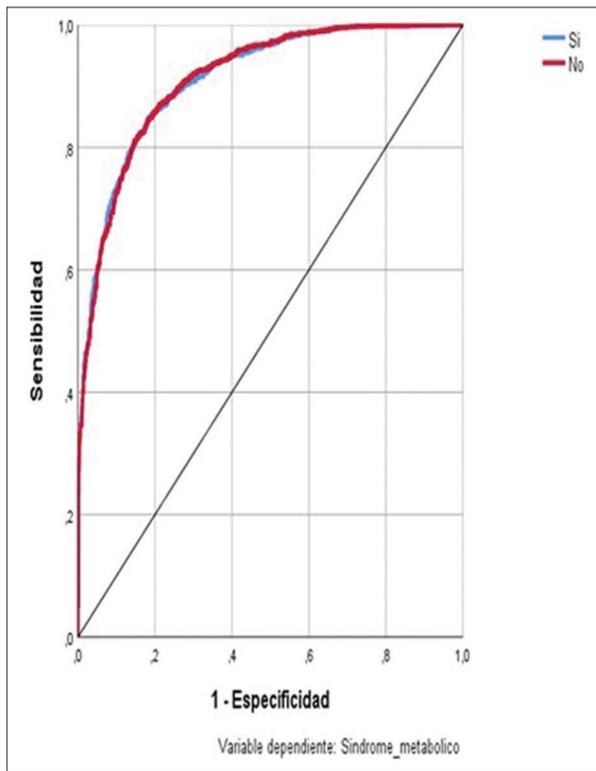
CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos.

## Discusión

Los hallazgos obtenidos resaltan el potencial del modelo de red neuronal tipo perceptrón multicapa (MLP) en la predicción del síndrome metabólico, evidenciando una alta capacidad discriminativa. Esto sugiere un desempeño prometedor del modelo, aunque también pone de manifiesto la necesidad de optimizar su capacidad para identificar correctamente los casos positivos. En este contexto, es crucial comparar estos resultados con estudios previos y analizar sus implicancias en la práctica clínica y la investigación epidemiológica. A continuación, se presentan los principales hallazgos en relación con la literatura



**Figura 1.** Estructura de red neuronal para predicción de síndrome metabólico a partir del colesterol, los triglicéridos, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la presencia de obesidad e hipertensión.



**Figura 2.** Área bajo la curva del modelo de predicción de síndrome metabólico a partir del colesterol, los triglicéridos, las lipoproteínas de alta densidad y la presencia de obesidad e hipertensión.

existente y se examinan las posibles aplicaciones del modelo en la detección temprana del síndrome metabólico.

**Tabla 4.** Desempeño del modelo de redes neuronales en la predicción del síndrome metabólico

Métrica	Entrenamiento	Prueba
Sensibilidad	81.25%	79.26%
Especificidad	85.92%	83.33%
Valor predictivo positivo	77.80%	74.78%
Valor predictivo negativo	88.30%	86.57%

El diagnóstico del síndrome metabólico se ha basado tradicionalmente en la identificación de múltiples factores de riesgo, entre los que se incluyen los evaluados en esta investigación, como niveles elevados de TG y CT, bajos niveles de colesterol HDL, obesidad e hipertensión. No obstante, el uso de modelos predictivos avanzados, como las redes neuronales tipo perceptrón multicapa, permite integrar estos factores y mejorar la detección temprana y precisa de la condición.

Diversos estudios han explorado el uso de redes neuronales en la predicción del síndrome metabólico, con diferencias en el tamaño de las muestras, enfoques metodológicos y tipos de redes utilizadas. Hirose et al.<sup>14</sup> emplearon redes neuronales y regresión logística binaria en 400 adultos japoneses, incorporando variables como IMC, edad, presión arterial diastólica, HDL, LDL, HOMA-IR y adiponectina sérica. Por su parte, Eyvazlou et al.<sup>15</sup> aplicaron redes neuronales en 468 trabajadores de una refinera en Irán, considerando predictores como sexo biológico, edad, ejercicio, tabaquismo, riesgo de apnea del sueño y factores de estrés laboral. Júnior et al.<sup>16</sup> desarrollaron un modelo neuronal para predecir el síndrome metabólico en 2064 jóvenes brasileños de 18 y 19 años, basándose en edad, sexo, circunferencia de cintura, peso y presión arterial. Shin<sup>17</sup>, en un estudio con 5440 pacientes, incluyó variables como sexo biológico, edad, consumo de alcohol, ingesta calórica, estado civil, nivel educativo, ingresos, tabaquismo, consumo de algas y puntuación Z de riesgo poligénico. En este sentido, aún son escasas las investigaciones que han empleado redes neuronales con datos clínicos fácilmente obtenibles y provenientes de distintas regiones, lo que podría contribuir a mejorar la validez y generalización de los resultados.

En los últimos años, la inteligencia artificial, particularmente las redes neuronales artificiales (RNA), ha sido utilizada para desarrollar modelos predictivos con el objetivo de optimizar la detección temprana del

síndrome metabólico y mejorar la toma de decisiones clínicas. Júnior et al.<sup>16</sup> implementaron una red neuronal de propagación hacia adelante para predecir el síndrome metabólico en adolescentes brasileños de 18 y 19 años, utilizando variables demográficas, antropométricas y clínicas no invasivas. Su modelo alcanzó una alta sensibilidad (89.8%) y una precisión del 86.8%, resaltando el potencial de estas herramientas para la detección del síndrome metabólico en poblaciones jóvenes sin necesidad de pruebas invasivas. Gutiérrez Esparza et al.<sup>18</sup> desarrollaron un modelo de aprendizaje profundo para clasificar individuos con síndrome metabólico sin requerir análisis de sangre, utilizando datos de la cohorte Tlalpan 2020 en México, que incluían medidas antropométricas, hábitos alimenticios y calidad del sueño. Este modelo logró un valor predictivo positivo del 84.7% en mujeres y del 92.29% en hombres, demostrando la importancia de considerar factores del estilo de vida en la clasificación del SM.

En comparación con estas investigaciones, el presente estudio implementó una red neuronal tipo perceptrón multicapa para predecir el SM en una muestra diversa con datos de Venezuela, Tailandia e Indonesia. A diferencia de otros modelos que incorporan hábitos alimenticios o biomarcadores metabólicos avanzados, este modelo se basa en variables clínicas esenciales como CT, TG, HDL, obesidad e hipertensión. En este sentido, la red neuronal propuesta demostró una alta capacidad predictiva, alcanzando un AUC de 0.911, lo que respalda su utilidad en entornos clínicos con acceso limitado a pruebas diagnósticas sofisticadas.

El modelo desarrollado exhibió una precisión global del 84.20% en la fase de entrenamiento y del 81.80% en la fase de prueba, lo que refleja su solidez. Se observó un mejor desempeño en la predicción de casos sin síndrome metabólico (88.30% en entrenamiento y 86.60% en pruebas) en comparación con los casos positivos (77.80% en entrenamiento y 74.80% en pruebas). Esto podría deberse a la complejidad y variabilidad de los factores involucrados en el síndrome metabólico, lo que sugiere la necesidad de ajustes adicionales para mejorar la identificación de casos positivos.

La arquitectura del modelo incluyó una capa de entrada con cinco unidades (CT, TG, HDL, obesidad e hipertensión), una capa oculta con seis unidades y una capa de salida con dos unidades, lo que permitió manejar de manera eficiente la interacción entre múltiples factores de riesgo. Se emplearon funciones de activación tangente hiperbólica en las capas ocultas

y softmax en la capa de salida, optimizando la capacidad de clasificación del modelo. Además, el área bajo la curva (AUC) de 0.911 confirma su alto desempeño predictivo. Para evitar el sobreajuste y garantizar la generalización del modelo a nuevos datos, se implementaron validación cruzada y una regla de parada basada en la ausencia de disminución del error en un paso consecutivo.

La capacidad del modelo para integrar múltiples variables y predecir el SM de manera rápida y precisa tiene importantes implicancias clínicas. Su uso puede facilitar diagnósticos más tempranos y personalizados, permitiendo intervenciones preventivas y terapéuticas más efectivas. Asimismo, su implementación en estudios epidemiológicos contribuiría a una mejor estimación de la prevalencia real del SM. Desde una perspectiva económica, esta herramienta podría reducir los costos médicos para pacientes y sistemas de salud, tanto públicos como privados. Además, su empleo facilitaría la toma de decisiones clínicas, brindando a los médicos un algoritmo ágil y de fácil aplicación que complementa su juicio clínico, mejorando la identificación y la exclusión del SM en la práctica diaria.

No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones. El uso de bases de datos secundarios puede introducir sesgos relacionados con la calidad y la homogeneidad de los datos recolectados en distintos países. Además, la mayor precisión en la predicción de casos sin SM en comparación con los casos positivos sugiere la necesidad de optimizar el modelo para mejorar su sensibilidad y equilibrio entre clases. A futuro, el modelo podría perfeccionarse para incrementar su capacidad de detección de casos positivos, y ser evaluado en estudios longitudinales que validen su efectividad a largo plazo, en particular cuando se logre un consenso unificado en los criterios diagnósticos del SM.

En conclusión, el uso de redes neuronales tipo MLP para la predicción del SM ha demostrado ser una herramienta eficaz, con un alto poder discriminativo. Su implementación en la práctica clínica podría revolucionar el enfoque diagnóstico y preventivo de esta condición multifactorial, contribuyendo significativamente a mejorar los resultados de salud en el corto y largo plazo.

## Financiamiento

Financiado por el autor.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

- Jha BK, Sherpa ML, Imran M, Mohammed Y, Jha LA, Paudel KR, et al. Progress in understanding metabolic syndrome and knowledge of its complex pathophysiology. *Diabetology*. 2023;4:134-59.
- Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances*. 2023;3:100335.
- Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS, Elrayess MA. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance. *Inflammation*. 2022;45:31-44.
- Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C; RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:195.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: a meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109924.
- Echevarria-Castro N, Silva-Parra K, Polar-Trinidad M, Sánchez-Vicente JC, Salinas-Sedo G, Toro-Huamanchumo CJ. Concordance between different criteria for metabolic syndrome in Peruvian adults undergoing bariatric surgery. *J Clin Med*. 2022;11:4692.
- Zong X, Bovet P, Xi B. A proposal to unify the definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925976.
- Rottenkolber M, Gar C, Then C, Wanger L, Sacco V, Banning F, et al. A pathophysiology of type 2 diabetes unrelated to metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1460-71.
- Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome — a new definition and management guidelines. *Arch Med Sci*. 2022;18:1133-56.
- Sauvageot N, Leite S, Alkerwi A, Sisanni L, Zannad F, Saverio S, et al. Association of empirically derived dietary patterns with cardiovascular risk factors: a comparison of PCA and RRR methods. *PLoS One*. 2016;11:e0161298.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International atherosclerosis society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
- Radhakrishnan S, Nair SG, Isaac J. Multilayer perceptron neural network model development for mechanical ventilator parameters prediction by real time system learning. *Biomed Signal Process Control*. 2022;71:103170.
- Data policies and repositories. F1000. 2023. (Consultado el 05-11-2024.) Disponible en: <https://www.f1000.com/resources-for-researchers/how-to-publish-your-research/data-policies-repositories/?form=MG0AV3>.
- Hirose H, Takayama T, Hozawa S, Hibi T, Saito I. Prediction of metabolic syndrome using artificial neural network system based on clinical data including insulin resistance index and serum adiponectin. *Comput Biol Med*. 2011;41:1051-6.
- Eyvazlou M, Hosseinpouri M, Mokarami H, Gharibi V, Jahangiri M, Cousins R, et al. Prediction of metabolic syndrome based on sleep and work-related risk factors using an artificial neural network. *BMC Endocr Disord*. 2020;20:169.
- Júnior AC, França AK, Santos E dos, Silveira V, Santos A dos. Artificial neural networks to predict metabolic syndrome without invasive methods in adolescents. *J Clin Med*. 2024;13:5914.
- Shin D. Prediction of metabolic syndrome using machine learning approaches based on genetic and nutritional factors: a 14-year prospective-based cohort study. *BMC Med Genomics*. 2024;17:224.
- Gutiérrez-Esparza GO, Ramírez-del Real TA, Martínez-García M, Infante Vázquez O, Vallejo M, Hernández-Torruco J. Machine and deep learning applied to predict metabolic syndrome without a blood screening. *Appl Sci (Basel)*. 2021;11:4334.

## Adultos mayores, fragilidad, cuidados y salud

### *Older adults, fragility, care and health*

José L. Rodríguez-Eguizabal<sup>1</sup>

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

En el artículo «Desentrañando la relación entre edad biológica y fragilidad en adultos mayores mexicanos residentes en la comunidad»<sup>1</sup> se plantean las diferentes etapas de cambio por las cuales pasan los adultos mayores, como los cambios fisiológicos en la capacidad física. Se tienen en cuenta la edad biológica y la fragilidad que llegan a presentar de acuerdo con la edad que tienen.<sup>2</sup>

Los adultos mayores, por la edad que tienen (el estudio mencionado fue realizado en personas  $\geq 70$  años), padecen mayor fragilidad, la cual está asociada a pérdida de peso, agotamiento, lentitud y debilidad. De igual manera, se manifiesta este debilitamiento en su función física, porque no mantienen cierta actividad continua por su edad y su capacidad va en deterioro.<sup>3</sup> Todo ello es reflejo de la alimentación que reciben, los cuidados y los riesgos a los que pueden estar expuestos por falta de cuidados.

Por otro lado, en otra investigación se considera que es de suma importancia la fragilidad en el cuidado del adulto mayor, como se menciona en el artículo titulado «Síndrome de fragilidad en adultos mayores de una comunidad de los Andes peruanos».<sup>4</sup> Se recomienda tener cuidado con la fragilidad, ya que es una condición clínica de más vulnerabilidad para los adultos mayores que están en muchos casos expuestos al estrés y a poder sufrir caídas, deterioro cognitivo y discapacidad. Esto, a su vez, está relacionado con el envejecimiento y con los factores de

patologías crónicas, como la malnutrición, el sedentarismo, el deterioro cognitivo, la depresión y la pobre condición social. Asimismo, traer a colación el factor de condición social es trascendente, dado que muchos países y ciudades, por más desarrollo que hayan alcanzado, muestran este mayúsculo problema, sea en zona urbana o rural. Las instituciones públicas o privadas no han podido mitigar este problema, porque los contextos geográficos, a veces, son difíciles.

En definitiva, esta investigación<sup>1</sup> no solo sirve para que investigadores afiliados al área médica nos den a conocer realidades, sino también para que profesionales de diversas áreas puedan contribuir a buscar alternativas de solución para nuestros adultos mayores que están expuestos a la fragilidad.

### Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con el manuscrito.

### Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que para esta investigación no se han

#### Correspondencia:

José L. Rodríguez-Eguizabal

E-mail: C18777@utp.edu.pe

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17-11-2024

Fecha de aceptación: 22-11-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000388

Gac Med Mex. 2025;161:342-343

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** El autor declara que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Fermín-Martínez CA, Ramírez-García D, Antonio-Villa NE, López-Teros MT, Seiglie JA, Castrejón-Pérez RC, et al. Desentrañando la relación entre edad biológica y fragilidad en adultos mayores mexicanos residentes en la comunidad. *Gac Med Mex.* 2024;160(3):290-300.
2. Cesari M, Cherubini A, Guralnik JM, Beresniak A, Rodríguez-Mañas L, Inzitari M, et al. Detección temprana del envejecimiento acelerado y el deterioro celular (AACD): una declaración de consenso. *Exp Gerontol.* 2021;146(111242):111242.
3. Bello-Chavolla OY, Aguilar-Salinas CA, Ávila-Funes JA. La escala de riesgo de demencia específica de la diabetes tipo 2 (DSDRS) se asocia con la fragilidad, el estado cognitivo y funcional entre los adultos mayores mexicanos que viven en la comunidad. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):363.
4. Lama-Valdivia J, Acosta-Illatopa E, García-Solórzano F. Síndrome de fragilidad en adultos mayores de una comunidad rural de los Andes peruanos. *Rev Fac Med Humana.* 2021;21(2):309-15.

## La accesibilidad a la salud de los adultos mayores

### *Accessibility to health for older adults*

José L. Rodríguez-Eguizabal<sup>1</sup>

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

Con el interés del caso, hemos leído el artículo «La cascada de acceso al sistema público de salud en personas mayores mexicanas y factores asociados».<sup>1</sup> Esta investigación nos manifiesta la importancia de que las personas mayores de 60 años tengan acceso al sistema de salud, ya que el nivel de vida ha aumentado. Por ello, es de suma importancia que pertenezcan al sistema de salud, porque las personas de edad avanzada tienen dificultades para acceder a él.

Además, hay limitaciones que no permiten acceder al sistema de salud. No debemos olvidar que, durante la última etapa de nuestras vidas, el sistema de salud puede contribuir a mejorar la calidad de vida. Los adultos mayores son personas frágiles. Se busca cambiar esa fragilidad y que el adulto mayor esté, en todo momento, en sus cabales y manteniendo correctamente la funcionalidad de su organismo.<sup>2,3</sup> No hay que olvidar que muchas personas prefieren la atención privada que la pública, así estén afiliados en el sector público.

Por otro lado, el libro «Barreras de acceso a los servicios de salud para las personas mayores en la Región de las Américas»<sup>4</sup> nos recomienda tener una mirada hacia el futuro, al conocer las necesidades de las personas mayores, ya que la población longeva va a padecer múltiples enfermedades, dando lugar a discapacidades y dependencia de cuidados. Es por ello que el Estado debe conocer su escenario poblacional del presente y futuro, para adecuar el sistema de salud a las personas mayores. Asimismo, los

adultos mayores pueden presentar características que repercutan el acceso a los servicios de salud. Estas características se encuentran relacionadas con la vulnerabilidad económica, la dependencia de familias jóvenes y la prevalencia de enfermedades crónicas. Por ello, resulta de vital importancia replantear el acceso al sistema de salud y cuáles son las condiciones en que se encuentran los adultos mayores.

### Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con el manuscrito.

### Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** El autor declara que no utilizaron ningún tipo de

### Correspondencia:

José L. Rodríguez-Eguizabal  
E-mail: C18777@utp.edu.pe

Fecha de recepción: 17-11-2024

Fecha de aceptación: 22-11-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000390

Gac Med Mex. 2025;161:344-345

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## **Bibliografía**

1. García-Hernández H, Pérez-Zepeda MU, Parra-Rodríguez L, García-Peña C. La cascada de acceso al sistema público de salud en personas mayores mexicanas y factores asociados. *Gac Med Mex.* 2024;160(3):247-57.
2. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet.* 2019;394(10206):1376-86.
3. Abyad A. Is primary health care capable of addressing frailty? *Eur Geriatr Med.* 2021;12(5):899-902.
4. Organización Panamericana de la Salud. Barreras de acceso a los servicios de salud para las personas mayores en la Región de las Américas. OPS; 2023. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57355>.

## Impresiones sobre la demencia en nuestra sociedad

### *Impressions about dementia in our society*

Henry C. Rivas-Sucari<sup>1</sup>

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

Hemos leído con interés el artículo «¿Es la demencia una tragedia? Comentarios desde la filosofía de la ambigüedad»<sup>1</sup> y entendemos que, para los autores, la representación de la demencia en los ámbitos médico, público y mediático se caracteriza con frecuencia por un tono trágico, lo que fomenta su estigmatización.<sup>2</sup> También, sobre el uso de descripciones deshumanizadoras, como la analogía de «frutas en descomposición», o términos como «muerte en vida» o «tsunami para los sistemas de salud, induce emociones negativas como el miedo y la impotencia, lo que exacerba el sufrimiento de los pacientes y de sus cuidadores.<sup>3,4</sup> Esta retórica negativa dificulta la comprensión de la enfermedad.

La perspectiva biomédica tradicional, centrada en la enfermedad y el tratamiento, resulta insuficiente para comprender la complejidad de la experiencia de vivir con demencia, sobre todo en países de Latinoamérica. El planteamiento de la «demencia como tragedia» ignora la riqueza y la ambigüedad inherentes a esta condición. Adoptar una «filosofía de la ambigüedad», como se propone,<sup>1</sup> implica trascender el modelo reduccionista de la «bata blanca» y reconocer la demencia como una dimensión integral de la experiencia humana, que exige una respuesta basada en la compasión, el apoyo y la comprensión holística. Esta perspectiva se alinea con las críticas posestructuralistas a las narrativas dominantes, que a menudo invisibilizan las experiencias subjetivas de los pacientes en favor de modelos diagnósticos y terapéuticos universalizantes.<sup>5</sup> Por todo ello, creemos en la reflexión positiva que nos produce esta investigación<sup>1</sup> sobre un tema muy importante en nuestra sociedad.

### Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento para este trabajo.

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existen conflicto de intereses.

### Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

### Bibliografía

1. Flores-Vázquez JF, Gómez-Martínez R, Gutiérrez-Robledo LMF. ¿Es la demencia una tragedia? Comentarios desde la filosofía de la ambigüedad. *Gac Med Mex.* 2024;160(3):344-6.
2. Reed P, Carson J, Gibb Z. Transcending the tragedy discourse of dementia: an ethical imperative for promoting selfhood, meaningful relationships, and well-being. *AMA J Ethics.* 2017;19(7):693-703.
3. Low L-F, Purwaningrum F. Negative stereotypes, fear and social distance: a systematic review of depictions of dementia in popular culture in the context of stigma. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):477.
4. Šestáková A, Plichtová J. More than a medical condition: qualitative analysis of media representations of dementia and Alzheimer's disease. *Hum Affairs (Tlacen Vyd).* 2020;30(3):382-98.
5. Foucault M. *Discipline and punish: the birth of the prison.* New York, NY: Pantheon Books; 1975.

### Correspondencia:

Henry C. Rivas-Sucari

E-mail: c16235@utp.edu.pe

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-12-2024

Fecha de aceptación: 17-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000443

Gac Med Mex. 2025;161:346

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Respuesta a la carta “¿Es la demencia una tragedia? Comentarios desde la filosofía de la ambigüedad”

*Reply to the letter “Is dementia a tragedy? A philosophy of ambiguity perspective”*

Juan F. Flores-Vázquez,<sup>1\*</sup> Rodrigo Gómez-Martínez<sup>2</sup> y Luis M.F. Gutiérrez-Robledo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Investigación Epidemiológica Clínica; <sup>2</sup>Unidad de Atención Integral. Instituto Nacional de Geriátria, Ciudad de México, México

Recibimos con agrado la carta “Impresiones sobre la demencia en nuestra sociedad” acerca de nuestro artículo publicado previamente. Nos parece enriquecedora la aportación sobre las “críticas postestructuralistas a la narrativa dominante”, que se suma a la importante conversación en torno a visibilizar las experiencias subjetivas de las personas que viven con trastornos discapacitantes, como la demencia, así como las de quienes las rodean.

También reconocemos el comentario de que estas reflexiones adquieren especial relevancia en el contexto cultural latinoamericano, y nos permitimos señalar un artículo publicado recientemente por nuestro equipo<sup>1</sup> en el que abordamos aportaciones de la filosofía de la ambigüedad, y en particular de la incertidumbre médica,<sup>2</sup> específicamente en Latinoamérica. En dicho texto se resalta que: 1) la demencia en comunidades latinas es cada vez más prevalente, y su diagnóstico y tratamiento se ven obstaculizados por barreras sistémicas y culturales; 2) la atención culturalmente sensible resulta esencial para brindar dignidad y compasión a pacientes y familiares, abordando los desafíos y las perspectivas de estas poblaciones; y 3) desde la filosofía de la ambigüedad y la incertidumbre médica se propone un enfoque que reconozca la compleja realidad de vivir con demencia y el impacto de factores culturales concretos, como el familismo y la pérdida ambigua del lugar de origen.

### Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento para el desarrollo de este trabajo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

### Bibliografía

1. Flores-Vázquez JF, Gómez-Martínez R, Karp JF, Gutiérrez-Robledo LMF. Embracing ambiguity and uncertainty: a culturally sensitive approach to dementia care in Latinx communities. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences*. 2025;45(1):12-26.
2. Fox RC. The evolution of medical uncertainty. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*. 1980;58(1):1-49.

#### \*Correspondencia:

Juan F. Flores-Vázquez  
E-mail: jfflores@inger.gob.mx

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18-02-2025

Fecha de aceptación: 19-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000066

Gac Med Mex. 2025;161:347

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Relojes epigenéticos y envejecimiento

### *Epigenetic clocks and aging*

Henry C. Rivas-Sucari<sup>1</sup>

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

El artículo «Uso potencial a nivel poblacional y en salud pública de los relojes epigenéticos para entender los factores asociados al envejecimiento»<sup>1</sup> estudia la interacción dinámica entre el ser humano y su entorno, el cual ejerce una influencia significativa en la trayectoria de diversas enfermedades. La epigenética se encarga de dilucidar los mecanismos mediante los cuales los estímulos ambientales se traducen en marcadores biológicos, los cuales regulan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. La metilación del ADN, el mecanismo epigenético más estudiado, implica la adición de grupos metilo a la molécula de ADN, proceso capaz de activar o inhibir genes y modular su expresión tisular. Los cambios en los patrones de metilación del ADN se han correlacionado con una amplia gama de enfermedades y factores ambientales, consolidando su papel como biomarcadores de gran potencial.

En los últimos años se ha avanzado significativamente en el desarrollo de biomarcadores basados en la metilación del ADN, destacando los «relojes epigenéticos». Estos relojes se fundamentan en la observación de la correlación entre algunos sitios metilados del ADN y el envejecimiento cronológico. El estudio<sup>1</sup> ha identificado correlaciones significativas entre ciertos relojes epigenéticos y diversas patologías. Se incluyen la obesidad, diversos tipos de cáncer, la enfermedad coronaria, la diabetes *mellitus* tipo 2, el tabaquismo, la demencia, la hipertensión arterial y la aterosclerosis.<sup>2,3</sup>

Por otro lado, una investigación peruana<sup>4</sup> corrobora que la epigenética engloba todos los mecanismos que regulan la expresión del genoma a lo largo de la vida celular. Si bien las modificaciones epigenéticas suelen ser estables, son susceptibles a la modulación por diversos factores fisiológicos, patológicos y ambientales.<sup>5</sup> Para comprender la influencia ambiental en el epigenotipo es crucial analizar dos etapas: el desarrollo embrionario y la vida adulta. En los humanos, los factores ambientales que influyen en el estado epigenético en la vida adulta se clasifican en cuatro grupos: dieta, entorno (residencia y trabajo), fármacos y hábitos de vida poco saludables.<sup>4</sup> Por todo lo anterior, estos tipos de investigaciones<sup>1,4</sup> son cruciales para establecer políticas de salud pública que puedan prevenir enfermedades.

### Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento para este trabajo.

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

### Correspondencia:

Henry C. Rivas-Sucari

E-mail: C16235@utp.edu.pe

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-12-2024

Fecha de aceptación: 09-01-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000447

Gac Med Mex. 2025;161:348-349

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Martínez-Magaña JJ, Hurtado-Soriano J, Montalvo-Ortiz JL, Gomez-Verjan JC. Uso potencial a nivel poblacional y en salud pública de los relojes epigenéticos para entender los factores asociados al envejecimiento. *Gac Med Mex.* 2024;160(3):341-3.
2. Shokhirev MN, Torosin NS, Kramer DJ, Johnson AA, Cuellar TL. CheekAge: a next-generation buccal epigenetic aging clock associated with lifestyle and health. *GeroScience.* 2024;46(3):3429-43.
3. Mutambudzi M, Brown MT, Chen N-W. Association of epigenetic age and everyday discrimination with longitudinal trajectories of chronic health conditions in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024;79(3):glae005.
4. Casavilca-Zambrano S, Cancino-Maldonado K, Jaramillo-Valverde L, Guio H. Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *Rev Neuropsiquiatr.* 2019;82(4):266-73.
5. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol.* 2010;109(1):243-51.

## Relevancia clínica. Comentario al artículo “Efecto del posacondicionamiento isquémico en pacientes con infarto”

*Clinical relevance. Commentary on the article “Effect of ischemic postconditioning in patients with myocardial infarction”*

Dulce T. Gutiérrez-Guadarrama,<sup>1\*</sup>  Joaquín I. Núñez-Sosa,<sup>2</sup>  Roberto Gallardo-Fernández<sup>2</sup>   
e Ipsae E. Melgoza-Toral<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico ABC, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, La Paz, Baja California Sur. México

Estimado editor:

Después de revisar el artículo de Fadil et al.<sup>1</sup> sobre el efecto del posacondicionamiento isquémico remoto en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), para una comprensión completa de los resultados es fundamental evaluar la relevancia clínica y determinar el impacto de la maniobra mediante el cálculo de la reducción absoluta de riesgo (RAR) y el número necesario a tratar (NNT).<sup>2</sup>

En primer lugar, es crucial señalar que para el desenlace primario el estudio reporta una mejoría significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), respaldada por una relevancia estadísticamente significativa ( $p = 0.03$ ).<sup>1</sup> Sin embargo, al valorar la magnitud del efecto para el desenlace de FEVI, los resultados muestran una RAR del 2% y un NNT de 50 pacientes. Es importante señalar que una variación del 2% en la FEVI está dentro de los rangos de variabilidad interobservador de cualquier método de imagen cardíaca, incluyendo la resonancia magnética, que es la actual técnica de referencia para esta medición,<sup>3</sup> lo que minimiza el impacto del valor de  $p$  obtenido.

En segundo lugar, se han calculado la RAR y el NNT para el desenlace de volumen sistólico final del ventrículo izquierdo, obteniendo valores significativos (RAR

de 14.9 y NNT de 6). Estos resultados plantean la necesidad de evaluar la plausibilidad biológica de este desenlace en pacientes con IAMCEST durante el seguimiento a 6 meses tras la implementación de la maniobra de posacondicionamiento isquémico remoto.

Cabe recordar que la relevancia clínica va más allá de la relevancia estadística. Incluso cuando se observan valores significativos (RAR superior al 10% con un NNT inferior a 10),<sup>4</sup> se deben considerar cuidadosamente los matices de los resultados. Este estudio subraya la importancia de evaluar no solo el impacto de la maniobra, sino también la plausibilidad biológica<sup>5</sup> de la reducción del volumen sistólico final del ventrículo izquierdo.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración y el trabajo en equipo del departamento de cardiología.

### Financiamiento

Sin financiamiento.

### Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

#### \*Correspondencia:

Dulce T. Gutiérrez -Guadarrama

E-mail: dra.gutierrezg@gmail.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-01-2025

Fecha de aceptación: 11-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000023

Gac Med Mex. 2025;161:350-351

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Fadil M, Darwin E, Ali H, Firman D, Amir M, Qanitha A. Efecto del posacondicionamiento isquémico remoto sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea primaria. *Gac Med Mex.* 2023;159(5):434-8.
2. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Noyola-Castillo ME, Talavera JO. Investigación clínica XXIII. Del juicio clínico a los metaanálisis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(5):558-65.
3. Ramírez Flores SE. Utilidad de la resonancia magnética cardíaca en el diagnóstico de cardiomiopatías. *Interciencia Médica.* 2022;12:24-35.
4. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica VIII. Revisión estructurada de un artículo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50(2):163-6.
5. Roy-García I, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L. Correlación: no toda correlación implica causalidad. *Revista Alergia México.* 2019;66(3):354-60.

## Tendencias de mortalidad y hospitalización por aneurismas y disecciones de aorta: otras consideraciones metodológicas y epidemiológicas

### *Trends in mortality and hospitalization due to aneurysms and aortic dissections: other methodological and epidemiological considerations*

Annar A. Cuesta-Pertuz,<sup>1</sup> Jorge A. Castrillón-Lozano<sup>2\*</sup> y Juan A. Lozano-Arce<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General, Clínica Diagnóstica S.A.S., Quibdó; <sup>2</sup>Servicio de Medicina General, Grupo de Investigación Infettare, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín; <sup>3</sup>Servicio de Medicina General, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín. Colombia

Hemos leído con interés el artículo de Bobadilla et al.<sup>1</sup> que tuvo por objetivo proporcionar un análisis integral de la mortalidad y las hospitalizaciones secundarias a aneurismas y disecciones aórticas; siendo así, nos permitimos hacer las siguientes acotaciones.

En su metodología, los autores mencionan que utilizaron la prueba paramétrica t de Student; sin embargo, consideramos que requiere más datos acerca de su ejecución, pues no esclarecen si utilizan la prueba para muestras independientes o muestras relacionadas, ni tampoco el tamaño de las muestras, sus medias y sus varianzas, todo ello pertinente para no incurrir en errores de aplicación. Adicionalmente, en las limitaciones descritas, solo enfatizan el posible subregistro dado que la información fue sacada de bases de datos de acceso abierto, y no indican las limitantes propias de su metodología y el análisis estadístico.

Bobadilla et al.<sup>1</sup> hacen hincapié en que los factores de riesgo son condiciones importantes al seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de la realización de estudios imagenológicos como método de detección inicial. Por su parte, Lin et al.<sup>2</sup> utilizaron un algoritmo basado en inteligencia artificial para predecir los factores de riesgo de ruptura temprana en disección aórtica, y concluyen que su modelo basado en biomarcadores, edad, sexo y medidas morfológicas

aórticas posee una sensibilidad de 0.93, una especificidad de 0.90 y una precisión de 0.90. En consonancia con esto hubiese sido pertinente, dentro de los análisis estadísticos de los autores<sup>1</sup> y dada la amplia base de datos a la que accedieron, ahondar en las asociaciones estadísticas de los factores de riesgo para poder hacer comparaciones con los modelos actuales de predicción de desenlaces basados en inteligencia artificial.

En el estudio de Su et al.<sup>3</sup> se expone el «efecto de fin de semana» como un aumento del riesgo de mortalidad hospitalaria del 29% en comparación con un ingreso en un día laborable de la semana. Este aumento de la mortalidad está dado por la falta de disponibilidad de equipos imagenológicos de urgencias y de especialistas médicos durante las jornadas festivas y nocturnas. Bobadilla et al.<sup>1</sup> no describen este fenómeno en su estudio, lo que hubiese permitido analizar la presencia de similitud estadística con las descripciones previas en la literatura, considerando que la falta de recursos en los países de Latinoamérica podría condicionar este aumento.

A manera de conclusión, es de destacar el importante trabajo de caracterización demográfica que se realiza en dicho estudio, lo que siempre repercute en mejores bases científicas para estandarizar procesos y manejos clínicos y quirúrgicos. Es menester continuar con la realización de estudios que abarquen

#### \*Correspondencia:

Jorge A. Castrillón-Lozano

E-mail: jorge.castrillon@campusucc.edu.co

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 08-02-2025

Fecha de aceptación: 17-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000055

Gac Med Mex. 2025;161:352-353

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

novedosas y más específicas metodologías, y que permitan una adecuada reproducibilidad en países de similares características.

### Financiamiento

No se contó con financiamiento.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

### Bibliografía

1. Bobadilla-Rosado LO, Anaya-Ayala JE, Santos-Chávez E, Barragán-Galindo L, Rivas-Redonda K, Gómez-Serafín X, et al. Tendencias de mortalidad y hospitalización por aneurismas y disecciones de aorta en México. *Gac Med Mex.* 2024;160(1):96-103.
2. Lin Y, Hu J, Xu R, Wu S, Ma F, Liu H, et al. Application of logistic regression and artificial intelligence in the risk prediction of acute aortic dissection rupture. *J Clin Med.* 2022;12(1):179.
3. Su IM, Huang HK, Liu PPS, Hsu JY, Lin SM, Loh CH. Mortality risk from acute aortic dissection among hospital admissions during weekends and holiday season. *PLoS One.* 2021;16(9):e0255942.

## Respuesta a la carta “Tendencias de mortalidad y hospitalización por aneurismas y disecciones de aorta: otras consideraciones metodológicas y epidemiológicas”

Reply to the letter “Trends in mortality and hospitalization due to aneurysms and aortic dissections: other methodological and epidemiological considerations”

Luis O. Bobadilla-Rosado,<sup>1</sup> Nina Méndez-Domínguez,<sup>2</sup> Javier E. Anaya-Ayala<sup>1</sup> y Carlos A. Hinojosa<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México;

<sup>2</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, IMSS-BIENESTAR, Mérida, Yucatán. México

Agradecemos la amable carta redactada en relación al artículo publicado.<sup>1</sup> Nuestro grupo es consciente de la necesidad de entablar vínculos y colaboración entre científicos mexicanos, enfocado siempre en una mejora en la calidad de la atención y los pronósticos de nuestros pacientes.

Como se describe en nuestra metodología, las bases de datos utilizadas son de acceso público y pertenecientes a la Dirección General de Información en Salud; es así que utilizan la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) para documentar el diagnóstico de egreso o de mortalidad, siendo que cada paciente es considerado un individuo distinto. Además, en el análisis de mortalidad no sería válido el uso de una prueba t de Student pareada ante la imposibilidad de analizar un grupo ya fallecido a través del tiempo, pues para seguir a las personas en el tiempo se requiere una cohorte y serían necesarios un diseño y un objetivo distintos, que serían tema de otro artículo, pero no del citado.

Ya hemos expresado la necesidad de un registro nacional de aneurismas en comunicaciones previas, y hemos propuesto las medidas para optimizar el diagnóstico.<sup>2</sup> Con ello enfatizamos que cierta parte de lo que se apunta como cuestión pendiente ha sido abordada por nuestro equipo, pero no se corresponde con el objetivo de nuestro artículo aquí citado. En ese sentido, hemos avanzado en la conformación de una cohorte mediante la cual sí pueden probarse hipótesis

de cambio a través del tiempo en los mismos participantes.<sup>3</sup>

El tamaño de muestras en cuanto a muertes generales, egresos hospitalarios y muertes intrahospitalarias se aclara al inicio de la sección Resultados; así, estas sobrepasan por mucho el número establecido por el teorema del límite central, siendo que puede concluirse una distribución paramétrica y utilizarse pruebas *ad hoc*. Adicionalmente, en ausencia de una hipótesis estadística de inferioridad, dado que el estudio presentado es descriptivo, las pruebas de contraste de hipótesis se aplican entre grupos de una misma población, de dos colas y asumiendo heterocedasticidad, pues como es principio de los diseños epidemiológicos, las medidas de frecuencia epidemiológica pueden ser contrastadas en diseños descriptivos.

En cuanto a las medidas de dispersión utilizadas, como se puede ver en las tablas, todas las medias presentan entre paréntesis la desviación estándar (raíz cuadrada de la varianza), la cual, a diferencia de la varianza, ofrece los datos en las mismas unidades originalmente muestreadas.

En cuanto a los factores de riesgo, como los autores hemos mencionado, estas bases de datos son de acceso público, siendo que cualquier grupo puede acceder a ellas y filtrarlas. Del mismo modo, dentro de estas bases, al no estar enfocadas únicamente en aneurismas (como se detalla en nuestra metodología)

### \*Correspondencia:

Carlos A. Hinojosa

E-mail: carlos.a.hinojosa@gmail.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-02-2025

Fecha de aceptación: 10-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000080

Gac Med Mex. 2025;161:354-355

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

y conformarse por millones de pacientes por año, no se realiza un análisis de la morfología del aneurisma, sino únicamente de los datos demográficos de los pacientes fallecidos durante ese año y su causa de fallecimiento (CIE-10). Por ello, es imposible conocer si los pacientes en los que se detalla la causa de fallecimiento como disección aórtica fue secundario a ruptura o a alguna otra complicación, lo que hace el análisis sugerido por los autores imposible en el contexto de nuestro trabajo, así como fuera del objetivo de nuestro grupo de cerrar la brecha crítica de conocimiento epidemiológico al respecto de estas patologías. Como mencionamos en nuestra discusión, aun con las limitaciones que el llenado de estas bases puede tener y que se encuentran fuera de las manos de cualquier investigador que se decida a utilizarlas, el conocimiento obtenido mediante su análisis contribuye al entendimiento del panorama general de cualquier patología que se decida analizar, especialmente de aquellas con tan alta letalidad y tan pocos datos nacionales como la aórtica.

Es importante mencionar que nuestro estudio reportó la pertenencia a una población indígena, así como la residencia en una zona rural, como factores de riesgo independientes inversamente asociados a la obtención de atención médica, lo cual debería guiar nuestros enfoques a la adecuada educación para una correcta identificación de signos de alarma, además de repensar la actual concentración geográfica de centros de referencia aórtica en el país.

Por fortuna, la generación de conocimiento médico es potencialmente infinita y con cada nueva pregunta de investigación que se responde surgen muchas nuevas interrogantes a los investigadores que la leen, y esto debiera orientar a los lectores a desarrollar protocolos y generar redes de colaboración para poder sustentar en resultados originales sus posturas, más allá de la opinión.

Cada artículo científico publicado postula un objetivo, y aun cuando pudiera parecer interesante agregar más información que aquella necesaria para

cumplir el objetivo o la que se fundamenta con los resultados, lo anterior significaría únicamente restarle rigor metodológico.

Los autores que han dirigido esta correspondencia expresan su disposición al trabajo en conjunto con cualquier centro para mejorar nuestro conocimiento y análisis de la patología aórtica en nuestro país.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Bobadilla-Rosado LO, Anaya-Ayala JE, Santos-Chávez E, Barragán-Galindo L, Rivas-Redonda K, Gómez-Serafin X, et al. Tendencias de mortalidad y hospitalización por aneurismas y disecciones de aorta en México. *Gac Med Mex.* 2024;160(1):96-103.
2. Hinojosa CA, Chiquete E, Bobadilla-Rosado LO. Mortalidad por aneurismas aórticos en México: necesidad de un registro nacional. *Rev Mex Angiol.* 2021;49(3):71-73.
3. Bobadilla-Rosado LO, Anaya-Ayala JE, Santos-Chávez E, Navarro J, Martínez-Quesada I, Laparra-Escareno H, et al. Factors that influence growth rates of abdominal aortic aneurysms. Analysis of a Mexican cohort. *Vasc Endovasc Surg.* 2024;58(8):813-7.

## Inteligencia artificial y ChatGPT en medicina: ¿una buena alternativa?

### Artificial intelligence and ChatGPT in medicine: a good alternative?

Aldo Medina-Gamero<sup>1\*</sup>  y Mónica Regalado-Chamorro<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Facultad de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú; <sup>2</sup>Departamento de Letras, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú

La inteligencia artificial (IA) en la medicina ha representado una oportunidad tecnológica porque forma parte en el uso de modelos de aprendizaje automático dentro de la gestión, la entrega y la evaluación de diagnóstico de enfermedades, que a la vez ayuda a mejorar los resultados de salud. Por ello, la IA, con sus algoritmos y aplicaciones, es de ayuda para los profesionales médicos y las investigaciones científicas.

El artículo «ChatGPT: oportunidades y riesgos en la asistencia, docencia e investigación médica»<sup>1</sup> señala que dicho sistema de IA tiene el potencial de aumentar la precisión del diagnóstico y de los tratamientos médicos, y de reducir los costos. Consideramos que es de suma importancia la investigación y acertada en la explicación. No obstante, un factor a considerar es el aspecto ético que debe contemplarse cuando se utiliza la mencionada herramienta.

En la actualidad, la IA brinda a la medicina un rápido apoyo en cuanto a toma de decisiones clínicas, tratamientos, medicamentos en la salud mental e imágenes médicas, como tomografías computarizadas y resonancias magnéticas, entre otros. Cabe mencionar que los beneficios de la IA a través de un algoritmo de *machine learning* pueden reducir el tiempo de investigación con el objetivo de brindar mejores resultados de búsqueda en los tratamientos del paciente. Dada la creciente importancia de la IA en la medicina moderna, es fundamental que los futuros profesionales en el campo entiendan cómo funciona y utilicen estas herramientas de manera efectiva.<sup>2</sup>

Por otro lado, ChatGPT es una herramienta de IA que hace uso de un modelo de lenguaje, implementado por OpenAI, que contiene una variedad de alternativas, como asistencia virtual, análisis y resúmenes para búsqueda de información, revisión de la literatura acorde al tema de elección, y casos clínicos, entre otros.<sup>3</sup>

Para finalizar, el uso de este tipo de tecnología de la IA ha sido un gran aporte para la medicina, pero hay que hacer un uso responsable y ético para que al incorporar estas herramientas en la vida cotidiana sea de una manera eficiente y segura, y se debe tener presente que no es un reemplazo por completo de la atención médica humana.

### Financiamiento

Ninguno.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

#### \*Correspondencia:

Aldo Medina-Gamero  
E-mail: medrafa222@gmail.com

Fecha de recepción: 03-03-2025

Fecha de aceptación: 10-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000087

Gac Med Mex. 2025;161:356-357

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## **Bibliografía**

1. Gutiérrez-Cirlos C, Carrillo-Pérez DL, Bermúdez-González JL, Hidrogo-Montemayor I, Carrillo-Esper R, Sánchez-Mendiola M. ChatGPT: oportunidades y riesgos en la asistencia, docencia e investigación médica. *Gac Med Mex.* 2023;159(5):382-9.
2. Van Dis EAM, Bollen J, Zuidema W, Van Rooij R, Bockting CL. ChatGPT: five priorities for research. *Nature.* 2023;614(7947):224-6.
3. Regalado M, Medina A. La inteligencia artificial al servicio de la medicina. *Aten Prim Prac.* 2022;4(3):100143.

## Salud mental y manifestaciones psicósomáticas en estudiantes de medicina de pregrado

### *Mental health and psychosomatic manifestations in undergraduate medical students*

Aldo Medina-Gamero<sup>1\*</sup>  y Mónica Regalado-Chamorro<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Facultad de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú; <sup>2</sup>Departamento de Letras, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú

En el ámbito médico, la responsabilidad de ofrecer un servicio de calidad tiende a ocasionar presión en los profesionales de la salud, quienes se enfrentan a diversos factores de riesgo psicosociales que generan estrés, el cual repercute en lo físico e influye en la productividad laboral.

En el artículo “Factores asociados a síntomas psicopatológicos en estudiantes de medicina en el contexto de la pandemia de COVID-19: comparación 2019-2022”<sup>1</sup> se menciona que en la época de la COVID-19 hubo un aumento de síntomas psicopatológicos en los estudiantes de medicina, en especial en las mujeres. Por ello, en la actualidad es de importancia la investigación. Sin embargo, consideramos que existen otros factores que afectan la salud mental, como resultado del rezago de la pandemia. Entre estos factores se encuentran las restricciones sanitarias, la competitividad entre compañeros, la escasez de resiliencia ante situaciones familiares y la elección de cursos, que contribuyen en el desgaste mental.

También es necesario identificar que existen niveles de estrés y manifestaciones psicósomáticas que provocan enfermedades dermatológicas, cardiovasculares, problemas neuromusculares y trastornos digestivos. Por lo tanto, para evitar estos síntomas psicósomáticos es necesario actuar de manera oportuna, y se deben incentivar la colaboración y el empoderamiento de los futuros profesionales de la salud en el proceso de toma de decisiones. Al igual, se deben respetar los períodos

de descanso, promover el bienestar emocional y brindar recursos y apoyo adecuados. Además, las instituciones pueden contribuir de manera significativa a la salud mental y al éxito académico de los jóvenes estudiantes. Finalmente, es fundamental que el futuro profesional de la salud aprenda a desconectarse, dedicándose a actividades relajantes que disfrute tras la jornada académica. Si esto no fuera suficiente, sería aconsejable solicitar la asistencia de un especialista para afrontar el agotamiento.<sup>2,3</sup>

En conclusión, se deben desarrollar estrategias adecuadas y oportunas para fomentar el bienestar personal; de esta manera se tendría como resultado estudiantes motivados, y por consiguiente impactaría positivamente en su desempeño profesional y laboral.

### Financiamiento

Ninguno.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

#### \*Correspondencia:

Aldo Medina-Gamero  
E-mail: medrafa222@gmail.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-03-2025

Fecha de aceptación: 10-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000090

Gac Med Mex. 2025;161:358-359

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## **Bibliografía**

1. Barragán-Pérez V, Fouilloux-Morales C, Mahuina Campos-Castolo E, Tafoya S. Factores asociados a síntomas psicopatológicos en estudiantes de medicina en el contexto de la pandemia de COVID-19: comparación 2019-2022. *Gac Med Mex.* 2024;160(6):618-27.
2. Reartes DL, Juárez C, Reyes H, Gutiérrez G, Muños JA. Riesgo y vulnerabilidad de los profesionales de la salud ante la pandemia de COVID-19. *Aten Primaria.* 2025;57(7):103206.
3. Regalado M, Baltazar H, Pineda F, Medina A. La salud mental en los jóvenes universitarios: un desafío para las instituciones. *Aten Prim Prac.* 2023;5(4):100182.

## ChatGPT al servicio de la medicina

### *ChatGPT at the service of medicine*

Mónica Regalado-Chamorro<sup>1\*</sup>  y Aldo Medina Gamero<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Departamento de Letras, Universidad San Ignacio de Loyola; <sup>2</sup>Facultad de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú. Lima, Perú

El aumento del uso de la tecnología en el campo de la salud promueve una interacción más efectiva de los pacientes y el personal médico. Hemos visto avances interesantes en inteligencia artificial, como ChatGPT, que no solo maneja datos, sino que también se relaciona con nosotros de una manera más humana.

El artículo «ChatGPT: oportunidades y riesgos en la asistencia, docencia e investigación médica»<sup>1</sup> señala que dicho sistema de IA tiene el potencial de aumentar la precisión del diagnóstico y de los tratamientos médicos, lo que es válido. Por ello, consideramos que la investigación es de gran aporte, sabiendo que ChatGPT actúa como un motor de búsqueda. No obstante, es necesario preguntarse si la información que ofrece es fiable.

Tras la crisis de la COVID-19 se ha notado un aumento en el uso de la telemedicina. En este contexto, ChatGPT viene contribuyendo en la transición hacia la atención médica remota al crear asistentes virtuales que gestionan los datos de salud y dan asistencia para recibir los tratamientos.<sup>2</sup> Sin embargo, el uso irresponsable por parte de los pacientes podría llevar a malentendidos y aceptar como ciertas algunas respuestas que podrían ser incorrectas. Por ejemplo, ante la pregunta «Tengo dolor de cabeza, ¿qué me recomiendas tomar?», ChatGPT brindó la siguiente respuesta: «Lo primero que puedes hacer es beber agua, especialmente si crees que es por

deshidratación. También puedes probar con un té de menta o manzanilla, ya que tienen propiedades relajantes. Si el dolor es causado por la falta de cafeína, una bebida con cafeína, como café o té, podría ayudarte. En caso de que el dolor sea más intenso, un analgésico de venta libre, como paracetamol o ibuprofeno, puede aliviarlo, pero siempre siguiendo las instrucciones del envase». Por lo tanto, algunas de estas respuestas pueden ser consideradas correctas por muchas personas, lo que podría hacer que «el remedio sea peor que la enfermedad».

Es importante recordar que esta tecnología está en una etapa temprana de su desarrollo, lo que puede resultar en errores o información incompleta. Además, podría provocar problemas legales o violar derechos de autor al ayudar en la elaboración de documentos académicos.<sup>3</sup>

En conclusión, ChatGPT puede ser útil para los médicos, aunque su avance, al igual que el de otras tecnologías de inteligencia artificial, todavía está en sus etapas iniciales, y su uso siempre debe ser supervisado. También es importante entender que la IA es una herramienta útil, pero que no debería sustituir el análisis crítico de las personas.

### Financiamiento

Ninguno.

#### \*Correspondencia:

Mónica Regalado-Chamorro

E-mail: regaladomonica26@gmail.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-03-2025

Fecha de aceptación: 10-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000091

Gac Med Mex. 2025;161:360-361

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Gutiérrez-Cirlos C, Carrillo-Pérez DL, Bermúdez-González JL, Hidrogo-Montemayor I, Carrillo-Esper R, Sánchez-Mendiola M. ChatGPT: oportunidades y riesgos en la asistencia, docencia e investigación médica. *Gac Med Mex.* 2023;159(5):382-9.
2. Medinacelli KI, Silva MM. Impacto y regulación de la inteligencia artificial en el ámbito sanitario. *Revista IUS.* 2023;15(48):77-113.
3. Regalado M, Medina A. La inteligencia artificial al servicio de la medicina. *Aten Prim Prac.* 2022;4(3):100143.