Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

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

MEDICINA CONTEMPORÁNEA

En este número:

- Búsqueda intencionada de muertes maternas: dos caras de la misma moneda.
- Atención humana a los pacientes. Pasado, presente y futuro.

Volumen 162 - N.º 5 • Septiembre - Octubre 2026

ISSN: 0016-3813 • **www.gacetamedicademexico.com**

Dr. Vagón
El Tren de la Salud

VAGÓN DE DIABETES

ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO Y PREVENCIÓN TEMPRANA

Primer modelo de atención a personas con diabetes integral, multidisciplinario y gratuito en México, diseñado con el objetivo de identificar de forma temprana las complicaciones asociadas.

¿Qué es Dr. Vagón, El Tren de la Salud?

Modelo de atención médica móvil, único en su tipo a nivel mundial.

Es un tren de 18 vagones equipado con la mejor tecnología para brindar servicios de salud de alta especialidad y medicamentos gratuitos a comunidades vulnerables en México.



Fundación Grupo México consolida su liderazgo en la salud pública con un modelo móvil único, alineando tecnología de vanguardia y especialistas de excelencia para salvaguardar el futuro de las familias mexicanas.

GrupoMéxico FUNDACIÓN Dr. Vagón El Tren de la Salud

Síguenos en: Dr. Vagón

EL RETO DE LA DETECCIÓN OPORTUNA



60.3%

De personas que viven con esta condición metabólica y desconocen su diagnóstico actual. El desarrollo silencioso de complicaciones sistémicas impacta directamente en la funcionalidad orgánica; este modelo rompe la brecha de atención mediante la identificación oportuna e intervenciones clínicas precisas en una sola visita.

Ofrecemos un circuito clínico estructurado que actúa en sincronía para ofrecer una evaluación completa del estado de cada persona:

Evaluación Médica de Alta Especialidad:
Consulta orientada al control metabólico estricto, revisión integral de sistemas y tamizaje del fondo de ojo.

Intervención Nutricional Especializada:
Asesoramiento personalizado basado en objetivos terapéuticos específicos.

Perfil de Laboratorios Clínicos Integrales:
Un robusto panel analítico diseñado para mapear de forma simultánea los principales sistemas afectados por esta condición:

Evaluación Metabólica y Cardiovascular: Determinación de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) y perfil lipídico completo para la estratificación del riesgo cardiovascular.

Evaluación Funcional Renal y Hepática: Pruebas de química sanguínea, uroanálisis y perfil hepático orientados a la detección temprana de alteraciones orgánicas y metabólicas.

Enfoque de Vanguardia:

Preservación Renal Temprana

Con el objetivo de detener la evolución del daño renal, el circuito introduce el inicio inmediato de tratamiento farmacológico innovador (Finerenona). Esta intervención médica protege la función renal de manera oportuna, reduciendo significativamente el riesgo de progresión hacia estadios críticos.

Calidad y Precisión Técnica

- **Abordaje Integral:** Intervención coordinada de un equipo de alta especialidad que incluye Médico Internista, Oftalmólogo, Diabetólogo, especialistas en Nutrición y Psicología.
- **Inmediatez Analítica:** Tecnología automatizada a bordo que procesa las muestras de manera rápida, permitiendo decisiones clínicas certeras y prescripciones precisas en tiempo real.
- **Garantía Clínica:** Procesos estructurados por especialistas altamente calificado para asegurar la máxima exactitud en cada diagnóstico.

Sello de Recomendado Educativo

Federación Mexicana de Diabetes, A.C. Recomendado educativo

Reconocimiento a las rigurosas acciones e intervenciones clínicas orientadas a optimizar el estado de las personas que viven con esta condición, consolidando el impacto del programa en la salud pública.

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

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

Volumen 162 - N.º 5 | Septiembre-Octubre 2026 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

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

MESA DIRECTIVA 2025-2026 /
BOARD OF DIRECTORS **2025-2026**

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

Miguel Ángel González Block
Salúd 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
Salúd Pública y Sociología Médica, Epidemiología, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

Laura María Moreno Altamirano
Salúd 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
Salúd Pública y Sociología Médica, Bioética, UNAM, Facultad de Medicina, Ciudad de México, México

Alicia Hamui Sutton
Salúd Pública y Sociología Médica, Enseñanza de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

Martha Eugenia Rodríguez Pérez
Salúd Pública y Sociología Médica, Historia y Filosofia 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 Permanyer 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.

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.

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

http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com

online Manuscript Submission

PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

ISSN: 0016-3813
Ref.: 11861AMEX265

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.

© 2026 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.

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

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

Volumen 162 - No.5 | Septiembre-Octubre 2026 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Artículos de revisión

Intervenciones nutricionales en la disfagia orofaríngea. Una revisión narrativa 473
Andrea Valencia-de León, Luis E. González-Salazar y Aurora E. Serralde-Zúñiga

Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: relación extrahepática con el metabolismo, la ingesta de alimentos funcionales y la neuroinflamación. Revisión sistemática 484
Leticia Manuel-Apolinar, Angélica Vega-García, Sandra A. Orozco-Suárez, M. Pilar Cruz-Domínguez, Hiram Luna-Munguía, Ana I. Rodríguez-Martínez, Erika Santa-Cruz-Galicia, Betsy C. Sosa-Coria y Lourdes Basurto

Biomedicina

La exposición al cadmio impulsa al nicho hematopoyético de la médula ósea hacia un fenotipo leucemogénico en leucemia linfoblástica aguda infantil 495
Dulce R. Alberto-Aguilar, Gabriela Zamora-Herrera, Rubí Romo-Rodríguez, Jebea A. López-Blanco, Eduardo Brambila, Diana Casique-Aguirre, Dalia Ramírez-Ramírez y Rosana Pelayo

Medicina clínica y quirúrgica

Puntos de corte para la fuerza de prensión para la identificación de sarcopenia en una población geriátrica 506
Ricardo Salinas-Martínez, Atenas del C. Meléndez-Aguirre, Roxana D. Limón-Castillo, Luis R. Castillo- Herrera, José L. Del Castillo-Aquino, Marisela M. López-Hernández y Rocio Morales-Delgado

Prescripción inapropiada de anticoagulantes orales directos y su asociación con muerte, eventos trombóticos y hemorrágicos en fibrilación auricular 516
Luis A. Moreno-Ruiz, Pedro Díaz-García, Axel H. Hernández-Pineda, Nelly Rojas-Jácome, Abraham Majluf-Cruz y Luis E. Santos-Martínez

Factores predictores de la selección de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en bacteriemias neonatales en la Ciudad de México 523
Rafael Galván-Contreras, Ana K. Camarena-Abrego, Leslie D. Sandoval-Leyva, Heidi L. Mendoza-Ciprés, Carlos Ojeda-Rosales, Pablo S. Torres-Castañeda, Julia V. Calva-Hernández, Rebeca Alvarez-Fernández, Susana Juárez-Vilches, Ma. Eugenia Mendoza-Flores, Maribel Aguilar-Ramírez y Enrique Segura Cervantes

Salud pública y sociología médica

Búsqueda intencionada de muertes maternas: dos caras de la misma moneda 533
Rafael Lozano

Serotipos y resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en hospitales participantes del ISAPEG (2023-2025) 539
Pedro Collazo-Saldaña, Mónica Hernández-Muñoz, Óscar G. Silva-Gaona, Juan M. Rangel-Aguilera y Ma. del Rosario Sánchez-Navarro

Densidad y distribución territorial de promotores de salud en México 2012-2024: análisis de desigualdades según nivel de pobreza. Estudio ecológico 548
Jair Yañez-Santaolalla, María C. González-Robledo, Roselia A. Rosales-Flores, Fátima C. Portillo-Robledo, Elizabeth Hoyos-Loya y Hortensia Reyes-Morales

Atención humana a los pacientes. Pasado, presente y futuro 556
Enrique Ruelas, Martha E. Rodríguez-Pérez, Ángela Piedad González, Alberto Lifshitz y Ana C. Sepúlveda-Vildósola

La fistulectomía de Luis XIV, el Rey Sol, en Versalles: cómo un episodio médico transformó la historia de la cirugía francesa 562
Carlos Ortiz-Hidalgo, Sergio Piña-Oviedo y Fernando Martínez-Madrigal

Comunicación breve

Incidencia de lesión renal aguda y factores asociados en pacientes neurocríticos en un hospital de tercer nivel 568
Salvador Calleja-Alarcón, Pedro Clara-Tapia, Luis A. Sánchez-Hurtado y Laura Romero-Gutiérrez

Cartas al editor

Autoimagen adolescente: la importancia del abordaje preventivo 571
Edwin G. Estrada-Araoz

La alfabetización en salud mental: una estrategia para prevenir el suicidio adolescente 573
Edwin G. Estrada-Araoz

Importancia de priorizar la donación voluntaria de sangre para reducir las infecciones transmisibles por transfusión 575
Ana L. Vilca-Simpe y Laura E. Villanueva-Sallo

Prevención en salud pública: oportunidades perdidas para reducir la discapacidad 577
Kevin Minchola-Castañeda y Angely Preciado-Cornejo

Injusticia epistémica y efecto Mateo en *Gaceta Médica de México* *579*
Guillermo J. Ruiz-Argüelles

Respuesta a la carta al editor sobre el artículo «Injusticia epistémica y efecto Mateo en Gaceta Médica de México» 581
Gloria L. Llamosa-García-Velázquez, Nayeli A. Sánchez-Rosales, Francisco A. Rodríguez-Leal, Verónica Rivas-Alonso, José J. Flores-Rivera, Francisco J.M. Mayer-Rivera, Carolina León-Jiménez, Eli Skromne-Eisenberg, Enrique Gómez-Figueroa, Fernanda Flores-Alfaro, Fernando Cortés-Enríquez, Gil Playas-Pérez, Ildefonso Rodríguez-Leyva, Irene Treviño Frenk, Jair F. Ortiz-Maldonado, Laura Ordóñez-Boschetti, Leticia Munive-Báez, Lilia Núñez-Orozco, M. Luz Villalpando-Gueich, M. Merced Velázquez-Quintana, Miguel A. Macías-Islas, Raúl A. Castillo-Lara, Roberto Rodríguez-Rivas, Sandra Quiñones-Aguilar y Sergio Saldívar-Dávila

SINCE 1864

Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volume 162 - No.5 | September-October 2026 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Review articles

Nutritional interventions in oropharyngeal dysphagia. A narrative review 473
Andrea Valencia-de León, Luis E. González-Salazar, and Aurora E. Serralde-Zúñiga

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 extrahepatic relation with metabolism, functional food intake and the nervous system. Systematic review 484
Leticia Manuel-Apolinar, Angélica Vega-García, Sandra A. Orozco-Suárez, M. Pilar Cruz-Domínguez, Hiram Luna-Munguía, Ana I. Rodríguez-Martínez, Erika Santa-Cruz-Galicia, Betsy C. Sosa-Coria, and Lourdes Basurto

Biomedicine

Cadmium exposure drives bone marrow hematopoietic niche toward leukemogenic phenotype in childhood acute lymphoblastic leukemia 495
Dulce R. Alberto-Aguilar, Gabriela Zamora-Herrera, Rubí Romo-Rodríguez, Jebea A. López-Blanco, Eduardo Brambila, Diana Casique-Aguirre, Dalia Ramírez-Ramírez, and Rosana Pelayo

Clinical and surgical medicine

Cut-off points for handgrip strength and sarcopenia identification in an ambulatory geriatric population 506
Ricardo Salinas-Martínez, Atenas del C. Meléndez-Aguirre, Roxana D. Limón-Castillo, Luis R. Castillo- Herrera, José L. Del Castillo-Aquino, Marisela M. López-Hernández, and Rocio Morales-Delgado

Inappropriate prescription of direct oral anticoagulants and its association with death, thrombotic and hemorrhagic events in atrial fibrillation 516
Luis A. Moreno-Ruiz, Pedro Díaz-García, Axel H. Hernández-Pineda, Nelly Rojas-Jácome, Abraham Majluf-Cruz, and Luis E. Santos-Martínez

Factors influencing the selection of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in neonatal bloodstream infections in Mexico City 523
Rafael Galván-Contreras, Ana K. Camarena-Abrego, Leslie D. Sandoval-Leyva, Heidi L. Mendoza-Ciprés, Carlos Ojeda-Rosales, Pablo S. Torres-Castañeda, Julia V. Calva-Hernández, Rebeca Alvarez-Fernández, Susana Juárez-Vilches, Ma. Eugenia Mendoza-Flores, Maribel Aguilar-Ramírez, and Enrique Segura Cervantes

Public health and medical sociology

Active search for maternal deaths: two sides of the same coin 533
Rafael Lozano

Serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in participating ISAPEG hospitals (2023–2025) 539
Pedro Collazo-Saldaña, Mónica Hernández-Muñoz, Óscar G. Silva-Gaona, Juan M. Rangel-Aguilera, and Ma. del Rosario Sánchez-Navarro

Density and territorial distribution of health promoters in Mexico 2012-2024: analysis of inequalities according to poverty level. Ecological study 548
Jair Yañez-Santaolalla, María C. González-Robledo, Roselia A. Rosales-Flores, Fátima C. Portillo-Robledo, Elizabeth Hoyos-Loya, and Hortensia Reyes-Morales

Care human for patient care. Past, present and future 556
Enrique Ruelas, Martha E. Rodríguez-Pérez, Ángela Piedad González, Alberto Lifshitz, and Ana C. Sepúlveda-Vildósola

The fistulectomy of Louis XIV, the Sun King, in Versailles: how a medical episode transformed the history of French surgery 562
Carlos Ortiz-Hidalgo, Sergio Piña-Oviedo, and Fernando Martínez-Madrigal

Brief communication

Incidence of acute kidney injury and associated factors in neurocritical patients in a tertiary care hospital 568
Salvador Calleja-Alarcón, Pedro Clara-Tapia, Luis A. Sánchez-Hurtado, and Laura Romero-Gutiérrez

Letters to the editor

Adolescent self-image: the importance of a preventive approach 571
Edwin G. Estrada-Araoz

Mental health literacy: a strategy to prevent adolescent suicide 573
Edwin G. Estrada-Araoz

Importance of prioritizing voluntary blood donation to reduce transfusion-transmissible infections 575
Ana L. Vilca-Simpe and Laura E. Villanueva-Sallo

Public health prevention: missed opportunities to reduce disability 577
Kevin Minchola-Castañeda and Angely Preciado-Cornejo

Epistemic injustice and the Matthew effect in *Gaceta Médica de México* 579
Guillermo J. Ruiz-Argüelles

Answer to the letter to the editor about the article "Epistemic Injustice and the Matthew Effect in Gaceta Médica de México" 581
Gloria L. Llamosa-García-Velázquez, Nayeli A. Sánchez-Rosales, Francisco A. Rodríguez-Leal, Verónica Rivas-Alonso, José J. Flores-Rivera, Francisco J.M. Mayer-Rivera, Carolina León-Jiménez, Eli Skromne-Eisenberg, Enrique Gómez-Figueroa, Fernanda Flores-Alfaro, Fernando Cortés-Enríquez, Gil Playas-Pérez, Ildefonso Rodríguez-Leyva, Irene Treviño Frenk, Jair F. Ortiz-Maldonado, Laura Ordóñez-Boschetti, Leticia Munive-Báez, Lilia Núñez-Orozco, M. Luz Villalpando-Gueich, M. Merced Velázquez-Quintana, Miguel A. Macías-Islas, Raúl A. Castillo-Lara, Roberto Rodríguez-Rivas, Sandra Quiñones-Aguilar, and Sergio Saldívar-Dávila

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Intervenciones nutricionales en la disfagia orofaríngea. Una revisión narrativa

Andrea Valencia-de León[1], *Luis E. González-Salazar*[2] y *Aurora E. Serralde-Zúñiga*[2]*

[1]*Programa de Maestría en Nutrición Clínica, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes;* [2]*Servicio de Nutriología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México*

Resumen

Antecedentes: *La disfagia orofaríngea (DOF) se caracteriza por la dificultad para deglutir, lo que condiciona alteraciones en la eficacia (desnutrición y deshidratación) y la seguridad de la deglución (infecciones respiratorias y mortalidad).* **Objetivo:** *Analizar las estrategias nutricionales utilizadas en el tratamiento de la DOF para disminuir las complicaciones asociadas.* **Material y métodos:** *Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en las bases de datos PubMed y Web of Science, de estudios que evaluaran el efecto del tratamiento nutricional en pacientes con DOF, utilizando la estrategia PICO para establecer la pregunta de investigación.* **Resultados:** *Después de eliminar los duplicados se identificaron 121 artículos, de los cuales se incluyeron 35. La modificación de la textura de los alimentos y el uso de líquidos espesados constituyen la piedra angular en el tratamiento nutricional para mejorar la seguridad y la eficacia de la deglución. Una intervención nutricional con dietas modificadas en textura durante 12 semanas puede incrementar el aporte energético (29 ± 10 a 40 ± 15 kcal/kg; p = 0.009) y proteico (1.3 ± 0.6 a 1.8 ± 0.7 g/kg/día; p = 0.03), además de mejorar indicadores del estado nutricional como el peso corporal y la fuerza de agarre. Asimismo, los espesantes a base de goma xantana han mostrado mayor estabilidad reológica y mejor aceptabilidad en comparación con espesantes a base de almidón, lo que se ha asociado con una mayor ingesta de líquidos en pacientes con disfagia. En casos de DOF grave, la nutrición enteral constituye una estrategia fundamental para prevenir el deterioro del estado nutricional.* **Conclusiones:** *El manejo nutricional de la DOF requiere identificar oportunamente la seguridad de la vía oral e implementar intervenciones como dietas modificadas en textura, líquidos espesados o nutrición enteral en casos graves. La terapia nutricional individualizada contribuye a mejorar la eficacia, la seguridad y el estado nutricional, y a reducir las complicaciones asociadas.*

PALABRAS CLAVE: *Disfagia orofaríngea. Dietas modificadas en textura. Nutrición enteral. Desnutrición.*

Nutritional interventions in oropharyngeal dysphagia. A narrative review

Abstract

Background: *Oropharyngeal dysphagia (OD) is characterized by impairments in the efficacy (malnutrition and dehydration) and safety (respiratory infections and mortality) of swallowing.* **Objective:** *To analyze nutritional strategies used in the management of OD in order to reduce complications related.* **Material and methods:** *A systematic search was conducted in PubMed and Web of Science databases to identify studies evaluating the effect of nutritional interventions in patients with OD. The search strategy was developed according to the PICO format to define the research question.* **Results:** *After removing duplicate articles, 121 studies were identified, of which 35 were included. Texture-modified diets and the use of thickened liquids represent the cornerstone of nutritional management to improve safety and efficacy swallowing. A nutritional intervention using texture-modi-*

***Correspondencia:**
Aurora E. Serralde-Zúñiga
E-mail: aurora.serraldez@incmnsz.mx

Fecha de recepción: 21-09-2025
Fecha de aceptación: 14-04-2026
DOI: 10.24875/GMM.25000413

Gac Med Mex. 2026;162:473-482
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

fied diets for 12 weeks has been shown to increase energy intake (29 ± 10 to 40 ± 15 kcal/kg; p = 0.009) and protein intake (1.3 ± 0.6 to 1.8 ± 0.7 g/kg/day; p = 0.03), in addition to improving nutritional status indicators such as body weight and handgrip strength. Furthermore, xanthan gum–based thickeners have demonstrated greater rheological stability and better acceptability compared with starch-based thickeners, which has been associated with higher fluid intake in patients with dysphagia. In severe cases of OD, enteral nutrition represents a key strategy to prevent deterioration of nutritional status. **Conclusions:** *Nutritional management of OD requires timely identification of oral feeding safety and the implementation of interventions such as texture-modified diets, thickened liquids, or enteral nutrition in severe cases. Individualized nutritional therapy contributes to improving swallowing efficacy and safety, maintaining nutritional status, and reducing associated complications.*

KEYWORDS: *Oropharyngeal dysphagia. Texture-modified diets. Enteral nutrition. Malnutrition.*

Introducción

La deglución es un proceso fisiológico complejo para garantizar que los alimentos se procesen y transporten de forma segura y eficiente desde la cavidad oral hasta el estómago; este proceso se divide en tres fases: oral, faríngea y esofágica[1,2]. La disfagia se define como la dificultad para deglutir líquidos o sólidos por afectación en una o más fases de la deglución. De acuerdo con la fase afectada puede clasificarse como disfagia orofaríngea (DOF) o esofágica, y comprende alteraciones conductuales, sensoriales y motoras que ocurren durante la deglución[3]. Se caracteriza principalmente por alteraciones en la propulsión del bolo alimenticio o en la reconfiguración orofaríngea, o por cambios que ocurren durante la deglución y en la apertura del esfínter esofágico[4], lo que compromete la eficacia y la seguridad del proceso.

La seguridad de la deglución se refiere a la capacidad de ingerir alimentos sólidos y líquidos sin producir complicaciones respiratorias, como infecciones y neumonía por aspiración, mientras que la eficacia se refiere a la capacidad de consumir los requerimientos nutricionales e hídricos en su totalidad, transportando el bolo a través de la orofaringe y el esófago sin que queden residuos orofaríngeos[5,6]. La presencia de residuos orales o faríngeos es un signo de alteración en la eficacia, mientras que los signos de alteración en la seguridad son la penetración laríngea y la aspiración traqueobronquieal[5,6]. Estas alteraciones pueden manifestarse a través de diversos síntomas referidos por el paciente, como dificultad para masticar o transportar el bolo alimenticio, sensación de retención de alimento en la garganta o necesidad de realizar múltiples deglusiones para lograr el paso de los alimentos. Asimismo, durante la evaluación clínica pueden identificarse signos como sialorrea, tos durante la deglución, regurgitación nasal del alimento y presencia de residuos orales o faríngeos[3]. Estas alteraciones suelen ser más frecuentes con los líquidos, a diferencia de la disfagia esofágica que involucra a los sólidos, y pueden tener complicaciones graves, como desnutrición y deshidratación, relacionadas con la disminución en la eficacia de la deglución, así como aspiración silente e infecciones respiratorias, que están asociadas con alteraciones en la seguridad de la deglución (penetración y aspiración)[2,7].

El primer paso en el diagnóstico es el tamizaje, que puede realizarse por medio de cuestionarios validados como el EAT-10 *(Eating Assessment Tool 10)* o de pruebas clínicas como el protocolo Yale de la deglución y la prueba de volumen-viscosidad[8,9]. Las pruebas instrumentales permiten emitir el diagnóstico, siendo la videofluoroscopia de la deglución el método de referencia. Existen otras ampliamente utilizadas, que en conjunto con otras herramientas, como la escala de penetración-aspiración (empleada tanto en la videofluoroscopia de la deglución como en la fibroendoscopia de la deglución) y la *Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale* (utilizada para la fibroendoscopia de la deglución), permiten valorar la gravedad y la evolución[3,10-12] (Fig. 1).

El objetivo de esta revisión es analizar las estrategias nutricionales actuales para el tratamiento de la DOF, con la finalidad de disminuir las complicaciones asociadas a la eficacia (desnutrición y deshidratación) y la seguridad (infecciones respiratorias) de la deglución. A continuación, se describen los aspectos más relevantes en la práctica clínica y útiles para la atención de los pacientes con esta condición.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos Medline/PubMed y Web of Science para identificar estudios relacionados con el tratamiento nutricional en pacientes con DOF. Se seleccionaron artículos publicados en inglés o español hasta mayo

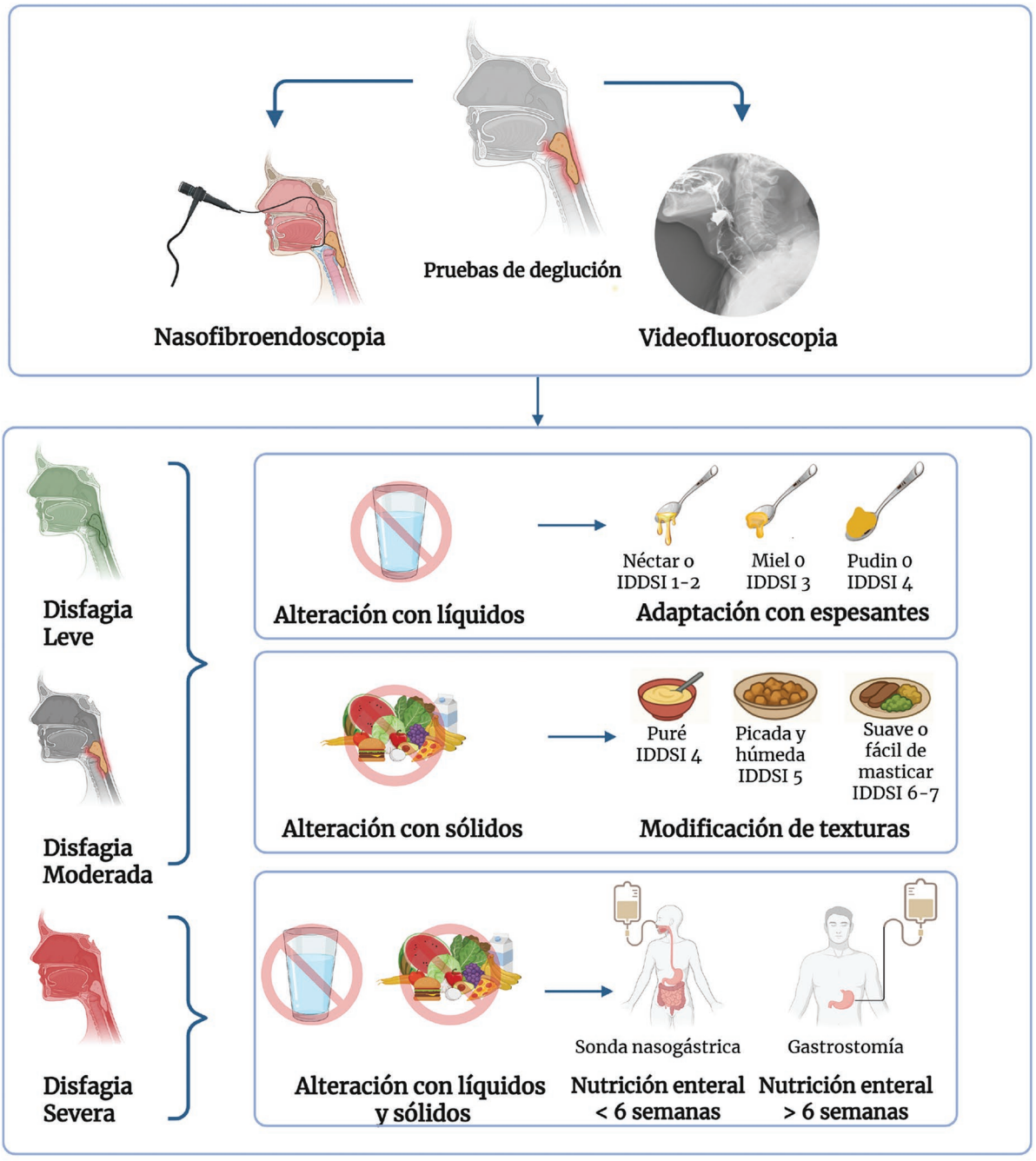


Figura 1. *Tratamiento nutricional de la disfagia orofaríngea. Una vez realizado el diagnóstico y de acuerdo con la gravedad de la disfagia, cuando es leve o moderada es posible modificar las texturas de los alimentos con espesantes para mejorar la eficacia (incrementando el aporte nutrimental) y la seguridad (al reducir el riesgo de aspiración), y cuando es grave requiere que no se consuman alimentos por vía oral y usar alimentación enteral con accesos temporales o permanentes.*

de 2025. La estrategia de búsqueda se realizó utilizando la pregunta de investigación en formato PICO:

- Población: pacientes con disfagia orofaríngea.
- Intervención: terapia nutricional.
- Comparador: tratamiento habitual.
- Resultado *(Outcome):* desnutrición o deshidratación.

La búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos MeSH: "Nutrition Therapy" OR "Nutritional Support" OR "Diet Therapy" AND "Deglution Disorders" AND "Malnutrition". La selección de los estudios se realizó considerando parcialmente las recomendaciones de la declaración PRISMA *(Preferred Reporting Items for*

Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el objetivo de identificar la evidencia disponible sobre las estrategias nutricionales recomendadas en el tratamiento nutricional en pacientes con DOF.

Después de eliminar los duplicados se identificaron 121 artículos, incluyendo ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, recomendaciones de organismos internacionales y guías de práctica clínica relacionadas con el tratamiento nutricional en los pacientes con disfagia. Se excluyeron los estudios de series y casos, los reportes de casos, los resúmenes, los estudios en animales y las revisiones narrativas que no incluyeran un análisis de nuestro objetivo. Finalmente, se incluyó la información de 35 artículos, cuyos principales hallazgos se resumen a continuación.

Tratamiento de la disfagia orofaríngea

El tratamiento tiene como objetivo principal optimizar la seguridad y la eficacia de la deglución, al permitir unas adecuadas alimentación e hidratación, y facilitar el retorno a una alimentación segura por vía oral. Desde esta perspectiva, el tratamiento puede clasificarse en compensatorio o de rehabilitación[8]. El tratamiento compensatorio busca mejorar la seguridad de la deglución durante la alimentación, sin generar cambios funcionales permanentes. Esto incluye técnicas como los cambios posturales y la modificación en la textura de los alimentos, ya que con una viscosidad mayor puede lograrse mejoría en muchos pacientes[8]. Por su parte, el tratamiento de rehabilitación tiene como objetivo mejorar la función fisiológica de la deglución mediante ejercicios dirigidos a aumentar la fuerza deglutoria y la coordinación de los músculos involucrados. Por otro lado, los tratamientos invasivos, como la colocación de sondas de alimentación temporales o permanentes, pueden llegar a utilizarse en casos de disfagia grave y alto riesgo de broncoaspiración[8,13,14]. Un aspecto fundamental en la terapia nutricional es la elección de la vía de alimentación; en los pacientes con alimentación por vía oral se deberá implementar una dieta modificada en textura para reducir el riesgo de broncoaspiración, mientras que en los pacientes con nutrición enteral (NE) se deberán seleccionar el acceso y el esquema de alimentación más adecuados para cubrir los requerimientos y favorecer la tolerancia[13].

Dietas modificadas en textura

La modificación de la dieta adaptando la textura, la consistencia y la viscosidad de alimentos y bebidas es una estrategia esencial y eficaz, la cual puede consistir en alimentos picados finos, ablandados o mezclados con líquidos para obtener una textura más suave, o bien en líquidos espesados. Sin embargo, esta estrategia también se ha relacionado con una ingestión energética insuficiente, percepciones negativas de la experiencia alimentaria y bajo apego a las recomendaciones dietéticas debido a la restricción en texturas, la presentación de los platillos y los grandes volúmenes de líquidos y alimentos[15,16].

La American Speech-Language-Hearing Association reconoce estas estrategias como útiles para mejorar la deglución, pero las considera compensatorias, ya que no generan cambios funcionales y sostenidos en la fisiología de la deglución[8,17]. El diseño y la implementación de una dieta modificada en textura con líquidos espesos ha demostrado ser una estrategia eficaz para prevenir o disminuir las complicaciones nutricionales en pacientes mayores con DOF. Reyes et al.[18] demostraron que una intervención nutricional con modificación en la textura de los alimentos durante 12 semanas permite incrementar el aporte de energía (29 ± 10 a 40 ± 15 kcal/kg; $p = 0.009$) y de proteínas (1.3 ± 0.6 a 1.8 ± 0.7 g/kg/día; $p = 0.03$), además de mejorar el estado nutricional con incremento en el peso corporal (56 ± 10 a 60 ± 10 kg; $p < 0.001$), la fuerza de agarre (18 ± 11 a 21 ± 13 kg; $p = 0.004$) y el ángulo de fase (4.4° ± 1.8° a 5.5° ± 2.5°; $p = 0.05$).

Las texturas seguras para los pacientes deben seleccionarse basándose en los resultados de las pruebas de deglución, por lo cual una adecuada comunicación con el equipo médico, especialmente foniatría y otorrinolaringología, es esencial para una correcta prescripción. La indicación de las texturas debe guiarse idealmente por el sistema IDDSI (International Dysphagia Diet Standardisation Initiative), el cual establece una terminología estandarizada para describir los alimentos con textura modificada y líquidos espesados. Este sistema clasifica las preparaciones en ocho niveles (0-7). Los niveles 0 a 4 corresponden a líquidos con diferentes grados de viscosidad, evaluados mediante la prueba de flujo con una jeringa de 10 ml, mientras que los niveles 3 a 7 describen alimentos con textura modificada. Los niveles 3 y 4 pueden incluir tanto líquidos espesados como preparaciones semisólidas, lo que permite una transición progresiva en la consistencia de la dieta según las necesidades del paciente[19] (Tabla 1).

Por otro lado, la Academy of Nutrition and Dietetics ha propuesto la utilización de un sistema de clasificación de los alimentos denominado *The National*

Dysphagia Diet Task Force (NDD), que tiene como objetivo establecer etiquetas estandarizadas y rangos de viscosidad para los líquidos a 25 °C y una velocidad de fuerza *(shear rate)* de 50 s^{-1}. En estudios para pacientes con disfagia, la viscosidad suele evaluarse a 50 s^{-1}, valor que se considera representativo de la velocidad a la que un líquido se deforma, como las condiciones que experimenta el bolo alimenticio durante la deglución (tasa de cizallamiento o *shear rate*). De esta manera, los líquidos se clasifican de acuerdo con su viscosidad dinámica expresada en unidades de milipascales por segundo (mPa·s) o centipoises (cP), que describen la resistencia de un líquido al flujo. Acorde con esta característica, la NDD clasifica las viscosidades de los líquidos de la siguiente manera: fino (1-50 cP), néctar (51-350 cP), miel (351-1750 cP) y pudín (> 1750 cP)[20]. Algunos terapeutas utilizan este sistema de clasificación como referencia para preparar alimentos con diferentes niveles de viscosidad para sus pacientes (Fig. 1). Sin embargo, este sistema ha sido criticado porque la Academy of Nutrition and Dietetics ha sugerido rangos arbitrarios de viscosidad basados en un consenso de expertos, más que en la evidencia disponible[17].

Durante el proceso de deglución, el bolo alimenticio está sujeto a diferentes tasas de velocidad de fuerza, lo que afecta la viscosidad del bolo y limita la aplicabilidad de esta clasificación en la práctica clínica. Además, aunque el de la NDD es uno de los sistemas más utilizados, sus rangos de viscosidad son muy amplios, dado que incluyen valores por encima de 1750 mPa·s y no siempre reflejan de manera precisa los niveles necesarios para garantizar la seguridad de los pacientes[17]. Por esta razón, la Sociedad Japonesa para la Investigación en Disfagia desarrolló una clasificación basada en el uso del espesante goma xantana, considerando la viscosidad a 25 °C y la velocidad de fuerza de 50 s^{-1}, así como el flujo del bolo (mediante la prueba *Line Spread Test*). Este sistema incluye solo tres niveles de viscosidad, limitándose a valores inferiores de 500 mPa·s[21].

Algunas estrategias para modificar la textura son el uso de espesantes como almidón de maíz modificado, maltodextrinas, goma guar o xantana para adaptar la viscosidad de los líquidos y evitar alimentos con textura mixta, pegajosos o que puedan quedar adheridos en la cavidad oral, que desprendan líquidos, que puedan fundirse o derretirse, que no formen bolo o que se deshagan fácilmente en la boca. Además, se recomienda[22]:

- Realizar cinco o seis comidas diarias, cada 4 horas, para facilitar la ingesta.
- Evitar el uso de popotes o jeringas, porque favorecen la aspiración y no estimulan la deglución.
- Preferir el uso de cucharas, pues la ligera presión ejercida sobre la lengua sirve de estímulo para la deglución.
- Uso de vasos de boca ancha para evitar la extensión cervical.
- Mantener olores, sabores y presentaciones agradables a pesar de la modificación de la textura.
- Usar estrategias de incremento sensorial, como sabores ácidos o temperaturas frías, que ayudan a desencadenar el reflejo deglutorio.
- El uso de suplementos orales cuando no se logra cubrir los requerimientos nutricionales.

Asimismo, es necesario considerar el estado de alerta y la adecuada posición del paciente durante la alimentación. Se recomienda que el paciente permanezca sentado a 90° con la espalda ligeramente inclinada hacia delante y los pies apoyados en el suelo, con el fin de favorecer la seguridad de la deglución. Las comidas deben realizarse en un ambiente tranquilo y sin prisa, evitando que el paciente hable durante la ingesta. De manera complementaria, pueden implementarse estrategias compensatorias, como ajustes posturales y maniobras específicas de deglución. Entre ellas se incluyen la deglución forzada, que consiste en realizar una deglución con mayor esfuerzo para aumentar la propulsión del bolo; la maniobra supraglótica, que implica contener la respiración antes y durante la deglución para proteger la vía aérea; la maniobra supersupraglótica, que consiste en realizar una inspiración profunda seguida de un cierre voluntario y forzado de la vía aérea durante la deglución, incrementando la aducción de las estructuras laríngeas y solicitando posteriormente una tos para eliminar posibles residuos; la maniobra de Mendelsohn, que busca prolongar la elevación laríngea durante la deglución para mejorar la apertura del esfínter esofágico superior; y la maniobra de Masako, que consiste en deglutir manteniendo la lengua entre los dientes para fortalecer la pared faríngea posterior[23,24].

El uso de espesantes tiene como objetivo mantener el estado nutricional y de hidratación de los pacientes sin afectar la seguridad de la deglución, aunque las pruebas sobre el efecto terapéutico de estos agentes son escasas[25]. Los espesantes son sustancias que pertenecen a un grupo de polisacáridos cuya principal característica es su capacidad para ligar el agua. Esta característica permite aumentar la viscosidad hasta el nivel deseado. Existe un gran número de espesantes, la mayoría con base de almidones, gomas y pectinas

Tabla 1. Características de los niveles IDDSI (International Dysphagia Diet Standardisation Initiative)[19]

Nivel	Características	Indicadores fisiológicos	Prueba de flujo
0. Fino	Fluye rápidamente como el agua, puede ser ingerido mediante popote o vaso	Útil como marcador de la habilidad funcional para manejar toda clase de líquidos de manera segura	Fluye completamente a través de una jeringa de 10 ml en 10 segundos, sin dejar residuos
1. Ligeramente espeso	Es más espeso que el agua, fluye a través del popote o jeringa Requiere un poco más de esfuerzo que el nivel 0 para ser ingerido	Se utiliza cuando los líquidos finos fluyen demasiado rápido para ser controlados	Fluye a través de una jeringa de 10 ml, manteniendo 1-4 ml en la jeringa a los 10 segundos, sin dejar residuos
2. Poco espeso	Se derrama de una cuchara con rapidez, pero más lento que una bebida con textura fina Puede tomarse con popote, requiere esfuerzo para ser succionado	Fluye más lento; adecuado si el control lingual se encuentra ligeramente reducido	Fluye a través de una jeringa de 10 ml, dejando 4-8 ml en la jeringa después de 10 segundos
3. Licuado o moderadamente espeso	Tiene textura homogénea Puede beberse en vaso o comerse con cuchara, pero no con tenedor Requiere cierto esfuerzo para ser succionado a través de un popote No necesita trituración ni masticación, puede deglutirse directamente	Mayor tiempo de contención oral Puede indicarse si el control lingual es insuficiente para manejar bebidas de nivel 2 Requiere cierto esfuerzo de propulsión lingual; es adecuado si existe odinofagia	Fluye a través de una jeringa de 10 ml dejando más de 8 ml en la jeringa después de 10 segundos Gotea lentamente a través de las ranuras de un tenedor
4. Puré extremadamente espeso	Se toma generalmente con cuchara, pero también se puede con tenedor No puede beberse ni succionarse con popote No requiere masticación No tiene grumos ni es pegajoso	Puede manejarse con mayor facilidad si el control lingual está significativamente reducido Demanda menor esfuerzo de propulsión lingual que la textura picada y húmeda, pero más que la licuada o moderadamente espesa No requiere morder ni masticar; es adecuado si hay odinofagia, fatiga o uso de prótesis dentales El riesgo de residuos aumenta si la textura es muy pegajosa	No fluye ni gotea a través de una jeringa después de 10 segundos Si se pasa un tenedor sobre la superficie de la muestra queda una marca clara y el alimento conserva las hendiduras del cubierto Se vierte con facilidad de una cuchara cuando se inclina; no queda adherido a la cuchara No puede manipularse con palillos
5. Picado y húmedo	Puede comerse con tenedor o cuchara Puede servirse y ser moldeado sobre un plato Es blando y húmedo, sin líquido aparente; contiene pequeños grumos visibles (4 mm) que se aplastan fácilmente con la lengua	Requiere mínima masticación; es adecuado si hay odinofagia o fatiga al masticar, prótesis dentales mal ajustadas o falta de piezas dentales Los grumos suaves de este tipo de alimento pueden deshacerse tan solo empleando la fuerza lingual, la que se necesita para el trasporte del bolo	Puede ser aplastado fácilmente si se presiona un poco con la base del tenedor; las partículas se separan con facilidad y atraviesan las ranuras del cubierto Es bastante cohesivo para mantener su forma sobre la cuchara, cayendo si se inclina o gira lateralmente Se puede apilar o sostener con palillos
6. Suave y tamaño bocado	Puede comerse con tenedor Para cortar esta textura no es necesario el uso de cuchillo Requiere masticación antes de ser deglutido Es completamente suave, blando y húmedo, sin líquido aparte El tamaño bocado depende del alimento y de las habilidades de procesamiento oral de individuo; en adultos, generalmente 1.5 cm	Demanda fuerza y control lingual para movilizar y mantener el alimento dentro de la boca durante el proceso masticatorio Requiere fuerza lingual para ser transportado y deglutido como bolo Adecuado si hay dolor, fatiga al masticar, falta de piezas dentales o prótesis mal ajustadas	Se puede utilizar la presión de un tenedor o una cuchara para «cortar» o quebrar en pequeñas piezas Los palillos pueden usarse para quebrar esta textura en pequeñas piezas
7. Fácil de masticar	No existen restricciones de tamaño o textura No incluye alimentos duros, rígidos, fibrosos, con hebras, crujientes, que se desmoronan al ser mordidos, con pepitas, granos, semillas, pulpa de fruta, cartílagos o huesos	Requiere capacidad de para morder y masticar los alimentos para formar un bolo cohesivo listo para ser deglutido y sin fatigarse fácilmente	Se puede utilizar la presión de un tenedor o cuchara sobre su costado para «cortar» o quebrar esta textura en pequeñas piezas Los palillos pueden usarse para perforar esta textura

de cítricos. Aunque todos forman redes donde queda atrapada el agua, existen diferencias entre ellos. Se ha descrito que los espesantes con base de almidones aumentan en gran medida los residuos orofaríngeos, especialmente en pacientes con una propulsión del bolo deficiente, lo que incrementa el riesgo de aspiraciones.

Otra característica de estos espesantes es su escasa aceptación, lo que puede afectar el cumplimiento de las prescripciones y los tratamientos[25]. Además, se ha observado que la viscosidad de los espesantes con base de almidón puede reducirse significativamente después de 30 segundos en la fase oral, debido a la acción de la amilasa salival, lo que disminuye su efecto terapéutico[25,26]. De hecho, Dewar y Joyce[27] reportaron que la viscosidad producida por un espesante a base de almidón seguía disminuyendo tras 4 horas de su preparación; al contrario, en el caso de los espesantes a base de maltodextrina, se ha observado un aumento significativo de la viscosidad durante las primeras 2 horas después de su preparación[27].

Los estudios recientes han mostrado que los espesantes a base de goma xantana proporcionan un mejor efecto terapéutico, incrementando la seguridad de la deglución sin aumentar los residuos faríngeos[26]. Estos agentes son más estables en el tiempo, presentan menor sensibilidad a la amilasa salival y poseen mejor resistencia a la tasa de cizallamiento que ocurre durante la deglución. Los espesantes a base de goma xantana mantienen una viscosidad más estable bajo estas condiciones dinámicas, lo que favorece un flujo más controlado del bolo y puede contribuir a mejorar la seguridad de la deglución[26,28]. Además, el uso de espesantes de goma ha mostrado una mayor aceptación por parte de los pacientes, mejorando la adherencia al tratamiento y reduciendo las complicaciones asociadas[28]. En un estudio realizado por Vidal-Casariego et al.[29] se evalúo la aceptabilidad de los líquidos espesados en pacientes hospitalizados con disfagia. Los autores reportaron que los espesantes a base de goma xantana presentaron una mayor aceptabilidad general en comparación con los espesantes a base de almidón modificado (7.45 ± 1.57 vs 5.10 ± 2.43; p = 0.001), y además se asociaron con una mayor ingesta de líquidos (928 ± 331 vs 670 ± 288 ml/día; p = 0.012)[29].

Nutrición enteral

En algunos casos, la gravedad de la DOF condiciona una protección deficiente de la vía respiratoria y la incapacidad para lograr una adecuada alimentación por vía oral, siendo estos los principales criterios para el inicio del soporte nutricional, generalmente NE[8,13,30]. La NE está indicada cuando la alimentación por vía oral no es segura o cuando el paciente, a pesar del uso de suplementos orales, no es capaz de cubrir por lo menos el 60% de sus requerimientos nutricionales y el 90% de sus requerimientos hídricos por más de 3-5 días. Los tiempos prolongados para la alimentación (> 45 minutos) también pueden ser un criterio para su inicio[31].

La selección del acceso enteral dependerá en gran medida de las condiciones clínicas y del tiempo estimado de duración del soporte nutricional. Si la duración prevista es mayor de 6 semanas se prefiere la colocación de una gastrostomía, ya sea por vía endoscópica, fluoroscópica o quirúrgica[32]. El esquema de NE deberá individualizarse según la edad, la patología subyacente, el estado clínico y funcional, los requerimientos nutricionales, la función gastrointestinal, el acceso enteral utilizado y las preferencias del paciente[32].

Al iniciar la NE se recomienda seleccionar el método de infusión que favorezca la tolerancia y permita alcanzar progresivamente los requerimientos nutricionales. Una vez alcanzados los objetivos nutricionales y establecida una adecuada tolerancia, el método de administración puede ajustarse para ser más fisiológico y adaptarse al estilo de vida del paciente, como la administración en bolos, que simula un patrón de alimentación con horarios establecidos y administrando volúmenes en periodos más cortos, siempre considerando las posibles ventajas y limitaciones de cada modalidad[33]. En los pacientes estables, la progresión suele ser rápida, en general alcanzando el objetivo establecido en las primeras 48 horas.

Las fórmulas poliméricas estándar se utilizan habitualmente como primera elección para el inicio del soporte nutricional, ya que en la mayoría de los casos permiten cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes con una adecuada tolerancia gastrointestinal y una proporción de macronutrimentos similar a la de una alimentación convencional. En situaciones específicas, como pacientes con desnutrición o en riesgo nutricio, se recomienda emplear fórmulas hipercalóricas e hiperproteicas para optimizar el aporte nutricional[34], así como en aquellos con enfermedades específicas que requieren alguna restricción o suplementación adicional.

Por otro lado, el uso de dietas licuadas o de fórmulas artesanales puede no ser adecuado en estos

pacientes debido a la variabilidad de la composición, lo que puede comprometer el aporte de macro- y micronutrimentos, y conducir a pérdida de peso y deterioro del estado nutricional. Su uso se ha asociado con un mayor riesgo de inestabilidad, contaminación bacteriana y obstrucción de la sonda de alimentación, en particular si el calibre es menor de 14 Fr[32].

Además de establecer un adecuado esquema de NE, existen otras estrategias importantes en la implementación. Entre ellas se incluye el lavado de la sonda de alimentación de acuerdo con el esquema de infusión, así como la administración de 15 ml de agua antes y después de la administración de medicamentos, con el fin de evitar su obstrucción. De igual manera, es fundamental conocer y respetar el tiempo máximo durante el cual cada fórmula puede permanecer colgada para evitar su deterioro o el crecimiento bacteriano. En este sentido, las fórmulas artesanales deben administrarse en un periodo máximo de 2 horas, mientras que las industrializadas pueden mantenerse hasta 8 horas en sistemas abiertos en el ámbito hospitalario y hasta 12 horas si se trata de NE domiciliaria[33].

Otras estrategias relevantes para una administración segura son la verificación de la correcta colocación y el buen funcionamiento de la sonda antes de iniciar la NE. También se recomienda mantener la cabecera elevada entre 30° y 45° durante la infusión y al menos 30 minutos después del término, con el fin de reducir el riesgo de aspiración. De igual manera, la administración de medicamentos debe realizarse de forma adecuada, de acuerdo con las características de cada fármaco[33,35]. Por otro lado, los síntomas gastrointestinales reflejan en gran medida la tolerancia a la NE, por lo que la presencia de diarrea, estreñimiento, náusea o vómito, reflujo o distensión abdominal, puede indicar la necesidad de modificaciones en el esquema de alimentación enteral[33,36] (Tabla 2).

En pacientes con NE, la evaluación dietética debe orientarse principalmente a conocer el esquema de alimentación, incluyendo el tipo de acceso utilizado, el tipo de fórmula enteral, el método y la modalidad de infusión, los horarios, los encargados de la administración y los cuidados relacionados (Fig. 2). Es importante considerar el porcentaje de volumen infundido, especialmente en pacientes hospitalizados, ya que las interrupciones por procedimientos o estudios son comunes en esta situación[33,36].

Tabla 2. Signos y síntomas gastrointestinales asociados al uso de nutrición enteral[33,36,38]

Signos y síntomas	Definición y posibles causas
Diarrea	Definición: Diarrea grave: > 5 evacuaciones Bristol 6-7 o > 1000 ml Puntuación fecal diaria > 15 en *King's Stool Chart* Causas: Medicamentos: soluciones de rehidratación oral, medicamentos líquidos con sorbitol o magnesio, laxantes, antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, procinéticos, lactulosa, hipoglucemiantes, antiinflamatorios no esteroideos Infección por *Clostridioides difficile,* alteraciones en la microbiota intestinal Rápida velocidad de infusión Deterioro de la fórmula Hiperosmolaridad (> 300 mOsm) Temperatura inadecuada Intolerancia a la lactosa
Estreñimiento	Definición: Ausencia de evacuaciones > 72 horas Causas: Medicamentos: opiáceos, hierro, fenitoína, bloqueadores de los canales de calcio Trastornos electrolíticos Deshidratación o administración insuficiente de líquidos Aporte inadecuado de fibra Disminución de la actividad física Impactación fecal.
Náusea y vómito	Causas: Medicamentos: opiáceos, anticolinérgicos Retraso del vaciamiento gástrico, gastroparesia Infusión acelerada Contaminación bacteriana de la fórmula o del equipo de alimentación
Reflujo	Causas: Retraso en el vaciamiento gástrico
Distensión abdominal	Causas: Infusión acelerada Administración de la fórmula fría Inicio de fórmulas con fibra Intolerancia a la fórmula: malabsorción de grasas o intolerancia a la lactosa

Además de una evaluación cuantitativa que permita determinar si el aporte de macro- y micronutrimentos, de fibra y de agua es subóptimo (< 90%), adecuado (90-110%) o excesivo (> 110%), es importante realizar una evaluación cualitativa de las fórmulas de alimentación utilizadas, es decir, de las fuentes y del tipo de hidratos de carbono, proteínas, lípidos y fibra, con el fin de conocer su adecuación

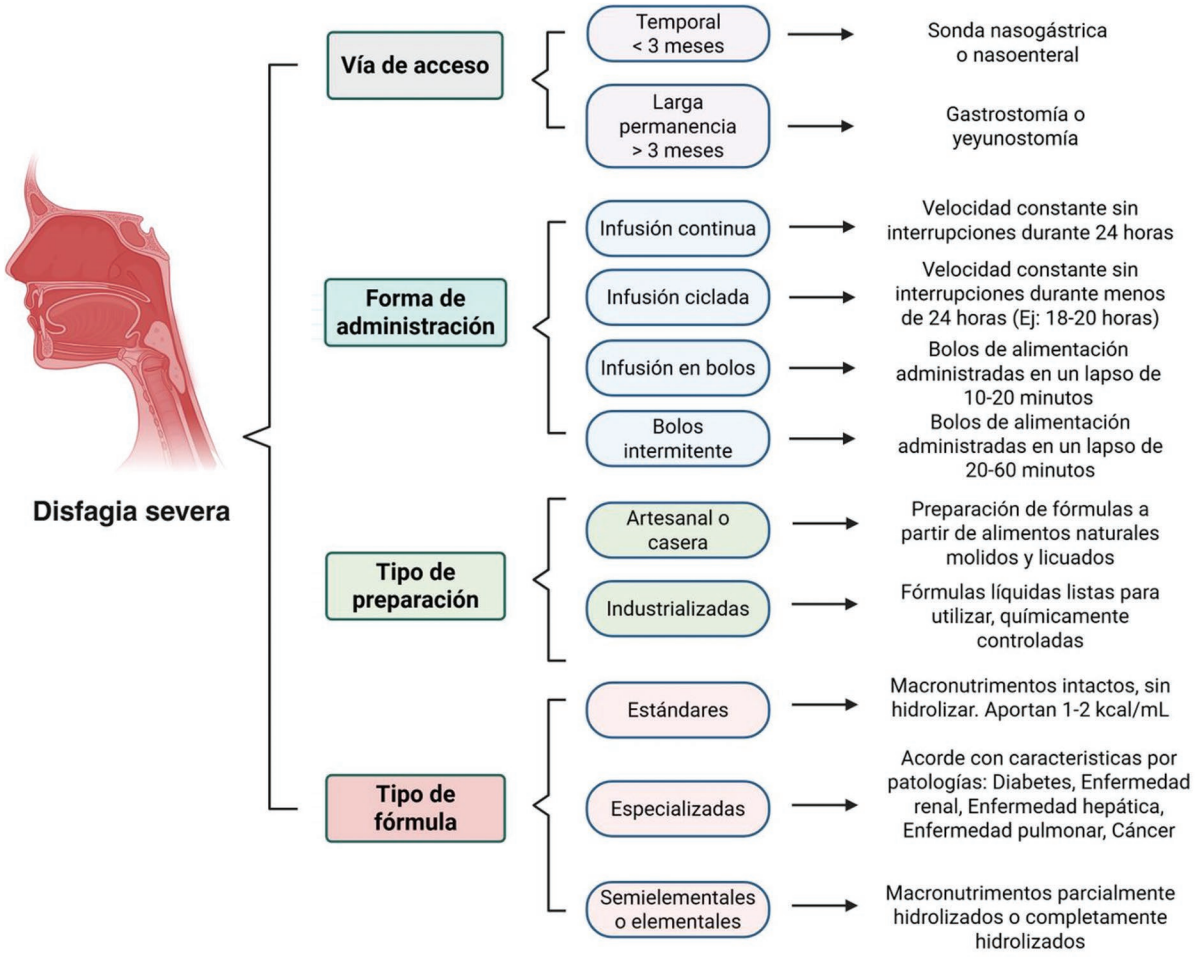


Figura 2. *Características de la nutrición enteral para pacientes con disfagia grave. La figura muestra los principales componentes de la terapia de alimentación enteral. Las vías de acceso pueden ser temporales (sonda nasogástrica o nasoenteral) o de larga permanencia (gastrostomía o yeyunostomía). La forma de administración puede ser artesanal/casera o industrializada, mientras que la infusión se realiza de manera continua, intermitente o en bolos. En cuanto al tipo de fórmula, se incluyen la estándar, las especializadas (para patologías específicas) y las semielementales o elementales para mejorar la absorción de los nutrimentos.*

a las necesidades del paciente[36]. En las fórmulas artesanales también deben evaluarse la forma de preparación y el modo de almacenamiento para valorar la inocuidad, así como los alimentos utilizados para conocer la calidad y la variedad aportada de macro- y micronutrimentos[33,36,37].

Finalmente, la educación al paciente, los familiares y la red de apoyo es otro aspecto fundamental en el éxito de la terapia y en la prevención de complicaciones, en especial en la NE domiciliaria. Esta educación debe proporcionarse por escrito y antes del egreso hospitalario o al inicio de la NE. La información tiene que incluir los objetivos del tratamiento, las técnicas de preparación y administración, la identificación y el manejo de signos y síntomas de intolerancia, los cuidados del acceso enteral y las indicaciones sobre a quién y dónde dirigirse en caso de dudas o emergencias[32].

Conclusiones

La DOF representa por sí sola un factor de riesgo importante de desnutrición y deshidratación en pacientes hospitalizados y en cuidados de largo plazo. El manejo nutricional requiere una evaluación oportuna de la seguridad de la vía oral y la implementación de intervenciones como dietas modificadas en textura, líquidos espesados o la NE en casos de DOF grave. La terapia nutricional individualizada permite mejorar la seguridad de la deglución, cubrir los requerimientos nutricionales e hídricos, y reducir las complicaciones asociadas (Fig. 1).

Esta revisión ofrece un panorama general del manejo nutricional de los pacientes con DOF de gran utilidad en la práctica clínica para los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento integral de esta condición. Sin embargo, tiene limitaciones relevantes por tratarse de un análisis que resume la evidencia disponible como revisión narrativa.

Financiamiento

No hubo financiamiento para el desarrollo de la investigación realizada.

Conflicto de intereses

Todos 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.

Referencias

1. Sasegbon A, Cheng I, Hamdy S. The neurorehabilitation of post‐stroke dysphagia: physiology and pathophysiology. J Physiol. 2025;63:617-34.
2. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:259-70.
3. Kim M. Approach to patients with dysphagia: clinical insights. Brain Sci. 2025;15:478.
4. Gallegos C, Turcanu M, Assegehegn G, Brito-de la fuente E. Rheological issues on oropharyngeal dysphagia. Dysphagia. 2023;38:558-85.
5. Gitto M, Mozzanica F, Porpiglia V, Morelli L, Ninfa A, Selvagio A, et al. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) in head and neck cancer patients with late radiation-associated dysphagia: swallowing safety, efficacy, and dysphagia phenotype. Curr Oncol. 2025;32:233.
6. Cui Q, Wei B, He Y, Zhang Q, Jia W, Wang H, et al. Findings of a videofluoroscopic swallowing study in patients with dysphagia. Front Neurol. 2023;14:1213491.
7. Cimoli M, Gibney J, Lim M, Castles J, Dammert P. Nil per os in the management of oropharyngeal dysphagia — exploring the unintended consequences. Front Rehabil Sci. 2024;5:1410023.
8. Yang S, Park JW, Min K, Lee Y, Song YJ, Choi S, et al. Clinical practice guidelines for oropharyngeal dysphagia. Ann Rehabil Med. 2023;47: S1-26.
9. Argov Z, De Visser M. Dysphagia in adult myopathies. Neuromuscular Disorders. 2021;31:5-20.
10. Rocca S, Negri L, Valenza N, Schindler A, Pizzorni N. Pharyngeal residues scoring through the Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale (YPRSRS): efficacy of training. Dysphagia. 2025;40:271-81.
11. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. Dysphagia. 1996;11:93-8.
12. O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The dysphagia outcome and severity scale. Dysphagia. 1999;14:139-45.
13. Ueshima J, Shimizu A, Maeda K, Uno C, Shirai Y, Sonoi M, et al. Nutritional management: position paper from Japanese Working Group on Integrated Nutrition for Dysphagic People. J Am Med Dir Assoc. 2022;23:1676-82.
14. McGinnis CM, Homan K, Solomon M, Taylor J, Staebell K, Erger D, et al. Dysphagia: interprofessional management, impact, and patient-centered care. Nutr Clin Pract. 2019;34:80-95.
15. Wu XS, Miles A, Braakhuis AJ. Texture-modified diets, nutritional status and mealtime satisfaction: a systematic review. Healthcare. 2021;9:624.
16. Wu XS, Miles A, Braakhuis AJ. Nutritional intake and meal composition of patients consuming texture modified diets and thickened fluids: a systematic review and meta-analysis. Healthcare. 2020;8:579.
17. Bolivar-Prados M, Tomsen N, Arenas C, Ibáñez L, Clave P. A bit thick: hidden risks in thickening products' labelling for dysphagia treatment. Food Hydrocolloids. 2022;123.
18. Reyes-Torres CA, Castillo-Martínez L, Reyes-Guerrero R, Ramos-Vázquez A, Zavala-Solares M, Cassis-Nosthas L, et al. Design and implementation of modified-texture diet in older adults with oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2019;73:989-96.
19. Cichero JAY, Lam P, Steele CM, Hanson B, Chen J, Dantas R, et al. Development of international terminology and definitions for texture-modified foods and thickened fluids used in dysphagia management: the IDDSI Framework. Dysphagia. 2017;32:293-314.
20. National Dysphagia Diet Task Force, American Dietetic Association, editores. National dysphagia diet: standardization for optimal care. Chicago, Ill: American Dietetic Association; 2002. 47 p.
21. Watanabe E, Yamagata Y, Fujitani J, Fujishima I, Takahashi K, Uyama R, et al. The criteria of thickened liquid for dysphagia management in Japan. Dysphagia. 2018;33:26-32.
22. Lozano-Estevan MDC, González-Rodríguez LG, Cuadrado-Soto E, Bermejo LM, Salas-González MD. Protocol of action in the dietary and nutritional approach in patients with dysphagia. Nutr Hosp. 2023;40:55-61.
23. Cheng I, Hamad A, Sasegbon A, Hamdy S. Advances in the treatment of dysphagia in neurological disorders: a review of current evidence and future considerations. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022;18:2251-63.
24. Catini ME, Falduti A. Maniobras deglutorias utilizadas en el tratamiento de la disfagia orofaríngea. AJRPT. 2020;2:45-9.
25. Ortega O, Bolívar-Prados M, Arreola V, Nascimiento WV, Tomsen N, Gallegos C. Therapeutic effect, rheological properties and α-amylase resistance of a new mixed starch and xanthan gum thickener on four different phenotypes of patients with oropharyngeal dysphagia. Nutrients. 2020;12:1873.
26. Ismael-Mohammed K, Bolivar-Prados M, Laguna L, Clave P. Measuring the rheological and textural properties of thick purees used to manage patients with swallowing disorders. Nutrients. 2023;15:3767.
27. Dewar RJ, Joyce MJ. Time-dependent rheology of starch thickeners and the clinical implications for dysphagia therapy. Dysphagia. 2007;21:264-9.
28. Hadde EK, Mossel B, Chen J, Prakash S. The safety and efficacy of xanthan gum-based thickeners and their effect in modifying bolus rheology in the therapeutic medical management of dysphagia. Food Hydrocolloids for Health. 2021;1.
29. Vidal-Casariego A, González-Núñez S, Pita-Gutiérrez F, Lugo-Rodríguez G, Martínez-Ramonde T. Acceptance of different types of thickeners, with and without flavoring, in hospitalized patients with dysphagia-A pilot study. Nutr Hosp. 2021;38:1082-8.
30. Dziewas R, Michou E, Grundschober M, Lal A, Arsava E, Bath P, et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. Eur Stroke J. 2021;6:LXXXIX-CXV.
31. Bechtold M, Brown P, Escuro A, Grenda B, Johnston T, Kozeniecki M, et al. When is enteral nutrition indicated? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022;46:1470-96.
32. Bischoff S, Austin P, Boeykens K, Choudakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN practical guideline: home enteral nutrition. Clin Nutr. 2022;41:468-88.
33. Gramlich L, Guenter P. Enteral nutrition in hospitalized adults. N Engl J Med. 2025;392:1518-30.
34. Madrid-Paredes A, Leyva-Martínez S, Ávila-Rubio V, Molina-Soria JB, Sorribes-Carrera P, Yeste-Doblas C, et al. Impact of nutritional and educational support on home enteral nutrition. J Health Popul Nutr. 2023;42:45.
35. Klang M. Developing guidance for feeding tube administration of oral medications. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2023;47:519-40.
36. Doley J. Enteral nutrition overview. Nutrients. 2022;14:2180.
37. Volkert D, Beck A, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Hooper L, Kiesswetter E, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr. 2022;41:958-89.
38. Compher C, Bingham A, McCall M, Patel J, Rice T, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patients: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022; 46:12-41.

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: relación extrahepática con el metabolismo, la ingesta de alimentos funcionales y la neuroinflamación. Revisión sistemática

Leticia Manuel-Apolinar[1], Angélica Vega-García[2], Sandra A. Orozco-Suárez[2], M. Pilar Cruz-Domínguez[3], Hiram Luna-Munguía[4], Ana I. Rodríguez-Martínez[1], Erika Santa-Cruz-Galicia[1], Betsy C. Sosa-Coria[5] y Lourdes Basurto[6]*

[1]Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; [2]Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; [3]Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; [4]Laboratorio de Conectividad Cerebral, Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Juriquilla, Querétaro; [5]Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca de Lerdo, Estado de México; [6]Investigación, Hospital de la Mujer, Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Secretaría de Salud, Ciudad de México. México

Resumen

La historia de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) inició en 2001 cuando fue identificada en el hígado. Regula los receptores de superficie de LDL (LDLR, low-density lipoprotein receptor) uniéndose en el exterior del hepatocito, formando el complejo PCSK9-LDLR y acelerando la degradación de LDLR por los lisosomas con la elevación del colesterol LDL. Actualmente se sabe que su regulación génica es por diversos mecanismos, como mutaciones, cambios epigenéticos, metabolismo alterado, diferentes dietas hipercalóricas, estados de privación de alimento y posprandiales, así como alimentos funcionales. Además de las funciones hepáticas de PCSK9, los estudios siguen evolucionando por su dinámica de mecanismos por vía no clásica con funciones extrahepáticas, como son endocrinas, neuronales y vasculares, relacionadas con procesos inflamatorios que implican la expresión del factor de transcripción NF-κB. Además, las expectativas sobre los inhibidores de PCSK9 son altas, debido al conocimiento de diferentes mecanismos. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue identificar los mecanismos extrahepáticos por vías no clásicas en las enfermedades metabólicas, con el fin de integrar las causas de PCSK9 que favorecen la ateroesclerosis y conocer otros efectos inhibitorios de esta proteína.

PALABRAS CLAVE: *PCSK9. Nutrición. Obesidad. Dislipidemia. Neuroinflamación.*

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 extrahepatic relation with metabolism, functional food intake and the nervous system. Systematic review

Abstract

The story of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) began in 2001 when it was identified in the liver. It regulates low-density lipoprotein receptor (LDLR) surface receptors. It binds to the hepatocyte's exterior, forming the PCSK9-LDLR complex and accelerating LDLR degradation by lysosomes, thus elevating LDL cholesterol. Currently, genetic regulation is known to occur through various mechanisms, including mutations, epigenetic changes, altered metabolism, different high-calorie diets, food deprivation and postprandial states, as well as functional foods. In addition to its hepatic functions, studies continue to explore its dynamic, non-classical pathways with extrahepatic functions, such as endocrine, neuronal, and vascular

***Correspondencia:**
Leticia Manuel-Apolinar
E-mail: letymanu@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 20-10-2025
Fecha de aceptación: 19-05-2026
DOI: 10.24875/GMM.25000443

Gac Med Mex. 2026;162:483-493
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

involvement, related to inflammatory processes that involve the expression of the transcription factor NF-κB. Furthermore, expectations for PCSK9 inhibitors are high due to the understanding of various mechanisms. Therefore, the objective of this study was to identify extrahepatic mechanisms via non-classical pathways in metabolic diseases, to integrate the causes of PCSK9 that promote atherosclerosis and to understand other inhibitory effects of this protein.

KEYWORDS: *PCSK9. Nutrition. Obesity. Dyslipidemia. Neuroinflammation.*

Introducción

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), aunque se identificó primero en el cerebro, se sintetiza principalmente en el hígado y es un regulador del metabolismo de lípidos mediante el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*). Sin embargo, en cantidades menores se expresa en el riñón, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el intestino delgado, el sistema inmunitario y el sistema nervioso central (SNC). Recientemente se han conocido mecanismos de PCSK9 relacionados con otras funciones que involucran mecanismos inmunitarios, apoptóticos y en células espumosas de la placa aterosclerótica, siendo la causa subyacente más importante de enfermedad cardiovascular en todo el mundo.

Además, la PCSK9 circulante parece que se asocia positivamente con la edad, factores de riesgo de enfermedades cardiacas y aumenta con la presión arterial sistólica en mujeres que en hombres. También la PCSK9 se relaciona con el desarrollo de diabetes *mellitus,* neuroinflamación e insuficiencia renal.

Así, la producción de PCSK9 está determinada por varios factores, especialmente mutaciones genéticas, que pueden influir aumentando o disminuyendo la PCSK9. Se requiere más investigación sobre su estructura y los sitios a los que se dirige, con el fin de explorar los mecanismos por los que participa en vías no clásicas extrahepáticas, lo cual es importante para orientar otras funciones clínicas de los inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) en el tratamiento de diversas patologías.

En esta revisión se describen mecanismos extrahepáticos de PCSK9, más allá de la degradación del receptor de LDL (LDLR), ahondando en funciones en el metabolismo, la respuesta inmunitaria, la nutrición y el cerebro, además de lograr integrar las causas de PCSK9 que favorecen su creciente potencial terapéutico con los efectos clínicos inhibitorios de esta proteína.

Características y funciones de la PCSK9

La PCSK9 es una serina proteasa de 692 aminoácidos que pertenece a la familia de las proconvertasas, identificada en 2001 y cuya caracterización genética se realizó en 2003[1]. Las primeras ocho enzimas de esta familia tienen funciones catalíticas, mientras que PCSK9 posee una función no catalítica[2]. El gen *PCSK9* humano se localiza en el cromosoma 1p32.3 y tiene 3617 pares de bases distribuidos en 12 exones[3]. Esta proteína heterodímero cuenta con tres dominios: un prodominio, un dominio catalítico y un dominio C-terminal. Se expresa de manera predominante en el hígado, pero también en el intestino, el sistema inmunitario, los riñones y el cerebro[2-4] (Fig. 1).

Asimismo, su función principal es la regulación de LDL mediante el LDLR de membrana extracelular del hepatocito. La vía intracelular facilita el transporte del complejo PCSK9-LDLR desde el aparto de Golgi a los lisosomas, con la degradación de estos LDLR por la clatrina en los lisosomas, provocando un aumento de LDL circulante y que no pueda ser degradada[1,3].

Por otra parte, las mutaciones en *PCSK9* han demostrado generar tanto pérdida como ganancia de la producción, asociándose con fenotipos extremos de hipocolesterolemia o hipercolesterolemia familiares. Sin embargo, existen variaciones en un único nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) frecuentes en PCSK9 que son clasificadas como variantes benignas, sin asociación comprobada con enfermedad monogénica[4-6]. Los SNP pueden presentarse en diferentes personas o poblaciones[6]. Algunos son rs2495482 (c.207+15A>G) (Fig. 1), rs72658888 (c.-287G>A), rs28362202 (c.-26G>A), rs11591147 (c.137G>T) y rs11583680 (c.158C>T), consistentemente clasificados como *benign* o *likely benign* de acuerdo con los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics[7]. Aunque estos SNP no se ha vinculado directamente con niveles de LDL o alteraciones funcionales de PCSK9, resulta crucial entender las funciones que esta proproteína tiene tanto en el metabolismo del colesterol como en la regulación de los triglicéridos (TG), en el metabolismo de lipoproteínas ricas en TG y en la modulación de la inflamación sistémica, todos ellos factores fundamentales y relacionados con la fisiopatología metabólica, así como en otras patologías del SNC[8-10].

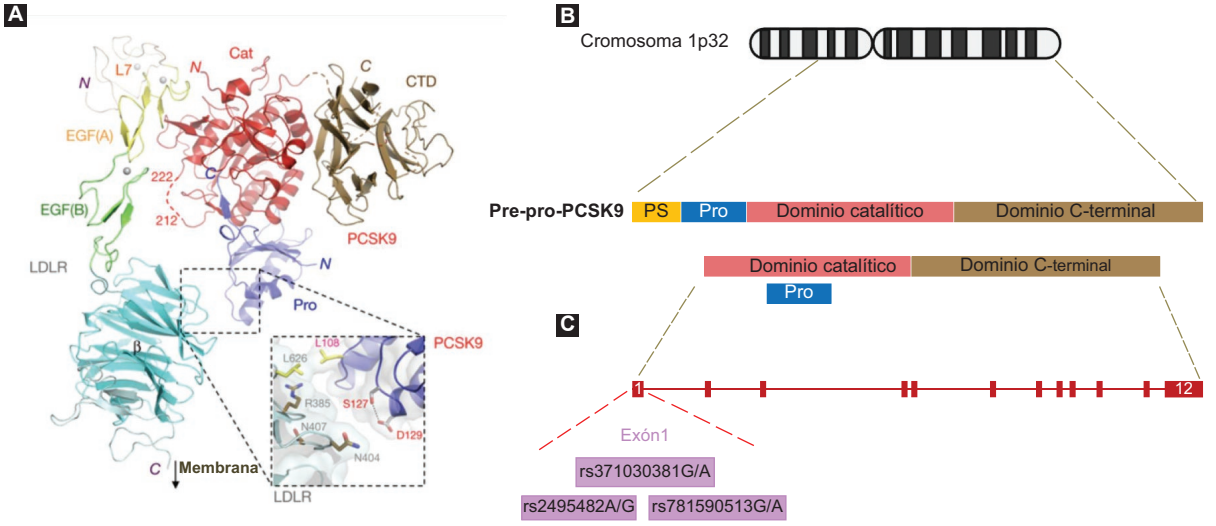


Figura 1. **A:** *estructura del complejo PCSK9/LDLR. Prodominio (Pro, azul), dominio catalítico (Cat, rojo) y dominio C-terminal (CTD, color café)*[11]. **B:** *gen de PCSK9. El gen de PCSK9 se localiza en el cromosoma 1p32. El pre-pro PCSK9 consiste en un péptido señal (PS), un prodominio (Pro), un dominio catalítico y un dominio rico en cistidina/histidina en el dominio C-terminal.* **C:** *forma madura de PCSK9 y sus 12 exones. El gen de PCSK9 está conformado por 12 exones. En el exón 1 pueden encontrarse diferentes polimorfismos (SNP).* Adaptada de Lo Surdo et al[7].

Regulación de la microbiota intestinal y PCSK9: alimentos funcionales como estrategia terapéutica

El sobrepeso y la obesidad representan un problema de salud pública mundial, con múltiples consecuencias negativas en la salud, como el desarrollo de comorbilidad, que impactan negativamente en la calidad y en la expectativa de vida[11]. La causa principal es la sobrealimentación crónica, con dietas hipercalóricas y un aumento de hidratos de carbono simples, que incrementan la lipogénesis[11] y los procesos inflamatorios asociados a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular[12], además de sobreexpresar los niveles de leptina, que regula el peso corporal, la ingesta y el gasto energético[12].

El efecto de la sobrealimentación crónica por dietas hipercalóricas en la microbiota intestinal es la disbacteriosis, que daña las funciones de la barrera intestinal y altera el metabolismo de los neurotransmisores del eje cerebro-intestino, provocando un incremento de los lípidos, la glucosa, la grasa corporal y la presión arterial. Una dieta alta en grasas saturadas e hidratos de carbono simples se ha relacionado con una disminución de la producción de ácidos grasos de cadena corta y otros metabolitos protectores por parte de la microbiota intestinal, desencadenando un estado de inflamación sistémica de bajo grado, proceso que contribuye a la incidencia de trastornos crónicos no transmisibles[13,14]. Otros estudios han encontrado que el incremento de la presión arterial y la acumulación excesiva de tejido adiposo se correlacionan con una disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta los cuales tienen regulación del pH intestinal bacterias gramnegativas[14,15].

La PCSK9 circulante aumenta con dietas hipercalóricas ricas en hidratos de carbono simples con un contenido del 21% y en grasas con un contenido del 60%, o bien con un 85% de grasa; igualmente, una dieta con un 51.6% de ácidos grasos saturados, así como un contenido del 52.6% de ácidos grasos saturados y 653 mg de colesterol/día, aumenta las concentraciones plasmáticas de PCSK9[16]. Sin embargo, esta respuesta varía en condiciones metabólicas alteradas; con los ácidos grasos poliinsaturados se demostró que reducen la concentración de PCSK9 y la expresión hepática del ARN mensajero de PCSK9, lo que concuerda con sus efectos hipolipidemiantes. Por otra parte, el consumo de fructosa parece aumentar la expresión del ARN mensajero de PCSK9 y las concentraciones plasmáticas de PCSK9[17,18].

Además, las dietas basadas en alimentos funcionales (componentes biológicamente activos que ejercen efectos beneficiosos y nutricionales básicos en una o varias funciones del organismo, y que se traducen en

una mejora de la salud o en una disminución del riesgo de comorbilidades) pueden, como efecto principal, reducir la secreción de PCSK9 y las concentraciones de colesterol. Algunos de estos alimentos funcionales son: maqui berry, alcachofa, resveratrol, berberina y cúrcuma. Los ácidos grasos poliinsaturados, además de una dieta isoenergética y rica en fibra, tienen efecto prebiótico y mejoran la digestibilidad y la inmunidad. Por lo tanto, los efectos de la dieta relacionados con la PCSK9 sugieren que los alimentos funcionales participan en su regulación con beneficios en la salud y con disminución de los efectos metabólicos adversos[19].

La PCSK9 en las enfermedades metabólicas

Las enfermedades metabólicas crónicas no transmisibles, como la obesidad y la diabetes tipo 2, representan un reto para los sistemas de salud pública mundiales[11]. El binomio de obesidad y diabetes tipo 2 desencadena un proceso inflamatorio de bajo grado con producción de citocinas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleucina (IL) 6, leptina, resistina y proteína C reactiva[11,12,20]. Además, con la inflamación se inducen otros mecanismos, como la producción de especies reactivas del oxígeno. Para la PCSK9 es relevante describir su función extrahepática mediante otros mecanismos no clásicos que están involucrados por vías lisosomales, inflamatorias, apoptóticas, mitocondriales e inmunitarias, y no mediante la unión con el LDLR[21].

Así, el adipocito produce sustancias relacionadas con el sistema inmunitario, con la función vascular (factor de crecimiento vascular endotelial, angiotensina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) y con el desarrollo de resistencia a la insulina (resistina). En adipocitos humanos *in vitro,* la expresión de PCSK9, tanto en su forma intracelular madura como en la secretada extracelular, se incrementa tras la exposición a insulina. Este aumento conduce a una reducción en la expresión de LDLR y de las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroles (SREBP-1c, SREBP-2), que son reguladores de la expresión hormonal de genes lipogénicos[22].

En un estudio poscirugía bariátrica se asoció positivamente una interacción del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y de la PCSK9, que modula el equilibrio del colesterol, favoreciendo la disminución de los lípidos circulantes, TG e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, lo que influye en los niveles de glucosa con mejora de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2[23]. Asimismo, tres mecanismos son importantes en la disfunción endotelial: partículas de LDL oxidadas (ox-LDL), macrófagos inflamatorios y células de músculo liso vascular que han migrado desde la capa media hacia la íntima, que favorecen las células espumosas. Así, la presencia de ox-LDL indica el vínculo entre el metabolismo y la relación del adipocito y el endotelio vascular que integran el eje inmunoadipovascular[24]. Por lo tanto, las ox-LDL están relacionadas con la patogénesis de la aterosclerosis y con relación de PCSK9 vascular[24].

Tang et al.[25] observaron que en ratones con PCSK9 silenciado (ácido ribonucleico de interferencia [ARNi]) se suprimió la regulación positiva inducida por ox-LDL y las citocinas inflamatorias IL-1α, IL-6 y TNF-α. Además, el ARNi de PCSK9 redujo la degradación de inhibidor kappa B alfa y la translocación nuclear de factor nuclear kappa B (NF-κB), que participan en la expresión y la secreción de citocinas inflamatorias. Además, PCSK9 silenciado en ratones[25], se observó que disminuyeron las placas ateroscleróticas aórticas, así como una menor expresión de reguladores de la inflamación vascular, como TLR4 y NF-κB. Por lo tanto, estos hallazgos indican que la PCSK9 incrementada funciona como mediador inflamatorio al exacerbar la inflamación vascular a través de la vía de señalización TLR4/NF-κB, favoreciendo la aterosclerosis[25]. Por lo tanto, la PCSK9 secretada por las células de los vasos sanguíneos incrementada podría estar asociada en la formación de placas ateroscleróticas[24,26]. Asimismo, otros estudios en cardiomiocitos en ratones CM-PCSK9–/– (con deleción específica de cardiomiocitos del gen que codifica PCSK9) han demostrado deterioro mitocondrial y fallas en la funcionalidad de los cardiomiocitos, con acumulación de colesterol[27]. Por otra parte, los niveles séricos incrementados de PCSK9 se asocian con un deterioro de la función renal en pacientes con diabetes, por lo que, en algunos casos, unos niveles bajos de PCSK9 pueden ser útiles para disminuir la enfermedad renal crónica[28].

Asociación de PCSK9 con factores de transcripción y metabolismo de lípidos

La obesidad, la dislipidemia y la diabetes tipo 2 desencadenan una mayor liberación de ácidos grasos libres y de TNF-α, que inducen resistencia a la insulina, una condición metabólica que provoca hipertrigliceridemia y disminución del colesterol unido a

Tabla 1. Macronutrientes y micronutrientes asociados a factores de transcripción, lípidos y metabolismo

Nutrimentos	Componente	Factor de transcripción	Mecanismos de inflamación o de resistencia a insulina
Grasas	Ácidos grasos libres Colesterol	SREBP, CHREBP, HNF-4, PPAR, LXR, FXR, PXR	SREBP: regulan la expresión de genes involucrados en la biosíntesis de lípidos y colesterol. CHREBP: asociada a factores de riesgo cardiometabólicos (incremento de ICC, triglicéridos, HDL y LDL)
Carbohidratos	Glucosa	SREBP, CHREBP, USF	SREBP: regula la síntesis de lípidos, puede desencadenar la activación del inflamosoma y la producción de citocinas inflamatorias, afectando así a las respuestas inmunitarias.
Proteínas	Aminoácidos	C/EBP	C/EBPβ: Activa sinérgicamente la expresión de IL-6 e IL-8, regular NF-κB. media el equilibrio entre las señales antiinflamatorias y proinflamatorias durante la reparación tisular.
Micronutrimentos			
Vitaminas	Vitamina a Vitamina d Vitamina e Vitamina B12 Vitamina C	RAR, RXR VDR PXR SAM Tet2 y Tet3	VDR: asociación positiva entre ciertos polimorfismos del VDR y el desarrollo de enfermedades como la enfermedad de Crohn, diferentes tipos de cáncer y, enfermedad de Alzheimer.
Minerales	Calcio Hierro Zinc	Calcineurina/NF-AT IRP1, IRP2 MTF1, DNMT1, DNMT3A y DNMT3B	MTF1: esencial para mantener el equilibrio fisiológico y regular la homeostasis inmunitaria. DNMT1: durante el ciclo celular puede provocar el silenciamiento inadecuado de genes supresores de tumores y la activación prematura de la replicación del ADN celular.
Otros componentes alimentarios			
	Flavonoides/ fitoestrógenos Xenobióticos	ER, NF-κB, AP-1 CAR/PXR	CAR/PXR: involucrado en el metabolismo de fármacos, ácidos biliares y el colesterol, y el desarrollo de cáncer.

Adaptado de Innes et al.[19]

lipoproteínas de alta densidad (HDL); asimismo, se observan incrementos anormales de las fracciones LDL y no HDL[29-31]. Este aumento induce un posible vínculo entre el intermediario ox-LDL y la expresión de PCSK9 en macrófagos mediante la activación de la cascada de señalización TLR4/NF-κB[25,32-33]. De hecho, PCSK9 parece interactuar con el receptor 1 de LDL oxidado. Además, en condiciones fisiológicas, la unión del colesterol a la SREBP-2 en el retículo endoplásmico promueve la síntesis del LDLR[22]. Por lo tanto, los factores de transcripción que son sensibles al estado redox celular, relacionado con un aumento de PCSK9, son el NF-κB, el receptor activador de proliferación de peroxisoma, el factor nuclear de hepatocito 4 y el activador de proteínas 1 (Tabla 1)[19,34].

Al manifestarse un exceso de lípidos, como en las enfermedades metabólicas, se pierde el equilibrio de la degradación de LDL[35], por lo que la mayor formación del complejo LDLR-PCSK9 lleva a un proceso de endocitosis y se degrada en el interior de los lisosomas; es decir, no se realiza el reciclado del LDLR a la superficie del hepatocito[3,35-37]. Por lo tanto, predominan las vías no clásicas de promover la inflamación y el estrés oxidativo en los adipocitos, en los macrófagos y en el cerebro, que todavía se desconocen.

Impactos de la PCSK9 en el sistema endocrino y la respuesta inmunitaria

En condiciones fisiológicas, la PCSK9 mantiene un equilibrio adecuado en la captación de lipoproteínas y contribuye a la homeostasis metabólica[37]. La expresión de PCSK9 está modulada por los estrógenos, los cuales normalmente la reducen, favoreciendo la depuración de LDL y manteniendo un perfil lipídico saludable. Sin embargo, en situaciones de déficit estrogénico, como la menopausia o la ovariectomía, esta regulación se pierde, lo que conduce a un aumento de PCSK9, una disminución de LDLR y una elevación del colesterol LDL, favoreciendo la dislipidemia[17,38]. Además, el incremento de PCSK9 impacta en la función inmunitaria, modulando receptores involucrados

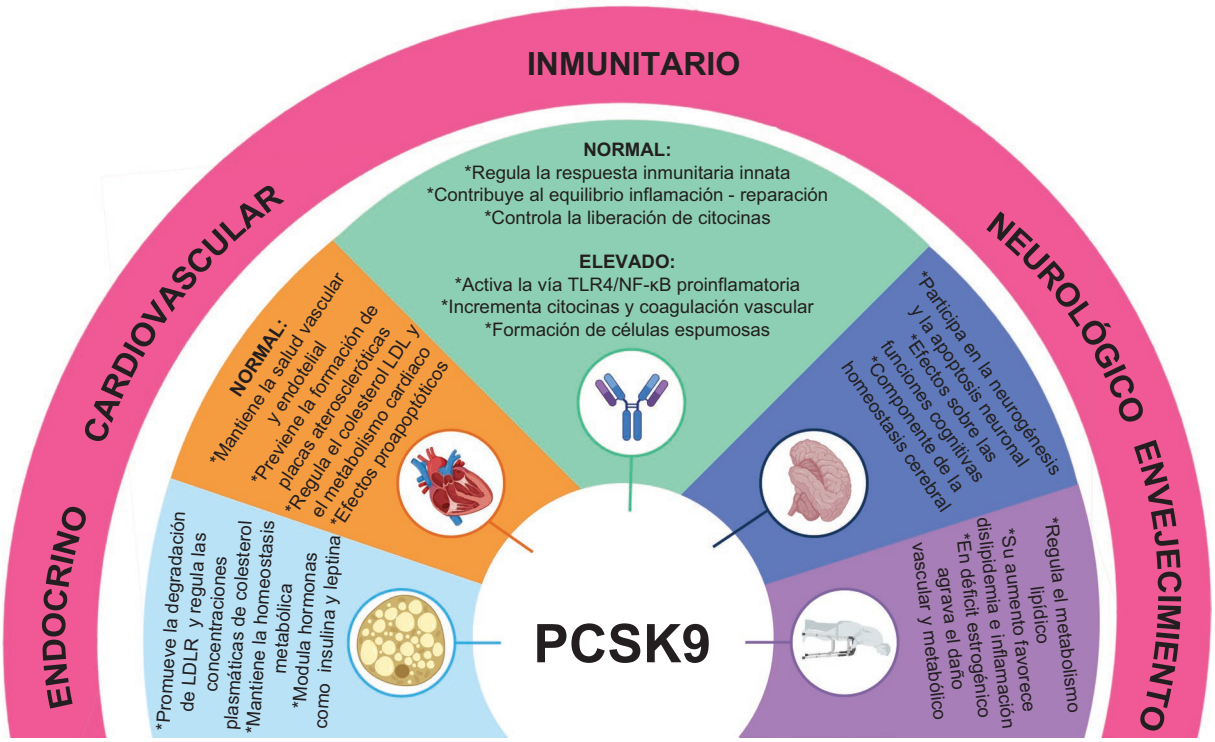


Figura 2. *Representación esquemática de la participación de PCSK9 en diferentes sistemas fisiológicos.* Adaptada de Shapiro et al.[1], Coria et al.[35], Yang et al.[40], Gu et al.[41], Ding et al.[42], Yurtseven et al. [43], Simeone et al.[46] y Arunsak et al[44].

en la activación de macrófagos y la señalización de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF-α, y adipocinas como leptina, lo que amplifica la inflamación sistémica y promueve un ambiente proaterogénico que favorece la progresión de enfermedades cardiovasculares en mujeres con déficit estrogénico[17,38-41].

La PCSK9 está asociada con el correcto funcionamiento cardiovascular bajo condiciones fisiológicas, participando en la homeostasis lipídica y limitando la acumulación de placas ateroscleróticas[41]. Sin embargo, en situaciones de déficit estrogénico se incrementa la expresión de PCSK9, lo que provoca un desequilibrio lipídico. Este desbalance, junto con la disminución de la función endotelial y la alteración de la hemostasia, potencian la formación de placas ateroscleróticas y elevan el riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo infartos y accidentes vasculares cerebrales[38,42,43].

En las mujeres posmenopáusicas, la disminución de los estrógenos conduce a un aumento de la expresión de PCSK9, lo que puede exacerbar la disfunción cognitiva asociada al envejecimiento. Por otro lado, la inhibición de PCSK9 ha demostrado efectos neuroprotectores en modelos de accidente cerebrovascular isquémico, lo que sugiere un potencial terapéutico para mejorar la función neurológica en este contexto[44].

Durante el envejecimiento, la PCSK9 regula la homeostasis lipídica y la función metabólica. Con la edad se observa un aumento progresivo de PCSK9, lo que puede favorecer la dislipidemia, la inflamación sistémica y la disminución de la función endotelial, contribuyendo así a la progresión de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. En condiciones de déficit estrogénico, como la menopausia, esta elevación de PCSK9 se intensifica, exacerbando el desequilibrio lipídico, las especies reactivas del oxígeno y la inflamación crónica, lo que aumenta el riesgo de aterosclerosis, diabetes y disfunción vascular asociada al envejecimiento[38,41-45]. Por tanto, la desregulación de PCSK9 puede contribuir a aumentar el riesgo de padecer una afección cardiovascular, una inflamación crónica y un desequilibrio metabólico asociado al envejecimiento y a la menopausia (Fig. 2).

PCSK9 y sistema nervioso central

Entre las proteínas reguladoras del sistema nervioso destaca la PCSK9 porque regula la función neuronal al interactuar con receptores lipídicos, como el receptor

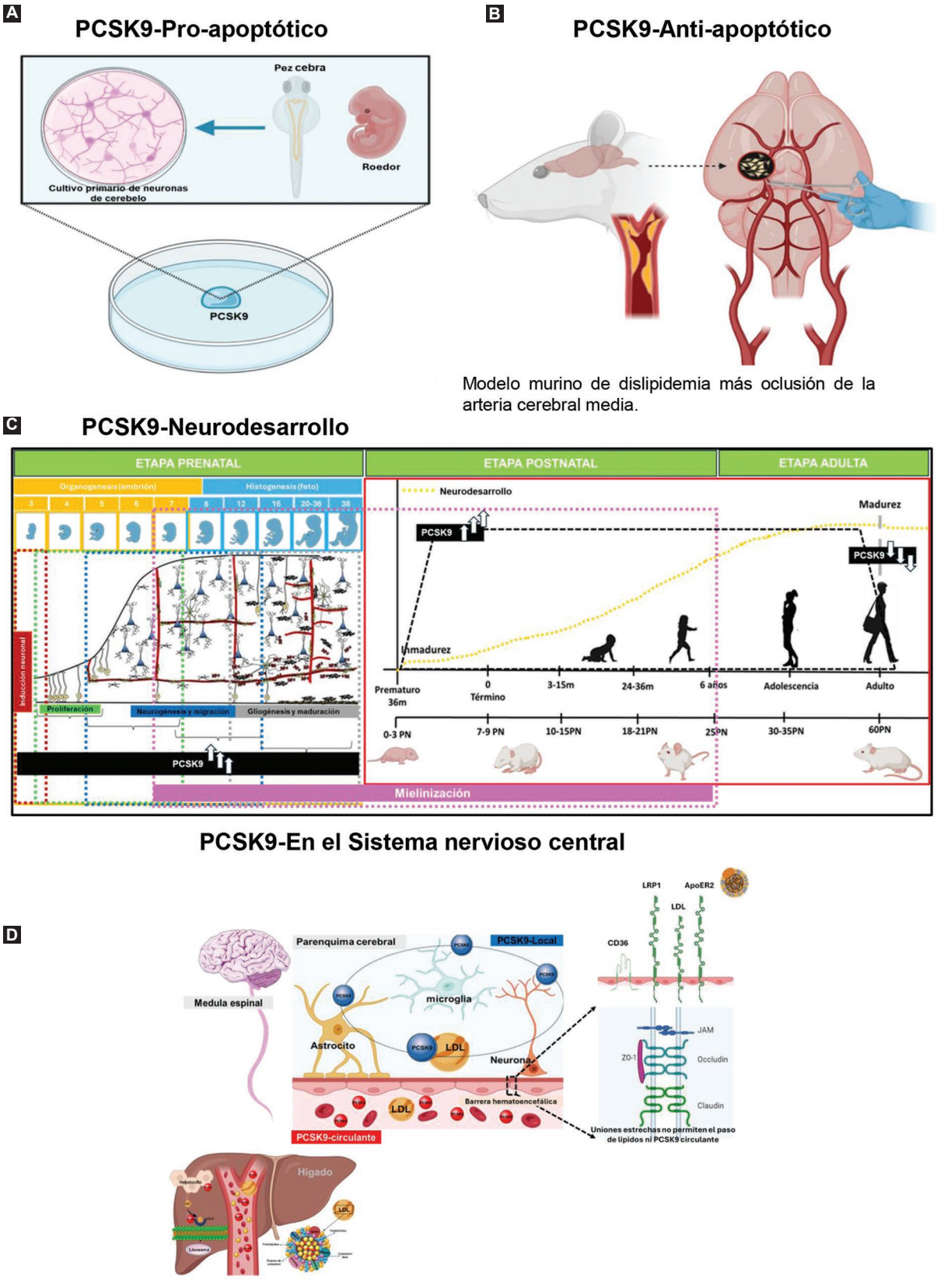


Figura 3. *PCSK9 en el sistema nervioso central.* **A:** *estudios in vitro*[44]. **B:** *modelo murino*[44-47]. **C:** *PCSK9 en el neurodesarrollo*[44-47]. **D:** *PCSK9 en el sistema nervioso central*[48,53]. Adaptado de Fung et al.[45], Seidah et al.[33], Wang et al.[48], Glerup[49], Poirier et al.[57] y Ding et al[42].

de apolipoproteína E 2 (ApoER2), esenciales para la plasticidad sináptica y la memoria espacial. La modulación de PCSK9 en las neuronas influye en la morfología de las sinapsis y en la abundancia de lípidos, lo que puede afectar el rendimiento cognitivo[46,47].

Otro mecanismo relacionado con PCSK9 es la actividad apoptótica en el SNC, la cual fue reportada por primera vez en un modelo murino de hiperlipidemia y oclusión de la arteria cerebral media, en el que se observó que los tratamientos de iPCSK9 y de ApoER2 (receptor de superficie celular clave en el cerebro para la señalización de la proteína reelina) atenúan la apoptosis neuronal, lo que sugiere que la PCSK9 puede ejercer efectos tanto proapoptóticos como antiapoptóticos, mecanismos cruciales durante el desarrollo embrionario y posnatal[48]. Adicionalmente, en modelos *in vivo* de pez cebra y roedores se ha reportado la presencia y el incremento de la expresión de PCSK9 desde las primeras etapas de la neurogénesis, y su disminución paulatina durante la etapa adulta, prevaleciendo en las neuronas granulares corticales[48-50] (Fig. 3).

Otra de las funciones extrahepáticas de PCSK9 es que está relacionada con el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLR), el ApoER2 y la proteína 1 relacionada con el receptor de LDL (LRP1), para la regulación de la homeostasis del colesterol cerebral, importante en los procesos de mielinización; cabe resaltar que el cerebro tiene el mayor contenido y producción de colesterol del cuerpo, casi el 25% del colesterol total[51-53].

De igual manera, PCSK9 tiene la capacidad de unirse y potenciar la degradación de otros miembros de la familia de receptores LDLR, como CD36, CD81, el canal epitelial de sodio y el receptor o complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1, además de la capacidad unión a la LRP1, que participa en la homeostasis lipídica, la señalización intracelular y la depuración de péptidos cerebrales[54]. La expresión de receptores afines a PCSK9, como el receptor depurador CD36, está presente tanto en hepatocitos como en células endoteliales, neuronas y astrocitos, especialmente en la microglía, donde participa en la captación de ox-LDL[54,55] e interactúa con la activación de receptores transportadores de colesterol, como LDLR, VLDLR, ApoER2 y LRP1, que migran desde fluidos pericelulares hasta las neuronas[56].

La PCSK9 no puede atravesar la barrera hematoencefálica; se estima que estas funciones son dependientes de las concentraciones de PCSK9 en el parénquima cerebral, dirigidas a funciones del colesterol durante los procesos de neurodesarrollo[47,52]. El cerebro adulto depende en gran medida de la síntesis endógena para sus necesidades de colesterol, Además, PCSK9 modula la absorción de LDL en las células endoteliales que conforman la barrera hematoencefálica, a través de la modulación de LDLR y de la síntesis de colesterol cerebral por medio de la hidroxi-metil-glutaril coenzima A reductasa, la principal enzima reguladora del colesterol tanto en el SNC como sistémicamente. Además, las células gliales también pueden favorecer el suministro de HDL al cerebro, a través del componente apolipoproteico, también modulado por PCSK9[51] (Fig. 3).

En estudios *in vitro*, Pärn et al.[58] demostraron la elevada expresión de LDLR en neuronas del hipocampo y de la corteza cerebral, y la disminución de la PCSK9 endógena en presencia de PCSK9 exógena (10 nM y 100 nM), en las que se observó una disminución de la longitud de axones y neuritas, lo que relaciona la composición lipídica de la mielina y la regulación del crecimiento axonal de las neuronas. No obstante, la presencia diferencial de PCSK9 en el SNC y en el sistema nervioso periférico es desconocida, si bien los niveles de PCSK9 pueden detectarse en el líquido cefalorraquídeo y presentarse en concentraciones disminuidas en plasma. El aumento de los niveles de LDL cerebral acelera la aterosclerosis intracraneal (en particular de los grandes vasos) y conduce a accidentes cerebrovasculares isquémicos. Esto se evidenció en portadores de mutaciones de ganancia de función de PCSK9, y de ahí la relevancia de conocer los mecanismos de PCSK9 en la neuroinflamación y la apoptosis en el cerebro[58].

Efectos clínicos de los inhibidores de PCSK9

Varios estudios incluyen a los iPCSK9, siendo los anticuerpos monoclonales evolocumab y alirocumab. Su mecanismo es bloquear la interacción de PCSK9 y LDLR, previniendo la degradación lisosomal de este receptor y aumentando la captación hepática de LDL, lo que permite reducciones superiores al 50% en pacientes con dislipidemia[59].

Los ensayos clínicos y los metaanálisis han demostrado que estos fármacos son seguros, con baja incidencia de eventos adversos graves, y que tienen efectos en otras patologías, como las enfermedades cardiovasculares, ya que disminuyen significativamente la incidencia de angina inestable, síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular en pacientes con enfermedad aterosclerótica[59].

Las guías clínicas recomiendan su uso en pacientes con riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular o con LDL ≥ 55 mg/dl pese a recibir estatinas a dosis máximas o ezetimiba[60]. La administración subcutánea cada 2-4 semanas puede afectar la adherencia, lo que motivó el desarrollo del inclisirán, un ARN pequeño de interferencia que inhibe la síntesis hepática de PCSK9 y permite descensos sostenidos de LDL con administración semestral[61]. Además, la inhibición de PCSK9 tiene beneficios potenciales en contextos endocrino-metabólicos, al mejorar la homeostasis lipídica, modular la señalización de insulina y leptina, y prevenir la resistencia a la insulina[62]. En mujeres posmenopáusicas, en las que la disminución de estrógenos aumenta la expresión de PCSK9 y favorece la dislipidemia y la aterosclerosis, estos inhibidores mejoran la depuración de colesterol y reducen el riesgo cardiovascular[17,38]. En pacientes con diabetes tipo 2, el evolocumab reduce los niveles posprandiales de apoB48, aunque el efecto sobre los niveles posprandiales de TG no es significativo, mientras que el alirocumab puede reducir los niveles plasmáticos de apoB48 y TG, y los niveles posprandiales de TG[62]. Sin embargo, es relevante conocer los efectos de estos inhibidores de PCSK9 en las diversas funciones en las que actúan a largo plazo, y en población susceptible, como en la etapa pediátrica y en el envejecimiento. Finalmente, en el envejecimiento, la inhibición de PCSK9, considerando la dosis adecuada, podría mejorar el perfil lipídico y disminuir la inflamación vascular, con impacto en la prevención de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas[63,64].

Conclusión

Se demostró la asociación positiva y la interacción entre mecanismos no clásicos o extrahepáticos de PCSK9; con los factores implicados en la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular; como son el aumento de inflamación crónica, resistencia a insulina, diabetes, la neuroinflamación. Generando una ventana para estudios de mecanismos de PCSK9, los tratamientos con iPCSK9 y alimentos funcionales en posibilidades preventivas para disminuir las enfermedades metabólicas crónicas y neurodegenerativas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a IMSS y SNII-SECIHTI por los apoyos otorgados para la realización de este trabajo.

Financiamiento

El trabajo no tuvo financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos 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.

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

Referencias

1. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. Circ Res. 2018;122:1420-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311227.
2. Blanchard V, Khantalin I, Ramin-Mangata S, Chémello K, Nativel B, Lambert G. PCSK9: from biology to clinical applications. Pathology. 2018;51:177-83. doi: 10.1016/j.pathol.2018.10.012.
3. Lin YK, Yeh CT, Kuo KT, Yadav VK, Fong IH, Kounis NG, et al. Pterostilbene increases LDL metabolism in HL-1 cardiomyocytes by modulating the PCSK9/HNF1α/SREBP2/LDLR signaling cascade, upregulating epigenetic hsa-miR-335 and hsa-miR-6825, and LDL receptor expression. Antioxidants (Basel). 2021;10:1280. doi: 10.3390/antiox10081280.
4. Gai MT, Adi D, Chen XC, Liu f, Xie X, Gao XM, et al. Polymorphisms of rs2483205 and rs562556 in the PCSK9 gene are associated with coronary artery disease and cardiovascular risk factors. Sci Rep. 2021;11:11450. doi: 10.1038/s41598-021-90975-0.
5. Abifadel M, Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. J Intern Med. 2023;293:144-65. doi: 10.1111/joim.13577.
6. National Human Genome Research Institute. Polimorfismo. Genome.gov. Disponible en: https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo.
7. Lo Surdo P, Bottomley MJ, Calzetta A, Settembre EC, Cirilo A, Pandit S, et al. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH. EMBO Rep. 2011;12(12):1300-5. doi. 10.1038/embor.2011.205
8. Bao X, Liang Y, Chang H, Cai T, Feng B, Gordon K, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. Signal Transduct Target Ther. 2024;9:13. doi: 10.1038/s41392-023-01690-3.
9. Ndoj K, Meurs A, Papaioannou D, Bjune K, Zelcer N. The low-density lipoprotein receptor: emerging post-transcriptional regulatory mechanisms. Atherosclerosis. 2025;401:119082. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.119082.
10. Srivastava RAK. A review of progress on targeting LDL receptor-dependent and -independent pathways for the treatment of hypercholesterolemia, a major risk factor of ASCVD. Cells. 2023;12:1648. doi: 10.3390/cells12121648.
11. The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. N Engl J Med. 2023;389:1273-85. doi: 10.1056/NEJMoa2206916.
12. Fonseca CSM, Basford JE, Kuhel DG, Konaniah ES, Cash JG, Lima VLM, et al. Distinct influence of hypercaloric diets predominant with fat or fat and sucrose on adipose tissue and liver inflammation in mice. Molecules. 2020;25:4369. doi: 10.3390/molecules25194369.

13. Basak S, Banerjee A, Pathak S, Duttaroy AK. Dietary fats and the gut microbiota: their impacts on lipid-induced metabolic syndrome. J Funct Foods. 2022;91:105026. doi: 10.1016/j.jff.2022.105026.
14. Rondinella D, Raoul PC, Valeriani E, Venturini I, Cintoni M, Severino A, et al. The detrimental impact of ultra-processed foods on the human gut microbiome and gut barrier. Nutrients. 2025;17:859. doi: 10.3390/nu17050859.
15. Pérez-Martínez P, Ros E, Pedro-Botet J, Civeira F, Pascual V, Garcés C, et al. Alimentos funcionales y nutracéuticos en el tratamiento de la hipercolesterolemia: posicionamiento de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2023. Clin Investig Arterioscler. 2023;35:248-61. doi: 10.1016/j.arteri.2023.02.002.
16. Zhang Z, Lv T, Wang X, Wu M, Zhang R, Yang X, et al. Role of the microbiota-gut-heart axis between bile acids and cardiovascular disease. Biomed Pharmacother. 2024;174:116567. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116567.
17. Rottura M, Barbieri MA, Siniscalchi C, Di Micco P, Drago SFA, Gigliotti De Fazio M, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: a promising marker of cardiovascular risk in post-menopausal diabetic women in primary prevention. Front Med (Lausanne). 2025;12:1521344. doi: 10.3389/fmed.2025.1521344.
18. Németh K, Tóth B, Sarnyai F, Koncz A, Lenzinger D, Kereszturi E, et al. High-fat diet and PCSK9 knockout modulates lipid profile of the liver and changes the expression of lipid homeostasis-related genes. Nutr Metab (Lond). 2023;20:19. doi: 10.1186/s12986-023-00738-z.
19. Innes JK, Calder PC. Marine omega-3 (n-3) fatty acids for cardiovascular health: an update for 2020. Int J Mol Sci. 2020;21:1362. doi: 10.3390/ijms21041362.
20. Zurita-Cruz JN, Manuel-Apolinar L, Arellano-Flores ML, Gutiérrez-González A, Rivera-Hernández A, Carranza-Muleiro RA, et al. Type 2 diabetes: epidemiological changes at Instituto Mexicano del Seguro Social associated with complications in Mexico. International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2020;40:178. doi: 10.1007/s13410-019-00767-6.
21. Xia XD, Peng ZS, Gu HM, Wang M, Wang GQ, Zhang DW. Regulation of PCSK9 expression and function: mechanisms and therapeutic implications. Front Cardiovasc Med. 2021;8:764038. doi: 10.3389/fcvm.2021.764038.
22. Bordicchia M, Spannella F, Ferretti G, Bacchetti T, Vignini A, Di Pentima C, et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides. Int J Mol Sci. 2019;20:245. doi: 10.3390/ijms20020245.
23. Castro-Leyva V, Manuel-Apolinar L, Basurto-Acevedo NE, Basurto L, González-Chávez A, Ruiz-Gastelum E, et al. Metabolic changes induced by bariatric surgery may be mediated by PAI-1 and PCSK9 crosstalk. Arch Med Res. 2024;55:103032. doi: 10.1016/j.arcmed.2024.103032.
24. Qian Z, Zhao J. Silencing YY1 alleviates Ox-LDL-induced inflammation and lipid accumulation in macrophages through regulation of PCSK9/LDLR signaling. J Microbiol Biotechnol. 2022;32:1406-15. doi: 10.4014/jmb.2207.07011.
25. Tang ZH, Peng J, Ren Z, Yang J, Li TT, Li TH, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF-kappaB pathway. Atherosclerosis. 2017;262:113-22.
26. Welsh A, Hammad M, Piña IL, Kulinski J. Obesity and cardiovascular health. Eur J Prev Cardiol. 2024;31:1026-35. doi: 10.1093/eurjpc/zwae025.
27. Laudette M, Lindbom M, Cinato M, Bergh PO, Skålén K, Arif M, et al. PCSK9 regulates cardiac mitochondrial cholesterol by promoting TSPO degradation. Circ Res. 2025;136:924-42. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325629.
28. Feng Z, Liao X, Zhang H, Peng J, Huang Z, Yi B. Increased serum PCSK9 levels are associated with renal function impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. Ren Fail. 2023;45:2215880. doi: 10.1080/0886022X.2023.2215880.
29. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. Front Immunol. 2019;10:1587. doi: 10.3389/fimmu.2019.01587.
30. Gu Y, Xu J, Hu X. Total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol-related indices as predictors of obstructive sleep apnea and cardiovascular mortality: a cross-sectional study. Medicine. 2025;104:e42872. doi: 10.1097/MD.0000000000042872.
31. Cunha MR, Mattos S, Klein MRST, Neves MF. Early vascular aging in obese individuals with low cardiovascular health. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2023;30:45-54. doi: 10.1007/s40292-022-00555-0.
32. Sidik SM. Diabetes and obesity are rising globally — but some nations are hit harder. Nature. 2023;615:706-7. doi: 10.1038/d41586-023-00676-z.
33. Seidah NG, Chrétien M, Mbikay M. The ever-expanding saga of the proprotein convertases and their roles in body homeostasis: emphasis on novel proprotein convertase subtilisin kexin number 9 functions and regulation. Curr Opin Lipidol. 2018;29:144-50. doi: 10.1097/mol.0000000000000484.
34. Chen V, Chiavaroli L, Glenn AJ, Kavanagh ME, Zeitoun T, Mahdavi S, et al. Portfolio diet and LDL-C in a young, multiethnic cohort: cross-sectional analyses with cumulative exposure modeling. BMC Public Health. 2025;25:1761. doi: 10.1186/s12889-025-22479-9.
35. Coria AM, Estrada-Cruz NA, Ordóñez MIP, Montes-Cortes DH, Manuel-Apolinar L. Echography analysis of musculoskeletal, heart and liver alterations associated with endothelial dysfunction in obese rats. BMC Endocr Disord. 2020;20:141. doi: 10.1186/s12902-020-00603-7.
36. Patra V, Yella VR, Konda VGR, Sayana SB, Siripuram C, Konka S, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors on lipid profile and cardiovascular events in high-risk diabetic patients. Cureus. 2025;17:e86310. doi: 10.7759/cureus.86310.
37. Rodríguez-Martínez AI, Vega-García A, Santa Cruz-Galicia E, Oroz-co-Suárez SA, Ángeles-Mejía S, Basurto L, et al. Relación del eje PCSK9-perfil lipídico y el estrés oxidativo en pacientes con diabetes y en modelo experimental murino. Rev Inv Cient en Ciencias Aplicadas 2025;3(1):35-45 https://corporativo-global.com/publicaciones-investigacion/
38. Basurto L, Basurto Acevedo N, Oviedo N, Santa Cruz-Galicia E, Rodríguez-Martínez AI, Tesoro-Cruz E, et al. Effect of metabolic and bariatric surgery associated with changes in weight loss, free leptin index, and soluble leptin receptor. Metabolites. 2025;15:764. doi: 10.3390/metabo15120764.
39. Da Dalt L, Baragetti A, Norata GD. Targeting PCSK9 beyond the liver: evidence from experimental and clinical studies. Expert Opin Ther Targets. 2025;29:137-57. doi: 10.1080/14728222.2025.2482545.
40. Yang J, Xu M, Wang Z, He M, Zhang G, Jin L, et al. Unraveling estrogen and PCSK9's roles in lipid metabolism disorders among ovariectomized mice. Reprod Sci. 2025;32:316-25. doi: 10.1007/s43032-024-01614-8.
41. Gu Y, Lin X, Dong Y, Wood G, Seidah NG, Werstuck G, et al. PCSK9 facilitates melanoma pathogenesis via a network regulating tumor immunity. J Exp Clin Cancer Res. 2023;42:2. doi: 10.1186/s13046-022-02584-y.
42. Ding Z, Zhang L, Zhang Y. PCSK9 and atherosclerosis: beyond LDL-cholesterol lowering. Atherosclerosis. 2021;333:1-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.012.
43. Yurtseven E, Ural D, Baysal K, Tokgözoğlu L. An update on the role of PCSK9 in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2020;27:909-18. doi: 10.5551/jat.55400.
44. Arunsak B, Pratchayasakul W, Amput P, Chattipakorn K, Tosukhowong T, Kerdphoo S, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor, atorvastatin, and estrogen equally attenuate metabolic disturbance, brain oxidative stress, and brain apoptosis in obese rats. J Clin Neurosci. 2021;85:1-7. doi: 10.1016/j.jocn.2020.10.027.
45. Fu W, Wang Y, Zhang Y. 17β-estradiol inhibits PCSK9-mediated LDLR degradation via GPER activation in HepG2 cells. Redox Biol. 2020;36:101677. doi: 10.1016/j.redox.2020.101677.
46. Simeone PG, Vadini F, Tripaldi R, Liani R, Ciotti S, Di Castelnuovo A, et al. Sex-specific association of endogenous PCSK9 with brain cholesterol uptake and amyloid beta metabolism. J Clin Invest. 2021;131:e139998. doi: 10.1172/JCI139998.
47. Roubtsova A, Scipione CA, Garçon D, Boffa MB, Seidah NG, Koschinsky ML, et al. Surface LDLR is a major receptor for lipoprotein(a) clearance in male mice lacking PCSK9. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2023;1868:159288. doi: 10.1016/j.bbalip.2023.159288.
48. Wang L, Wang Z, Shi J, Jiang Q, Wang H, Li X, et al. Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 attenuates neuronal apoptosis following focal cerebral ischemia via apolipoprotein E receptor 2 down-regulation in hyperlipidemic mice. Int J Mol Med. 2018;42:2098-106. doi: 10.3892/ijmm.2018.3797.
49. Glerup S. PCSK9 deficiency alters brain lipid composition without affecting brain development and function. Front Mol Neurosci. 2023;15:1084633. doi: 10.3389/fnmol.2022.1084633.
50. Zheng X, Yuan W, Li L, Ma H, Zhu M, Li X, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) to tackle central nervous system diseases: role as a promising approach. Eur J Med Res. 2025;30:690. doi: 10.1186/s40001-025-02937-1.
51. Nowacka A, Śniegocki M, Ziółkowska EA. PCSK9 regulation of lipid metabolism in the nervous system: implications for Schwann cell function and peripheral neuropathy. Cells. 2025;14:1479. doi: 10.3390/cells14181479.
52. O'Connell EM, Lohoff FW. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the brain and relevance for neuropsychiatric disorders. Front Neurosci. 2020;14:609. doi: 10.3389/fnins.2020.00609.
53. Husain MA, Laurent B, Plourde M. APOE and Alzheimer's disease: from lipid transport to physiopathology and therapeutics. Front Neurosci. 2021;15:630502. doi: 10.3389/fnins.2021.630502.
54. Deng G, Kong Q, Zhang M, Qi L. Precision management of dyslipidemia in atherosclerosis: mechanisms, therapeutic strategies, and future directions. J Vis Exp. 2025;(224). doi: 10.3791/69357.
55. Ding Z, Liu S, Wang X, Theus S, Deng X, Fan Y, et al. PCSK9 regulates expression of scavenger receptors and ox-LDL uptake in macrophages. Cardiovasc Res. 2018;114:1145-53. doi: 10.1093/cvr/cvy079.
56. Adorni MP, Ruscica M, Ferri N, Bernini F, Zimetti F. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, brain cholesterol homeostasis and potential implication for Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2019;11:120. doi: 10.3389/fnagi.2019.00120.

57. Pärn A, Olsen D, Tuvikene J, Kaas M, Borisova E, Bilgin M, et al. PCSK9 deficiency alters brain lipid composition without affecting brain development and function. Front Mol Neurosci. 2023;15:1084633. doi: 10.3389/fnmol.2022.1084633.
58. Poirier. S, Prat A, Marcinkiewicz E, Paquin J, Chitramuthu BP, Baranowski D, Cadieux B, Bennett HP, Seidah NG. Implication of the proprotein convertase NARC-1-PCSK9 in the development of the nervous system. J Neurochem. 2006;98:(3):838-50 doi: 10.1111/j.1471-4159.200603928.x.
59. Roth EM, Davidson MH. PCSK9 inhibitors: mechanism of action, efficacy, and safety. Rev Cardiovasc Med. 2018;19(Suppl 1):S2-9. doi: 10.3909/ricm19s1s0002.
60. Geng Q, Li X, Sun Q, Wang Z. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition in cardiovascular disease: a meta-analysis of 45 randomized controlled trials. Cardiol J. 2022;29:574-81. doi: 10.5603/CJ.a2021.0110.
61. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. J Am Coll Cardiol. 2022;80:1366-418. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.006.
62. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 biology and its role in atherothrombosis. Int J Mol Sci. 2021;22:5880. doi: 10.3390/ijms22115880.
63. Rottura M, Nappi F, Acierno C, Spadaccio C, Chello M, Nenna A. PCSK9 beyond lipid metabolism: the role in aging, inflammation and cardiovascular disease. Ageing Res Rev. 2025;97:102201. doi: 10.1016/j.arr.2025.102201.
64. Taskinen MR, Bjornson E, Andersson L, Kahri J, Porthan K, Matikainen N, et al. Impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition with evolocumab on the postprandial responses of triglyceride-rich lipoproteins in type II diabetic subjects. J Clin Lipidol. 2020;14:77-87. doi: 10.1016/j.jacl.2019.12.003.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL - BIOMEDICINA

La exposición al cadmio impulsa al nicho hematopoyético de la médula ósea hacia un fenotipo leucemogénico en leucemia linfoblástica aguda infantil

*Dulce R. Alberto-Aguilar[1,2], Gabriela Zamora-Herrera[1,3], Rubí Romo-Rodríguez[1], Jebea A. López-Blanco[1], Eduardo Brambila[4], Diana Casique-Aguirre[1,2], Dalia Ramírez-Ramírez[1], y Rosana Pelayo[1,5]**

[1]Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Puebla, Puebla; [2]Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación, Ciudad de México; [3]Laboratorio de Cáncer y Comunicación Celular, Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla; [4]Laboratorio de Investigación en Química Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla; [5]Unidad de Educación e Investigación, Unidad de Educación e Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: *Las enfermedades no transmisibles, incluyendo la leucemia infantil están incrementando globalmente. México enfrenta tasas elevadas de incidencia y mortalidad de leucemia aguda infantil, especialmente en áreas contaminadas con sustancias tóxicas, incluyendo metales pesados. Los metales pesados inducen inflamación y especies reactivas de oxígeno (EROs), pero su impacto en el microambiente hematopoyético es desconocido.* **Objetivo:** *Este estudio examina cómo la exposición aguda al cadmio altera el microambiente de la médula ósea.* **Materiales y métodos:** *Se diseñaron esferoides derivados de pacientes con leucemia (L-PDS, por sus siglas en inglés) para similar un nicho leucémico, co-cultivando células leucémicas con células estromales mesenquimales (CEM). PDS no leucémicos se utilizaron como comparativo. La incubación con cadmio por 4 o 24 h modeló una exposición aguda in-vitro. Se evaluó por citometría de flujo la producción de EROs, marcadores de inflamación y la activación de vías de señalización, y por ensayo cometa, el daño al ADN.* **Resultados:** *El cadmio activa respuesta a daño y estrés en las células de la médula ósea. Además, disminuye la secreción de TNF-α, TGF-β y CCL2.* **Conclusiones:** *El cadmio altera el ecosistema de la médula ósea, causando daño a las HSC y CEM lo cual podría promover un microambiente leucémico.*

PALABRAS CLAVE: *Modelos tridimensionales de cultivo celular. Leucemia infantil. Microambiente de la médula ósea. Especies reactivas de oxígeno. Contaminantes ambientales. Cadmio/toxicidad.*

Cadmium exposure drives bone marrow hematopoietic niche toward leukemogenic phenotype in childhood acute lymphoblastic leukemia

Abstract

Background: *Non-communicable diseases, including childhood leukemia, are rising globally. Mexico faces high incidence and mortality of acute childhood leukemia, especially in polluted areas containing toxicants, including heavy metals. Although heavy metals induce inflammation and reactive oxygen species (ROS), their impact on the hematopoietic microenvironment remains largely unknown.* **Objectives:** *This study examined how acute cadmium exposure alters the bone marrow (BM) microenvironment.*

***Correspondencia:**
Rosana Pelayo
E-mail: rosana.pelayo.c@gmail.com;
rosana.pelayo@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 16-12-2025
Fecha de aceptación: 14-04-2025
DOI: 10.24875/GMM.M26001161

Gac Med Mex. 2026;162:494-504
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/).

Materials and methods: *Leukemia patient-derived spheroids (PDS) were performed by co-culturing leukemia cells and mesenchymal stromal cells (MSCs) to simulate the leukemia niche. Non-leukemia PDS served as a comparison. Acute in vitro exposure was modeled by cadmium incubation for 4 or 24 h. ROS production, signaling pathway activity, and inflammation were analyzed by flow cytometry, and DNA damage by comet assays.* **Results:** *Cadmium activated stress and damage response in BM cells and decreases the secretion of tumor necrosis factor-α, transforming growth factor-β1, and chemokine (C-C motif) ligand 2.* **Conclusion:** *Cadmium alters the BM ecosystem, causing damage to hematopoietic stem cells and MSCs that could promote a leukemic microenvironment. Additional evidence is required to robustly demonstrate the impact of this and other pollutants on BM, highlighting the urgency of preventive and corrective environmental measures.*

KEYWORDS: *Three-dimensional cell culture models. Childhood leukemia. Bone marrow microenvironment. Reactive oxygen species. Environmental pollutants. Cadmium/toxicity.*

Introducción

La leucemia se caracteriza por la proliferación descontrolada de precursores mieloides o linfoides en la médula ósea, lo que provoca un crecimiento tumoral a expensas de la producción normal de células sanguíneas[1]. Este cáncer hematológico afecta predominantemente a personas menores de 19 años en todo el mundo[2], y las leucemias agudas son especialmente frecuentes. Además, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el subtipo más frecuente en niños[3,4], particularmente la LLA de precursores de células B (LLA-B), y presenta una mayor incidencia en la población mexicana[4,5]. Las tasas de incidencia y mortalidad de la LLA siguen siendo más elevadas en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos[6-8]

Los nichos del microambiente de la médula ósea son esenciales para el mantenimiento y el crecimiento adecuado de las células hematopoyéticas[9]. En la leucemia, el microambiente medular influye en el inicio, la progresión[10,11] y la quimiorresistencia de la enfermedad.

El modelo de la tríada leucémica propone que la leucemia surge y persiste debido a la interacción entre un microambiente disfuncional, la inflamación crónica y los clones malignos[12]. Las señales inflamatorias están estrechamente relacionadas con el desequilibrio redox, lo que genera un circuito de amplificación recíproca[13]. Así, las especies reactivas de oxígeno (EROS) actúan como mediadores de la inflamación y pueden iniciar o mantener una respuesta inflamatoria[14].

La hipoxia es indispensable para preservar las propiedades de pluripotencialidad y autorrenovación de las células madre hematopoyéticas (HSC)[15]. No obstante, las concentraciones elevadas de EROS en los blastos leucémicos, incluidas las células madre leucémicas[16] y las células iniciadoras de la leucemia[17], pueden favorecer la proliferación, la diferenciación, los cambios epigenéticos, la evasión inmunitaria y la supervivencia[18]. La actividad sostenida de las EROS puede provocar daño oxidativo en el ADN y aumentar la incidencia de mutaciones[19].

La composición del microambiente y la inflamación son fundamentales para el desarrollo y el mantenimiento de la leucemia[20,21]; en este sentido, las vías inflamatorias y oxidativas relacionadas con la contaminación pueden alterar la función de las células madre y progenitoras, favoreciendo las señales microambientales protumorigénicas[13]. Aunque los estudios sobre el nicho hematopoyético son limitados, la contaminación está cada vez más asociada al riesgo de cáncer infantil[22,23], incluidas las neoplasias hematológicas. La exposición prenatal y durante los primeros años de vida constituye un período crítico en el que la reprogramación del desarrollo de los sistemas inmunitario y hematopoyético podría tener efectos duraderos[24].

Determinadas regiones de México, como Puebla, Tlaxcala y Oaxaca, presentan tasas de mortalidad por leucemia infantil especialmente elevadas, de 5.5, 5.2 y 5.4 por estado, respectivamente[25]. El aumento de la contaminación ambiental en estas regiones suscita preocupación por su posible asociación con el riesgo de leucemia. Una de las regiones más contaminadas es la cuenca alta del río Atoyac, situada en el área metropolitana de Puebla y Tlaxcala, donde se han detectado agentes tóxicos, como metales pesados, incluido el cadmio, en el suelo y el agua[26,27]. El cadmio es un carcinógeno que puede provocar inflamación, producción de EROS, osteoporosis, toxicidad inmunológica y cáncer[13,28,29].

El objetivo de este estudio fue explorar, por primera vez, si el cadmio altera el microambiente de la médula ósea de manera que pueda contribuir al inicio o la

progresión de la leucemia, utilizando como sistema modelo organoides derivados de pacientes (PDS)[30].

Se pudo demostrar que el cadmio induce la activación de las respuestas al estrés y al daño celular en las células de la médula ósea. Además, el cadmio disminuye la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1) y la quimiocina con motivo C-C ligando 2 (CCL2). En conjunto, estos hallazgos – el aumento de la producción de ROS, el daño en el ADN y las alteraciones de las proteínas secretadas inducidos por el cadmio en la médula ósea – podrían desencadenar señales de estrés que afectan a las células hematopoyéticas y a las células estromales mesenquimales (CEM), lo cual podría generar un microambiente tumorigénico.

Materiales y métodos

Características de los pacientes y obtención de muestras

Esta investigación se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación de los comités de ética, investigación y bioseguridad del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (CNIC R-2020-785-177). La participación en este proyecto requirió el consentimiento informado de los padres y el asentimiento firmado de los menores cuando correspondía.

Se obtuvieron aspirados de médula ósea (n = 15) de pacientes pediátricos atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades IMSS, el Hospital Infantil de Tlaxcala, el Hospital de la Niñez Oaxaqueña y el Hospital General de Zona No. 1 IMSS, y se analizaron mediante inmunofenotipificación siguiendo los protocolos EuroFlow™ para establecer un diagnóstico compatible. Entre las muestras se incluyeron, con fines comparativos, muestras sin leucemia (NL), es decir, aquellas en las que no se detectaron blastos tras la inmunofenotipificación. Es importante señalar que seleccionamos estas muestras como grupo de control o comparación. Las muestras de LLA-B se clasificaron en tres subtipos según el inmunofenotipo correspondiente al estadio de diferenciación de los blastos: $CD34^{+}CD10^{+}CD19^{+}$ como pro-B (n = 5), $CD34^{-}CD10^{+}CD19^{+}$ como pre-B (n = 2) y $CD34^{-/+}CD10^{+}CD19^{+}$ como pro-B/pre-B (n = 2). Las características clínicas se resumen en la tabla 1. Todas las muestras de leucemia procedían de pacientes recién diagnosticados que no habían recibido tratamiento previo y se conservaron hasta su utilización.

Tabla 1. Características clínicas de las muestras utilizadas para generar organoides derivados de pacientes

Muestras de médula ósea	n = 15
Edad (años)	
Media ± DE	6.2 ± 5
Mediana (intervalo)	6.0 (0.11-15)
Clasificación clínica	
Pro-B	5
Pre-B	2
Pro-B/pre-B	2
Sin leucemia	6
Sexo	
Mujeres	5
Varones	10

Aislamiento de células mononucleares (CMN) y CEM

Las CMN se aislaron mediante una técnica de separación por gradiente de Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare Bioscience). Posteriormente, se sembraron aproximadamente 2×10^{6} CMN en una placa de 24 pocillos para el posterior aislamiento de las CEM, siguiendo protocolos previamente establecidos[30]. En resumen, debido a sus propiedades de adherencia al plástico, las CEM se cultivaron en placas de Petri con medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco, CA, EE. UU.) con bajo contenido de glucosa, suplementado con suero fetal bovino al 10% (FBS, Gibco, CA, EE. UU.) y 100 U/mL de penicilina/estreptomicina (Gibco, CA, Estados Unidos), hasta alcanzar una confluencia del 100%. Una vez alcanzada la confluencia, las monocapas se trataron con tripsina y se volvieron a sembrar para su expansión. Los experimentos se realizaron con CEM del segundo pase. En cada experimento se realizó la inmunofenotipificación de las CEM derivadas de médula ósea utilizando los marcadores CD73 y CD105.

Esferoides derivados de pacientes (PDS)

Los PDS, cultivos celulares tridimensionales similares a organoides, se generaron según lo descrito anteriormente[30]. En resumen, se sembraron 25.000 CEM en pocillos de una placa de 96 pocillos para

inducir la formación de esferoides. Posteriormente, para generar los sistemas de cocultivo, se añadieron 25.000 células de LLA-B o células NL por cada PDS leucémico (L-PDS) o PDS no leucémico (NL-PDS), respectivamente. Además, se desarrolló un modelo alternativo utilizando CEM no leucémicas para representar un nicho estromal no alterado, cocultivadas con blastos leucémicos derivados de NALM-6 (línea celular de LLA-B) (iL-PDS). Este sistema se diseñó para evaluar la influencia de un nicho estromal no leucémico sobre el mantenimiento y el comportamiento de las células leucémicas expuestas al cadmio.

Estimulación con cadmio para alterar el nicho

Para alterar el nicho, se diluyeron concentraciones bajas de cadmio (2,5 μM, según una curva de viabilidad previa) en medio DMEM suplementado. Tras períodos breves de incubación, 4 h para los análisis de inmunofenotipificación y 24 h para las demás condiciones experimentales, se evaluó el efecto de la exposición al cadmio sobre el microambiente de la médula ósea. Todos los experimentos se realizaron por triplicado para garantizar la reproducibilidad y la fiabilidad estadística.

Ensayos de viabilidad celular

Los cocultivos de PDS se incubaron durante 10 min con tripsina para el tratamiento enzimático (TrypLE Express, Gibco, CA, Estados Unidos) y la disgregación mecánica. Posteriormente, las células se incubaron con el colorante de viabilidad 7-AAD (BioLegend, CA, Estados Unidos) para su tinción y adquisición mediante citometría de flujo en un equipo BD FACSCanto II, utilizando el canal PerCP.

Análisis del inmunofenotipo

Todas las mediciones descritas a continuación se realizaron después de cocultivar ambos tipos celulares y mantenerlos en las condiciones correspondientes. La adquisición de las muestras se efectuó mediante un citómetro BD FACSCanto II. Los datos de citometría de flujo se analizaron con el programa FlowJo 10.10.0.

Se identificaron las poblaciones celulares de interés: los blastos como CD45 bajo $CD19^+$ y las CEM como $CD73^+CD105^+$. Además, se evaluaron la expresión de proteínas específicas (tabla suplementaria 1) y la intensidad media de fluorescencia (IMF).

Medición de la producción de EROS

Se utilizó dihidroetidio (DHE) (Invitrogen, Massachusetts, Estados Unidos) para medir la producción total de EROS mediante citometría de flujo. La producción mitocondrial de EROS se midió utilizando el reactivo MitoSOX (Invitrogen, Massachusetts, Estados Unidos). Se emplearon H_2O_2 a 200 μM o antimicina A a 10 μM (Sigma-Aldrich, Massachusetts, Estados Unidos) como controles positivos para inducir la producción total o mitocondrial de EROS, respectivamente. Las concentraciones de cada reactivo y los procedimientos se ajustaron a las instrucciones del fabricante. La producción de ROS se evaluó en la población de células positivas para DHE y, posteriormente, se identificaron dos poblaciones según su IMF: EROS altas y EROS bajas (figura suplementaria 1).

Ensayo cometa

Para determinar si el cadmio induce daño en el ADN, se realizaron ensayos cometa según lo descrito anteriormente por Lu et al.[31], y las imágenes se obtuvieron mediante el sistema de adquisición de imágenes celulares EVOS. Se utilizó H_2O_2 como control positivo de daño en el ADN. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

Determinación de citocinas y quimiocinas

Se recogieron los sobrenadantes de los cultivos celulares y se cuantificaron las citocinas correspondientes siguiendo las instrucciones del fabricante, mediante microesferas de captura LegendPLEX (BioLegend, CA, Estados Unidos) para el análisis multiparamétrico por citometría de flujo de factores proinflamatorios y antiinflamatorios (interleucina [IL]-4, quimiocina con motivo C-X-C ligando [CXCL] 10, TNF-α, CCL2, IL-6, IL-10, IL-8 y TGF-β1).

Análisis estadístico

Tanto los análisis estadísticos com las representaciones gráficas se realizaron con GraphPad Prism, versión 10.1.0 para Mac OS (La Jolla, California, Estados Unidos.). Los gráficos de barras muestran los

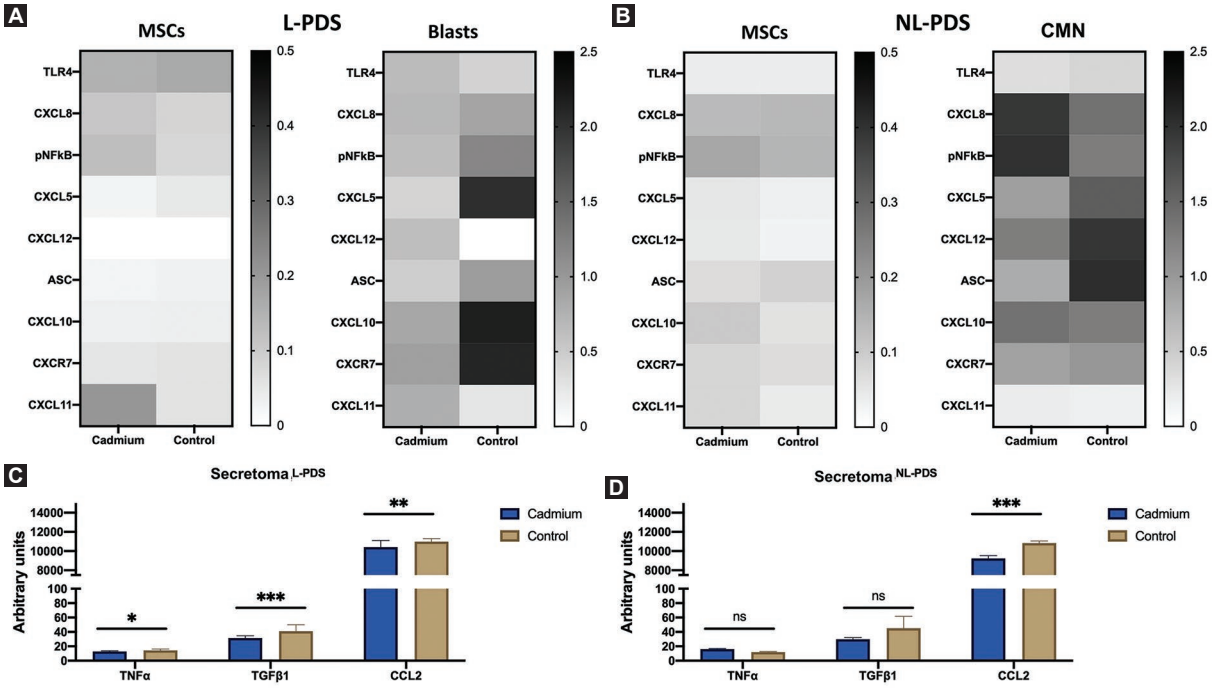


Figura 1. *El cadmio induce cambios en la señalización inflamatoria y en la expresión de proteínas estromales y leucémicas en el nicho medular.* **A** y **B:** *mapas de calor de la expresión proteica normalizada (escalado mínimo-máximo) en muestras de L-PDS (n = 6) y NL-PDS (n = 3) de células hematopoyéticas (células mononucleares [CMN] o blastos) y células estromales mesenquimales (CEM). Se midió y normalizó la intensidad media de fluorescencia de cada proteína analizada, y se representaron las medias correspondientes a las células $CD45^{neg/low}CD19^{+}$ (blastos leucémicos), $CD45^{+}CD19^{+}$ (CMN) y $CD73^{+}CD105^{+}$ (CEM), en condiciones de exposición al cadmio o al vehículo de control. Cada fila representa una proteína y cada columna, una condición experimental. El color negro indica niveles de expresión más elevados. El análisis estadístico se realizó mediante un análisis de la varianza de dos factores; no se detectaron diferencias significativas. Para el análisis de la secreción de proteínas, se recogieron los sobrenadantes y, posteriormente, se analizó el secretoma de los PDS mediante microesferas de captura específicas.* **C** y **D:** *se presentan las proteínas con cambios significativos en los NL-PDS y los L-PDS. Las barras azules representan la exposición al cadmio y las barras marrones, el vehículo de control. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student, y la significación se indica en los gráficos como ns: no significativo. *p < 0.01; **p < 0.01; ***p < 0.01.*

valores de la media y la desviación estándar. Se elaboró una matriz de correlaciones utilizando el valor de P de Spearman (expresión proteica y producción de EROS). Las diferencias entre dos grupos se calcularon mediante la prueba t de Student para determinar su significación estadística.

Resultados

El cadmio altera el secretoma esencial para el mantenimiento del nicho hematopoyético. Para determinar la modulación ejercida por el cadmio sobre el microambiente de la médula ósea, se evaluaron sus efectos sobre la expresión de moléculas clave implicadas en la señalización inflamatoria del microambiente (factor nuclear kappa B fosforilado [pNF-κB], proteína similar a una mota asociada a la apoptosis que contiene un dominio CARD [ASC] y receptor tipo Toll 4 [TLR^4]), así como sobre los ejes de migración y comunicación celular entre las células hematopoyéticas/leucémicas y el compartimento estromal: CXCL12, CXCL10, CXCL11, CXCL8, CXCL5 y receptor de quimiocinas con motivo C-X-C 7 (CXCR7).

Se evaluaron PDS leucémicos y no leucémicos (L-PDS y NL-PDS, respectivamente) expuestos al cadmio durante 4 h. Se calculó y normalizó la IMF de cada proteína de interés en las CMN/blastos y las CEM; también se analizaron las citocinas secretadas (Fig. 1).

En los L-PDS, el cadmio aumentó la expresión de CXCL11 en ambos tipos celulares, mientras que solo en la población de blastos disminuyó la expresión de CXCL5, CXCL10 y CXCR7 (Fig. 1A). En los NL-PDS, el cadmio aumentó la expresión de CXCL8 y pNF-κB, pero disminuyó la de CXCL5, CXCL12 y ASC (Fig. 1B).

El análisis del secretoma mostró una disminución de TNF-α, TGF-β1 y CCL2 (Figs. 1 C y D).

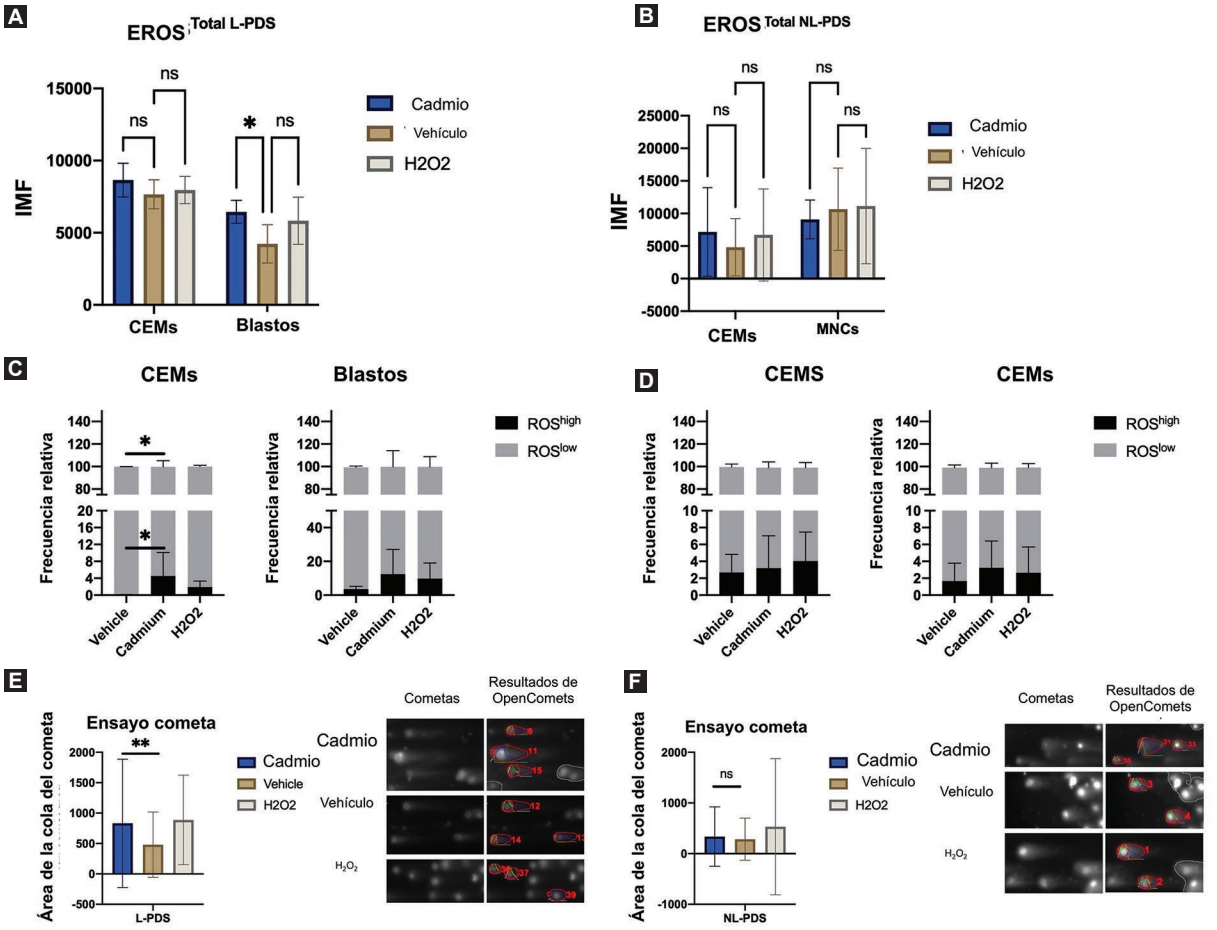


Figura 2. *El cadmio induce un aumento de las especies reactivas de oxígeno acompañado de afectación del ADN. Los cultivos de esferoides derivados de pacientes (PDS) se mantuvieron en presencia de $CdCl_2$ a 2,5 µM durante 24 h y, posteriormente, se añadió dihidroetidio para medir la producción total de especies reactivas de oxígeno. Se analizó la intensidad media de fluorescencia del dihidroetidio en las células estromales mesenquimales y en los blastos o células mononucleares, y se muestran los gráficos correspondientes.* **A** y **B:** *L-PDLS y NL-PDLS. Las barras azules representan la exposición al cadmio; las barras marrones, el vehículo de control; y las barras grises, el control positivo con H_2O_2. Además, detrás de los gráficos de barras se muestra la frecuencia de células con niveles altos (negro) o bajos (gris) de especies reactivas de oxígeno.* **C** y **D:** *L-PDS y NL-PDS. Las diferencias significativas se indican mediante $p < 0.5$. La afectación del ADN se evaluó mediante ensayos cometa. Se muestran los gráficos de barras correspondientes al área de la cola del cometa y las imágenes representativas obtenidas mediante el análisis con el programa ImageJ en* **E** y **F:** *L-PDS y NL-PDS, que posteriormente se analizaron con ImageJ. Todos los cultivos se mantuvieron en las mismas condiciones descritas anteriormente. Se realizó un análisis de la varianza de un factor y las diferencias estadísticas se indican como ns: no significativo; $^{**}p < 0.005$.*

El cadmio ambiental altera la homeostasis redox y compromete la integridad del ADN

Dado que la exposición de las células humanas a metales pesados suele provocar un aumento de la producción tanto total como mitocondrial de EROS[32], se evaluaron los efectos del cadmio en nuestro modelo experimental (Fig. 2). La producción de EROS aumentó en los L-PDS tras la adición de cadmio (Fig. 2A). En los iL-PDS (CEM no leucémicas y leucémicas con células NALM-6), el nicho pre-B estimuló una mayor producción de EROS en las células NALM-6 que los demás subtipos de LLA-B (figura suplementaria 2). Sorprendentemente, las concentraciones de EROS fueron elevadas tanto en los blastos leucémicos como en las células NALM-6, lo cual sugiere que estas moléculas son importantes mensajeros en ambas líneas celulares del cocultivo de LLA pre-B. Al clasificar las poblaciones celulares según sus concentraciones de EROS, altas o bajas, pudimos observar que todos los PDS, especialmente los L-PDS, presentaban un aumento significativo de la población con concentraciones altas de EROS tras la estimulación con cadmio. Este efecto fue especialmente pronunciado en las CEM derivadas de

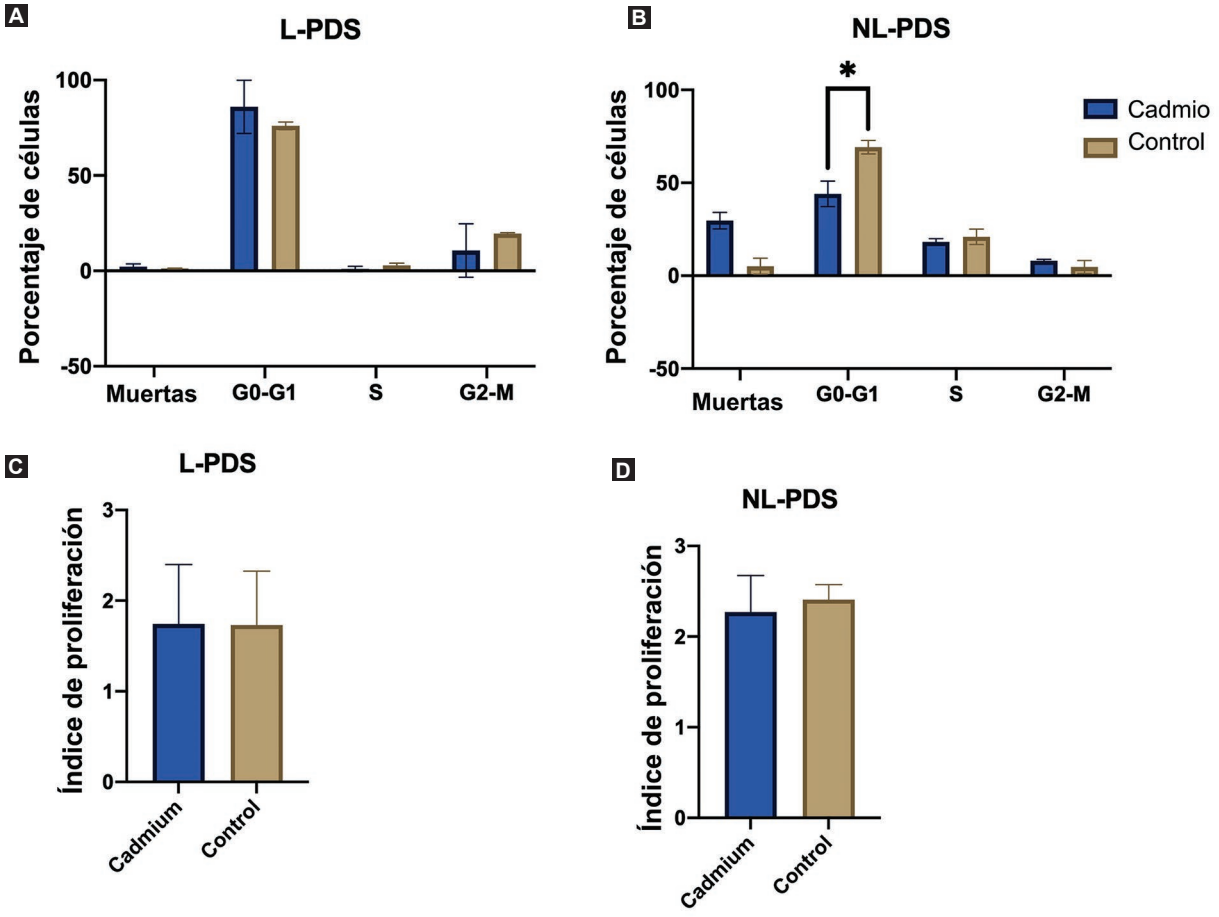


Figura 3. *La exposición aguda al cadmio durante 24 h no afecta significativamente a la proliferación celular. El contenido de ADN en los esferoides derivados de pacientes (PDS) se midió mediante la sonda DRAQ5. La intensidad de fluorescencia se utilizó para determinar la fase del ciclo celular y se muestran los resultados.* **A** y **B:** *L-PDS y NL-PDS. La proliferación celular se evaluó mediante la sonda CFDA-CFSE y se muestra el índice de proliferación.* **C** y **D:** *L-PDS y NL-PDS. Diferencias significativas: *p < 0.05.*

pacientes con leucemia, en las que el aumento alcanzó significación estadística (Figs. 2 C y D) (figura suplementaria 2).

Para investigar si la producción de EROS durante la estimulación con cadmio procedía principalmente de los blastos o de las CEM, repetimos los ensayos con algunos cambios. Se incluyeron esferoides de CEM leucémicas, monocultivos de células NALM-6 e iL-PDS (figura suplementaria 3). En los monocultivos expuestos al cadmio, los blastos leucémicos mostraron un mayor aumento de EROS que las CEM. Cuando ambas poblaciones coexistían, el desequilibrio redox en las CEM y los blastos era menor que en los monocultivos, como si la interacción proporcionara protección frente al estímulo del cadmio (figura suplementaria 4).

Una consecuencia esperada del aumento de EROS es la afectación del ADN. Para evaluarlo, se realizaron ensayos cometa (Figs. 2 E y F) que mostraron un mayor momento de cola, asociado a la afectación del ADN, en las células leucémicas.

Los microambientes alterados por el cadmio provocan cambios en la dinámica del ciclo cellular Estudios anteriores han demostrado que el cadmio ejerce un efecto sobre la proliferación celular que depende del contexto y puede inducir la detención del ciclo celular[33-35]. Para determinar si hubo cambios en el ciclo celular cuando se alteraba el microambiente, se analizó el contenido de ADN (Fig. 3). Los L-PDS mostraron una mayor proporción de células en la fase G0/G1 tras la adición de cadmio (Fig. 3A), mientras que los NL-PDS presentaron la tendencia contraria (Fig. 3B). La proliferación celular permaneció

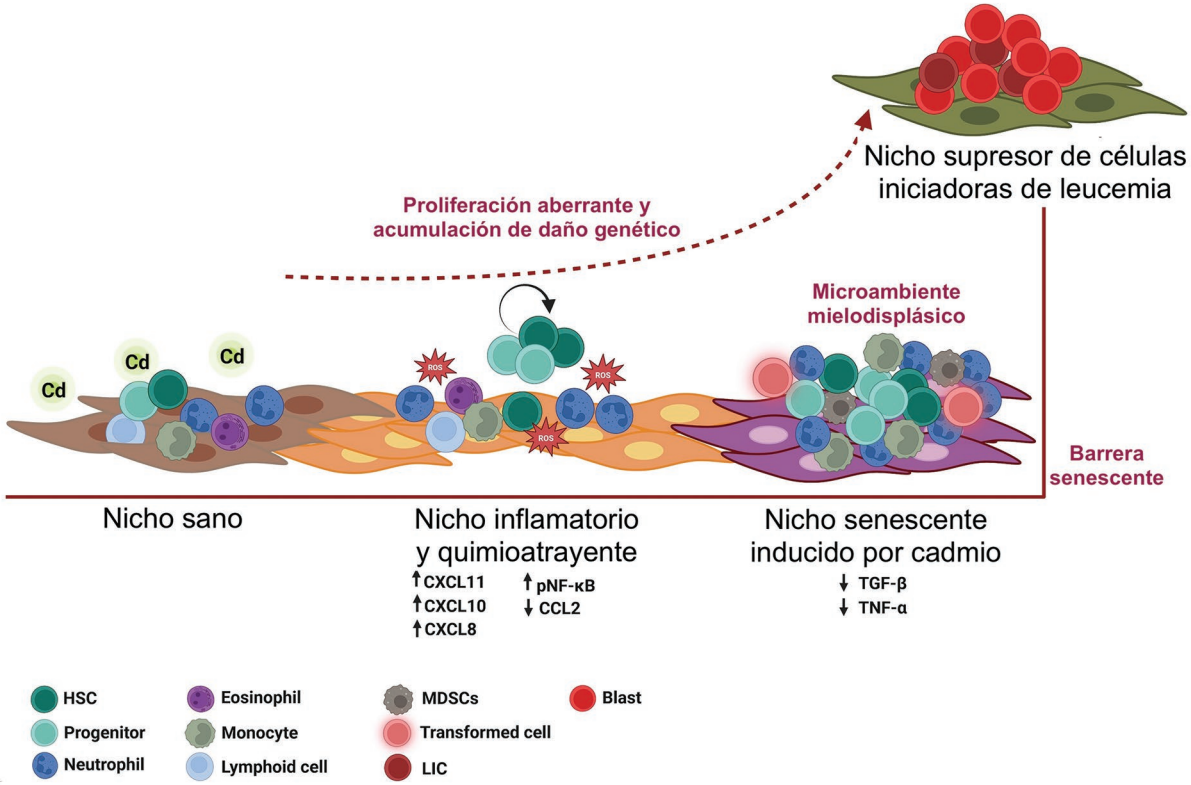


Figura 4. *Modelo propuesto de transición hacia un microambiente medular leucemógeno inducida por el cadmio. La exposición aguda al cadmio favorece la proliferación celular sostenida y un aumento del estrés celular mediante el incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno tanto en las células estromales mesenquimales (CEM) como en los blastos leucémicos. Este estrés oxidativo contribuye al daño nuclear, lo que podría favorecer la heterogeneidad clonal. Simultáneamente, el cadmio induce inflamación localizada mediada por citocinas solubles y la activación del inflamasoma, lo que favorece un microambiente con sesgo mieloide. La alteración del eje entre las células madre hematopoyéticas y las CEM, sumado a los cambios en las vías de señalización, favorece aún más la aparición de nichos de transición. Estos nichos pueden facilitar la leucemogénesis al promover la inmunosenescencia y la acumulación de afetación genética.*

inalterada en los NL-PDS y los L-PDS tras la adición de cadmio (Figs. 3 C y D). Aunque la proporción de células en la segunda división aumentó significativamente en los NL-PDS (datos no mostrados), el índice de proliferación no presentó cambios significativos.

Discusión

Los metales pesados son elementos naturales no biodegradables. Algunos, como el cobalto, el manganeso, el cobre, el hierro, el molibdeno, el zinc y el selenio, actúan como cofactores esenciales de las enzimas; otros, como el cadmio, el plomo, el mercurio, el vanadio, el platino y el tungsteno, no son esenciales y pueden inducir inflamación y daño orgánico[36]. El cadmio se encuentra entre los metales pesados más tóxicos y está reconocido como carcinógeno capaz de inducir alteraciones epigenéticas y cambios en la expresión génica que favorecen la transformación maligna[37]. La desregulación inmunitaria asociada al cadmio comprende alteraciones en la producción de quimiocinas y citocinas[38], desequilibrios en la respuesta inmunitaria Th1/Th2[28] y cambios en la proliferación y la supervivencia celular. El cadmio puede inducir leucemia en modelos murinos[39]; no obstante, antes de este estudio, sus efectos sobre la médula ósea no estaban claros.

En nuestro modelo, se observó un aumento de la producción de EROS (Fig. 2). El aumento de las concentraciones de EROS en las HSC murinas se asocia a una disminución de su supervivencia y función. Este estrés oxidativo puede favorecer la heterogeneidad clonal y la progresión de la enfermedad. Las EROS pueden activar la vía de señalización p38 o inducir el eje p53-p21 mediante roturas de doble cadena del ADN, lo cual favorece la senescencia de las HSC[40]. Se detectó afectación del ADN tras la adición de cadmio (Figs. 2 E y F); no obstante, debido al volumen

insuficiente de las muestras, no analizamos el eje p53-p21.

El cadmio tiene un efecto significativo sobre la biología de las HSC. En ratones C57BL/6 (B6) de tipo silvestre, la exposición crónica al cadmio provoca la expansión de las HSC a largo plazo, los progenitores mieloides comunes y los progenitores de granulocitos y macrófagos, mientras que reduce los progenitores multipotentes y los progenitores linfoides comunes, lo que sugiere un desplazamiento de la diferenciación hacia el linaje mieloide inducido por el cadmio[41].

Este sesgo mieloide podría indicar un estado subyacente de inmunosenescencia, un proceso de envejecimiento biológico caracterizado por una diferenciación mieloide preferente y una disminución de la capacidad regenerativa de la médula ósea[42]. En consonancia con ello, Wang et al.[43] comunicaron que la disfunción inmunitaria asociada a la edad se acompaña de un aumento de la mielopoyesis.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que el cadmio podría imitar o acelerar los procesos de inmunosenescencia, comprometiendo potencialmente la competencia inmunitaria mediante un sesgo sostenido hacia la diferenciación mieloide.

Dadas sus propiedades genotóxicas, el potencial mutagénico del cadmio sigue siendo motivo de gran preocupación. En nuestro análisis, el cadmio disminuyó la población de células en fase G0/G1 de los NL-PDS, pero la aumentó en los L-PDS, lo que sugiere una detención del ciclo celular en las células de LLA-B (Fig. 3). Aunque estos hallazgos requieren una validación adicional mediante ensayos complementarios, la detención del ciclo celular podría reflejar una respuesta similar a la senescencia que favorece la expansión de poblaciones celulares inmaduras y refuerza la relación entre la exposición al cadmio y la inmunosenescencia.

Las concentraciones elevadas de EROS en las células tumorales favorecen la proliferación mediante la activación de las vías MAPK, PI3K/AKT y NF-κB, lo que facilita la evasión de la apoptosis[44]. Las alteraciones en la señalización de AKT y MAPK pueden perturbar la homeostasis del microambiente de la médula ósea[45]. En nuestro estudio, el cadmio aumentó los niveles de NF-κB fosforilado (Fig. 1) y de ROS tanto en las CEM como en los blastos leucémicos (Figs. 2 C y D), con un incremento marcado de la población con concentraciones altas de EROS. Este estrés oxidativo puede agravar la afectación del ADN y favorecer la heterogeneidad clonal y avance de la leucemia.

La estimulación con cadmio redujo la secreción de TNF-α, TGF-β y CCL2 (Fig. 1C y D). El TNF-α y el TGF-β pueden modular el alojamiento de las HSC en la médula ósea[46,47], mientras que CCL2 se asocia a un microambiente proleucémico, aunque también favorece la migración normal de las HSC[48,49]. El cadmio aumentó la expresión de CXCL10 en la membrana de las células de los NL-PDS, pero la disminuyó en los blastos leucémicos (Fig. 1B). CXCL10 regula la quimioatracción de las células inmunitarias[50] y, en la LLA, un nicho con elevada expresión de CXCL10 se relaciona con quimiorresistencia e inmunosupresión[30].

El cadmio altera la autorrenovación de la médula ósea al aumentar la producción de ROS, inducir daño en el ADN y desplazar el microambiente hacia un sesgo mieloide, lo que contribuye conjuntamente a la formación de nichos de transición que pueden favorecer la leucemogénesis (Fig. 4).

Estos hallazgos ponen de relieve la importancia de considerar las influencias del macroambiente, como las exposiciones a sustancias tóxicas, ya que afectan profundamente al microambiente de la médula ósea.

Aunque nuestros experimentos representan una exposición aguda, muchas personas experimentan una exposición durante toda la vida, desde el nacimiento. Dadas estas implicaciones, es esencial ampliar la investigación y reforzar las medidas preventivas de salud para proteger a las comunidades vulnerables de los efectos tóxicos de estos agentes sobre múltiples órganos y sistemas.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Una de ellas es el número de muestras de pacientes utilizadas en cada experimento, que se limitó a 3 o 6. Este pequeño tamaño muestral puede introducir sesgos en la interpretación de los resultados, especialmente dada la heterogeneidad de la enfermedad. Además, el análisis estadístico realizado puede tener una potencia limitada debido al reducido número de réplicas biológicas. En este sentido, los resultados deben interpretarse con cautela. Otra limitación fue la selección del grupo de comparación. Las muestras no leucémicas se obtuvieron de pacientes con sospecha de leucemia; no obstante, tras la inmunofenotipificación, no se detectaron blastos. Aunque estas muestras no representan células sanas de médula ósea, constituían el grupo de comparación disponible más próximo al adecuado en nuestro estudio. No obstante, la inclusión de muestras de donantes sanos proporcionaría un grupo de control más apropiado y debería considerarse en futuros estudios.

Conclusiones

Nuestros hallazgos muestran que el cadmio activa las respuestas al estrés y al daño en las células de la médula ósea, provocando un desequilibrio redox, daño en el ADN y alteraciones del secretoma que perturban las HSC y las CEM, lo que podría favorecer el desarrollo de un microambiente leucémico. Estos resultados ponen de relieve la necesidad de considerar la exposición a contaminantes al estudiar el cáncer, ya que los factores del macroambiente influyen profundamente en el nicho medular. Se necesitan más investigaciones para esclarecer el efecto del cadmio y otros contaminantes sobre la salud hematopoyética. Es urgente aplicar estrategias preventivas y correctivas para reducir la exposición y proteger la integridad de la médula ósea.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los miembros del Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil su colaboración en la realización de este proyecto; al Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR-IMSS), por permitir el desarrollo del proyecto en sus instalaciones; al CONACYT y a Pronaces Salud, especialmente al Pronaii Leucemia 302994, por hacer posible el desarrollo de este proyecto; y a todos los miembros del Pronaii Leucemia, especialmente al personal sanitario de los hospitales del IMSS, HNP, HIT y HNO. Los autores también agradecen las contribuciones de P. Maycotte, A. Vilchis e I. Parra Ortega.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), concretamente mediante el proyecto de Ciencia Básica A1-S-30723 y el PRONAII Leucemia Infantil 302994, concedidos a R.P., así como mediante una beca posdoctoral concedida a D.R.A-A.; por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación, mediante una beca de doctorado concedida a G.R.Z-H.; y por el programa Investigadoras e Investigadores por México de la SECIHTI, mediante ayudas concedidas a D.R.A-A., R.R-R. y D.C-A.

Consideración éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos realizados cumplieron las normas éticas del comité responsable de experimentación en seres humanos y se ajustaron a las directrices de la Asociación Médica Mundial y a la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores siguieron los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y recibieron la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron las directrices 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.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.M26001161. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

1. Enciso J, Mendoza L, Pelayo R. Normal vs. Malignant hematopoiesis: the complexity of acute leukemia through systems biology. Front Genet. 2015;6:290.
2. Global Cancer Observatory. Cancer Today; 2022. Available from: https://gco.iarc.fr/today
3. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico city: descriptive epidemiology. BMC Cancer. 2011;11:355.
4. Flores-Lujano J, Duarte-Rodríguez DA, Jiménez-Hernández E, Martín-Trejo JA, Allende-López A, Peñaloza-González JG, et al. Persistently high incidence rates of childhood acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico city: a population study from the MIGICCL. Front Public Health. 2022;10:918921.
5. Romo-Rodríguez R, Zamora-Herrera G, López-Blanco JA, López-García L, Rosas-Cruz A, Alfaro-Hernández L, et al. Subclassification of B-acute lymphoblastic leukemia according to age, immunophenotype and microenvironment, predicts MRD risk in Mexican children from vulnerable regions. Front Oncol. 2024;13:1304662.
6. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. J Pediatr (Rio J). 2020;96:108-16.
7. Flores-Lujano J, Allende-López A, Duarte-Rodríguez DA, Alarcón-Ruiz E, López-Carrillo L, Shamah-Levy T, et al. Epidemiology of childhood acute leukemias in marginalized populations of the central-south region of Mexico: results from a population-based registry. Front Oncol. 2024;14:1304263.
8. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. Curr Opin Pediatr. 2013;25:3-15.
9. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. Annu Rev Cell Dev Biol. 2001;17:387-403.

10. AQ5 Urs AP, Goda C, Kulkarni R. Remodeling of the bone marrow microenvironment during acute myeloid leukemia progression. Ann Transl Med. 2024;12:63.
11. Witkowski MT, Dolgalev I, Evensen NA, Ma C, Chambers T, Roberts KG, et al. Extensive remodeling of the immune microenvironment in B cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cell. 2020;37:867-82.e12.
12. Vilchis-Ordoñez A, Ramírez-Ramírez D, Pelayo R. The triad inflammation-microenvironment-tumor initiating cells in leukemia progression. Curr Opin Physiol. 2021;19:211-8.
13. Das SC, Al-Naemi HA. Cadmium toxicity: oxidative stress, inflammation and tissue injury. Occup Dis Environ Med. 2019;7:144-63.
14. Liu J, Han X, Zhang T, Tian K, Li Z, Luo F. Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy. J Hematol Oncol. 2023;16:116.
15. Eliasson P, Jönsson J. The hematopoietic stem cell niche: low in oxygen but a nice place to be. J Cell Physiol. 2010;222:17-22.
16. Trentin L, Queudeville M, Eckhoff SM, Hasan N, Münch V, Boldrin E, et al. Leukemia reconstitution *in vivo* is driven by cells in early cell cycle and low metabolic state. Haematologica. 2018;103:1008-17.
17. Prieto-Bermejo R, Romo-González M, Pérez-Fernández A, Ijurko C, Hernández-Hernández Á. Reactive oxygen species in haematopoiesis: leukaemic cells take a walk on the wild side. J Exp Clin Cancer Res. 2018;37:125.
18. Testa U, Labbaye C, Castelli G, Pelosi E. Oxidative stress and hypoxia in normal and leukemic stem cells. Exp Hematol. 2016;44:540-60.
19. Yahata T, Takanashi T, Muguruma Y, Ibrahim AA, Matsuzawa H, Uno T, et al. Accumulation of oxidative DNA damage restricts the self-renewal capacity of human hematopoietic stem cells. Blood. 2011;118:2941-50.
20. Balandrán JC, Purizaca J, Enciso J, Dozal D, Sandoval A, Jiménez-Hernández E, et al. Pro-inflammatory-related loss of CXCL12 niche promotes acute lymphoblastic leukemic progression at the expense of normal lymphopoiesis. Front Immunol. 2017;7:666.
21. Vilchis-Ordoñez A, Contreras-Quiroz A, Vadillo E, Dorantes-Acosta E, Reyes-López A, Quintela-Nuñez Del Prado HM, et al. Bone marrow cells in acute lymphoblastic leukemia create a proinflammatory microenvironment influencing normal hematopoietic differentiation fates. Biomed Res Int. 2015;2015:386165.
22. Jomova K, Alomar SY, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Heavy metals: toxicity and human health effects. Arch Toxicol. 2025;99:153-209.
23. Navarrete-Meneses MD, Pérez-Vera P. Pyrethroid pesticide exposure and hematological cancer: epidemiological, biological and molecular evidence. Rev Environ Health. 2019;34:197-210.
24. Tingskov Pedersen CE, Eliasen AU, Ketzel M, Brandt J, Loft S, Frohn LM, et al. Prenatal exposure to ambient air pollution is associated with early life immune perturbations. J Allergy Clin Immunol. 2023;151:212-21.
25. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A, et al. Descriptive epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. BMC Cancer. 2014;14:790.
26. Castro-González NP, Calderón-Sánchez F, Moreno-Rojas R, Moreno-Ortega A, Tamariz-Flores JV. Health risks in rural populations due to heavy metals found in agricultural soils irrigated with wastewater in the alto balsas sub-basin in Tlaxcala and Puebla, Mexico. Int J Environ Health Res. 2017;27:476-86.
27. Morales-García SS, Rodríguez-Espinosa PF, Shruti VC, Jonathan MP, Martínez-Tavera E. Metal concentrations in aquatic environments of Puebla River basin, Mexico: natural and industrial influences. Environ Sci Pollut Res Int. 2017;24:2589-604.
28. Mirkov I, Popov Aleksandrov A, Ninkov M, Tucovic D, Kulas J, Zeljkovic M, et al. Immunotoxicology of cadmium: cells of the immune system as targets and effectors of cadmium toxicity. Food Chem Toxicol. 2021;149:112026.
29. Peana M, Pelucelli A, Chasapis CT, Perlepes SP, Bekiari V, Medici S, et al. Biological effects of human exposure to environmental cadmium. Biomolecules. 2022;13:36.
30. Balandrán JC, Dávila-Velderrain J, Sandoval-Cabrera A, Zamora-Herrera G, Terán-Cerqueda V, García-Stivalet LA, et al. Patient-derived bone marrow spheroids reveal leukemia-initiating cells supported by mesenchymal hypoxic niches in pediatric B-all. Front Immunol. 2021;12:746492.
31. Lu Y, Liu Y, Yang C. Evaluating *in vitro* DNA damage using comet assay. J Vis Exp. 2017;128:56450.
32. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. Front Pharmacol. 2021;12:643972.
33. Liang Y, Pi H, Liao L, Tan M, Deng P, Yue Y, et al. Cadmium promotes breast cancer cell proliferation, migration and invasion by inhibiting ACSS2/ATG5-mediated autophagy. Environ Pollut. 2021;273:116504.
34. Wang H, Engstrom AK, Xia Z. Cadmium impairs the survival and proliferation of cultured adult subventricular neural stem cells through activation of the JNK and p38 MAP kinases. Toxicology. 2017;380:30-7.
35. Banfalvi G, Gacsi M, Nagy G, Kiss ZB, Basnakian AG. Cadmium induced apoptotic changes in chromatin structure and subphases of nuclear growth during the cell cycle in CHO cells. Apoptosis. 2005;10: 631-42.
36. Theron A, Tintinger GR, Anderson R. Harmful interactions of non-essential heavy metals with cells of the innate immune system. J Clin Toxicol. 2012;S3:005.
37. Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. Int J Environ Health Res. 2014;24:378-99.
38. Magalhães-Gama F, Kerr MW, De Araújo ND, Ibiapina HN, Neves JC, Hanna FS, et al. Imbalance of chemokines and cytokines in the bone marrow microenvironment of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia. J Oncol. 2021;2021:5530650.
39. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. Int J Occup Environ Health. 2007;13:202-12.
40. Shao L, Wang Y, Chang J, Luo Y, Meng A, Zhou D. Hematopoietic stem cell senescence and cancer therapy-induced long-term bone marrow injury. Transl Cancer Res. 2013;2:397-411.
41. Zhang Y, Yu X, Sun S, Li Q, Xie Y, Li Q, et al. Cadmium modulates hematopoietic stem and progenitor cells and skews toward myelopoiesis in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2016;313:24-34.
42. Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, Sempowski GD. Changes in primary lymphoid organs with aging. Semin Immunol. 2012;24:309-20.
43. Wang J, Geiger H, Rudolph KL. Immunoaging induced by hematopoietic stem cell aging. Curr Opin Immunol. 2011;23:532-6.
44. Sarkar S, Basu M, Ghosh MK. ROS-induced cancers. In: Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Therapeutic Aspects. Singapore: Springer; 2022. p. 1-19.
45. Samimi A, Kalantari H, Lorestani MZ, Shirzad R, Saki N. Oxidative stress in normal hematopoietic stem cells and leukemia. APMIS. 2018;126: 284-94.
46. Dai HS, Gao JT, Zhang TW, Yang Z, Che YZ, Zheng YZ. Study on the mechanism of enhancing homing efficiency of human hematopoietic stem/progenitor cells into bone marrow after manipulation with tumor necrosis factor alpha in xenotransplanted BALB/c mouse model. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2009;30:97-102.
47. Shinojima N, Hossain A, Takezaki T, Fueyo J, Gumin J, Gao F, et al. TGF-β _mediates homing of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells to glioma stem cells. Cancer Res. 2013;73:2333-44.
48. De Vasconcellos JF, Laranjeira AB, Zanchin NI, Otubo R, Vaz TH, Cardoso AA, et al. Increased CCL2 and IL-8 in the bone marrow microenvironment in acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2011;56:568-77.
49. Hurwitz SN, Kobulsky DR, Jung SK, Chia JJ, Butler JM, Kurre P. CCR2 cooperativity promotes hematopoietic stem cell homing to the bone marrow. Sci Adv. 2024;10:eadq1476.
50. Tokunaga R, Zhang W, Naseem M, Puccini A, Berger MD, Soni S, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - a target for novel cancer therapy. Cancer Treat Rev. 2018;63:40-7.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL - MEDICINA CLÍNICA Y QUIRÚRGICA

Puntos de corte para la fuerza de prensión para la identificación de sarcopenia en una población geriátrica

*Ricardo Salinas-Martínez[1], Atenas del C. Meléndez-Aguirre[1], Roxana D. Limón-Castillo[1], Luis R. Castillo- Herrera[2], José L. Del Castillo-Aquino[2], Marisela M. López-Hernández[2], y Rocio Morales-Delgado[1]**

[1]Servicio de Geriatría, Hospital Universitario «Dr. José E. González»; [2]Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Antecedentes: *La sarcopenia, caracterizada por la pérdida progresiva de masa y fuerza muscular, incrementa el riesgo de discapacidad y efectos adversos en adultos mayores.* **Objetivo:** *Determinar puntos de corte de fuerza de prensión manual (FPM) para la evaluación de sarcopenia en una población ambulatoria.* **Materiales y métodos:** *Estudio transversal y retrospectivo con 219 adultos mayores que asistieron a una clínica geriátrica entre 2017-2019. La FPM se evaluó con un dinamómetro Takei TKK 5401. Se utilizó la definición de sarcopenia del Grupo Europeo de Trabajo sobre Sarcopenia en Personas Mayores. Se aplicaron curvas ROC y pruebas de hipótesis con Chi-Cuadrada, U de Mann-Whitney y regresión logística para evaluar asociaciones con sarcopenia.* **Resultados:** *De 218 participantes, el 15.1% presentó sarcopenia. Los puntos de corte óptimos de FPM fueron 15.05 kgf para mujeres (AUC = 0.772) y 21.1 kgf para hombres (AUC = 0.859). En el análisis multivariado, edad, IMC y cognición se asociaron con sarcopenia, pero la FPM perdió significancia estadística.* **Conclusiones:** *Se proponen valores de FPM como herramienta para apoyar la identificación de sarcopenia en adultos mayores mexicanos, dentro de un contexto de tamizaje clínico. Estos umbrales son consistentes con los reportados en otras poblaciones y deberán validarse en estudios prospectivos con muestras más amplias.*

PALABRAS CLAVE: *Fuerza de prensión manual. Adultos mayores. Sarcopenia. Puntos de corte.*

Cut-off points for handgrip strength and sarcopenia identification in an ambulatory geriatric population

Abstract

Background: *Sarcopenia, characterized by the progressive decline in muscle strength and mass, increases the risk of disability and poor health outcomes in older adults.* **Objectives:** *The aim of this study was to determine hand-grip strength (HGS) cut-off points as a tool for sarcopenia assessment in an ambulatory older population.* **Materials and methods:** *A retrospective cross-sectional study included 219 community-dwelling older adults who attended a geriatric clinic between 2017 and 2019. HGS was assessed using a Takei TKK 5401 dynamometer. Sarcopenia was diagnosed according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People criteria. Receiver operating characteristic curves were used to identify optimal HGS cut-offs. Additional analyses included X2, Mann–Whitney U-tests, and logistic regression.* **Results:** *Of 218 individuals analyzed, 15.1% were diagnosed with sarcopenia. Optimal HGS cut-offs were 15.05 kgf for females (area under the curve [AUC] = 0.772; sensitivity [S] 70.9%, specificity [Sp] 78.6%) and 21.1 kgf for males (AUC = 0.859; S 76.5%, Sp 80%). In multivariate analysis, age, body mass index, and cognitive function remained significantly associated with sarcopenia, while HGS lost*

***Correspondencia:**
Rocio Morales-Delgado
E-mail: drarociomoralesdelgado@gmail.com

Fecha de recepción: 22-07-2025
Fecha de aceptación: 19-05-2026
DOI: 10.24875/GMM.M26001160

Gac Med Mex. 2026;162:505-513
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

statistical significance. **Conclusion:** *This study proposes HGS cut-off points to support the identification of sarcopenia within a clinical screening context in older Mexican adults. These values align with those reported in other populations and require validation in larger cohorts.*

KEYWORDS: *Hand-grip strength. Older adults. Sarcopenia. Cut-off.*

Introducción

El envejecimiento afecta al estado de salud de las personas. Uno de los cambios más importantes es la disminución de la masa magra corporal total, que repercute en la capacidad funcional. Esta alteración patológica, denominada sarcopenia, se asocia con un aumento de los acontecimientos adversos, como caídas, fracturas, discapacidad física y mortalidad[1-3]. Esta enfermedad no es exclusiva de los adultos mayores, y su prevalencia varía entre poblaciones según la nacionalidad y el grupo de edad. No obstante, en términos generales, se estima una prevalencia del 5-13% entre los 60 y los 70 años, que puede alcanzar el 50% en las personas mayores de 80 años. Estas cifras varían en función de la metodología empleada en los distintos estudios[4]. El *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) estableció una definición clínica consensuada y práctica, así como criterios diagnósticos para la sarcopenia asociada al envejecimiento, y propuso un algoritmo para identificarla en adultos mayores basado en la medición de la velocidad de la marcha (VM), la masa muscular y la fuerza de prensión manual (FPM)[5]. Según el EWGSOP, la sarcopenia se considera probable cuando se detecta una disminución de la fuerza muscular. El diagnóstico se confirma cuando existe una reducción de la cantidad o la calidad muscular. Cuando concurren una disminución de la fuerza muscular, una reducción de la cantidad o calidad muscular y un bajo rendimiento físico, la sarcopenia se clasifica como grave. Cuando no se dispone de los instrumentos necesarios para medir la masa muscular, la dinamometría se ha utilizado ampliamente para evaluar la FPM y el rendimiento físico en adultos mayores[6].

La FPM ha demostrado sistemáticamente su utilidad como marcador de relevancia clínica y su capacidad para predecir la ocurrencia de episodios adversos en adultos mayores[7,8]. En 2018, el grupo de trabajo volvió a reunirse (EWGSOP2) para actualizar la definición original, centrándose en la disminución de la fuerza muscular como característica fundamental de la sarcopenia y estableciendo puntos de corte estandarizados para medir las variables que permiten identificarla y caracterizarla. Aunque el EWGSOP2 formuló recomendaciones sobre los puntos de corte de diversos parámetros para favorecer la armonización de los estudios sobre sarcopenia, incluida la fuerza muscular evaluada mediante FPM (inferior a 27 kg en hombres e inferior a 16 kg en mujeres), estas recomendaciones se centran principalmente en poblaciones europeas[9].

Aunque existen estudios que han comunicado los valores medios de FPM y sus desviaciones estándar en la población mexicana, no se han establecido puntos de corte específicos para la evaluación de la sarcopenia[10,11].

Los resultados obtenidos en poblaciones europeas no pueden extrapolarse directamente a la población mexicana. Tampoco es posible considerar homogéneas las poblaciones del norte, centro y sur de México, dadas las diferencias en sus características sociodemográficas[12]. En este sentido, nuestro objetivo fue determinar valores de FPM medidos mediante dinamometría específicos de esta población, que permitan identificar la disminución de la fuerza muscular como componente fundamental de la evaluación de la sarcopenia y complementen, sin sustituirla, la valoración diagnóstica integral.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal retrospectivo a partir de los datos obtenidos en nuestro servicio de geriatría. El protocolo del estudio se desarrolló de conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. El comité de ética de nuestra institución aprobó el estudio, registrado con el código GE22-00008. Dado que la información se obtuvo retrospectivamente de la base de datos del servicio de geriatría, no fue necesario obtener el consentimiento informado. El estudio se ajustó a las directrices *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Participantes

Inicialmente, se identificaron en la base de datos 219 adultos mayores evaluados entre 2017 y 2019. Los criterios de inclusión fueron: personas de 60 años o más, residentes en la comunidad, atendidas en un centro de atención geriátrica ambulatoria, que presentaran alguna enfermedad y cuyos registros incluyeran información completa sobre edad, sexo, estado civil, evaluación de la memoria, descripción de la capacidad funcional, peso, talla, perímetro de la pantorrilla (PP), VM, FPM y comorbilidades. Se excluyó a los menores de 60 años y a quienes no podían comprender las instrucciones para utilizar el dinamómetro. Tras revisar los registros, se excluyó a un participante por disponer de información incompleta, por lo que finalmente se analizaron 218 pacientes.

Recogida de datos

Los datos se recopilaron siguiendo el algoritmo del EWGSOP2 para el diagnóstico de la sarcopenia, que incluye la evaluación de la fuerza muscular, la cantidad de masa muscular y el rendimiento físico.

La fuerza muscular se midió mediante la FPM utilizando un dinamómetro Takei TKK 5401. Para efectuar la medición, se colocó al paciente en posición sentada y se ajustó el dinamómetro al tamaño de su mano. Se le indicó que sujetara el dispositivo en posición recta, manteniendo el codo flexionado a 90° y el brazo en contacto permanente con el tórax, y que ejerciera la máxima fuerza posible al recibir la indicación. Se realizaron 3 mediciones consecutivas, con intervalos de 30 segundos entre cada medición de los brazos izquierdo y derecho, y se tomó como valor definitivo la FPM más elevada, según las recomendaciones de la literatura[13]. La cantidad de masa muscular se evaluó mediante la medición del PP, expresado en centímetros con un decimal. Se consideró que un PP < 31 cm indicaba una menor masa muscular. El rendimiento físico se evaluó mediante la VM, calculada a partir de la prueba de marcha de 4 metros, considerando que una velocidad < 0.8 m/s indicaba un bajo rendimiento físico.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como mediante frecuencias y porcentajes y las cuantitativas como medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos (RIC), según su distribución, evaluada mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Todos los resultados se describieron para el conjunto de la población y se estratificaron por sexo.

Para evaluar las asociaciones entre las características de la población o los síndromes geriátricos, se utilizaron pruebas de la X^2 para las variables cualitativas y la prueba de la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas no paramétricas de muestras independientes.

Los puntos de corte óptimos de la FPM medida mediante dinamometría se establecieron tomando como referencia los criterios del EWGSOP para el diagnóstico de sarcopenia y utilizando curvas de características operativas del receptor (ROC). Los puntos de corte con mayor precisión diagnóstica se seleccionaron mediante el índice de Youden.

Se utilizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar la relación entre la FPM y la sarcopenia. Se realizó un análisis univariado para identificar posibles factores de riesgo. Posteriormente, las características estadísticamente significativas se incorporaron a un análisis multivariado para ajustar por posibles factores de confusión. La bondad de ajuste de los modelos se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se utilizó el R^2 de Nagelkerke para expresar la proporción de variabilidad de la sarcopenia explicada por las variables predictoras.

Los datos se registraron en Microsoft Excel y posteriormente se transfirieron al programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versión 24.0 (Armonk, Nueva York: IBM Corp.), para su análisis. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$ y se utilizaron intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Las características sociodemográficas y las comparaciones entre grupos se presentan en las tablas 1 y 2. Se analizó a un total de 218 adultos mayores, el 82.11% de los cuales eran mujeres. Entre las variables continuas, únicamente el peso presentó una distribución normal. La mediana de edad fue de 73.5 años, la mediana de talla de 1.53 m y el peso medio de 67.37 kg. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 27 kg/m², lo que situaba a la mayoría de los participantes en las categorías de sobrepeso u obesidad. Más de la mitad de la población presentaba un estado nutricional normal (57.8%), el 37.2% estaba en riesgo de

Tabla 1. Características sociodemográficas

Características	Total (n = 218)	Mujeres (n = 179)	Hombres (n = 39)
Edad, mediana (RIC)	73.5 (67-79)	72 (66-79)	75 (71-79)
Estado civil, n (%)			
Casado/a	113 (51.8)	84 (46.9)	29 (74.4)
Soltero/a	11 (5)	10 (2.6)	1 (2.6)
Viudo/a	85 (39)	76 (42.5)	9 (23.1)
Divorciado/a	8 (3.7)	8 (4.5)	0
Convivencia en pareja	1 (0.5)	1 (0.6)	0
Antropometría			
Peso, media ± DE	67.37 ± 14.86	65.99 ± 14.94	73.7 ± 12.81
Talla, mediana (RIC)	1.53 (1.49-1.58)	1.52 (1.48-1.56)	1.62 (1.58-1.71)
IMC, mediana (RIC)	27 (24.57-31.72)	27.6 (24.5-32.6)	26.7 (24.7-30.1)
Escalas, mediana (RIC)			
MMSE	26 (20-28)	25 (20-29)	26 (20-28)
Índice de Katz	6 (5.5-6)	6 (5.5-6)	6 (6-6)
Escala de Lawton y Brody	7 (6-7)	7 (6-7)	7 (6-7)
MNA, n (%)			
Desnutrición	11 (5)	9 (5)	2 (5.1)
Riesgo de desnutrición	81 (37.2)	68 (38)	13 (33.3)
Estado nutricional normal	125 (57.3)	102 (57)	24 (61.5)
Comorbilidades, n (%)			
Diabetes	83 (38.1)	72 (40.2)	11 (28.2)
Hipertensión	120 (55)	100 (55.9)	20 (51.3)
TNM	26 (11.9)	23 (12.8)	3 (7.7)
TDM	69 (31.7)	57 (31.8)	12 (30.8)
Osteoartitis	35 (16.1)	26 (14.5)	9 (23.1)
Caídas	65 (29.8)	52 (29.1)	13 (33.3)
Polifarmacia	109 (50)	90 (50.3)	19 (48.7)

Los porcentajes pueden no sumar el 100% debido al redondeo.
DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; MMSE: Mini-Examen del Estado Mental; MNA: Mini-Evaluación Nutricional; RIC: rango intercuartílico; TNM: trastorno neurocognitivo mayor; TDM: trastorno depresivo mayor.

Tabla 2. Resultados principales y secundarios

Variable	Total (n = 218)	Mujeres (n = 179)	Hombres (n = 39)	p
FPM, mediana (RIC)	17.7 (14.3-22.52)	16.5 (13.1-20.4)	25.1 (19.3-29.3)	< 0.001
Sarcopenia, n (%)	33 (15.1)	28 (15.6)	5 (12.8)	0.65
PP, mediana (RIC)	33 (31-36)	33 (30-36)	34.5 (31.5-36)	0.08
VM, media ± DE	0.82 ± 0.34	0.82 ± 0.34	0.81 ± (0.3)	0.57

DE: desviación estándar; FPM: fuerza de prensión manual; PP: perímetro de la pantorrilla; RIC: rango intercuartílico; VM: velocidad de la marcha.

desnutrición y solo el 5% presentaba desnutrición. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (55%), seguida de la polifarmacia, presente en la mitad de la población (50%) (Tabla 1).

Utilizando los criterios del EWGSOP como referencia diagnóstica, se identificó sarcopenia en 33 participantes (15.1%). No se observaron diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la presencia de sarcopenia (p = 0.65), el PP (p = 0.08) ni la VM (p = 0.57). No obstante, se encontraron diferencias significativas en la FPM entre ambos sexos (p < 0.001). La mediana de FPM fue de 16.5 kgf en las mujeres (RIC = 8.22 kgf) y de 25.1 kgf en los hombres (RIC = 10 kgf) (Tabla 2).

El análisis de las curvas ROC de la población total (Fig. 1) mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.773 (IC 95%, 0.696-0.85). El índice de Youden máximo fue de 0.48, correspondiente a un punto de corte de 15.05

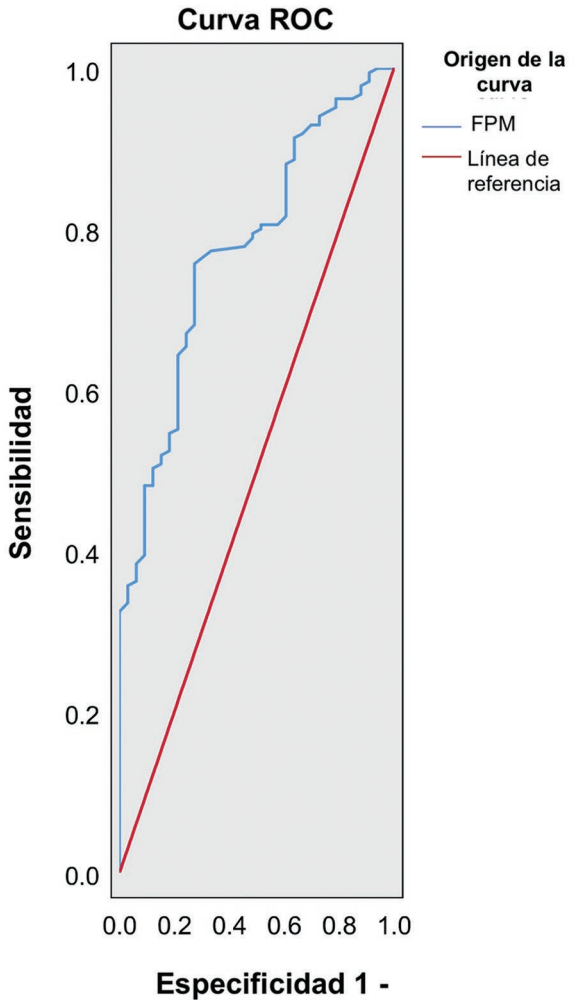


Figura 1. *Curva de características operativas del receptor correspondiente a la población total. FPM: fuerza de prensión manual.*

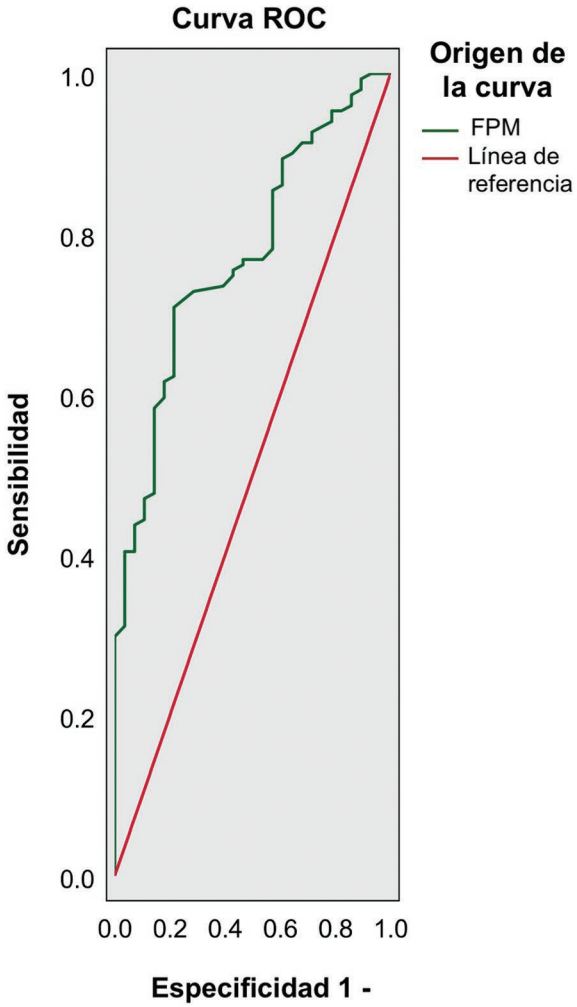


Figura 2. *Curva de características operativas del receptor correspondiente a la población femenina. FPM: fuerza de prensión manual.*

kgf, con una sensibilidad (S) del 75.7% y una especificidad (E) del 72.7%. El punto de corte de 6.3 kgf permitió alcanzar la máxima sensibilidad, pero con una especificidad de tan solo el 6.1%. Por su parte, el punto de corte de 21.95 kgf permitió alcanzar la máxima especificidad, aunque con una sensibilidad de solo el 32.4%.

El análisis de la curva ROC de la población femenina (Fig. 2) mostró un AUC de 0.772 (IC 95%, 0.689-0.85). El índice de Youden máximo fue de 0.49, correspondiente a un punto de corte de 15.05 kgf, con una sensibilidad del 70.9% y una especificidad del 78.6% (Tabla 3). El punto de corte de 6.3 kgf permitió alcanzar la máxima sensibilidad, pero con una especificidad de tan solo el 7.1%. El punto de corte de 20.35 kgf permitió alcanzar la máxima especificidad, aunque con una sensibilidad de solo el 29.8%.

El análisis de la curva ROC de la población masculina (Fig. 3) mostró un AUC de 0.859 (IC 95%, 0.728-0.989). El índice de Youden máximo fue de 0.56, correspondiente a un punto de corte de 21.1 kgf, con una sensibilidad del 76.5% y una especificidad del 80% (Tabla 3). El punto de corte de 10.7 kgf permitió alcanzar la máxima sensibilidad, pero con una especificidad de solo el 20%. El punto de corte de 21.95 kgf permitió alcanzar la máxima especificidad, aunque con una sensibilidad del 73.5%.

En el análisis univariado, la FPM, la edad, el IMC y la puntuación del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) fueron factores independientes asociados con la sarcopenia. En el análisis multivariante, la FPM perdió su significación estadística (OR = 0.94; IC 95%, 0.86-1.03), mientras que la edad, el IMC y el MMSE mantuvieron una asociación significativa (Tabla 4). La evaluación mediante

Tabla 3. Puntos de corte estratificados por sexo

Valor de FPM	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	RV+	RV–
Mujeres				
6.3	100.0	7.1	1.08	-
7.15	99.3	10.7	1.11	0.07
8.1	96.0	14.3	1.12	0.28
9.05	95.4	21.4	1.21	0.21
10.25	92.7	28.6	1.30	0.26
11.15	90.1	35.7	1.40	0.28
12.05	86.1	39.3	1.42	0.35
13	78.8	42.9	1.38	0.49
14.5	75.5	57.1	1.76	0.43
14.75	74.8	57.1	1.74	0.44
14.85	73.5	60.7	1.87	0.44
14.95	72.8	71.4	2.55	0.38
15.05	70.9	78.6	3.31	0.37
15.15	68.9	78.6	3.22	0.40
15.25	68.2	78.6	3.19	0.40
15.35	65.6	78.6	3.07	0.44
15.5	64.9	78.6	3.03	0.45
16.05	61.6	82.1	3.44	0.47
17.05	53.6	85.7	3.75	0.54
18.05	46.4	89.3	4.34	0.60
19.05	40.4	96.4	11.22	0.62
20.05	32.5	96.4	9.03	0.70
20.35	29.8	100.0	-	0.70
Varones				
10.7	100.0	20.0	1.25	-
13.7	97.1	20.0	1.21	0.15
15.15	97.1	40.0	1.62	0.07
15.7	94.1	40.0	1.57	0.15
16.4	91.2	40.0	1.52	0.22
17.6	88.2	40.0	1.47	0.30
18.45	85.3	40.0	1.42	0.37
18.6	82.4	40.0	1.37	0.44
19	82.4	60.0	2.06	0.29
19.7	79.4	60.0	1.99	0.34
20.55	76.5	60.0	1.91	0.39
21.1	76.5	80.0	3.83	0.29
21.55	73.5	80.0	3.68	0.33
21.95	73.5	100.0	-	0.27

FPM: fuerza de prensión manual; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV–: razón de verosimilitud negativa.

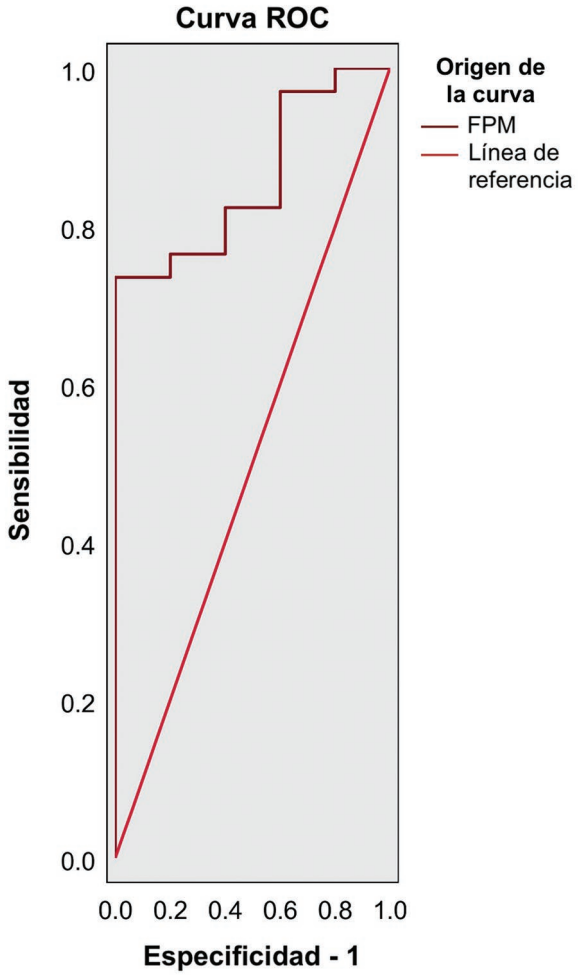


Figura 3. *Curva de características operativas del receptor correspondiente a la población masculina. FPM: fuerza de prensión manual.*

el *Mini Nutritional Assessment* (MNA) no alcanzó significación estadística global en el análisis univariado, aunque el riesgo de desnutrición sí mostró una asociación con la sarcopenia (OR = 3.80; IC 95%, 1.67-8.63). Los análisis de sensibilidad que incluyeron el MNA no modificaron sustancialmente las estimaciones del efecto de la FPM ni mejoraron el rendimiento global del modelo. Por tanto, se excluyó el MNA del modelo multivariado final para preservar su parsimonia.

Discusión

En este estudio transversal retrospectivo, la prevalencia de sarcopenia observada en nuestra muestra (15.1%) proporciona un contexto descriptivo para evaluar la FPM en el marco de la valoración de la sarcopenia. Esta prevalencia es similar a la comunicada en otros estudios (aproximadamente el 10% a escala mundial) que han utilizado las definiciones del EWGSOP, el *International Working Group on Sarcopenia* y el *Asian Working Group for Sarcopenia*[14]. Nuestra muestra incluyó una mayor proporción de mujeres, entre las que también se identificó un mayor número de casos de sarcopenia, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos. Esta distribución es relevante para interpretar el rendimiento diagnóstico de la FPM, ya que está bien establecido que las mujeres pueden experimentar una mayor pérdida de masa muscular a edades avanzadas debido a la disminución de los niveles de estrógenos tras la menopausia, lo que podría contribuir a las diferencias en la prevalencia de sarcopenia entre sexos[15,16].

Tabla 4. Asociación entre la fuerza de prensión manual y la sarcopenia

Parámetros	Análisis univariado			Análisis multivariado (sin MNA)			Análisis de sensibilidad (con MNA)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
FMP	0.83	0.76-0.90	< 0.001	0.94	0.86-1.03	0.199	0.94	0.85-1.02	0.169
Edad	1.15	1.08-1.22	< 0.001	1.09	1.01-1.17	0.027	1.10	1.02-1.19	0.01
IMC	0.79	0.71-0.88	< 0.001	0.81	0.72-0.91	< 0.001	0.77	0.67-0.89	< 0.001
MMSE	0.83	0.78-0.89	< 0.001	0.89	0.81-0.96	0.004	0.87	0.80-0.95	0.002
Sexo	1.26	0.45-3.5	0.656	-	-	-	-	-	-
MNA (ref.: estado nutricional normal)									
Riesgo de desnutrición	3.80	1.67-8.63	0.001	-	-	-	0.12	0.01-1.23	0.075
Desnutrición	4.35	0.99-19.03	0.051	-	-	-	0.78	0.26-2.36	0.664
Bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow	-			0.76			0.59		
R^2 de Nagelkerke	-			0.46			0.48		

La MNA no se incluyó en el análisis multivariado porque (1) se buscó obtener el modelo más parsimonioso, (2) su valor global de P fue de 0.188 y (3) la magnitud de la asociación de la fuerza de prensión manual no varió más del 15% al excluir esta variable.
IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; MMSE: miniexamen del estado mental; MNA: evaluación nutricional mínima; OR: *odds ratio*.

El IMC medio de la población fue de 27 kg/m², lo que situaba a la mayoría de los participantes en la categoría de sobrepeso. Este hallazgo es relevante para interpretar el rendimiento de la FPM, dado que la coexistencia de sobrepeso y disminución de la fuerza muscular define el fenotipo de obesidad sarcopénica, asociado con peores resultados funcionales y metabólicos[17]. En cuanto a las comorbilidades, el 50% de los participantes presentaba polifarmacia y el 55%, hipertensión. La polifarmacia es un factor de riesgo bien documentado de disminución de la fuerza muscular, ya que el uso prolongado de múltiples fármacos puede asociarse a efectos adversos sobre la masa y la función musculares, especialmente en adultos mayores atendidos en el ámbito ambulatorio[18]. Por otra parte, la elevada prevalencia de hipertensión arterial en esta población podría reflejar una relación bidireccional con el deterioro de la función muscular, dado que ambas alteraciones comparten mecanismos fisiopatológicos, como la inflamación crónica y el estrés oxidativo[19,20].

Nuestro estudio propone 2 nuevos puntos de corte de FPM para facilitar la identificación de la sarcopenia en el marco de evaluación del EWGSOP en adultos de 60 años o más: valores < 15.05 kgf en mujeres y < 21.1 kgf en hombres. Estos puntos de corte se determinaron a partir de parámetros de rendimiento diagnóstico para el cribado, tales como la sensibilidad, la especificidad, el área bajo la curva ROC (AUROC) y las razones de verosimilitud positiva y negativa. Ambos puntos de corte específicos por sexo mostraron un rendimiento aceptable para el cribado (mujeres: sensibilidad del 70.9% y especificidad del 78.6%; hombres: sensibilidad del 76.5% y especificidad del 80%). A diferencia del estudio de Dodds et al., en el que se establecieron los valores de corte de FPM actualmente recomendados por el EWGSOP (< 16 kgf en mujeres y < 27 kgf en varones) mediante puntuaciones T, en nuestro estudio se utilizó el análisis de curvas ROC[21]. Estas diferencias metodológicas, sumadas a las variaciones en las características de las poblaciones, podrían explicar parcialmente las discrepancias observadas entre los puntos de corte. Además, características poblacionales como la talla podrían haber influido en estos valores, ya que tanto Dodds et al. como las recomendaciones del EWGSOP la identificaron como un posible factor determinante de la FPM[9,21]. En Inglaterra, la talla media en 2021 era de 1.56 m en las mujeres y de 1.70 m en los varones, mientras que en nuestro estudio las medianas de talla fueron de 1.52 y 1.62 m, respectivamente[22]. Esta diferencia podría haber influido en mayor medida en el punto de corte propuesto para los hombres, que, por tanto, debe interpretarse con cautela debido al reducido tamaño de la muestra. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de considerar las características

específicas de cada población al interpretar los umbrales de FPM.

Debido al reducido número de participantes con desnutrición en nuestra muestra (n = 11), los intervalos de confianza del MNA fueron demasiado amplios para establecer una asociación estadísticamente significativa con la sarcopenia (p global = 0.188). No obstante, estudios de mayor tamaño han asociado previamente las puntuaciones bajas del MNA con diversas definiciones de sarcopenia en adultos mayores residentes en la comunidad[23,24]. En nuestro análisis multivariante, centrado en la FPM, se excluyó esta variable para preservar la parsimonia del modelo, puesto que su inclusión no modificó sustancialmente la magnitud de la asociación entre la FPM y la sarcopenia (variación < 15%).

Aunque la FPM mostró una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado (OR = 0.83; IC 95%, 0.76-0.90), perdió su significación en el modelo multivariante. En este sentido, variables como la edad, el IMC y la puntuación del MMSE deben considerarse posibles factores de confusión al utilizar la FPM como herramienta de cribado de la sarcopenia. En consecuencia, es posible que la FPM no permita predecir de forma independiente la presencia de sarcopenia una vez consideradas estas covariables. No obstante, por su sencillez y accesibilidad, sigue siendo una herramienta útil para el cribado, especialmente en entornos donde no resulta factible realizar una valoración geriátrica integral.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se basa en una base de datos recopilados previamente, por lo que el tamaño muestral estuvo determinado por la disponibilidad de información. Para abordar esta limitación, se presentan los tamaños del efecto y sus IC 95%. No se recomienda realizar un análisis de potencia estadística *post hoc*, por lo que no se incluyó en este estudio[25]. No obstante, los hallazgos pueden servir de referencia para diseñar futuras investigaciones. Suponiendo un nivel de significación del 5%, una potencia estadística del 90%, un AUC esperado de 0.77, un AUC de 0.5 bajo la hipótesis nula y una proporción de casos y controles de 1:5.6, se necesitaría una muestra total de 93 mujeres. En el caso de los varones, suponiendo un AUC superior, de 0.85, serían necesarios 53 participantes[26]. La reducida proporción de varones (n = 39) podría limitar la extrapolación de los resultados de este subgrupo, como reflejan los amplios intervalos de confianza de las estimaciones del AUC. En este sentido, el punto de corte de FPM propuesto para los hombres mayores debe interpretarse con cautela. Además, el uso del PP y la VM como patrones de referencia podría haberse sustituido por técnicas diagnósticas más precisas, como la absorciometría de rayos X de energía dual o el análisis de impedancia bioeléctrica. Se optó por utilizar la antropometría y la VM conforme a las recomendaciones del EWGSOP vigentes durante el diseño y la realización del estudio[9]. Asimismo, diversos estudios transversales de gran tamaño realizados en nuestro país han empleado estos criterios para validar el diagnóstico de sarcopenia[27]. Por otra parte, las técnicas de imagen no se utilizan sistemáticamente en la práctica clínica y, debido al carácter retrospectivo del estudio, no se disponía de esta información. Por último, las características de nuestra población limitan la extrapolación de los puntos de corte propuestos a otras regiones fuera del norte de México. Entre las fortalezas del estudio destaca, en primer lugar, que, hasta donde sabemos, es el primero realizado en el noreste de México que establece puntos de corte de FPM para el diagnóstico de sarcopenia en adultos mayores. En segundo lugar, aunque no se dispuso de herramientas diagnósticas más sofisticadas, se utilizaron satisfactoriamente mediciones clínicas accesibles y habituales, aplicables tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio, lo que refuerza la utilidad de nuestros resultados en la práctica clínica habitual.

El establecimiento de puntos de corte específicos para cada país permite un diagnóstico más preciso y pertinente de la sarcopenia, al tener en cuenta las características particulares de la población local. Esto favorece la detección precoz, el tratamiento y la prevención de la sarcopenia en distintas comunidades.

Conclusiones

A partir de los datos de una población mexicana de adultos mayores atendidos en el ámbito ambulatorio, se identificaron puntos de corte de FPM para el diagnóstico de sarcopenia. Estos umbrales específicos de la población podrían mejorar la precisión del cribado en el ámbito clínico. Nuestros hallazgos deben considerarse exclusivamente exploratorios, especialmente en el caso de los hombres mayores, debido al reducido tamaño de la muestra. Se necesitan nuevos estudios multicéntricos con muestras más amplias y métodos diagnósticos estandarizados para confirmar estos resultados y determinar su generalización a otras poblaciones.

Agradecimientos

Nuestro equipo desea agradecer a M. Hughes García y S. Nuñez Aguirre su contribución a las bases de datos del servicio de geriatría de nuestro hospital.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiación de ninguna organización para la realización del presente trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos con seres humanos ni animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del comité de ética para analizar datos clínicos anonimizados, recogidos durante la práctica asistencial habitual, por lo que no fue necesario obtener el consentimiento informado. Se siguieron las directrices pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó inteligencia artificial durante la redacción de este manuscrito. Se empleó ChatGPT (OpenAI, 2023) como herramienta de apoyo para corregir errores gramaticales y ortográficos durante la revisión final de las secciones de Introducción y Discusión. Tras utilizar esta herramienta, los autores revisaron y editaron el contenido según fue necesario y asumen plena responsabilidad por el contenido del artículo publicado.

Referencias

1. Atlantis E, Martin SA, Haren MT, Taylor AW, Wittert GA, Florey Adelaide Male Aging Study. Lifestyle factors associated with age-related differences in body composition: the florey adelaide male aging study. Am J Clin Nutr. 2008;88:95-104.
2. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. J Nutr. 1997;127:990S-1.
3. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. J Appl Physiol (1985). 2003;95:1851-60.
4. Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010;1:129-33.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. Age Ageing. 2010;39:412-23.
6. Stevens PJ, Syddall HE, Patel HP, Martin HJ, Cooper C, Aihie Sayer A. Is grip strength a good marker of physical performance among community-dwelling older people? J Nutr Health Aging. 2012;16:769-74.
7. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing. 2011;40:423-9.
8. Giampaoli S, Ferrucci L, Cecchi F, Lo Noce C, Poce A, Dima F, et al. Hand-grip strength predicts incident disability in non-disabled older men. Age Ageing. 1999;28:283-8.
9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48:16-31.
10. Ruiz-Arregui L, Ávila-Funes JA, Amieva H, Borges-Yáñez SA, Villa-Romero A, Aguilar-Navarro S, et al. The Coyoacán cohort study: design, methodology, and participants' characteristics of a Mexican study on nutritional and psychosocial markers of frailty. J Frailty Aging. 2013;2: 68-76.
11. Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU. Prevalence of sarcopenia in Mexico city. Eur Geriatr Med. 2012;3:157-60.
12. Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpinar TS, Kose M, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) definition. Clin Nutr. 2016;35:1557-63.
13. Gatt I, Smith-Moore S, Steggles C, Loosemore M. The Takei handheld dynamometer: an effective clinical outcome measure tool for hand and wrist function in boxing. Hand (N Y). 2018;13:319-24.
14. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13: 86-99.
15. Collins BC, Laakkonen EK, Lowe DA. Aging of the musculoskeletal system: how the loss of estrogen impacts muscle strength. Bone. 2019;123:137-44.
16. Lee CE, McArdle A, Griffiths RD. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. Clin Nutr. 2007;26:524-34.
17. Ciudin A, Simó-Servat A, Palmas F, Barahona MJ. Obesidad sarcopénica: un nuevo reto en la clínica práctica. Endocrinol Diabetes Nutr. 2020;67:672-81.
18. Pana A, Sourtzi P, Kalokairinou A, Velonaki VS. Sarcopenia and polypharmacy among older adults: a scoping review of the literature. Arch Gerontol Geriatr. 2022;98:104520.
19. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. Biomed Res Int. 2014;2014:406960.
20. Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. Int J Mol Sci. 2010;11:1509-26.
21. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. PLoS One. 2014;9:e113637.
22. NHS England Digital. Health Survey for England 2021: Data Tables. Disponible en: https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england/2021/health-survey-for-england-2021-data-tables [Last accessed on 2025 Apr 10].
23. Calcaterra L, Abellan Van Kan G, Steinmeyer Z, Angioni D, Proietti M, Sourdet S. Sarcopenia and poor nutritional status in older adults. Clin Nutr. 2024;43:701-7.
24. Liguori I, Curcio F, Russo G, Cellurale M, Aran L, Bulli G, et al. Risk of malnutrition evaluated by mini nutritional assessment and sarcopenia in noninstitutionalized elderly people. Nutr Clin Pract. 2018;33:879-86.
25. Heinsberg LW, Weeks DE. Post hoc power is not informative. Genet Epidemiol. 2022;46:390-4.
26. MedCalc Software Limited. Sample Size for Area under ROC Curve. Disponible en: https://www.medcalc.org/en/calc/sample-size-area-under-roc-curve.php [Last accessed on 2026 Jan 27].
27. Espinel-Bermúdez MC, Sánchez-García S, García-Peña C, Trujillo X, Huerta-Viera M, Granados-García V, et al. Factores asociados a sarcopenia en adultos mayores mexicanos: encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Rev Méd Inst Mex Seguro Soc. 2018;56: 46-53.

Check for updates

Prescripción inapropiada de anticoagulantes orales directos y su asociación con muerte, eventos trombóticos y hemorrágicos en fibrilación auricular

Luis A. Moreno-Ruiz[1], Pedro Díaz-García[2], Axel H. Hernández-Pineda[3], Nelly Rojas-Jácome[3,4], Abraham Majluf-Cruz[5] y Luis E. Santos-Martínez[6]*

[1]División de Excelencia Clínica, Coordinación de Innovación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; [2]Hospital General de Zona 20 La Margarita, IMSS, Puebla, Puebla; [3]División de Auxiliares de Diagnóstico, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; [4]División de Cardiología, UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; [5]Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital General Regional Carlos MacGregor Sánchez Navarro, IMSS, Ciudad de México; [6]Departamento de Terapia Intensiva Postquirúrgica Cardiovascular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México. México

Resumen

Antecedentes: *Existe poca información sobre la prescripción inapropiada (subdosificación o sobredosificación) de los anticoagulantes orales directos (ACOD) inhibidores del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular (FA) y su relación con desenlaces adversos.* **Objetivo:** *Describir la frecuencia de prescripción inapropiada de ACOD y su asociación con muerte, eventos trombóticos o hemorrágicos.* **Material y métodos:** *Se incluyeron 167 adultos con FA no valvular tratados con ACOD. Se recopilaron datos demográficos y clínicos, con seguimiento de 1 año.* **Resultados:** *El 14% recibieron dosis inapropiada por subdosificación, con mayor frecuencia de desenlace combinado de eventos trombóticos (25% vs. 3%), evento vascular cerebral (13% vs. 0.7%) y ataque isquémico transitorio (13% vs. 1%) en comparación con la prescripción de la dosis adecuada, y se asoció de forma independiente con el desenlace combinado de eventos trombóticos (RR: 16.7; IC 95%: 2.0-46.8; p < 0.01). No se observaron diferencias significativas en eventos hemorrágicos o mortalidad.* **Conclusiones:** *La prescripción inapropiada de ACOD en FA no valvular aumenta de forma significativa el riesgo de eventos trombóticos, destacando la necesidad de un ajuste de dosis adecuado.*

PALABRAS CLAVE: *Anticoagulantes orales directos. Prescripción inapropiada. Fibrilación auricular.*

Inappropriate prescription of direct oral anticoagulants and its association with death, thrombotic and hemorrhagic events in atrial fibrillation

Abstract

Background: *There is limited information on the inappropriate prescription (underdosing or overdosing) of direct oral anticoagulants (DOAC) that inhibit factor Xa in atrial fibrillation (AF) and their relationship with adverse outcomes.* **Objective:** *To describe the frequency of inappropriate DOAC prescription and its association with death, thrombotic, or hemorrhagic events.* **Materials and methods:** *A total of 167 adults with non-valvular AF treated with DOAC were included. Demographic and clinical data were collected, with a one-year follow-up.* **Results:** *Fourteen percent received an inappropriate dose due to underdosing, showing a higher frequency of the composite outcome of thrombotic events (25% vs 3%), ischemic stroke (13% vs 0.7%), and transient ischemic attack (13% vs 1%) compared with appropriate dosing. Inappropriate prescription was*

***Correspondencia:**
Luis A. Moreno-Ruiz
E mail: luis.morenoru@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 15-08-2025
Fecha de aceptación: 13-04-2026
DOI: 10.24875/GMM.25000341

Gac Med Mex. 2026;162:514-520
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

independently associated with the composite thrombotic outcome (RR: 16.7; 95% CI: 2.0-46.8; p < 0.01). No significant differences were observed for hemorrhagic events or mortality. **Conclusions:** *Inappropriate DOAC prescription in non-valvular AF significantly increases the risk of thrombotic events, highlighting the need for accurate dose adjustment.*

KEYWORDS: *Direct acting oral anticoagulants. Inappropriate prescription. Atrial fibrillation.*

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular sostenida más frecuente en los humanos y está asociada con mayor riesgo de evento vascular cerebral y muerte por causa cardiovascular[1,2].

La FA afecta al 1-2% de la población general y se espera que aumente en los próximos 50 años[3-5]. En México existen datos limitados acerca de su comportamiento epidemiológico; la mayor parte de la información proviene del Instituto Nacional de Cardiología, donde la FA representa el 27.45% de las consultas de urgencias, el 6.3% de la consulta de clínica de arritmias y el 14% de los egresos hospitalarios[6].

Entre las complicaciones más graves de la FA se encuentra la cardioembolia, causante del 20-25% de los eventos vasculares cerebrales[4].

En la actualidad, los anticoagulantes orales directos (ACOD) inhibidores del factor Xa, como el apixabán y el rivaroxabán, ofrecen diversas ventajas frente a los antagonistas de la vitamina K, entre las que destacan el régimen de dosis fija que elimina la necesidad de monitorizar el *International Normalized Ratio* (INR), la menor interacción con otros fármacos y alimentos, y un inicio de acción rápido que evita la necesidad de un tratamiento puente. No obstante, presentan algunas desventajas, como su mayor costo y su vida media más corta, lo que reduce la protección antitrombótica si el paciente omite las dosis en los intervalos indicados[7-9].

Los ACOD cuentan con criterios específicos para el ajuste de dosis de acuerdo con la edad, el peso y la función renal. Factores como la edad avanzada, la disfunción renal o el bajo peso dificultan la evaluación de la relación riesgo-beneficio entre la prevención de la embolia y el riesgo de sangrado, lo que con frecuencia conduce a infra- o sobredosificación. Los sujetos con alto riesgo hemorrágico suelen presentar también puntuaciones elevadas en la escala CHA_2DS_2-VASc, es decir, un mayor riesgo isquémico. La necesidad de ajustar la dosis de acuerdo con los criterios establecidos puede generar incertidumbre en el médico tratante respecto a la seguridad del paciente[10,11].

Se ha descrito que, a pesar de las indicaciones claramente establecidas y de la amplia evidencia que respalda su seguridad, la dosificación inapropiada de los ACOD continúa siendo frecuente[11]. Los patrones de prescripción inadecuados pueden asociarse con una menor seguridad y sin ganancia en la eficacia en pacientes con enfermedad renal[4,12-13].

El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de prescripción inapropiada de ACOD en pacientes con FA no valvular, así como su asociación con mortalidad y eventos trombóticos o hemorrágicos.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos-cohorte (retrospectiva) en el que se incluyeron adultos con diagnóstico de FA no valvular atendidos en un hospital de tercer nivel de atención, por médicos tratantes con adscripción de base, de enero de 2023 a enero de 2024, en tratamiento con ACOD. Se excluyeron los sujetos con cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular, presencia de marcapaso cardiaco, otros trastornos del ritmo diferentes de FA, insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica en estadio 5, discrasias sanguíneas, tratamiento con antiplaquetarios, así como embarazo o lactancia. Debido a posibles interacciones farmacológicas con los ACOD, se verificó que los sujetos no tuvieran prescripción de antifúngicos azólicos, antirretrovirales, fenitoína ni carbamazepina. Se recolectaron datos demográficos y clínicos, incluyendo edad, sexo y antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y obesidad, así como tipo de FA, filtración glomerular estimada (FGe) y escalas de riesgo trombótico (CHA_2DS_2-VASc) y hemorrágico (HAS-BLED). Se verificó en el expediente el cálculo de la FGe por la fórmula de Cockcroft-Gaultt, misma que se utiliza para ajustar la dosis de ACOD. Para el rivaroxabán, se consideró una prescripción apropiada la dosis de 20 mg por vía oral una vez al día en pacientes con FGe $\geq$ 50 ml/min, y de 15 mg por vía oral una vez al día en pacientes con FGe entre 15 y 49 ml/min. En el caso del apixabán, la dosis adecuada fue 5 mg por vía oral dos veces al día, salvo que el paciente cumpliera al menos dos de

los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, creatinina ≥ 1.5 mg/dl y peso < 60 kg; en tal caso, se indicó una dosis de 2.5 mg por vía oral dos veces al día. Cualquier prescripción fuera de estos parámetros se consideró inapropiada. Se realizó seguimiento durante 1 año para identificar desenlaces cardiovasculares: muerte por causa cardiovascular, eventos isquémicos (accidente vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, embolia sistémica) y eventos hemorrágicos (mayores, menores o intracraneales) según los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), tanto de forma independiente como combinada. Dada la naturaleza de las variables dependientes y las limitaciones éticas para un diseño prospectivo, se evaluó la exposición a la prescripción adecuada o inapropiada de acuerdo con los criterios de ajuste; la ocurrencia de los desenlaces se confirmó mediante la revisión de los expedientes clínicos electrónicos y el seguimiento en citas programadas. El estudio contó con la autorización del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.

Para el análisis estadístico se realizaron un análisis exploratorio inicial y prueba de normalidad para determinar el tipo de distribución de los datos. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las cuantitativas como promedio y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, de acuerdo con el tipo de distribución. Para el análisis bivariado, la comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según los valores esperados. Para las variables cuantitativas se aplicó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según la distribución de los datos. Además, para las variables cualitativas se calculó el riesgo relativo cuando correspondió. Se realizó análisis multivariado de regresión logística con las variables en las que se obtuvo un valor de $p < 0.20$ y aquellas con significancia clínica. Se consideró un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 30.0.

Resultados

Se reclutaron 171 sujetos que cumplieron con los criterios de selección; sin embargo, cuatro fueron excluidos debido a la imposibilidad de localizarlos para la medición de desenlaces y a la información incompleta en los expedientes físicos y electrónicos, quedando un total de 167 participantes con una edad mediana de 65 años (rango: 54-73), siendo el 49% mujeres y el 51% hombres.

El 60% de los sujetos tenían antecedentes de hipertensión arterial sistémica, el 25% de diabetes tipo 2, el 40% de tabaquismo, el 74% de sobrepeso u obesidad y el 33% de insuficiencia cardiaca. La FGe fue de 76 ml/min (rango: 59-97), con creatinina de 1.0 mg/dl (rango: 0.8-1.1). La FA se clasificó como paroxística en el 66%, persistente en el 8%, persistente de larga duración en el 11% y permanente en el 15% de los casos; no hubo diferencia en las características demográficas entre los subtipos de FA.

Como tratamiento anticoagulante, el 92% recibieron rivaroxabán y el 8% apixabán. La mediana del riesgo trombótico, calculado mediante la escala CHA_2DS_2-VASc, fue 3 (2-4), y la mediana del riesgo hemorrágico según HAS-BLED fue 1 (1-2). Según los criterios de ajuste de dosis de ACOD, el 14% recibieron una dosis inapropiada, mientras que el 86% contaron con una dosificación correcta. Al comparar los grupos de dosis correcta y de dosis inapropiada, se encontró que en este último los pacientes tuvieron mayor edad (77 vs. 63 años; $p < 0.001$), menor índice de masa corporal (25.9 ± 5.0 vs. 29 ± 5.2 kg/m^2; $p < 0.01$), mayores niveles de creatinina (1.2 [0.9-1.3] vs. 0.9 [0.8-1.1]; $p < 0.001$) y menor FGe (44 [34-47] vs. 82 [66-103] ml/min; $p < 0.001$). Así mismo, los sujetos con dosis inapropiada tuvieron una mayor frecuencia de diabetes tipo 2 (32% vs. 10%; $p < 0.01$) y unos valores en la escala de riesgo trombótico más altos (4 vs. 2 puntos; $p = 0.02$) (Tabla 1). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a sexo, tipo de FA, tipo de anticoagulante y antecedentes de hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, obesidad o insuficiencia cardiaca, ni en la escala de riesgo hemorrágico.,

En el subanálisis por tipo de ACOD, el 92% de los sujetos con rivaroxabán recibieron una dosis correcta y el 8% inapropiada, mientras que para apixabán el 96% recibieron una dosis correcta y 4% inapropiada, sin diferencia entre los grupos. Con respecto al subanálisis de prescripción inapropiada por el tipo de FA, se encontró inapropiada en el 13% del grupo de FA paroxística, en el 12% de FA persistente, en el 7% de FA persistente de larga duración y en el 28% de FA permanente, sin alcanzar diferencia significativa ($p = 0.19$); no hubo diferencias en las características demográficas entre los subtipos de FA. El 79% de los sujetos con dosis inapropiadas tuvieron una FGe < 50 ml/min. De los sujetos con dosis inapropiada tanto de rivaroxabán como de apixabán, en todos los casos fue por subdosificación.

Tabla 1. Características demográficas de los sujetos con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes orales directos de acuerdo con la prescripción adecuada o inapropiada

Variable	Total (n = 167)	Prescripción adecuada (n = 143)	Prescripción inapropiada (n = 24)	p*
Edad, años	65 (54-73)	63 (53-75)	77 (66-80)	< 0.001**
Sexo femenino	81 (49)	65 (46)	16 (67)	NS
Diabetes tipo 2	42 (25)	32 (22)	10 (42)	0.04*
Hipertensión arterial	100 (60)	87 (61)	13 (54)	NS
Tabaquismo	67 (40)	58 (41)	9 (38)	NS
Insuficiencia cardíaca	55 (33)	46 (32)	9 (38)	NS
IMC, kg/m^2	28.5 ± 5.3	29.0 ± 5.2	25.9 ± 5.0	< 0.01*
Anticoagulantes				
Rivaroxabán	154 (92)	131 (92)	23 (96)	NS
Apixabán	13 (8)	12 (8)	1 (4)	NS
Tipo de fibrilación auricular				
Paroxística	110 (66)	96 (67)	14 (58)	NS
Persistente	14 (8)	13 (9)	1 (4)	NS
Persistente de larga duración	18 (11)	16 (11)	2 (8)	NS
Permanente	25 (15	18 (13)	7 (29)	NS
CHA_2DS_2-VASc	3 (2-4)	2 (2-4)	4 (3-5)	0.02*
HAS-BLED	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	NS
Creatinina, mg/dl	1.0 (0.8-1.1)	0.9 (0.8-1.1)	1.2 (0.9-1.3)	< 0.001*
FGe, ml/min	76 (59-97)	82 (66-103)	44 (34-47)	< 0.001*

Los valores se muestran como n (%), media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico de acuerdo con la distribución.
*Prueba χ^2 para variables cualitativas, y U de Mann-Whitney o t de Student de acuerdo con la distribución para las variables cuantitativas.
FGe: filtrado glomerular estimado; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo.

En el seguimiento a 1 año se observó una mortalidad total del 2%. En cuanto a los desenlaces por eventos trombóticos, se encontró evento vascular cerebral en el 2%, ataque isquémico transitorio en el 3% y embolia sistémica en el 0.5%. Con respecto a los eventos hemorrágicos, se encontró un 0.6% de hemorragia intracraneal y un 4% de hemorragia menor por criterios de la ISTH.

Los sujetos con prescripción inapropiada tuvieron una tendencia a mayor mortalidad (4% vs. 1%), aunque sin diferencia significativa. En cuanto a los desenlaces trombóticos, los sujetos con prescripción inapropiada tuvieron una mayor frecuencia de evento vascular cerebral isquémico (13% vs. 0.7%; riesgo relativo [RR]: 20.2; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.0-204; p = 0.01) y de ataque isquémico transitorio (13% vs. 1%; RR: 10.0; IC 95%: 1.5-63.8; p = 0.02) que aquellos con prescripción correcta de ACOD, pero sin diferencia en embolia sistémica (Fig. 1). No hubo diferencia para los eventos hemorrágicos (Fig. 2). En un subanálisis por desenlace compuesto de eventos trombóticos (evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica), los sujetos con prescripción inapropiada tuvieron una mayor frecuencia de punto final combinado (25% vs. 3%; RR: 11.5; IC 95%: 2.9-20.8).

En el análisis multivariado se encontró que la prescripción inapropiada se asoció con una mayor probabilidad de presentar un evento isquémico como punto final combinado (RR: 16.7; IC 95%: 2.0-46.8; p < 0.01) y CHA_2DS_2-VASc ≥ 3 (RR: 3.8; IC 95%: 1.3-37.5; p < 0.05). No hubo asociación significativa con el resto de las variables introducidas al modelo (Tabla 2).

Discusión

La FA es una de las arritmias más frecuentes en la práctica clínica, que quintuplica el riesgo de accidente vascular cerebral y duplica el riesgo de mortalidad por cualquier causa[14].

La introducción de los ACOD ha representado un avance significativo en la prevención de eventos vasculares cerebrales; comparados con los antagonistas de vitamina K, ofrecen ventajas como un esquema de dosificación más estandarizado, una eficacia comparable y menor riesgo de hemorragia intracraneal, como

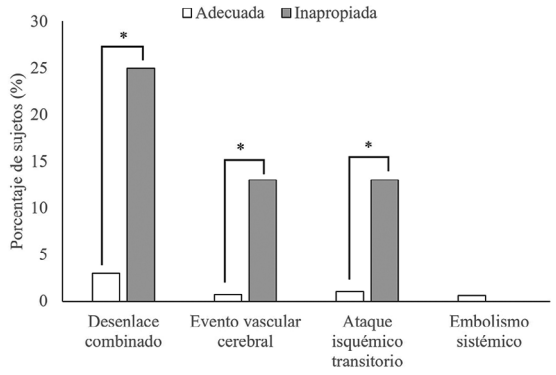


Figura 1. *Frecuencia de eventos trombóticos en sujetos con fibrilación auricular de acuerdo con la prescripción de anticoagulantes orales directos. *p < 0.05 (χ^2).*

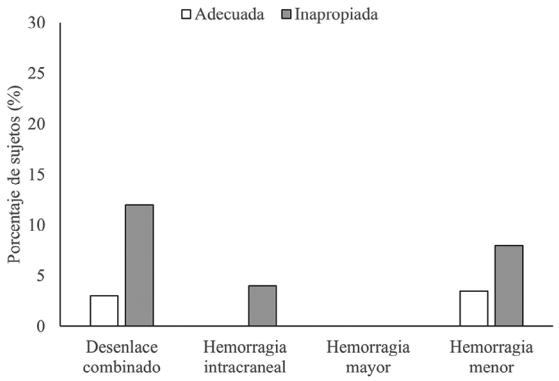


Figura 2. *Frecuencia de eventos hemorrágicos en sujetos con fibrilación auricular de acuerdo con la prescripción de anticoagulantes orales directos. p < 0.05 (χ^2).*

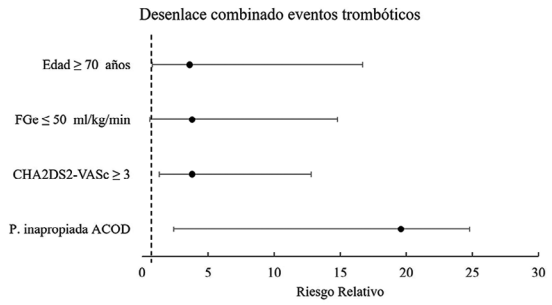


Figura 3. *Forest plot que muestra el análisis multivariado para el desenlace combinado de eventos trombóticos en sujetos con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes orales directos. Se incluyeron al modelo las variables con p < 0.20. ACOD: anticoagulantes orales directos; FGe: filtración glomerular estimada.*

Tabla 2. Análisis multivariado para el desenlace combinado de eventos trombóticos en sujetos con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes orales directos

Variable	RR	IC 95%	p*
Edad ≥ 70 años	2.7	0.58-13.1	0.20
FGe ≤ 50 ml/kg/min	5.1	0.5-46.8	0.12
CHA_2DS_2-VASc ≥ 3	3.8	1.3-37.5	< 0.05
Prescripción inapropiada de ACOD	16.7	2.0-46.8	< 0.01

*Prueba χ^2 para variables cualitativas y U de Mann-Whitney o t de Student de acuerdo con la distribución para las variables cuantitativas.
ACOD: anticoagulante oral directo; FGe: filtrado glomerular estimado; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

se ha demostrado en los estudios de registro. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que, en la práctica clínica real, estos beneficios pueden verse atenuados por patrones de prescripción inapropiada[15].

En nuestra cohorte, al igual que en otros estudios nacionales, el fármaco más prescrito fue rivaroxabán, seguido de apixabán, siendo la subdosificación la forma más frecuente de prescripción inapropiada[16]. Este hallazgo no parece ser fortuito, sino reflejo de un fenómeno clínico más complejo: la tendencia del médico a priorizar la reducción del riesgo hemorrágico inmediato sobre el riesgo trombótico a mediano plazo. Esta conducta podría traducirse en una «paradoja terapéutica», en la que los sujetos con mayor riesgo basal reciben esquemas menos intensivos a pesar de ser quienes más se beneficiarían de una anticoagulación efectiva.

Esta tendencia a la subdosificación es particularmente común en adultos mayores con fragilidad, sarcopenia o bajo peso, en quienes la toma de decisiones se ve influida por un complejo balance riesgo-beneficio, a menudo fuera de las recomendaciones internacionales. Por otro lado, la sobredosificación en pacientes con deterioro de la función renal puede incrementar el riesgo de eventos hemorrágicos, en algunos casos de forma catastrófica[16].

La función renal emerge como un determinante central en este proceso de toma de decisiones. La eliminación parcial renal de rivaroxabán y apixabán condiciona una mayor cautela en escenarios de deterioro de la tasa de filtración glomerular, lo que a menudo deriva en ajustes conservadores que no siempre se alinean con las recomendaciones basadas en la evidencia[17,18].

Este hallazgo es concordante con lo observado en nuestra población, en la que se documentó una menor tasa de filtración glomerular, coincidiendo con el

estudio XANTUS, en el que más de un tercio de los sujetos con filtración glomerular ≤ 50 ml/min recibieron una prescripción inapropiada de rivaroxabán[19].

Por otra parte, la coexistencia de alto riesgo trombótico y alto riesgo hemorrágico en un mismo paciente representa un desafío clínico relevante. Lejos de ser mutuamente excluyentes, ambos riesgos comparten determinantes comunes, lo que limita la utilidad de estrategias simplistas de reducción de dosis basadas en un solo eje de riesgo. En este sentido, la evidencia sugiere que el riesgo isquémico puede superar de manera significativa al hemorrágico en ciertos subgrupos, lo que cuestiona la práctica de infradosificar de manera sistemática en pacientes añosos o frágiles[20].

En nuestra cohorte se observó un alto riesgo trombótico y un riesgo hemorrágico moderado, lo que subraya la complejidad del manejo clínico en este grupo, en concordancia con el estudio de Graham et al.[20], en el que se demostró que en pacientes con FA no valvular tratados con anticoagulantes el riesgo de eventos isquémicos fue hasta cuatro veces mayor que el de sangrado, lo que indica que la edad o la fragilidad no deben considerarse como únicos criterios para reducir la dosis.

La incertidumbre en torno a la seguridad del paciente puede influir en la decisión del médico tratante respecto al ajuste de la dosis[21].

En el estudio XANTUS, el 15% de los pacientes con filtración glomerular ≥ 50 ml/min fueron subdosificados, cifra similar al 14% observado en nuestra cohorte[19]. Nuestros hallazgos, en concordancia con estudios como XANTUS, evidencian que esta discrepancia entre las guías y la práctica clínica es persistente, incluso en contextos donde los criterios de dosificación están claramente establecidos.

Asimismo, Yao et al.[22] reportaron una tasa de subdosificación del 13.3% en pacientes tratados con apixabán, asociada a un mayor riesgo de evento vascular cerebral sin diferencias significativas en sangrado mayor; hallazgos concordantes con los nuestros, en los que la dosificación inapropiada se asoció con un mayor riesgo de eventos trombóticos tras el ajuste por variables confusoras.

Finalmente, nuestros resultados deben interpretarse a la luz de las limitaciones propias de un estudio observacional retrospectivo. Además, la naturaleza unicéntrica limita su generalización, y la imposibilidad de controlar la exposición introduce el riesgo de confusión residual. Factores como la adherencia terapéutica, el consumo de alcohol o las interacciones farmacológicas no pudieron ser evaluados de manera precisa, lo que podría haber influido en los desenlaces observados. Asimismo, la variabilidad en la conducta del médico tratante y los cambios en el manejo a lo largo del tiempo representan fuentes adicionales de sesgo. No obstante, estas limitaciones reflejan, en cierta medida, la complejidad del entorno clínico real, lo que otorga relevancia a nuestros hallazgos en el contexto de la práctica cotidiana.

En este sentido, las intervenciones dirigidas a estandarizar la prescripción, como los algoritmos clínicos, la educación médica continua y los sistemas de apoyo electrónico, podrían tener un impacto significativo en la optimización del tratamiento anticoagulante.

Conclusiones

En sujetos con FA e indicación de anticoagulación se observó un 14% de prescripción inapropiada de ACOD, misma que se asoció con una mayor frecuencia de desenlaces trombóticos en punto final combinado (evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio y embolia sistémica), con un 25% frente a un 3% en sujetos con prescripción correcta. La prescripción inapropiada de ACOD se asocia de manera independiente con eventos trombóticos (RR: 16.7; IC 95%: 2.0-46.8; p < 0.01).

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal de la UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, por las facilidades otorgadas para la realización del estudio.

Financiamiento

Para esta investigación no se recibió financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

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.

Referencias

1. Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Nava-Townsend S, Mendoza C, Márquez MF, et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA). Arch Cardiol Mex. 2011;81:13-7.
2. Morady F, Zipes DP. Fibrilación auricular: manifestaciones clínicas. Mecanismos y tratamiento global. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editores. Braunwald, Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular. 11.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 798-813.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin E, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update. A report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:e2-220.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22:983-8.
5. Miyasaka Y, Barnes M, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of trial fibrilation in Olmsted County, Minnesota 1980-2000, and implications on the projection for the future prevalence. Circulation. 2006;114:119-25.
6. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. México: Secretaría de Salud. Actualizada en febrero de 2011. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/014GER.pdf
7. Patel M, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. New Engl J Med. 2011;365:883-91.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes R, Elaine M. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92.
9. Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, et al. Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS. Circulation. 2019;140:e333-81.
10. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 —an oral, direct factor Xa inhibitor— after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:873-80.
11. Wang KL, Lopes RD, Patel MR. Efficacy and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2019;40:1492-500.
12. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh PA, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2779-90.
13. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Bjerregaard TL. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2017;356:J510.
14. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. Ann Intern Med. 1999;131:927-34.
15. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17:1467-507.
16. Ramírez-Prieto G, Pombo-Bartelt JE, Rojas-Calderón G, García-González JJ. Prescripción de anticoagulación oral en el paciente geriátrico con fibrilación auricular. Arch Cardiol Mex. 2022;92:42-52.
17. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-93.
18. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e1-76.
19. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37:1145-53.
20. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. JAMA Intern Med. 2016;176:1662-71.
21. Steinberg BA, Holmes DN, Piccini JP, Ansell J, Chang P, Fonarow GC, et al. Early adoption of dabigatran and its dosing in US patients with atrial fibrillation: results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2013;2:e000535.
22. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003074.

Check for updates

Factores predictores de la selección de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en bacteriemias neonatales en la Ciudad de México

Rafael Galván-Contreras, Ana K. Camarena-Abrego, Leslie D. Sandoval-Leyva, Heidi L. Mendoza-Ciprés, Carlos Ojeda-Rosales, Pablo S. Torres-Castañeda, Julia V. Calva-Hernández, Rebeca Alvarez-Fernández, Susana Juárez-Vilches, Ma. Eugenia Mendoza-Flores, Maribel Aguilar-Ramírez, y Enrique Segura Cervantes*

Departamento de Epidemiología, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: *Las infecciones por microorganismos multidrogorresistentes representan una amenaza en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).* **Objetivo:** *Investigar los factores asociados con bacteriemias causadas por Enterobacteriaceae productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE(+)) en neonatos.* **Material y métodos:** *Se realizó un estudio de casos y controles en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología (Ciudad de México) entre 2017 y 2023. Se incluyeron 44 casos BLEE(+) y 90 controles BLEE(-) con bacteriemias por Enterobacteriaceae. Se investigaron asociaciones clínicas y sociodemográficas mediante regresión logística de Firth.* **Resultados:** *La incidencia acumulada de bacteriemias por Enterobacteriaceae BLEE(+) fue 2.99%. Las especies más aisladas fueron Klebsiella pneumoniae (65.9%) y Escherichia coli (34.1%), con una mortalidad del 11.36%. Los casos recibieron significativamente más a menudo ≥ 7 días de antibióticos de amplio espectro (59.1% vs. 33.3%, p = 0.008). El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro fue un factor de riesgo independiente asociado a la infección por cepas BLEE(+) (OR = 4.23, 95% CI = 1.79-10.90).* **Conclusiones:** *En neonatos con bacteriemias por Enterobacteriaceae, el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro se asoció con infección por cepas BLEE(+). Es esencial el uso racional de antimicrobianos y las medidas de control de infecciones para preservar opciones terapéuticas efectivas en la UCIN.*

PALABRAS CLAVE: *Enterobacteriaceae BLEE. Bacteriemia neonatal. Factor de riesgo. Antibióticos de amplio espectro. Resistencia a los antibióticos. Cuidados intensivos neonatales.*

Factors influencing the selection of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in neonatal bloodstream infections in Mexico City

Abstract

Background: *Multidrug-resistant infections are an increasing threat in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Objectives: This study aimed to investigate factors associated with bloodstream infections (BSIs) caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in neonates.* **Methods:** *A case-control study was conducted on neonates with Enterobacteriaceae BSIs admitted to the NICU of the National Institute of Perinatology (Mexico City, 2017-2023). Cases (n = 44) had ESBL-producing strains, and controls (n = 90) had non-ESBL strains. Clinical data were analyzed using Firth's logistic regression.* **Results:** *The cumulative incidence of ESBL-producing Enterobacteriaceae BSIs was 2.99%. The most frequent isolates were Klebsiella pneumoniae (65.9%) and Escherichia coli (34.1%). Infection-related mortality was 11.36%.*

***Correspondencia:**
Rafael Galván-Contreras
E-mail: rafagcsx@gmail.com

Fecha de recepción: 26-11-2025
Fecha de aceptación: 03-06-2026
DOI: 10.24875/GMM.M26001162

Gac Med Mex. 2026;162:521-530
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

Cases more frequently received ≥ 7 days of broad-spectrum antibiotics (59.1% vs. 33.3%, p = 0.008). Prolonged broad-spectrum antibiotic use was strongly associated with ESBL-producing Enterobacteriaceae BSIs (odds ratio 4.23, 95% confidence interval 1.79-10.90). **Conclusion:** *Among neonates with Enterobacteriaceae BSIs, prolonged use of broad-spectrum antibiotics was associated with infection by ESBL-producing species. Targeted antimicrobial stewardship and robust infection control are critical to limit the spread of ESBL-producing Enterobacteriaceae and preserve effective NICU therapies.*

KEYWORDS: *Extended-spectrum beta-lactamase Enterobacteriaceae. Neonatal bloodstream infections. Risk factor. Broad-spectrum antibiotics. Antibiotic resistance. Neonatal intensive care.*

Introducción

En los últimos años, las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos se han convertido en un problema de salud mundial[1]. Esto ha provocado un aumento de la morbimortalidad asociada a las infecciones, especialmente en los pacientes críticos, así como de las complicaciones médicas, la duración de la estancia hospitalaria y los costes sanitarios[2,3]. Los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son especialmente vulnerables a las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) debido a la combinación de factores de riesgo relacionados tanto con los microorganismos patógenos como con el huésped, entre ellos la manipulación de dispositivos invasivos y el uso prolongado de antimicrobianos[4,5]. La prevención de las IRAS en esta población es fundamental para reducir la morbimortalidad neonatal y aliviar la carga económica y emocional que suponen para los sistemas sanitarios y las familias[6].

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) se encuentran entre las IRAS más importantes en los pacientes neonatales y suelen estar causadas por enterobacterias adquiridas en la comunidad. Hasta el 50% de estas infecciones se atribuyen a betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que confieren resistencia a una amplia variedad de antibióticos betalactámicos[5,7]. Entre los factores de riesgo identificados para las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes neonatales se encuentran el bajo peso al nacer, la prematuridad, el sexo masculino, el uso prolongado de dispositivos intravasculares, la exposición previa a antimicrobianos y los antecedentes de enfermedad o cirugía gastrointestinal[8,9]. A pesar de la relevancia clínica y del aumento de la incidencia de enterobacterias productoras de BLEE en las ITS neonatales, la evidencia sobre los factores predisponentes en los centros sanitarios mexicanos es escasa[10-12]. Esto pone de manifiesto la necesidad de realizar investigaciones adaptadas al contexto local que permitan orientar las estrategias preventivas y las intervenciones específicas. En este estudio investigamos los factores de riesgo asociados con las ITS causadas por enterobacterias productoras de BLEE, en comparación con las causadas por enterobacterias no productoras de BLEE, en la UCIN de un centro de referencia de México.

Material y métodos

Población de estudio

Se evaluó a los pacientes neonatales hospitalizados por ITS causadas por enterobacterias en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes» (INPer) entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de agosto de 2023. Las ITS por enterobacterias se identificaron mediante los siguientes criterios: 1) datos indicativos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; 2) hemocultivos obtenidos de muestras de sangre venosa periférica o de un catéter venoso central (CVC) con aislamiento de microorganismos de la familia Enterobacteriaceae y 3) disponibilidad de información sobre la exposición a antibióticos de amplio espectro durante el mes anterior a la bacteriemia, incluidos los tratamientos con ampicilina, cefotaxima, piperacilina/tazobactam, meropenem, clindamicina, vancomicina y metronidazol. Se excluyó a todos aquellos pacientes con datos incompletos. Para la recogida de datos se utilizó el formulario 9010-12 de detección de IRAS, conforme a los criterios de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria. Todas las intervenciones del estudio se ajustaron a los principios de la Declaración de Helsinki. Los datos anonimizados procedían de la vigilancia epidemiológica habitual y no se realizó ninguna revisión adicional de historias clínicas con información identificativa. De acuerdo con las políticas institucionales, el estudio no requirió su registro ante el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes» (INPer).

Definición de casos y controles

Se definieron como casos los pacientes con ITS y cultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE (BLEE positivas). Los controles se seleccionaron entre los pacientes con ITS por enterobacterias no productoras de BLEE (BLEE negativas), emparejados por edad y sexo, que también cumplían los criterios de inclusión. Se estableció una proporción de dos controles por cada caso (2:1).

Definiciones y variables de interés

La variable dependiente fue la presencia de ITS causada por enterobacterias productoras de BLEE. Las variables independientes incluyeron las características demográficas, la exposición a antibióticos, el uso de dispositivos invasivos, la estancia hospitalaria y la patología gastrointestinal. Las covariables fueron el sexo, el peso al nacer en gramos, la edad gestacional al nacimiento en semanas, el uso de dispositivos intravenosos (IV) y su duración en días, el uso de antimicrobianos antes de las IRAS y su duración en días, la duración de la estancia hospitalaria en días y los antecedentes de enfermedad o intervención quirúrgica gastrointestinal. Para estudiar los posibles factores de riesgo o de protección, se utilizaron las siguientes definiciones operativas:

- Peso al nacer < 1.500 g.
- Edad gestacional < 32 semanas.
- Uso de dispositivos intravasculares durante ≥ 10 días.
- Estancia hospitalaria de ≥ 5 días, definida a partir de la mediana de duración de la hospitalización observada en los participantes seleccionados.
- Tratamiento con antibióticos de amplio espectro durante ≥ 7 días.
- Antecedentes de enfermedad o cirugía gastrointestinal.[13]

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y proporciones, mientras que las cuantitativas se describieron mediante medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos (RIC), según correspondiera. Se utilizaron pruebas de X^2 para determinar las asociaciones entre las variables categóricas. Para las variables continuas se empleó la prueba de la t de Student para muestras independientes o la prueba de Wilcoxon, según su distribución. Se estimaron la incidencia acumulada y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de las ITS con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE durante el periodo de estudio, utilizando como denominador todas las ITS detectadas entre 2017 y 2023 y como numerador el número de casos identificados con enterobacterias productoras de BLEE. Para identificar los factores de riesgo asociados con las ITS por enterobacterias productoras de BLEE, se ajustaron modelos de regresión logística univariado y multivariado mediante el método de Firth, que permite reducir el sesgo asociado a las muestras pequeñas y mejorar la estabilidad de las estimaciones. Todos los análisis se realizaron con el programa R, versión 4.5.1, estableciendo un nivel de significación de $p < 0.05$.

Resultados

Población de estudio

Durante el periodo de estudio se identificaron 44 casos de ITS con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes ingresados en la UCIN del INPer, además de 90 controles. Se observó una mayor proporción de mujeres entre los casos que entre los controles (55 frente al 45%; p = 0.299). No se hallaron diferencias significativas en la edad gestacional al nacimiento, el peso al nacer, la duración de la estancia hospitalaria ni el uso de dispositivos IV. Tampoco se observaron diferencias significativas al analizar el peso al nacer o la edad gestacional como variables categóricas. No obstante, el uso de antimicrobianos de amplio espectro fue más frecuente entre los casos que entre los controles (77 frente al 53%; p = 0.008), mientras que la frecuencia de intervenciones abdominales fue menor entre los casos, aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 1).

Microbiología de las ITS por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE

Durante el periodo 2017-2023 se registraron 1.467 ITS en la UCIN del INPer. De ellas, 44 correspondieron a ITS con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE, lo que representa una incidencia acumulada del 2.99% (IC 95%, 2.19-4.01) respecto al total de ITS. Entre los aislamientos

Tabla 1. Comparación de las ITS por enterobacterias productoras de BLEE con las causadas por enterobacterias no productoras de BLEE

Característica	Muestra global			p
	Total (n = 134[1])	BLEE (–) (n = 90[1])	BLEE (+) (n = 44[1])	
Sexo masculino, n (%)	69 (51)	49 (54)	20 (45)	0.3
Microorganismo patógeno, n (%)				< 0.001
Citrobacter koseri	2 (1.5)	2 (2.2)	0 (0)	
Enterobacter aerogenes	3 (2.2)	3 (3.3)	0 (0)	
Enterobacter cloacae	8 (6.0)	8 (8.9)	0 (0)	
Escherichia coli	30 (22)	15 (17)	15 (34)	
Klebsiella oxytoca	12 (9.0)	12 (13)	0 (0)	
Klebsiella pneumoniae	62 (46)	33 (37)	29 (66)	
Raoultella planticola	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0)	
Serratia marcescens	16 (12)	16 (18)	0 (0)	
Peso al nacer (g)	1.003 (773, 1.795)	960 (755, 1663)	1.032 (846, 2.040)	0.3
Peso al nacer, n(%)				> 0.9
≥ 2500 g	20 (15)	12 (13)	8 (18)	
≥ 1500 a < 2500 g	19 (14)	13 (14)	6 (14)	
≥ 1000 a < 1500 g	28 (21)	19 (21)	9 (20)	
< 1000 g	67 (50)	46 (51)	21 (48)	
Estancia hospitalaria (días)	24 (9, 47)	26 (11, 50)	20 (8, 42)	0.5
Edad gestacional (semanas)	29.0 (27.0, 34.0)	29.1 (27.1, 34.0)	29.0 (27.1, 35.0)	0.9
Edad gestacional, n (%)				0.7
≥ 37 semanas	13 (9.7)	7 (7.8)	6 (14)	
≥ 32 a < 37 semanas	32 (24)	23 (26)	9 (20)	
≥ 28 a < 32 semanas	40 (30)	26 (29)	14 (32)	
< 28 semanas	49 (37)	34 (38)	15 (34)	
Uso de dispositivos IV, n(%)	131 (98)	88 (98)	43 (98)	> 0.9
Antibióticos de amplio espectro, n(%)	82 (61)	48 (53)	34 (77)	0.008
Tratamiento antibiótico (días)	5.0 (0.0, 7.0)	3.0 (0.0, 7.0)	7.0 (3.0, 10.0)	0.002
Enfermedad o cirugía abdominal	34 (25)	26 (29)	8 (18)	0.2
Cultivo positivo de LCR, n(%)	8 (6.0)	4 (4.4)	4 (9.1)	0.4
Resultados clínicos, n(%)				0.12
Sin complicaciones	116 (87)	81 (90)	35 (80)	
Mortalidad por cualquier causa	14 (10)	8 (8.9)	6 (14)	
Candidiasis invasiva	4 (3.0)	1 (1.1)	3 (6.8)	

Los valores de p se calcularon mediante la prueba de la X^2 para las variables categóricas y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para las variables continuas.
BLEE: betalactamasas de espectro extendido; LCR: líquido cefalorraquídeo.

productores de BLEE, las especies identificadas con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* (29/44; 65.9%) y *Escherichia coli* (15/44; 34.1%). Entre los aislamientos no productores de BLEE, la especie más frecuente fue *K. pneumoniae* (33/90; 36.7%), seguida de *Serratia marcescens* (16/90; 17.8%), *E. coli* (15/90; 16.7%), *Klebsiella oxytoca* (12/90; 13.3%), *Enterobacter cloacae* (8/90; 8.9%), *Enterobacter aerogenes* (3/90; 3.3%), *Citrobacter koseri* (2/90; 2.2%) y *Raoultella planticola* (1/90; 1.1%) (Fig. 1A). Los aislamientos productores de BLEE presentaron resistencia uniforme a cefotaxima y ceftazidima, mientras que los no productores de BLEE fueron sensibles a las cefalosporinas de tercera generación.

Resultados clínicos de las ITS por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE

Entre las ITS causadas por enterobacterias productoras de BLEE, se obtuvo confirmación microbiológica adicional en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) en 4 de los 44 casos (9.1%). La infección por *E. coli* productora de BLEE se asoció a 8/44 casos de sepsis neonatal (18.2%), 5/44 de infección relacionada con CVC (11.4%) y 2/44 de meningoencefalitis (4.5%). Por su parte, *K. pneumoniae* productora de BLEE se asoció a 19/44 casos de sepsis neonatal (43.2%), 9/44 de infección relacionada con CVC (20.45%) y 1/44 de

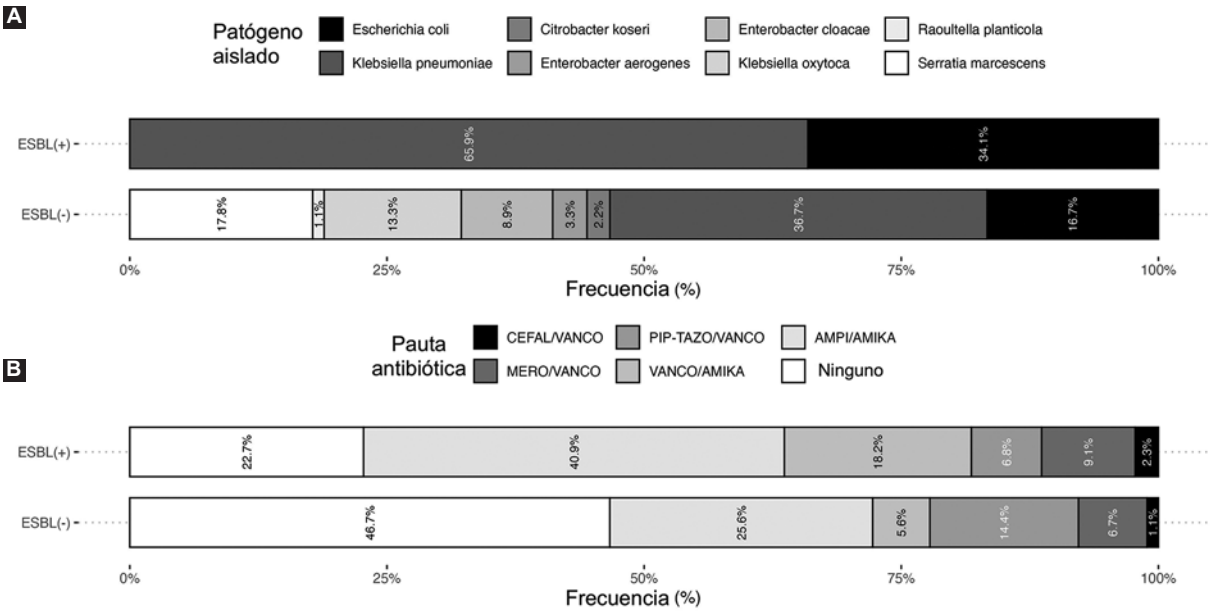


Figura 1. *Distribución de los agentes etiológicos aislados en los hemocultivos.* **A:** *exposición previa a pautas de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro.* **B:** *en pacientes con ITS por enterobacterias ingresados en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes» durante 2017-2023, estratificados según la presencia de BLEE. AMPI/AMIKA: ampicilina y amikacina; CEFAL/VANCO: cefalosporina y vancomicina; MERO/VANCO: meropenem y vancomicina; PIP-TAZO/VANCO: piperacilina-tazobactam y vancomicina; VANCO/AMIKA: vancomicina y amikacina.*

meningoencefalitis (2.3%). Entre las ITS causadas por enterobacterias no productoras de BLEE, se obtuvo confirmación microbiológica adicional en muestras de LCR en 4/90 casos (4.4%). En cuanto a los resultados clínicos, 5/44 pacientes con ITS por enterobacterias productoras de BLEE fallecieron a consecuencia de la infección (11.4%) y 1/44 falleció por causas no relacionadas con ella (2.2%). En cambio, entre los controles se registraron 8/90 fallecimientos por causas relacionadas con la infección (8.9%), sin diferencias significativas en la mortalidad atribuible a la infección entre casos y controles (p = 0.120). También se identificaron 4 casos de candidiasis invasiva: 1/90 (1.1%) entre los controles y 3/44 (6.8%) entre los casos. Todos los pacientes con candidiasis invasiva eran mujeres y en 3 de los 4 se aislaron enterobacterias productoras de BLEE. Estos pacientes tuvieron hospitalizaciones más largas (73 días [RIC = 64-102] frente a 23 días [RIC = 9-43]; p = 0.008), una mayor duración del uso de dispositivos IV (21 días [RIC = 9-40] frente a 54 días [RIC = 45-75]; p = 0.015) y una mayor exposición a antibióticos de amplio espectro (15.5 días [RIC = 10.0-21.8] frente a 4.0 días [RIC = 0-7]).

Uso de antibióticos en casos con enterobacterias productoras de BLEE y controles con enterobacterias no productoras de BLEE

Entre los casos, 10/44 pacientes no habían recibido previamente antimicrobianos de amplio espectro, frente a 48/90 controles (22.7 frente al 46.7%; p = 0.008). La pauta antibiótica prescrita con mayor frecuencia en los casos fue la combinación de ampicilina y amikacina (18/44; 40.9%), seguida de vancomicina y amikacina (8/44; 18.2%), meropenem y vancomicina (4/44; 9.1%), piperacilina/tazobactam y vancomicina (3/44; 6.8%) y una cefalosporina y vancomicina (1/44; 2.3%) (Fig. 1B). Entre los controles, la combinación más frecuente fue ampicilina y amikacina (23/90; 25.6%), seguida de piperacilina/tazobactam y vancomicina (13/90; 14.4%), meropenem y vancomicina (6/90; 5.7%), vancomicina y amikacina (5/90; 5.6%) y una cefalosporina y vancomicina (1.1%) (Fig. 1B). Los patrones de prescripción de antibióticos difirieron significativamente entre casos y controles (p = 0.020). Además, la mediana de duración del tratamiento antibiótico fue mayor entre los casos que entre los controles (7.0 días [RIC = 3.0-10.0] frente

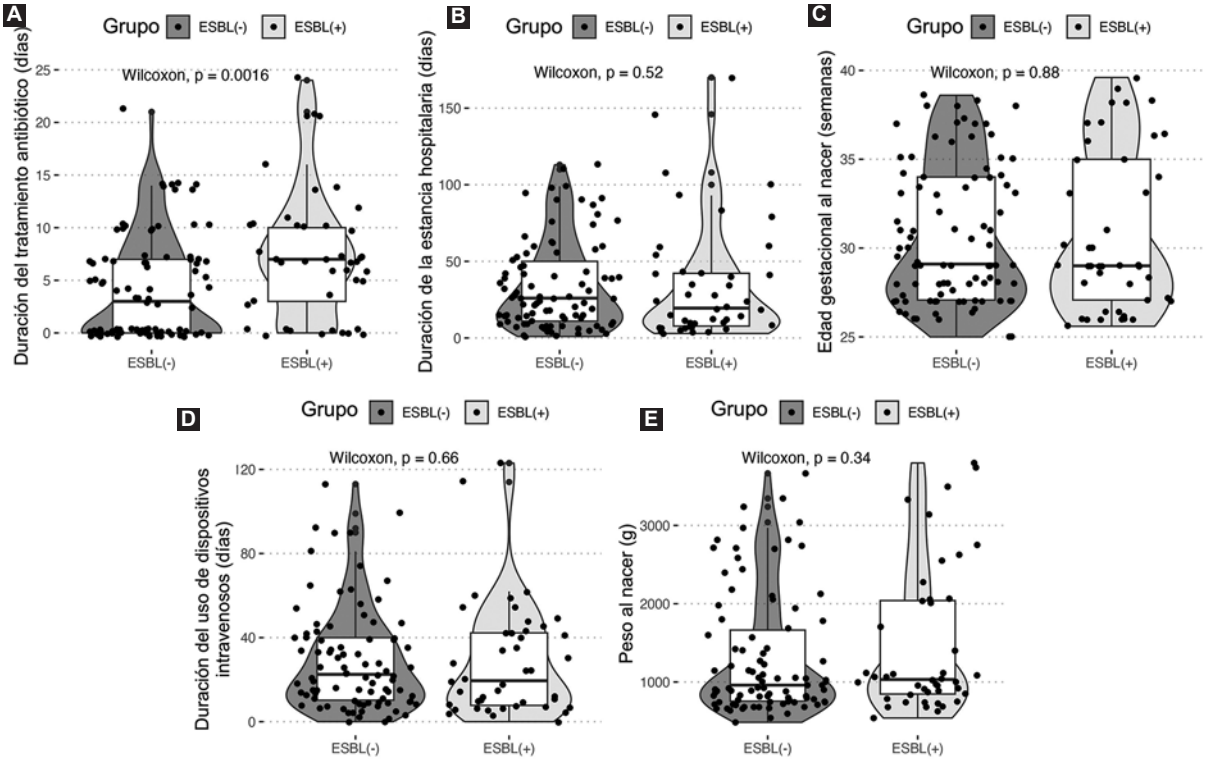


Figura 2. **A:** *Comparación de la duración del tratamiento antibiótico.* **B:** *duración de la estancia hospitalaria.* **C:** *semanas de gestación al nacimiento.* **D:** *duración del uso de dispositivos intravenosos.* **E:** *peso al nacer en pacientes con ITS por enterobacterias ingresados en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes» durante 2017-2023, estratificados según la presencia de BLEE. Los diagramas de caja comparan las distribuciones entre las ITS por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE. IV: intravenoso.*

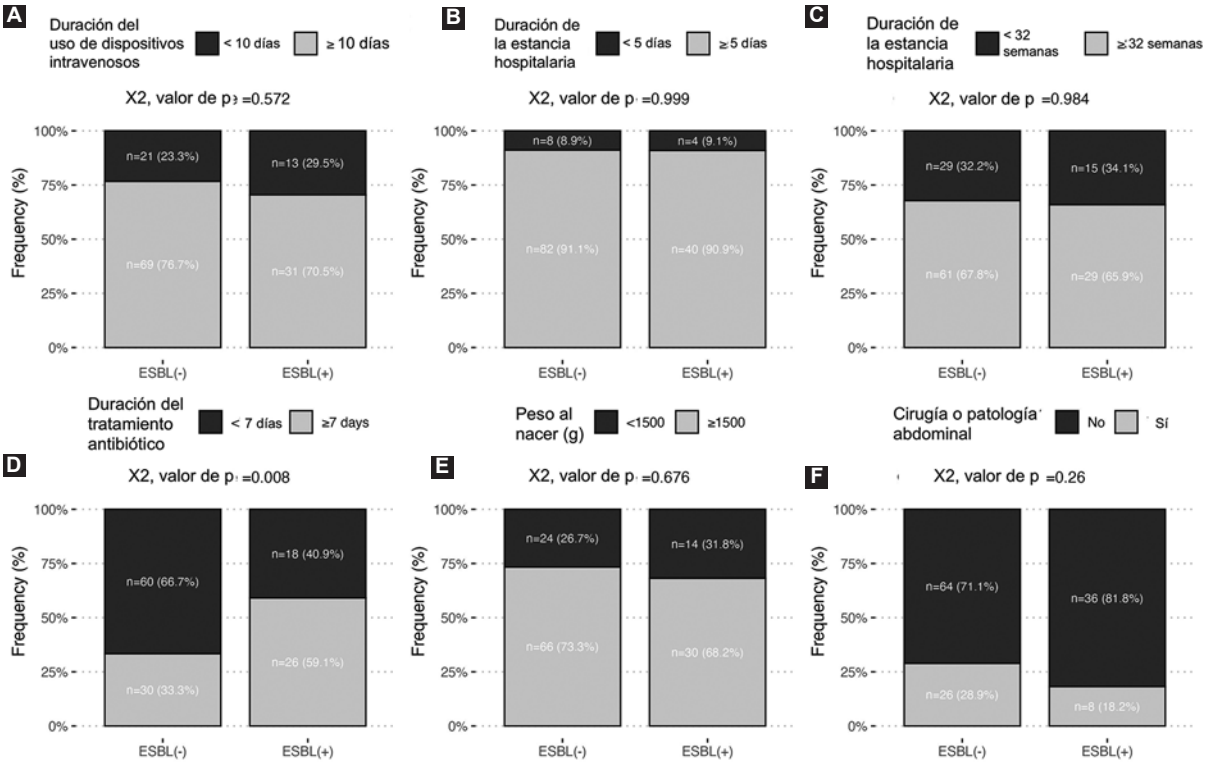


Figura 3. **A-F:** *comparación de los factores de riesgo investigados en pacientes con ITS por enterobacterias ingresados en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes» durante 2017-2023, estratificados según la presencia de BLEE. Las barras representan la proporción de pacientes que cumplen cada una de las definiciones dicotomizadas de los factores de riesgo. IV: intravenoso.*

Tabla 2. Modelos de regresión logística con corrección del sesgo mediante el método de Firth para las ITS por enterobacterias productoras frente a no productoras de BLEE en la UCIN durante 2017-2023

Factor de riesgo	Modelo univariado OR (IC 95%)	Valor de p	Modelo multivariado OR (IC 95%)	p
Edad gestacional al nacimiento < 32 semanas	0.913 (0.432-1.969)	0.813	1.385 (0.421-5.148)	0.598
Peso al nacer < 1500 g	0.775 (0.358-1.710)	0.523	0.442 (0.109-1.585)	0.213
Antibióticos de amplio espectro ≥ 7 días en el último mes	2.841 (1.371-6.012)	0.005	4.233 (1.785-10.899)	0.001
Dispositivos IV ≥ 10 días	0.999 (0.985-1.013)	0.919	0.332 (0.107-0.985)	0.047
Antecedentes de enfermedad o cirugía abdominal	0.567 (0.226-1.316)	0.191	0.608 (0.227-1.519)	0.292
Sexo masculino	0.702 (0.340-1.435)	0.332	0.761 (0.351-1.640)	0.485
Estancia hospitalaria ≥ 5 días	0.927 (0.288-3.382)	0.902	1.170 (0.277-5.326)	0.833

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

a 3.0 días [RIC = 0.0-7.0]; p = 0.002) (Fig. 2A). No se observaron diferencias significativas entre casos y controles en la duración de la estancia hospitalaria, la edad gestacional al nacimiento, los días de utilización de dispositivos IV ni el peso al nacer (Figs. 2B-E). Al analizar las variables dicotomizadas, se observó una mayor proporción de pacientes que habían recibido antibióticos durante ≥ 7 días entre los casos que entre los controles (59.1 frente al 33.3%; p = 0.008) (Fig. 3A), sin diferencias significativas en las demás variables (Figs. 3B-F).

Factores de riesgo asociados a las ITS por enterobacterias productoras de BLEE

En los modelos de regresión logística univariado se identificó una asociación significativa entre la exposición a antibióticos de amplio espectro durante ≥ 7 días y las ITS por enterobacterias productoras de BLEE (OR = 2.89; IC 95%, 1.37-6.08; p = 0.005). En los modelos multivariados (Tabla 2), la exposición a antibióticos de amplio espectro durante ≥ 7 días en el último mes se asoció con un aumento de aproximadamente 5 veces en las posibilidades de presentar una ITS por enterobacterias productoras de BLEE (OR = 4.23; IC 95%, 1.79-10.90; p = 0.001), mientras que el uso de dispositivos IV durante ≥ 10 días se asoció con una reducción del 79% en dichas posibilidades (OR = 0.33; IC 95%, 0.11-0.99; p = 0.047).

Discusión

Las enterobacterias productoras de BLEE son una importante amenaza en las UCIN de todo el mundo, favorecida por la presión selectiva ejercida por el uso de antimicrobianos y por la especial vulnerabilidad de los pacientes neonatales[14,15]. Comprender la interacción entre la exposición a antibióticos, los procedimientos invasivos y la epidemiología local resulta fundamental para diseñar políticas que permitan tratar eficazmente las infecciones y, al mismo tiempo, limitar la resistencia antimicrobiana. En nuestro estudio, realizado en pacientes neonatales hospitalizados en la UCIN del INPer entre 2017 y 2023, se identificó que la exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro se asoció a las ITS causadas por *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE, mientras que el uso prolongado de dispositivos intravasculares se asoció a mayor frecuencia a infecciones por enterobacterias no productoras de BLEE. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de la presión antimicrobiana en la selección de cepas resistentes de enterobacterias causantes de ITS, en consonancia con lo descrito en otras UCIN de Latinoamérica[16-19]. El predominio de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE refleja la reconocida capacidad de estas especies para adquirir y mantener genes de BLEE mediados por plásmidos, incluidas las variantes CTX-M, que son genes móviles de resistencia transmitidos habitualmente entre distintas especies de enterobacterias[20,21]. Los neonatos son huéspedes especialmente vulnerables debido a la inmadurez de su respuesta inmunitaria, la frecuencia de los procedimientos invasivos y la hospitalización prolongada, factores que favorecen la colonización y la infección por microorganismos multirresistentes. La menor diversidad de especies entre los casos con enterobacterias productoras de BLEE, en comparación con

la mayor variedad de microorganismos patógenos identificados entre los controles, sugiere que la colonización intestinal y la transmisión entre pacientes podrían desempeñar un papel más importante que la entrada de microorganismos a través de dispositivos en la epidemiología de las BLEE en la UCIN[10,16].

En el INPer, el tratamiento antibiótico empírico de la sepsis de aparición tardía se modificó después de 2012, sustituyendo la cefotaxima por una ureidopenicilina (piperacilina/tazobactam), como respuesta a un notable aumento de las ITS por enterobacterias productoras de BLEE, que en aquel momento representaban el 90% de los aislamientos de *K. pneumoniae* en hemocultivos neonatales[22]. Aunque este cambio redujo los fracasos terapéuticos iniciales, también pudo contribuir a mantener una elevada presión selectiva de resistencia, con el consiguiente aumento del riesgo de morbimortalidad y de los costes directos por día de hospitalización y por utilización de antibióticos[23]. Se debe mencionar que observamos que, en numerosos casos, se administraban antibióticos sin una justificación clara, en consonancia con estudios anteriores que han señalado que el uso inadecuado de antimicrobianos en pacientes neonatales oscila entre el 50 y el 70%[24,25]. Además de la evidente necesidad de fomentar el uso racional de los antibióticos, las medidas habituales de control de infecciones en nuestra UCIN incluyen protocolos estrictos de higiene de manos, conjuntos de medidas para la inserción y el mantenimiento de catéteres venosos centrales e intervenciones de limpieza ambiental.

A escala mundial, la epidemiología de las enterobacterias productoras de BLEE en las UCIN presenta una considerable variabilidad, que refleja diferencias en los patrones de utilización de antimicrobianos, la infraestructura de prevención de infecciones y los sistemas de vigilancia[5]. En los países de renta alta que cuentan con programas sólidos de optimización del uso de antimicrobianos y medidas estrictas de control de infecciones, las tasas notificadas de enterobacterias productoras de BLEE en las ITS neonatales suelen ser bajas[26]. En cambio, las bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae siguen siendo causas frecuentes de infecciones hospitalarias en Latinoamérica y se relacionan habitualmente con el uso empírico de cefalosporinas de tercera generación y con una capacidad limitada para aplicar medidas de aislamiento[27]. Esta heterogeneidad geográfica pone de manifiesto la importancia de la vigilancia local para orientar el tratamiento empírico, ya que extrapolar los patrones de resistencia de otras regiones puede conducir a tratamientos subóptimos y favorecer una mayor selección de resistencias[28]. En los pacientes ingresados en UCIN, el riesgo es mayor debido a su mayor susceptibilidad a las infecciones por bacterias multirresistentes y a las complicaciones que prolongan la estancia hospitalaria e incrementan la mortalidad[29]. Algunos autores destacan que el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro es el factor más importante en la selección de bacterias gramnegativas[30,31]. En otros grupos estarios, las intervenciones gastrointestinales o las enfermedades intestinales constituyen factores de riesgo muy importantes para las ITS y la selección de bacterias multirresistentes[32]. Esto concuerda con la hipótesis de que el peso, la edad gestacional y la patología gastrointestinal, por sí solos, no son factores suficientes para favorecer la selección de enterobacterias productoras de BLEE, mientras que la exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro puede desempeñar un papel desencadenante muy importante[33].

Aunque el uso de antibióticos de amplio espectro se asoció a un mayor riesgo de ITS por enterobacterias productoras de BLEE, el uso prolongado de dispositivos IV se relacionó con una menor probabilidad de presentar estas infecciones en comparación con las ITS por enterobacterias no productoras de BLEE. Esta asociación podría explicarse por la mayor diversidad bacteriana observada en las ITS por enterobacterias no productoras de BLEE, frecuentemente relacionadas con bacteriemias asociadas a dispositivos, frente a la identificación exclusiva de *E. coli* y *K. pneumoniae* entre los casos con enterobacterias productoras de BLEE. Esta diversidad podría reducir la selección de cepas productoras de BLEE entre las enterobacterias[34-36]. Además, los pacientes portadores de catéteres centrales podrían someterse a una vigilancia microbiológica más frecuente, lo que permitiría detectar y aislar antes a los pacientes colonizados y limitar así la transmisión de cepas productoras de BLEE en la UCIN[37]. No obstante, esta asociación debe interpretarse con cautela debido a la posible existencia de factores de confusión residuales y al diseño retrospectivo de casos y controles. Asimismo, el tamaño limitado de nuestra muestra podría haber contribuido a la inestabilidad de las estimaciones, pese al uso de métodos de regresión penalizada.

Nuestro estudio presenta varias fortalezas, entre ellas el empleo de un diseño de casos y controles con participantes emparejados según características clínicas distintas de las cepas de enterobacterias aisladas. Este abordaje permitió investigar los factores

asociados a las ITS causadas por cepas productoras de BLEE frente a otras ITS por enterobacterias e identificar factores de riesgo relevantes en la UCIN, sobre los que existe escasa información en el contexto mexicano. No obstante, reconocemos varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Aunque nuestro diseño permitió una comparación equilibrada de todas las ITS causadas por enterobacterias productoras de BLEE detectadas durante este periodo, es posible que la potencia estadística alcanzada fuera insuficiente para identificar asociaciones con todas las variables evaluadas. Se necesitan nuevos estudios para establecer su papel causal en la selección de cepas productoras de BLEE, por lo que las asociaciones observadas deben interpretarse con prudencia. Además, no se realizó la caracterización de los genes de BLEE, lo que impidió determinar la diversidad genética de las especies productoras de estas enzimas. Por tanto, son necesarios nuevos estudios para comprender la epidemiología molecular de las ITS por enterobacterias en México y Latinoamérica. Por último, el carácter retrospectivo del diseño de casos y controles limita la posibilidad de establecer relaciones temporales e identificar factores de riesgo de ITS por enterobacterias en comparación con controles no infectados. Para determinar si estos factores influyen de manera independiente en la selección de cepas, se requieren estudios prospectivos.

Conclusiones

Entre los pacientes neonatales ingresados por ITS en la UCIN del INPer durante el periodo 2017-2023, las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE se asociaron al uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, mientras que las causadas por cepas no productoras de BLEE se relacionaron con una mayor duración del uso de dispositivos intravasculares. Las cepas productoras de BLEE representaron el 2.99% de todas las ITS y las especies identificadas con mayor frecuencia fueron *K. pneumoniae* y *E. coli*. En ambos grupos, la mayoría de los pacientes eran prematuros, presentaban bajo peso al nacer y requerían intervenciones intensivas, como la administración de antibióticos, el uso de dispositivos intravasculares y la nutrición parenteral. La identificación de estos factores de riesgo es una base para desarrollar estrategias específicas de optimización del uso de antimicrobianos, mejorar el manejo de los dispositivos y reforzar las medidas de control de infecciones, con el objetivo de limitar la propagación de microorganismos multirresistentes y preservar la eficacia de los tratamientos disponibles en los pacientes neonatales. El refuerzo de las medidas de control de infecciones es fundamental para reducir el impacto de los microorganismos multirresistentes en las UCIN y mantener la eficacia de los antimicrobianos disponibles.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos con seres humanos ni animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del comité de ética para el análisis de datos clínicos anonimizados, recogidos durante la práctica asistencial habitual, por lo que no fue necesario obtener el consentimiento informado individual. Se siguieron las recomendaciones éticas pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa para redactar ni elaborar el contenido de este manuscrito.

Referencias

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024;404:1199-226.
2. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2010;74:417-33.
3. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12:e0189621.
4. Caparó Ingram E, Vásquez Vega M, Norero X, Sáez-Llorens X, DeAntonio R, Rodríguez Barría E. Factores de riesgo y letalidad asociados a candidemia neonatal en una unidad de neonatología. Rev Chil Pediatr.2019;90:186-93.
5. Stapleton PJ, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ. Outbreaks of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016;101:F72-8.
6. Legeay C, Bourigault C, Lepelletier D, Zahar JR. Prevention of healthcare- associated infections in neonates: room for improvement. J Hosp Infect. 2015;89:319-23.

7. Chiu S, Huang YC, Lien RI, Chou YH, Lin TY. Clinical features of nosocomial infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units. Acta Paediatr. 2005;94:1644-9.
8. Hu YJ, Ogyu A, Cowling BJ, Fukuda K, Pang HH. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in paediatric patients in 20 countries: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2019;97:486-501B.
9. Zhu M, Wang L, Zhuge Z, Li W, Zheng Y, Mai J, et al. Risk factors associated with multi-drug resistance in neonatal sepsis caused by Escherichia coli. Infect Drug Resist. 2023;16:2097-106.
10. Jiménez-Rojas V, Villanueva-García D, Miranda-Vega AL, Aldana-Vergara R, Aguilar-Rodea P, López-Marceliano B, et al. Gut colonization and subsequent infection of neonates caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1322874.
11. Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza-Ramos U, Velázquez M, et al. Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a Mexican hospital. J Clin Microbiol. 2001;39:3193-6.
12. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MÁ, 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;113:317-23.
13. Brämer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. World Health Stat Q. 1988;41:32-6.
14. Shi Q, Zhao J, Wei L, Zhu F, Ji J, Meng Y, et al. Transmission of ST45 and ST2407 extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in neonatal intensive care units, associated with contaminated environments. J Glob Antimicrob Resist. 2022;31:309-15.
15. Moussa B, Oumokhtar B, Arhoune B, Massik A, Elfakir S, Khalis M, et al. Gut acquisition of extended-spectrum β-lactamases-producing Klebsiella pneumoniae in preterm neonates: critical role of enteral feeding, and endotracheal tubes in the neonatal intensive care unit (NICU). PloS One. 2023;18:e0293949.
16. Desta K, Woldeamanuel Y, Azazh A, Mohammod H, Desalegn D, Shimelis D, et al. High gastrointestinal colonization rate with extended-spectrum β-lactamase-producing enterobacteriaceae in hospitalized patients: emergence of carbapenemase-producing K. pneumoniae in Ethiopia. PLoS One. 2016;11:e0161685.
17. Russell NJ, Stöhr W, Plakkal N, Cook A, Berkley JA, Adhisivam B, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: a global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). PLoS Med. 2023;20:e1004179.
18. Koizumi A, Maruyama K, Ohki Y, Nakayama A, Yamada Y, Kurosawa H, et al. Prevalence and risk factors for antibiotic-resistant Escherichia colicolonization at birth in premature infants: a prospective cohort study. Pediatr Infect Dis J. 2020;39:546-52.
19. Ndir A, Diop A, Faye PM, Cissé MF, Ndoye B, Astagneau P. Epidemiology and burden of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in a pediatric hospital in senegal. PLoS One. 2016;11:e0143729.
20. Chaudhary MK, Jadhav I, Banjara MR. Molecular detection of plasmid mediated blaTEM, blaCTX-M, and blaSHV genes in extended-spectrum β-lactamase (ESBL) Escherichia coli from clinical samples. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2023;22:33.
21. Oka K, Tetsuka N, Morioka H, Iguchi M, Kawamura K, Hayashi K, et al. Genetic and epidemiological analysis of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae in three Japanese university hospitals. J Infect Chemother. 2022;28:1286-94.
22. Repositorio de Tesis DGBSDI: Factores de Riesgo Asociados al Desarrollo de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud en Neonatos de Cuidados Intensivos del INPer. Available from: https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000777325 [Last accessed on 2024 Jul 01].
23. Namikawa H, Imoto W, Yamada K, Tochino Y, Kaneko Y, Kakeya H, et al. Predictors of mortality from extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bacteremia. Emerg Microbes Infect. 2023;12:2217951.
24. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal. Pediatría. 2020;93:207.e1-7.
25. Blaser M. Antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria. Nature. 2011;476:393-4.
26. Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, Steglich M, Radonić A, et al. What caused the outbreak of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. BMJ Open. 2015;5:e007397.
27. Huerta-García GC, Miranda-Novales G, Díaz-Ramos R, Vázquez-Rosales G, Solórzano-Santos F. Intestinal colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in infants. Rev Invest Clin. 2015;67:313-7.
28. Klein EY, Impalli I, Poleon S, Denoel P, Cipriano M, Van Boeckel TP, et al. Global trends in antibiotic consumption during 2016-2023 and future projections through 2030. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024;121:e2411919121.
29. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. Rev Chil Infectol. 2014;31:73-83.
30. Padilla-Serrano A, Serrano-Castañeda JJ, Carranza-González R, García-Bonillo MP. Factores de riesgo de colonización por enterobacterias multirresistentes e impacto clínico. Rev Esp Quimioter. 2018;31:257-62.
31. Diamantis S, Retur N, Bertrand B, Lieutier-Colas F, Carenco P, Mondain V, et al. The production of antibiotics must be reoriented: repositioning old narrow-spectrum antibiotics, developing new microbiome-sparing antibiotics. Antibiotics (Basel). 2022;11:924.
32. Golzarri MF, Silva-Sánchez J, Cornejo-Juárez P, Barrios-Camacho H, Chora-Hernández LD, Velázquez-Acosta C, et al. Colonization by fecal extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and surgical site infections in patients with cancer undergoing gastrointestinal and gynecologic surgery. Am J Infect Control. 2019;47:916-21.
33. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, Chen HC, Fram D, et al. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. JAMA Netw Open. 2020;3:e202899.
34. Choudhury MA, Marsh N, Banu S, Paterson DL, Rickard CM, McMillan DJ. Molecular comparison of bacterial communities on peripheral intravenous catheters and matched skin swabs. PLoS One. 2016;11:e0146354.
35. Archibald LK, Ramos M, Arduino MJ, Aguero SM, Deseda C, Banerjee S, et al. Enterobacter cloacae and Pseudomonas aeruginosa polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. J Pediatr. 1998;133:640-4.
36. Berger I, Cohen T, Rahmani E, Levy I, Lowenthal A, Levinsky Y, et al. Peripheral venous catheter-related bloodstream infections in hospitalized children: the role of gram-negative bacteria. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:e395-9.
37. Dias M, Saleem J. Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2019;18:12.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL - SALUD PÚBLICA Y SOCIOLOGÍA MÉDICA

Búsqueda intencionada de muertes maternas: dos caras de la misma moneda

Rafael Lozano

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; Departament of Health Metrics Science, Institute of Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Washington, Estados Unidos de América

Resumen

Introducción: *La calidad del indicador de mortalidad materna varía según la certificación médica, la codificación de las causas de muerte y la integridad de las estadísticas vitales. El método RAMOS surgió para corregir el subregistro de muertes maternas mediante la revisión de defunciones de mujeres en edad reproductiva. En México, el método no se reprodujo como réplica del diseño original, sino que dio lugar al RAMOS Modificado y, años después, a la Búsqueda Intencionada y Reclasificación de Muertes Maternas (BIRMM).* **Objetivo:** *Analizar el surgimiento del RAMOS Modificado en México, su trayectoria posterior hasta la BIRMM y el significado técnico e institucional de ese proceso.* **Material y métodos:** *Estudio histórico-analítico basado en la revisión documental de normas, reportes técnicos, publicaciones científicas y documentos institucionales.* **Resultados:** *A diferencia del RAMOS original, en México el procedimiento desplazó el énfasis del subregistro en general hacia la mala clasificación de las muertes maternas, se adaptó a la escala nacional, se validó interinstitucionalmente y se incorporó a la cifra oficial. Su repetición anual permitió estabilizarlo operativamente. La denominación BIRMM nombró una fase posterior, cuya institucionalización en sentido estricto ocurrió con su formalización normativa.* **Conclusiones:** *La experiencia mexicana muestra cómo un procedimiento de verificación puede transitar en un mecanismo sostenido de búsqueda y reclasificación con efectos sobre la estadística oficial.*

PALABRAS CLAVE: *Mortalidad materna. RAMOS. BIRMM. Mala clasificación. Estadísticas vitales.*

Active search for maternal deaths: two sides of the same coin

Abstract

Introduction: *Maternal mortality is an indicator highly sensitive to the quality of medical certification, cause-of-death coding, and the completeness of vital registration systems. The RAMOS method emerged to address the under registration of maternal deaths through the review of deaths among women at of reproductive age. In Mexico, the method was not reproduced as the original design; rather, it gave rise to Modified RAMOS and, years later, to the Intentional Search and Reclassification of Maternal Deaths (BIRMM, by its Spanish acronym).* **Objective:** *To analyze the emergence of Modified RAMOS in Mexico, its subsequent transition into BIRMM, and the technical and institutional significance of this process.* **Materials and methods:** *Historical-analytical study based on a documentary review of regulations, technical reports, scientific publications, and institutional documents.* **Results:** *Unlike the original RAMOS, in Mexico the procedure shifted the emphasis from under registration in general to the misclassification of maternal deaths, was adapted to national scale, underwent interinstitutional validation, and was incorporated into the official count. Its annual repetition allowed its operational stabilization; the term BIRMM referred to a later phase, whose institutionalization in the strict sense occurred through regulatory formalization.*

Correspondencia:
Rafael Lozano
E-mail: rlozano@uw.edu;
rlozano@facmed.unam.mx

Fecha de recepción: 10-02-2026
Fecha de aceptación: 19-05-2026
DOI: 10.24875/GMM.26000049

Gac Med Mex. 2026;162:531-536
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

Conclusions: *The Mexican experience shows how a verification procedure can evolve into a sustained search and reclassification mechanism with effects on official statistics.*

KEYWORDS: *Maternal mortality. RAMOS. BIRMM. Misclassification. Vital statistics.*

Introducción

La mortalidad materna es uno de los indicadores de salud global más difíciles de medir con precisión[1,2]. Su medición no depende únicamente del conteo de defunciones, sino también de la capacidad para reconocer el vínculo entre la muerte y el embarazo, certificar correctamente la causa básica, codificarla de manera adecuada y cerrar registros vitales con suficiencia y consistencia. Por ello, las estimaciones rutinarias pueden subestimar su magnitud, ya sea por omisión de casos o por mala clasificación de defunciones inicialmente registradas como causas no maternas[3].

En ese contexto surgieron distintos procedimientos de búsqueda y validación, entre ellos el *Reproductive Age Mortality Survey* (RAMOS), concebido como un estudio puntual para revisar defunciones de mujeres en edad reproductiva y corregir el subregistro de muertes maternas[1]. Las primeras aplicaciones de RAMOS mostraron que la revisión exhaustiva de certificados, expedientes y otras fuentes permitía recuperar casos no reconocidos por el registro habitual. Los estudios realizados en Sri Lanka[4,5] y Egipto[6,7] documentaron discrepancias entre las cifras oficiales y los casos identificados mediante revisión específica. Más que reconstruir en detalle esa trayectoria internacional, interesa aquí subrayar que ese antecedente sirvió de punto de partida para una transformación distinta en México.

En México, el método RAMOS no se reprodujo como réplica estricta del diseño original. Desde el inicio se generó una variante distinta, denominada RAMOS Modificado, que introdujo ajustes conceptuales y operativos orientados a la escala del sistema y reencuadró el problema principal menos como subregistro en general que como mala clasificación en la certificación médica y la codificación[8]. La trayectoria posterior de ese procedimiento, hasta su desarrollo como Búsqueda Intencionada y Reclasificación de Muertes Maternas (BIRMM), constituye el núcleo de análisis de este artículo[9-11].

El objetivo del estudio es analizar el surgimiento del RAMOS Modificado en México, su trayectoria posterior hasta la BIRMM y el significado técnico e institucional de ese proceso.

Material y métodos

Se realizó un estudio histórico-analítico mediante revisión documental para reconstruir el surgimiento del RAMOS Modificado en México, su trayectoria posterior como BIRMM y su formalización normativa.

Se analizaron fuentes públicas: 1) normatividad sobre información en salud y vigilancia epidemiológica; 2) reportes técnicos nacionales de RAMOS Modificado y BIRMM; 3) publicaciones científicas sobre mortalidad materna, RAMOS, subregistro y mala clasificación; y 4) documentos e informes institucionales nacionales e internacionales. La búsqueda documental incluyó PubMed y sitios oficiales de la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, la Secretaría de Salud, la Dirección General de Información en Salud (DGIS) y el Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades.

El análisis combinó: 1) una reconstrucción de hitos del proceso mexicano, como surgimiento del RAMOS Modificado, repetición anual del procedimiento, aparición de la denominación BIRMM, arreglos de validación, incorporación a cifras oficiales y formalización normativa; y 2) un contraste comparativo entre el método RAMOS descrito en la literatura internacional y la transformación mexicana del procedimiento. La consistencia del análisis se fortaleció contrastando definiciones y procedimientos entre tipos documentales (norma, reportes técnicos y publicaciones científicas) cuando fue posible. La información se organizó en cuatro ejes analíticos: 1) problema técnico de medición, 2) transformación metodológica, 3) actores institucionales y 4) efectos sobre la cifra oficial. La revisión no siguió el formato de una revisión sistemática, sino que se realizó una búsqueda documental dirigida a reconstruir hitos, actores y transformaciones normativas y operativas del proceso.

El estudio utilizó únicamente documentos públicos y no analizó datos personales identificables; por lo tanto, no requirió consentimiento informado.

Resultados

Las primeras aplicaciones del método RAMOS mostraron que, cuando se investigan exhaustivamente las muertes de mujeres en edad reproductiva mediante contraste de fuentes y verificación ampliada, la mortalidad materna identificada tiende a superar la registrada rutinariamente. En distintos contextos, ello se asoció a omisiones en la notificación, verificación clínica insuficiente y errores de certificación y codificación de la causa básica. Los estudios realizados en Sri Lanka[4,5] y Egipto[6,7] documentaron discrepancias entre las cifras oficiales y los casos identificados mediante revisión específica. Más que reconstruir en detalle esa trayectoria internacional, interesa aquí subrayar que ese antecedente sirvió de punto de partida para una transformación distinta en México.

En México, el método RAMOS no se reprodujo como réplica estricta del esquema original. La DGIS definió el ejercicio como RAMOS Modificado y realizó ajustes operativos orientados a maximizar la detección sin volver el procedimiento inviable para su aplicación sostenida a escala nacional[8].

El primer ajuste fue ampliar el grupo de edad revisado a mujeres de 10 a 54 años, reconociendo que el embarazo —y por tanto la posibilidad de muerte materna— puede ocurrir fuera del intervalo convencional de 15-49 años. El segundo ajuste fue focalizar la búsqueda en una lista de 49 causas «sospechosas», construida para capturar diagnósticos en los que con mayor frecuencia se ocultan muertes maternas debido a problemas en el llenado del certificado o en la codificación[8].

El hallazgo operativo decisivo fue el reencuadre del sesgo: más que identificar defunciones ausentes (subregistro), el ejercicio se orientó a identificar defunciones registradas, pero asignadas a causas no maternas (mala clasificación), lo que desplazó el enfoque hacia una lógica de auditoría y corrección[8-11].

La colaboración interinstitucional fue central en este tránsito. En la fase de implementación, equipos técnicos de la DGIS y del Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades trabajaron con personal de salud de los Estados para revisar certificados y expedientes, y sostener el proceso de reclasificación con participación local[8]. El procedimiento se aplicó por primera vez en 2003 para mejorar la estadística de 2002, y se repitió anualmente en los años siguientes, lo que permitió su estabilización operativa[12].

Un momento clave de esa secuencia fue la presentación metodológica y la validación institucional en el Comité Interinstitucional de Estadísticas de Salud[8-11]. En ese ámbito, la participación del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) fue decisiva. La aceptación de la corrección por parte de la principal autoridad estadística del país permitió que las defunciones reclasificadas no quedaran como una corrección técnica paralela del sector salud, sino que se incorporaran a la estadística oficial de mortalidad.

En una fase posterior, la denominación BIRMM nombró una modalidad más consolidada del procedimiento[9-11]. La institucionalización en sentido estricto ocurrió después, con la formalización normativa posterior mediante la NOM-035-SSA3-2012[13], que dotó al proceso de continuidad operativa y de reglas formales para su articulación con el sistema de información en salud. En paralelo, la vigilancia epidemiológica mantuvo circuitos de notificación y seguimiento con temporalidades distintas, en el marco de la NOM-017-SSA2-2012[14], haciendo visible la coexistencia de una cifra rápida (vigilancia) y una cifra consolidada (estadística oficial), con fines operativos diferentes. En la tabla 1 se resumen los principales hitos en la trayectoria del RAMOS Modificado y la BIRMM en México.

En términos de evidencia acumulada, los reportes técnicos documentaron que la búsqueda intencionada permitió identificar y reclasificar defunciones inicialmente registradas con causas no maternas, con variaciones interanuales en el volumen de reclasificación[9-11]. En la corrección de la estadística de 2002, realizada en 2003, se reclasificaron 228 muertes maternas[8]. En 2011 se reclasificaron 297 defunciones como muertes maternas que inicialmente habían sido asignadas a otras causas, con impacto en la distribución de causas y en la cifra oficial reportada[15]. En conjunto, la serie de ejercicios anuales mostró: 1) la capacidad de corrección a gran escala cuando la mala clasificación es elevada y 2) la posibilidad de reducir el margen de reclasificación conforme mejoran las prácticas de certificación, codificación y verificación.

La documentación pública muestra heterogeneidad entre entidades federativas en cuanto a capacidades operativas y discontinuidad en la disponibilidad pública de reportes en algunos periodos. Estos elementos sugieren que la estabilización del procedimiento dependió de las capacidades técnicas sostenidas, mientras que su institucionalización en sentido estricto correspondió a su formalización normativa[13]. En una etapa posterior, la experiencia

Tabla 1. Hitos en la trayectoria del RAMOS Modificado y la BIRMM en México

Año o periodo	Hito
Década de 1990	Aplicaciones tempranas del método RAMOS en países como Sri Lanka y Egipto, que mostraron discrepancias entre las cifras oficiales y los casos identificados mediante revisión específica
2003	Primera aplicación del RAMOS Modificado para corregir la estadística de mortalidad materna de 2002
2004-2008	Repetición anual del procedimiento y estabilización operativa de la búsqueda y reclasificación
2009	Primer informe de la DGIS bajo la denominación BIRMM
2011	Reclasificación de 297 defunciones inicialmente asignadas a causas no maternas
2012	Formalización normativa mediante la NOM-035-SSA3-2012; institucionalización en sentido estricto del procedimiento
2012 en adelante	Difusión regional de la BIRMM por la Organización Panamericana de la Salud e inicio de cooperación técnica en varios países de América Latina
2025	Continuidad del procedimiento dentro de la arquitectura nacional de verificación y reclasificación de muertes maternas.

Fuente: elaboración propia basada en reportes técnicos nacionales, normatividad mexicana y síntesis metodológica regional de la Organización Panamericana de la Salud.

mexicana fue retomada en el ámbito regional y difundida por la Organización Panamericana de la Salud como referencia metodológica para fortalecer la identificación y la reclasificación de muertes maternas en otros países de América Latina. La continuidad del procedimiento hasta 2025 confirma que no se trató de un ajuste episódico, sino de una práctica sostenida de verificación y reclasificación dentro del sistema[16].

Discusión

Este estudio muestra que la experiencia mexicana no consistió en la simple adopción del método RAMOS, sino en la construcción de un procedimiento distinto desde su origen nacional. El punto de partida fue el RAMOS Modificado, organizado alrededor de dos cambios centrales: la ampliación del rango de edad revisado y la búsqueda focalizada en certificados con diagnósticos de muerte materna sospechosa. A partir de esa base, el procedimiento siguió una trayectoria propia hasta su desarrollo posterior como BIRMM. La contribución mexicana no reside solo en haber retomado un antecedente internacional, sino en haber construido una modalidad de búsqueda y reclasificación capaz de corregir y dar sustento a la cifra de mortalidad materna dentro del propio aparato estatal. En ese sentido, el hallazgo central puede leerse en clave epistemológica: convertir la verificación en una arquitectura operativa sostenida en el tiempo.

Una primera implicación es que la mortalidad materna confirma su condición de indicador «dependiente del sistema». En México, el RAMOS Modificado colocó el foco en la mala clasificación y, por tanto, en las prácticas de certificación y codificación. Esto sugiere que el sesgo ocurre en el momento en que el dato se fabrica administrativamente, lo que hace plausible una estrategia anual de auditoría y reclasificación sobre defunciones ya registradas.

Una segunda implicación es que la estabilización operativa de la verificación creó un mecanismo de legitimación que va más allá del ajuste numérico. La participación técnica de actores estatales y la articulación con el circuito de validación interinstitucional permitieron que la cifra corregida no quedara como resultado aislado, sino como producto de un proceso reconocible por el sistema. El papel de INEGI resulta decisivo: aceptar la corrección de defunciones derivadas de sus propias fuentes implicó reconocer que los certificados de defunción del registro civil por sí solos no garantizaban una calidad suficiente, y que la verificación interinstitucional no era una anomalía, sino una condición de confiabilidad estadística. La institucionalización en sentido estricto, sin embargo, correspondió a la formalización normativa posterior.

La trayectoria mexicana también permite comprender una tensión estructural de los sistemas de información en salud: la coexistencia de temporalidades. La vigilancia epidemiológica opera con urgencia y lógica de acción inmediata, mientras que la estadística vital requiere consolidación, codificación y cierre anual para producir una serie comparable[12,13]. La dualidad de cifras no debe interpretarse únicamente como desorden, sino como expresión de fines distintos: una cifra para intervenir y otra para rendir cuentas. El riesgo aparece cuando esa dualidad no se gobierna: si la cifra rápida se vuelve políticamente dominante o si la cifra oficial se burocratiza y pierde capacidad de aprendizaje.

En este punto emerge una tercera implicación: el desempeño de la BIRMM es inseparable de su «vida cotidiana». La búsqueda intencionada no es

únicamente una confronta estadística; es un conjunto de interacciones humanas y técnicas que sostienen una cultura de verificación. La revisión local de expedientes, la periodicidad definida, la necesidad de argumentar reclasificaciones y la capacitación transversal permiten acumular memoria institucional[9-11]. Si estos componentes se erosionan –por rotación de personal, debilitamiento de comités, menor capacitación o pérdida de incentivos–, el dispositivo puede conservar el nombre, pero perder su función, con el riesgo de que la mala clasificación reemerja silenciosamente[9-12,15].

Un efecto menos visible, pero relevante, es la reconfiguración de la relación entre quienes codifican y quienes certifican. En México, aunque desde 2007 la codificación de causas de muerte se realiza de manera automatizada en la mayoría de las causas de muerte, las muertes maternas continuaron sujetas a revisión y codificación manual por personal experto. Desde el RAMOS Modificado, esa tarea se realiza de manera centralizada en la DGIS. Así, la discusión de la causa básica dejó de ser un acto cerrado y pasó a ser una decisión argumentada. La asimetría entre el lenguaje clínico y el estadístico disminuyó: los equipos de información ganaron capacidad para exigir trazabilidad y los equipos clínicos encontraron un marco para mejorar sus certificados. Esto favoreció una cifra más discutible y, en general, más defendible.

Una dimensión especialmente relevante del caso mexicano fue que la corrección no quedó confinada al ámbito técnico de la autoridad sanitaria. La aceptación de la propuesta por parte de la institución con mayor peso en la producción estadística del país supuso que la evidencia generada mediante un procedimiento de verificación sectorial podía justificar la modificación de la estadística derivada de las fuentes vitales. Ese paso no fue menor. En términos epistemológicos, significó que la autoridad de la fuente no se impuso de manera absoluta sobre la calidad de la evidencia revisada. También mostró que la cifra oficial podía corregirse cuando el proceso de validación demostraba que la asignación original era insuficiente. Al haberse sostenido durante dos décadas, refuerza la magnitud del cambio.

La Organización Panamericana de la Salud ha presentado la BIRMM como una estrategia para mejorar la calidad de la información e impulsar la interoperabilidad, dentro de un marco de coordinación y armonización regional[16]. En esa traducción regional, el mecanismo tiende a condensarse y estandarizarse: lo que en México nació como una práctica para poner a prueba la cifra –revisar expedientes, discutir evidencia y corregir mala clasificación– puede terminar operando como un procedimiento de armonización administrativa. Esa formulación tiene valor para la difusión regional del procedimiento, pero al mismo tiempo puede aplanar la secuencia mexicana que lo hizo posible. Lo que en México pasó por fases diferenciadas –RAMOS Modificado, repetición anual del procedimiento, validación interinstitucional, aceptación de la corrección por parte de INEGI y formalización normativa posterior– puede leerse desde fuera como una sola metodología ya estabilizada. El riesgo no es menor: cuando la verificación se vuelve «cumplimiento», la BIRMM puede burocratizarse y perder su función más importante, que es detectar y alertar cuando persisten o reaparecen fallas de certificación y codificación. Este desplazamiento ayuda a entender una tensión típica de la medición global: la comparabilidad internacional suele privilegiar la armonización entre países por encima de la trazabilidad local, incluso cuando existen mecanismos nacionales verificables. En ese sentido, el RAMOS Modificado no fue un nombre transitorio sin consecuencias, sino el puente técnico e institucional que permitió la trayectoria posterior hacia la BIRMM.

Finalmente, el caso mexicano ilumina un problema de gobernanza internacional del indicador: la relación entre los mecanismos nacionales verificables y las correcciones externas basadas en modelos[17]. Cuando existen procesos nacionales normados, trazables y auditables, la corrección externa debería ajustarse para no penalizar la transparencia institucional. La corrección tiene sentido cuando compensa ausencia de evidencia; se vuelve problemática cuando se aplica de manera inercial frente a sistemas que ya producen datos verificables. En este punto se abre una discusión más amplia sobre justicia estadística: las cifras influyen en la reputación, el financiamiento y las prioridades, y por ello, a mayor trazabilidad nacional, menor dependencia de correcciones externas[17].

Conclusiones

La experiencia mexicana muestra cómo una práctica de búsqueda y reclasificación puede modificar la producción de la cifra oficial cuando articula evidencia, validación interinstitucional y legitimidad estadística. El RAMOS Modificado marcó un punto de

inflexión al desplazar el foco del subregistro hacia la mala clasificación.

La BIRMM nombró una fase posterior del proceso, cuya institucionalización en sentido estricto ocurrió con la formalización normativa. Su eficacia depende de sostener una cultura de verificación; sin ella, el procedimiento puede burocratizarse y perder capacidad de aprendizaje.

Cuando existen mecanismos nacionales trazables, verificables y normados, la dependencia de correcciones externas debería disminuir conforme aumenta la trazabilidad nacional.

Agradecimientos

El autor agradece los comentarios a las Dras. R.M. Núñez Urquiza y R. Schiavone. Así mismo, el apoyo técnico de la Dra. M.J. Ríos Blancas.

Financiamiento

El estudio se realizó sin ningún financiamiento

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses financieros. El autor se desempeñó como Director General de Información en Salud de la Secretaría de Salud de México (2001-2007) y participó en el proceso institucional de implementación del RAMOS Modificado. Los hallazgos y los argumentos son responsabilidad exclusiva del autor.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. No aplica (investigación sin experimentación).

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. AbouZahr C, Wardlaw T. Maternal mortality at the end of a decade: signs of progress? Bull World Health Organ. 2001;79:561.
2. Graham WJ, Foster LB, Davidson L, Hauke E, Campbell OMR. Measuring progress in reducing maternal mortality. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22:425-45.
3. Graham W, Campbell O. Measuring maternal health: defining the issues. Lancet. 1992;339:1561-3.
4. Bandhutilaka T. An epidemiological study on maternal mortality in Sri Lanka. Sri Lanka: University of Colombo; 1996.
5. World Health Organization UNCFNPF. Maternal mortality in 1995: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA. 2001. (Consultado el 05-02-2026.) Disponible en: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000199380.
6. Fortney JA, Susanti I, Gadalla S, Saleh S, Rogers SM, Potts M. Reproductive mortality in two developing countries. Am J Public Health. 1986;76:134-8.
7. Kassas M, Hefni M, Hanafi A, Campbell O. The national maternal mortality study of Egypt 1992-1993. Int J Gynaecol Obstet. 1995;50(Suppl 2):S101-8.
8. Lozano R, Torres L, Lara J, Santillán A, González J, Muradas M, et al. Medición de la mala Clasificación de la Mortalidad Materna en México, 2002-2004. Síntesis ejecutiva No 14. Ciudad de México; 2005.
9. Dirección General de Información en Salud. Búsqueda Intencionada y Reclasificación de Muertes Maternas en México, Reporte 2010. Ciudad de México; 2012. (Consultado el 05-02-2026.) Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/cemece/BIyRMM-Inf2010.pdf.
10. Dirección General de Información en Salud. Búsqueda Intencionada y Reclasificación de Muertes Maternas en México, Reporte 2011. Ciudad de México; 2013. (Consultado el 05-02-2026.) Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/cemece/BIRMM_Informe2011.pdf.
11. Dirección General de Información en Salud. Mortalidad Materna en México durante 2009. Ciudad de México; 2011.
12. Lozano-Ascencio R. ¿Es posible seguir mejorando los registros de las defunciones en México? Gac med Mex. 2008;144:525-33.
13. DOF. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA3-2012, En materia de información en salud. México; 2012.
14. DOF. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012 Para la vigilancia Epidemiológica. Mexico; 2012.
15. Torres LM, Rhenals AL, Jiménez A, Ramírez-Villalobos D, Urióstegui R, Piña M, et al. Búsqueda intencionada y reclasificación de muertes maternas en México: el efecto en la distribución de las causas. Salud Publica Mex. 2014;56:333-47.
16. De Mucio B, Sanhueza A, Soliz P, García Saiso S, Serruya S, Jiménez AP, et al. Búsqueda intencionada y reclasificación de muertes maternas: información de calidad y su análisis para reducir la mortalidad materna. Rev Panam Salud Publica. 2024;48:e116.
17. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Trends in Maternal Mortality 2000-2023. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. United Nations Population Fund; 2025. (Consultado el 06-02-2026.) Disponible en: https://www.unfpa.org/publications/trends-maternal-mortality-2000-2023.

Check for updates

Serotipos y resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en hospitales participantes del ISAPEG (2023-2025)

*Pedro Collazo-Saldaña, Mónica Hernández-Muñoz, Óscar G. Silva-Gaona, Juan M. Rangel-Aguilera y Ma. del Rosario Sánchez-Navarro**

Laboratorio Estatal de Salud Pública de Guanajuato, Instituto de Salud Pública del Estado de Guanajuato, León de los Aldama, Guanajuato, México

Resumen

Antecedentes: *Streptococcus pneumoniae es el principal agente que causa enfermedad neumocócica invasiva con una amplia diversidad capsular, cuya distribución se ha modificado tras la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas, representando un reto para la vigilancia epidemiológica.* **Objetivo:** *Describir los serotipos circulantes y los perfiles fenotípicos de resistencia antimicrobiana de S. pneumoniae en aislamientos clínicos confirmados de pacientes atendidos en unidades del Instituto de Salud Pública del Estado de Guanajuato, durante 2023-2025.* **Material y métodos:** *Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, basado en el análisis de una base de datos del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Guanajuato. La identificación, la confirmación, la serotipificación y la sensibilidad antimicrobiana se realizaron conforme a los procedimientos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.* **Resultados:** *Se incluyeron 27 aislamientos. El serotipo más frecuente fue el 3 (6/27), seguido del 35B (4/27). Se identificaron fenotipos de multirresistencia a antibióticos en los serotipos 35B, 19A y 15B, con mayor resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, eritromicina y penicilina G.* **Conclusiones:** *Se observó la coexistencia de serotipos incluidos y no incluidos en la vacuna PCV13 y la presencia de aislamientos con fenotipo de multirresistencia. Estos hallazgos evidencian un escenario posvacunal dinámico que exige fortalecer la vigilancia microbiológica regional.*

PALABRAS CLAVE: *Streptococcus pneumoniae. Serotipo. Resistencia antimicrobiana. Vigilancia microbiológica. ISAPEG.*

Serotypes and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae *in participating ISAPEG hospitals (2023-2025)*

Abstract

Background: *Streptococcus pneumoniae is the leading cause of invasive pneumococcal disease and exhibits a high degree of capsular diversity, the distribution of which has changed following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines, posing a challenge for epidemiological surveillance.* **Objective:** *To describe the circulating serotypes and phenotypic antimicrobial resistance profiles of S. pneumoniae in confirmed clinical isolates from patients treated at units of the Guanajuato State Public Health Institute during the period 2023–2025.* **Materials and methods:** *An observational, descriptive, and retrospective study based on the analysis of a database from the Guanajuato State Public Health Laboratory. Identification, confirmation, serotyping, and antimicrobial susceptibility testing were performed in accordance with procedures established by the national epidemiological surveillance network.* **Results:** *A total of 27 isolates were included. The most frequently identified serotype was serotype 3 (6/27), followed by serotype 35B (4/27). Multidrug-resistant phenotypes were identified in serotypes 35B, 19A, and 15B, with higher resistance observed to trimethoprim-sulfamethoxazole, erythromycin, and penicillin G.* **Conclusions:** *The coexistence of serotypes included and not included in the PCV13 vaccine was observed, along with the presence of isolates*

***Correspondencia:**
Ma. del Rosario Sánchez-Navarro
E-mail: mrsanchezn@guanajuato.gob.mx

Fecha de recepción: 08-09-2025
Fecha de aceptación: 24-03-2026
DOI: 10.24875/GMM.25000378

Gac Med Mex. 2026;162:537-545
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

exhibiting multidrug-resistant phenotypes. These findings indicate a dynamic post-vaccination scenario that underscores the need to strengthen regional microbiological surveillance.

KEYWORDS: *Streptococcus pneumoniae. Serotype. Antimicrobial resistance. Microbiological surveillance. ISAPEG.*

Introducción

Streptococcus pneumoniae es un patógeno bacteriano de relevancia mundial asociado a enfermedad neumocócica invasiva, que incluye neumonía, meningitis y bacteriemia, con mayor frecuencia en niños menores de 5 años, adultos mayores y personas con comorbilidad[1,2]. Este microorganismo presenta una marcada diversidad capsular, con más de 100 serotipos descritos, cuya distribución varía en función de la edad, el contexto clínico y la región geográfica[3,4]. De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las infecciones neumocócicas continúan representando una causa importante de morbilidad y mortalidad, particularmente en países de ingresos bajos y medios[5].

La introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas ha logrado una reducción significativa de la carga de enfermedad asociada a los serotipos incluidos en sus formulaciones; sin embargo, la circulación de serotipos no contenidos en estas vacunas ha sido documentada de manera persistente en distintos contextos epidemiológicos[6-8]. De forma paralela, la resistencia antimicrobiana en *S. pneumoniae* constituye un problema relevante de salud pública, con aislamientos que muestran resistencia a múltiples clases de antibióticos, entre ellas betalactámicos, macrólidos, lincosamidas y tetraciclinas[9]. En este contexto, la OMS incluyó recientemente a *S. pneumoniae* resistente a los macrólidos como un patógeno de prioridad media en la *Lista de Patógenos Bacterianos Prioritarios 2024,* subrayando la necesidad de fortalecer su vigilancia epidemiológica[10].

En México se han publicado diversos estudios que documentan la presencia de resistencia antimicrobiana en *S. pneumoniae,* en particular en población pediátrica. En estos trabajos se han identificado serotipos frecuentemente asociados a perfiles de resistencia antimicrobiana, en especial a penicilina, entre los que destacan 35B, 6A, 19A y 19F[11,12].

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo describir la distribución de serotipos y los perfiles fenotípicos de resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae* en aislamientos clínicos confirmados del Instituto de Salud Pública del Estado de Guanajuato (ISAPEG), México, durante el periodo 2023-2025, como una aportación descriptiva a la vigilancia microbiológica regional.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo, basado en la revisión de registros microbiológicos de aislamientos clínicos confirmados de *S. pneumoniae*. El periodo de estudio comprendió de diciembre de 2023 a febrero de 2025. Los aislamientos procedieron de los Hospitales Generales de León, Silao y Guanajuato, todos pertenecientes al ISAPEG, y por lo tanto los resultados deben interpretarse únicamente como representativos de estos centros.

Las muestras clínicas fueron inicialmente procesadas en las unidades médicas correspondientes. Una vez identificadas las cepas como *S. pneumoniae* se remitieron al Laboratorio Estatal de Salud Pública de Guanajuato (LaESaP) para su confirmación microbiológica. Posteriormente, los aislamientos fueron enviados al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos Dr. Manuel Martínez Báez (InDRE), donde se realizaron los estudios de serotipificación y las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos (SAS) de conformidad con los *Lineamientos nacionales*[13] y los *Procedimientos SIREVA II*[14].

Población de estudio

Se analizaron 27 aislamientos clínicos de *S. pneumoniae* confirmados mediante cultivo y métodos de identificación microbiológica automatizada. Los aislamientos procedieron de diferentes tipos de muestras clínicas, que incluyeron aspirado traqueal, secreción bronquial, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y hemocultivo.

El análisis se enfocó en la caracterización microbiológica de los aislamientos remitidos, sin establecer inferencias causales ni asociaciones clínicas entre el microorganismo aislado y los cuadros clínicos de los pacientes.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron aislamientos clínicos de *S. pneumoniae* procedentes de los Hospitales Generales de León, Silao y Guanajuato, pertenecientes al ISAPEG, los cuales brindan atención a población sin derechohabiencia. Los aislamientos incluidos contaron con identificación y confirmación microbiológica mediante métodos automatizados, así como con serotipificación y un perfil completo de SAS.

Se excluyeron los aislamientos no viables y aquellos con información incompleta o que no cumplieran con los criterios de confirmación microbiológica establecidos. Asimismo, se excluyeron los aislamientos correspondientes a microorganismos distintos de *S. pneumoniae,* los no serotipificados y los obtenidos fuera del periodo de estudio.

Procedimiento microbiológico

La confirmación microbiológica, la serotipificación y las pruebas de SAS de los aislamientos de *S. pneumoniae* se realizaron en el LaESaP y en el InDRE[13,14].

La interpretación de los resultados de las pruebas de SAS se llevó a cabo conforme a los criterios establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), suplemento M100, utilizando las ediciones vigentes aplicables al periodo de análisis (ediciones 33, 34 y 35)[15].

Análisis de los datos

Los resultados se presentan de manera descriptiva, mediante frecuencias absolutas y proporciones simples. Dado el diseño del estudio y el número limitado de aislamientos, no se realizaron análisis inferenciales ni pruebas de hipótesis.

Aspectos éticos

El estudio se realizó con información primaria y con apego a los principios de confidencialidad, sin datos identificables de los participantes. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de Investigación del Hospital General de San Luis de la Paz, Guanajuato (folios CONBIOETICA-11-CEI-001-20250408 y CI/2025/0016).

Resultados

Distribución de serotipos

De los 27 aislamientos analizados de *S. pneumoniae,* se identificaron 13 serotipos distintos. El serotipo con mayor frecuencia fue el 3 (6/27), seguido del 35B (4/27). Otros serotipos detectados fueron 15B, 19A, 11A, 10A, 17F y 23B, así como varios serotipos identificados en un solo aislamiento. La distribución completa de los serotipos se muestra en la figura 1.

Con fines exclusivamente descriptivos, los serotipos identificados se agruparon de acuerdo con una distribución por grupo etario y su inclusión en distintas formulaciones de vacunas antineumocócicas, como PCV13, PCV20, PCV21 y PPSV23 (Tabla 1)[16].

Los serotipos incluidos en la PCV13, particularmente el serotipo 3, se identificó en varios grupos etarios, con mayor número de aislamientos en menores de 12 meses y en adultos mayores de 60 años. Entre los serotipos no contenidos en la PCV13, el 35B se identificó principalmente en el grupo de 12-23 meses y en el de 5 a < 18 años (Tabla 1).

Asimismo, se detectaron varios serotipos que sí están incluidos en formulaciones de mayor espectro, como PCV20 y PCV21 (Tabla 1). En conjunto, estos resultados describen una circulación diversa de serotipos vacunales y no vacunales en los hospitales analizados.

Cobertura vacunal teórica

Basándose en los serotipos identificados, se realizó una estimación descriptiva de la cobertura vacunal teórica, considerando exclusivamente la inclusión de los serotipos detectados. La distribución de esta cobertura teórica se muestra en la figura 2, donde las formulaciones PCV20 y PCV21 contienen un mayor número de los serotipos observados en comparación con la PCV13.

Perfiles fenotípicos de resistencia antimicrobiana

La figura 3 muestra la distribución de los fenotipos de resistencia antimicrobiana identificados en los aislamientos analizados. La resistencia se observó en un mayor número de aislamientos frente

Tabla 1. Distribución de los serotipos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* según la edad y la clasificación vacunal teórica (ISAPEG, 2023-2025)

Cobertura vacunal teórica	Serotipos	< 12 meses	12-23 meses	24-59 meses	5 a <18 años	18-39 años	40-59 años	≥ 60 años	Total
PCV13	3	3	0	0	1	0	0	2	6
	19A	1	0	0	0	0	0	1	2
	19F	1	0	0	0	0	0	0	1
PCV20	10A	0	0	0	0	1	1	0	2
	11A	0	0	0	0	2	0	0	2
	15B	0	1	1	0	0	0	0	2
PPSV23*	17F	1	0	0	0	0	1	0	2
	9N	0	0	0	0	0	1	0	1
PCV21†	35B	0	2	0	2	0	0	0	4
	23B	0	0	0	2	0	0	0	2
	15A	0	0	1	0	0	0	0	1
No vacunales	7C	0	0	0	0	1	0	0	1
	6C	0	0	0	0	1	0	0	1
	Total	6	3	2	5	5	3	3	27

La tabla tiene fines exclusivamente descriptivos y no pretende establecer asociaciones estadísticas entre edad y serotipo.
No incluye algunos serotipos clásicos pediátricos (1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F).[16]
*Indicada principalmente para personas ≥ 65 años o pertenecientes a grupos de alto riesgo.
†Formulación en desarrollo e investigación, indicada solo para adultos ≥18 años, utilizada en los Estados Unidos de América, Canadá, Australia y la Unión Europea (2024-2025).

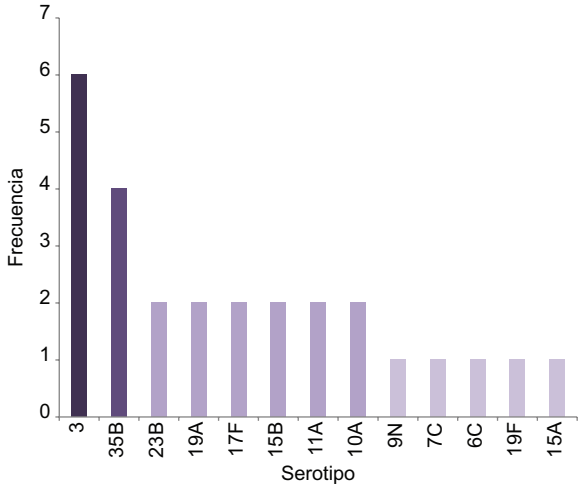


Figura 1. *Frecuencia (número de casos) de los serotipos de Streptococcus pneumoniae identificados en el estudio.*

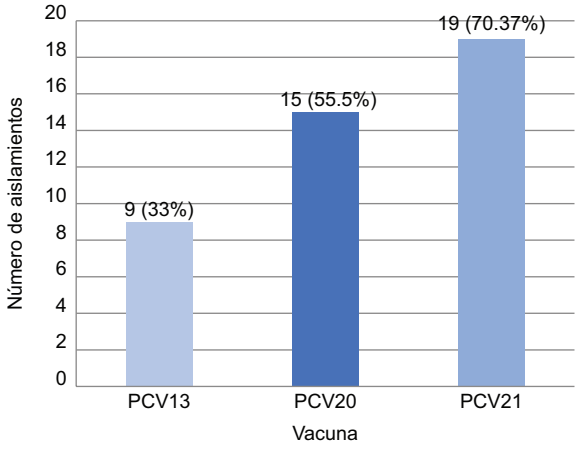


Figura 2. *Cobertura vacunal teórica de los serotipos de Streptococcus pneumoniae identificados según las distintas formulaciones vacunales antineumocócicas.*

a trimetoprima-sulfametoxazol, seguida de eritromicina y penicilina. No se identificaron aislamientos con resistencia a levofloxacino, vancomicina, rifampicina, cloranfenicol ni linezolid.

Fenotipo de multirresistencia antimicrobiana

En el análisis de los perfiles de sensibilidad se identificaron aislamientos con fenotipo de

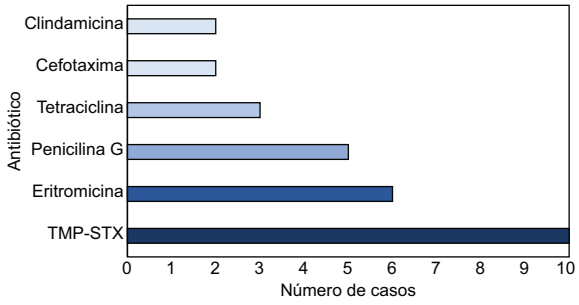


Figura 3. *Frecuencia de resistencia antimicrobiana por antibiótico en aislamientos de Streptococcus pneumoniae (n = 27). Se reportan exclusivamente aislamientos con resistencia franca; no se incluyen categorías de sensibilidad intermedia.*

Tabla 2. Aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* con fenotipo de multirresistencia antimicrobiana (ISAPEG, 2023-2025)

Serotipos	Aislamientos con MRAS	Antibióticos involucrados
35B	1	Trimetoprima-sulfametoxazol, betalactámicos y macrólidos
15B	1	Betalactámicos, macrólidos y tetraciclinas
19A	2	Macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas y trimetoprima-sulfametoxazol

MRAS: multirresistencia antimicrobiana.

multirresistencia antimicrobiana (MRAS), definido como resistencia a tres o más clases distintas de antibióticos[17]. En total, cuatro aislamientos presentaron este fenotipo, correspondientes a los serotipos 35B, 15B y 19A (Tabla 2).

El aislamiento correspondiente al serotipo 35B mostró resistencia simultánea a trimetoprima-sulfametoxazol, betalactámicos y macrólidos. El serotipo 15B presentó resistencia a betalactámicos, macrólidos y tetraciclinas. Por su parte, los aislamientos del serotipo 19A exhibieron un patrón de resistencia a macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas y trimetoprima-sulfametoxazol.

Discusión

Este estudio describe la distribución de serotipos capsulares y los perfiles fenotípicos de resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae* de 27 aislamientos clínicos invasivos y no invasivos obtenidos de los Hospitales Generales de León, Silao y Guanajuato, pertenecientes al ISAPEG, durante el periodo 2023-2025. Los aislamientos analizados corresponden a una serie regional geográficamente concentrada, lo que permitió una caracterización microbiológica focalizada del comportamiento serotípico y de los perfiles de resistencia antimicrobiana en una zona específica del país.

Este enfoque local contrasta con los sistemas nacionales de vigilancia, como SIREVA II y la red GIVEBPVac coordinada por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), cuyos reportes integran aislamientos provenientes de múltiples entidades federativas y grupos etarios, con una mayor dispersión geográfica. El último informe regional de SIREVA II (2020) incluyó 23 aislamientos invasivos en México, sin datos del Estado de Guanajuato, mientras que el compendio INSP/GIVEBPVac reportó 165 aislamientos recolectados en 2023 en 18 entidades federativas, con una representatividad limitada por entidad federativa y predominantemente de población pediátrica[18,19].

En este contexto, los resultados del presente estudio deben interpretarse como información complementaria de la vigilancia microbiológica regional, orientada a describir patrones locales de circulación serotípica y resistencia antimicrobiana, y no como una estimación representativa de la epidemiología neumocócica en el ámbito nacional. No obstante, este abordaje regional favorece la recolección continua, el análisis oportuno y la difusión temprana de los datos, acortando los tiempos entre su generación y su disponibilidad para la vigilancia epidemiológica y la toma de decisiones en salud pública.

El análisis nacional más amplio correspondiente a la era posvacunal PCV13 fue realizado por Soto-Noguerón et al.[20], quienes analizaron 1205 aislamientos pediátricos (0-17.9 años) recuperados entre 2012 y 2023, procedentes de 23 entidades federativas, incluyendo casos de enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva, utilizando el mismo método de serotipificación empleado en el presente estudio (reacción de Quellung). Documentaron la persistencia de los serotipos vacunales 19A, 15B y 3 (siendo el 19A el más frecuente de manera general), así como la presencia del serotipo 35B como el más frecuente no incluido en la PCV13 y el segundo en frecuencia global[20]. Estos hallazgos refuerzan la evidencia de un escenario posvacunal PCV13 caracterizado por un reemplazo serotípico parcial y una persistencia de serotipos con menor sensibilidad a la PCV13, fenómeno ampliamente documentado tanto en México como en otros países[20,21].

Este tipo de análisis constituye un componente fundamental de la vigilancia microbiológica, en particular en escenarios posvacunales en los que la dinámica serotípica de *S. pneumoniae* permanece muy activa[21,22].

De manera específica, el serotipo vacunal 3 fue el más frecuente en esta serie. Su persistencia, pese a estar incluido en la PCV13, se ha atribuido a las características estructurales de su cápsula polisacárida (particularmente gruesa y densa), que limitan la opsonofagocitosis mediada por los anticuerpos inducidos por la vacuna[23]. En consecuencia, este serotipo continúa siendo uno de los principales causantes de enfermedad neumocócica en México y en los Estados Unidos de América[24,25]. Específicamente, el estudio realizado en México por Soto-Noguerón et al.[20] profundiza en cómo el serotipo 3 se mantiene entre los más frecuentes dentro de los serotipos cubiertos por la PCV13 y presenta una circulación sostenida a través de la asociación con linajes clonales ampliamente distribuidos. En concordancia con el presente estudio, el serotipo 3 fue también el más frecuente sin asociarse a resistencia antimicrobiana fenotípica. De forma descriptiva, este serotipo no fue identificado en el último reporte de SIREVA II (2020)[18], mientras que en el compendio más reciente del INSP (2023)[19] reapareció como el segundo serotipo vacunal más frecuente y fue determinado como 100% sensible, similar a lo observado en este estudio.

El segundo serotipo más frecuente identificado en este estudio fue el 35B, que ocupó el primer lugar entre los serotipos no incluidos en la PCV13. Este hallazgo también es concordante con lo reportado por Soto-Noguerón et al.[20], quienes lo identificaron como el serotipo no vacunal más frecuente en su análisis. La relevancia epidemiológica del serotipo 35B ha aumentado en distintos países tras la implementación de las vacunas conjugadas, particularmente en el contexto del reemplazo serotípico[26].

En los reportes nacionales, el INSP ha documentado resistencia a la penicilina en aislamientos del serotipo 35B de *S. pneumoniae,* tanto en enfermedad neumocócica invasiva como no invasiva, sin detallar resistencia a otras clases de antibióticos[19]. En contraste, en el presente estudio, los aislamientos correspondientes a este serotipo mostraron unos perfiles de resistencia más amplios, que incluyeron resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, macrólidos y betalactámicos, e incluso se identificó un aislamiento con fenotipo MRAS. Estos hallazgos refuerzan la relevancia de su monitoreo continuo dentro de los sistemas de vigilancia microbiológica, tal como ha reconocido la OMS[10].

El serotipo vacunal 19A se ha descrito como uno de los serotipos con mayor persistencia global en la era posvacunal[27,28]. En diversos escenarios epidemiológicos, su expansión se ha asociado con la circulación de clones con perfiles elevados de MRAS. En Brasil, por ejemplo, la frecuencia de aislamientos invasivos de 19A aumentó del 2.8% en 2005-2009 al 16.4% en 2016-2017; este incremento ocurrió en paralelo con un aumento de la resistencia a penicilina, eritromicina y trimetoprima-sulfametoxazol, y además se ha asociado con la expansión del complejo clonal CC320/ST320[29]. De manera concordante, una revisión sistemática mundial ha señalado que la persistencia de 19A en escenarios posvacunales se relaciona con eventos de cambio capsular y con la circulación de clonas MRAS[30].

En el contexto nacional, los reportes más recientes de SIREVA II[18], el INSP[19] y Soto-Noguerón et al.[20] identifican a 19A como el serotipo vacunal más frecuente, aunque limitan el análisis de SAS exclusivamente a la penicilina. En el presente estudio, con apoyo de los estudios de SAS de conformidad con los *Lineamientos nacionales* correspondientes a este serotipo, se obtuvieron los fenotipos de MRAS, lo que refuerza el patrón epidemiológico descrito internacionalmente y subraya la importancia de ampliar la caracterización de la resistencia antimicrobiana en *S. pneumoniae,* en particular en serotipos con capacidad demostrada de adaptación bajo presión vacunal y antimicrobiana[31].

En México, el serotipo 15B se ha identificado como el segundo serotipo no vacunal más frecuente en población infantil, sin presentar resistencia a penicilina, de acuerdo con los reportes nacionales recientes[19]. En la presente serie, el serotipo 15B fue detectado y mostró fenotipos de MRAS (Tabla 2).

En conjunto, una proporción considerable de los serotipos identificados no se encuentran incluidos en la formulación de la PCV13, lo cual es consistente con los patrones de reemplazo serotípico descritos tras la introducción de las vacunas conjugadas PCV10 y PCV13[21,22,24,26]. Cabe mencionar que en agosto de 2024 fue autorizada la vacuna PCV20 en México por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), y en diciembre de 2025 fue incorporada a los lineamientos de vacunación de la Secretaría de Salud para la temporada invernal 2025-2026[32].

El presente estudio resalta la importancia de aplicar pruebas de SAS y reportar perfiles fenotípicos de resistencia de manera sistemática, ante el incremento de serotipos vacunales y no vacunales con fenotipos MRAS, considerado uno de los principales retos actuales para la salud pública según la OMS[33]. Finalmente, estos resultados refuerzan la necesidad de mantener y fortalecer los sistemas de vigilancia microbiológica del neumococo, en coordinación con redes nacionales e internacionales como SIREVA, el INSP y la Organización Panamericana de la Salud, para generar información local precisa que complemente los datos nacionales y permita una mejor comprensión de la circulación de serotipos regional.

En contraste con lo observado en el ámbito nacional, donde el serotipo 19A se ha identificado como el más frecuente[18-20], en la presente serie regional predominó el serotipo 3. Esta diferencia ilustra la heterogeneidad geográfica de la circulación serotípica de *S. pneumoniae* y resalta la importancia de complementar los sistemas nacionales de vigilancia con análisis microbiológicos regionales.

El estudio presenta limitaciones. El número reducido de aislamientos limita los análisis inferenciales y la extrapolación de los datos. No se realizó cálculo de tamaño de muestra *a priori* por tratarse de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo sin hipótesis de comparación. Los resultados deben interpretarse como una serie descriptiva basada en la disponibilidad de casos y no como una muestra poblacional.

Con respecto a la tipificación capsular mediante la reacción de Quellung, aunque constituye el método clásico para la serotipificación de *S. pneumoniae,* depende de la experiencia del observador y puede presentar dificultades para diferenciar serotipos estrechamente relacionados, como 6A y 6C, que comparten epítopos capsulares[34]. En estos casos puede lograrse una resolución más específica mediante métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa. Asimismo, los serotipos 15B y 15C presentan variación de fase capsular mediada por mutaciones reversibles en *wciZ,* lo que dificulta su distinción serológica[35]. Por ello, los hallazgos correspondientes a los serotipos 15B y 6C identificados en este estudio deben interpretarse bajo esta limitación metodológica.

Por otra parte, este trabajo presenta procedimientos empleados y apegados a metodologías estandarizadas y validadas por la Red Nacional de Vigilancia de Laboratorios Estatales-InDRE, lo que asegura la reproducibilidad y la comparabilidad de los resultados con otros reportes nacionales e internacionales.

La inclusión de serotipificación y de perfiles completos de SAS aporta información útil para el monitoreo local de serotipos vacunales y no vacunales, así como de fenotipos de MRAS, con implicaciones directas para la vigilancia epidemiológica regional y la toma de decisiones en salud pública relacionadas con el uso racional de antimicrobianos y la evaluación de esquemas vacunales. En conjunto, estos hallazgos evidencian la gran capacidad adaptativa de *S. pneumoniae* frente a presiones selectivas vacunales y antimicrobianas.

Conclusiones

Este estudio describe aislamientos clínicos de *S. pneumoniae* provenientes de los Hospitales Generales de León, Silao y Guanajuato del ISAPEG. En los aislamientos analizados se observó la coexistencia de serotipos incluidos y no incluidos en la PCV13, así como de serotipos contemplados en formulaciones de mayor espectro, como PCV20 y PCV21, además de la presencia de aislamientos con perfiles fenotípicos de MRAS.

La identificación local de serotipos como 3, 19A, 35B y 15B aporta información descriptiva sobre la distribución de serotipos y los patrones de resistencia antimicrobiana en las unidades hospitalarias evaluadas durante el periodo de estudio. En conjunto, estos hallazgos contribuyen a la caracterización microbiológica regional de *S. pneumoniae* y pueden complementar los sistemas de vigilancia existentes, tanto locales como nacionales.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), en particular al Laboratorio de IRAS Bacterianas, por la realización de las pruebas de serotipificación y sensibilidad. Se agradece también al ISAPEG, así como al personal de los laboratorios clínicos de los Hospitales Generales de León, Silao y Guanajuato, por su valiosa colaboración en el envío de cepas. Asimismo, se reconoce el apoyo del personal del Departamento de Control Microbiológico del LaESaP.

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la investigación, la autoría o la publicación del presente artículo.

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 utilizaron inteligencia artificial (Gemini, Google DeepMind by Alphabet Inc) como herramienta de apoyo para la redacción parcial de este manuscrito, en algunas secciones de la introducción y en la discusión exclusivamente con fines de mejora lingüística. Además, se utilizó para la organización y la revisión independiente de las referencias bibliográficas. Todo el contenido generado por inteligencia artificial fue revisado, adaptado y validado por los autores, quienes asumen su plena responsabilidad sobre la redacción final, la interpretación de los datos y la integridad del documento. La inteligencia artificial no fue utilizada para generar datos, realizar análisis ni emitir conclusiones.

Referencias

1. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. J Korean Med Sci. 2013;28:4-15.
2. van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2018;24:89-100.
3. Ganaie FA, Saad JS, Lo SW, McGee L, van Tonder AJ, Hawkins PA, et al. Novel pneumococcal capsule type 33E results from the inactivation of glycosyltransferase WciE in vaccine type 33F. J Biol Chem. 2023;299:105085.
4. Cui YA, Patel H, O'Neil WM, Li S, Saddier P. Pneumococcal serotype distribution: a snapshot of recent data in pediatric and adult populations around the world. Hum Vaccin Immunother. 2017;13:1-13.
5. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–2015. Lancet Glob Health. 2018;6:e744-57.
6. Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. The clinical effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Dtsch Arztebl Int. 2016;113:139-46.
7. Olarte L, Kaplan SL, Barson WJ, Romero JR, Lin PL, Tan TQ, et al. Emergence of multidrug-resistant pneumococcal serotype 35B among children in the United States. J Clin Microbiol. 2017;55:724-34.
8. Lo SW, Mellor K, Cohen R, Alonso AR, Belman S, Kumar N, et al. Emergence of a multidrug-resistant and virulent Streptococcus pneumoniae lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study. Lancet Microbe. 2022;3:e735-43.
9. Gergova R, Boyanov V, Muhtarova A, Alexandrova A. A review of the impact of streptococcal infections and antimicrobial resistance on human health. Antibiotics (Basel). 2024;13:360.
10. World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2024. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240100626.
11. Bautista-Márquez A, Richardson V, Ortiz-Orozco O, Luna-Cruz ME, Carnalla-Barajas MN, Echaniz-Avilés G, et al. Prevalence of pneumococcal disease, serotype distribution, and antimicrobial susceptibility in Mexican children younger than 5 years of age. Arch Med Res. 2013;44:142-50.
12. Espinosa-de los Monteros LE, Jiménez-Rojas V, Aguilar-Ituarte F, Cashat-Cruz M, Reyes-López A, Rodríguez-Suárez R, et al. Streptococcus pneumoniae isolates in healthy children attending day-care centers in 12 states in Mexico. Salud Publica Mex. 2007;49:249-55.
13. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de las infecciones respiratorias agudas graves e invasivas causadas por Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae. México: Secretaría de Salud; 2015.
14. Organización Panamericana de la Salud. Procedimientos para el diagnóstico de neumonías y meningitis bacterianas y la caracterización de cepas de Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae (SIREVA II). Washington (DC): OPS; 2012. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/procedimientos-para-diagnostico-neumonias-meningitis-bacterianas-caracterizacion-cepas.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 34th ed. Wayne (PA): CLSI; 2024.
16. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves CAPVAXIVE™ (pneumococcal 21-valent conjugate vaccine). Silver Spring (MD): FDA; 2024. Disponible en: https://www.merck.com/news/u-s-fda-approves -capvaxive-pneumococcal-21-valent-conjugate-vaccine-for-prevention-of-invasive-pneumococcal-disease-and-pneumococcal-pneumonia-in-adults/.
17. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18:268-81.
18. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2020. Washington (DC): OPS; 2025. Disponible en: https://www.paho.org/es/sireva.
19. Instituto Nacional de Salud Pública; Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación. Datos por sexo y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos infecciosos. Cuernavaca (Mor), México: INSP; 2023. Disponible en: https://insp.mx/resources/images/stories/Lineas/SIREVA/Docs/241111_GIVEBPVac_2023.pdf.
20. Soto-Noguerón A, Carnalla-Barajas MN, Sánchez-González G, Solórzano-Santos F, Macías-Parra M, Díaz-Jiménez V, et al. Distribution of pneumococcal serotypes causing invasive and non-invasive diseases in children in Mexico after introduction of PCV13 (2012–2023): results from the GIVEBPVac group. Vaccine. 2025;55:127031.
21. Micoli F, Romano MR, Carboni F, Adamo R, Berti F. Strengths and weaknesses of pneumococcal conjugate vaccines. Glycoconj J. 2023;40:135-48.
22. Maeda H, Morimoto K. Global distribution and characteristics of pneumococcal serotypes in adults. Hum Vaccin Immunother. 2025;21:2469424.
23. Choi EH, Zhang F, Lu YJ, Malley R. Capsular polysaccharide release by serotype 3 pneumococcal strains reduces the protective effect of anti-type 3 CPS antibodies. Clin Vaccine Immunol. 2015;23:162-7.
24. Echániz-Avilés G, Guerreiro SI, Silva-Costa C, Mendes CI, Carriço JA, Carnalla-Barajas MN, et al. Streptococcus pneumoniae serotype 3 in Mexico (1994–2017): decrease of the unusual clonal complex 4909 lineage following PCV13 introduction. J Clin Microbiol. 2019;57:e01354-18.
25. Dalmieda J, Hitchcock M, Xu J. High diversity within and low but significant genetic differentiation among geographic and temporal populations of global Streptococcus pneumoniae. Can J Microbiol. 2024;70:226-37.
26. Miyazaki H, Chang B, Ogawa M, Shibuya R, Takata M, Nakamura S, et al. Bacteriological characteristics and changes of Streptococcus pneumoniae serotype 35B after vaccine implementation in Japan. Epidemiol Infect. 2024;152:e114.
27. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert RR, Jodar L. Streptococcus pneumoniae serotype 19A: worldwide epidemiology. Expert Rev Vaccines. 2017;16:1007-27.

28. Moreno J, Duarte C, Cassiolato AP, Chacón GC, Alarcon P, Sánchez J, et al. Molecular characterization of Latin American invasive Streptococcus pneumoniae serotype 19A isolates. Vaccine. 2020;38:3524-30.
29. Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MCC. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive Streptococcus pneumoniae serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. PLoS One. 2018;13:e0208211.
30. Ruiz García Y, Nieto Guevara J, Izurieta P, Vojtek I, Ortega-Barría E, Guzman-Holst A. Circulating clonal complexes and sequence types of Streptococcus pneumoniae serotype 19A worldwide: the importance of multidrug resistance: a systematic literature review. Expert Rev Vaccines. 2021;20:45-57.
31. Croucher NJ, Chewapreecha C, Hanage WP, Harris SR, McGee L, van der Linden M, et al. Evidence for soft selective sweeps in the evolution of pneumococcal multidrug resistance and vaccine escape. Genome Biol Evol. 2014;6:1589-602.
32. Secretaría de Salud. Lineamientos generales. Campaña de vacunación para la temporada invernal 2025-2026. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2025. Disponible en: https://consultorsalud.com.mx/wp-content/uploads/2025/10/Lineamientos_Temporada_invernal_2025-2026_Vf.pdf.
33. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Geneva: WHO; 2017. Disponible en: https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.
34. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of Streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol. 2007;45:1225-33.
35. van Selm S, van Cann LM, Kolkman MA, van der Zeijst BA, van Putten JP. Genetic basis for the structural difference between Streptococcus pneumoniae serotype 15B and 15C capsular polysaccharides. Infect Immun. 2003;71:6192-8.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL - SALUD PÚBLICA Y SOCIOLOGÍA MÉDICA

Densidad y distribución territorial de promotores de salud en México 2012-2024: análisis de desigualdades según nivel de pobreza. Estudio ecológico

Jair Yañez-Santaolalla[1], María C. González-Robledo[1], Roselia A. Rosales-Flores[2], Fátima C. Portillo-Robledo[3], Elizabeth Hoyos-Loya[1] y Hortensia Reyes-Morales[1]*

[1]Centro de Investigación en Sistemas de Salud del Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos; [2]Academia de Promoción de la Salud, Licenciatura de Promoción de la Salud, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, Ciudad de México; [3]Hospital General de Zona con Medicina Familiar 5, Zacatepec, Morelos. México

Resumen

Antecedentes: *La atención a la salud requiere una respuesta que trascienda la asistencia médica e integre los determinantes sociales de la salud. Los promotores de salud son un recurso humano clave, pues actúan como puente entre el sistema de salud y las comunidades, e impulsan la equidad, la participación comunitaria y la construcción de entornos saludables.* **Objetivo:** *Estimar la densidad y analizar la distribución territorial de los promotores de salud entre entidades federativas de México.* **Material y métodos:** *Estudio ecológico con análisis secundario de datos estatales para los años 2012, 2016, 2020 y 2024. La densidad se calculó por cada 10,000 habitantes. La desigualdad en la distribución se evaluó mediante el índice de concentración (IC) utilizando el índice de pobreza multidimensional como estratificador.* **Resultados:** *La densidad nacional aumentó de 0.4 en 2012 a 0.6 en 2024. Se observaron desigualdades en los años analizados (IC 2012: 0.03, p = 0.4; IC 2016: 0.13, p = 0.009; IC 2020: 0.20, p = 0.004; IC 2024: 0.13, p = 0.009).* **Conclusiones:** *Se evidencia una baja densidad de promotores de salud y diferencias entre entidades federativas. Los resultados aportan al debate sobre la fuerza laboral comunitaria en países de ingresos bajos y medios, elemento clave para los principios de la atención primaria a la salud.*

PALABRAS CLAVE: *Promoción de la salud. Recursos humanos. Agentes comunitarios de salud. Atención primaria de salud.*

Density and territorial distribution of health promoters in Mexico 2012-2024: analysis of inequalities according to poverty level. Ecological study

Abstract

Background: *Health care requires a response that goes beyond medical assistance and integrates social determinants. Community health workers are a key human resource, acting as a bridge between the health system and communities, while promoting equity, community participation, and the creation of healthy environments.* **Objective:** *To estimate the territorial density and analyze the distribution of community health workers across Mexican states.* **Materials and methods:** *An ecological study with secondary analysis of state data for 2012, 2016, 2020, and 2024. Density was calculated per 10,000 inhabitants, inequality in distribution was assessed using the concentration index (CI), employing the multidimensional poverty index was used as a stratifying factor.* **Results:** *National density increased from 0.4 in 2012 to 0.6 in 2024. The concentration index showed inequalities in the years analyzed (CI 2012: 0.03, p = 0.4; CI 2016: 0.13, p = 0.009; CI 2020: 0.20, p = 0.004; CI 2024: 0.13, p = 0.009).* **Conclusions:** *A low density of community health workers and marked differences between states were evident. The results contribute to the debate on the community health workforce in low- and middle-income countries, a key element for the principles of primary health care.*

KEYWORDS: *Health promotion. Human resources. Community health workers. Primary health care.*

***Correspondencia:**
Elizabeth Hoyos-Loya
E-mail: elizabeth.hoyos@insp.mx

Fecha de recepción: 20-01-2026
Fecha de aceptación: 13-04-2026
DOI: 10.24875/GMM.26000023

Gac Med Mex. 2026;162:546-553
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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 promoción de la salud es un campo multidisciplinario que se nutre de disciplinas como la sociología, la pedagogía, la psicología, la epidemiología, la nutrición, la comunicación, la antropología y la gerencia. Esta riqueza conceptual y metodológica la posiciona como el soporte fundamental de todas las acciones que intervienen sobre los determinantes socioambientales, fomentando la participación comunitaria informada, activa y responsable, y el empoderamiento de la población en el cuidado de su bienestar[1,2].

El sistema público de salud de México constituye un contexto con alto potencial para esta disciplina, dado que dispone de un recurso humano específico denominado «promotores de salud» (PS), el cual está integrado formalmente en los servicios de salud[3]. Históricamente, las instituciones que atienden a la población sin seguridad social han asumido la ejecución de estas acciones, mientras que aquellas dirigidas a la población con seguridad social se han concentrado en funciones preventivas y curativas de carácter individual[4]. En 2006, la implementación del Modelo Operativo de Promoción de la Salud reconoció la relevancia de contar con personal especializado y profesionalizado; además, destacó que esta labor no solo constituye un componente transversal del sistema, sino que también se sustenta en una estructura y una organización claras orientadas a la atención comunitaria[4,5].

Bajo este enfoque, la labor de los PS se configura como un eje estratégico para la transformación de los sistemas de salud desde una perspectiva centrada en los determinantes sociales. Su formación multidisciplinaria y su conocimiento de las realidades locales les permite posicionarse como agentes pedagógicos, culturales y políticos en el territorio[3]. En este orden de ideas, sus acciones se alinean con los principios de la atención primaria a la salud propuesta en la Declaración de Alma-Ata[6].

Debido a su arraigo territorial, los PS encarnan el perfil transformador planteado en la Carta de Ottawa, al impulsar acciones que trascienden la prevención de enfermedades para promover la construcción de entornos saludables, el fortalecimiento de capacidades comunitarias e individuales, y la acción intersectorial coordinada[1]. En suma, su trabajo funciona como una mediación entre el sistema de salud y las comunidades, siendo fundamental para avanzar hacia modelos de atención equitativos y orientados al bienestar colectivo[3] y alcanzar la cobertura universal[7].

A pesar de su importancia estratégica, existe una escasez de investigaciones que midan el alcance y la distribución geográfica de los PS. Esta situación limita la identificación de brechas de cobertura y dificulta el diseño de estrategias de asignación equitativa. En consecuencia, el objetivo de este estudio es estimar la densidad y analizar la distribución de estos recursos humanos entre las entidades federativas de México durante el periodo 2012-2024, con el propósito de aportar evidencia para el fortalecimiento de la fuerza laboral dedicada a la promoción de la salud en el país.

Material y métodos

Se realizó un estudio ecológico basado en información de fuentes de datos secundarias. La unidad de análisis fueron las 32 entidades federativas y los años contemplados fueron 2012, 2016, 2020 y 2024.

Variables y fuentes de información

La densidad de PS (DPS) se definió como el número de PS por cada 10,000 habitantes, lo que permite evaluar la disponibilidad relativa de este recurso a escala nacional y por entidad federativa. El número total de PS por entidad federativa y por tipo de institución de salud se obtuvo de la base de datos de Recursos en Salud Sectorial de la Dirección General de Información en Salud (DGIS)[8]. Se incluyó información correspondiente a todas las instituciones públicas del sector salud, agrupadas en servicios estatales de salud (SESA), instituciones dirigidas a población con seguridad social —como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA) y la Secretaría de Marina (SEMAR)—, el programa IMSS-Bienestar y otros organismos —como el Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF), las instituciones municipales, las universidades públicas, los Centros de Integración Juvenil y la Secretaría de Seguridad y Protección Ciudadana—.

Para el cálculo de la DPS estatal se utilizó como denominador la población total por Estado proveniente del Censo de Población y Vivienda 2020 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)[9], y de las proyecciones de población del Consejo

Nacional de Población (CONAPO) para 2012, 2016 y 2024[10]. Se seleccionaron exclusivamente los registros correspondientes a «técnicos en promoción de la salud» registrados en cada una de las unidades públicas de salud. La fórmula empleada fue:

$$DPS = \frac{\begin{array}{c}Número\ de\ PS\\ por\ entidad\ federativa\\ y\ año\end{array}}{\begin{array}{c}Número\ de\ habitantes\\ por\ entidad\ federativa\\ y\ año\end{array}} \times 10000\ habitantes$$

Adicionalmente, se estimó el porcentaje de cambio en la DPS entre 2012 y 2024 para cada entidad federativa, con el fin de identificar la tendencia temporal. La fórmula utilizada fue:

$$\begin{array}{l}\text{Porcentaje de}\\ \text{cambio de la DPS}\end{array} = \frac{DPS\,2024 - DPS\,2012}{DPS\,2012} \times 100$$

Análisis de desigualdad

La desigualdad en la distribución territorial de los PS se definió como el grado de inequidad en la asignación de este recurso humano en relación con el porcentaje de pobreza multidimensional en las entidades federativas, estimado por el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL)[11]. Esta variable se seleccionó por su capacidad para integrar múltiples dimensiones de los determinantes sociales de la salud, entre las que se incluyen el ingreso, el rezago educativo, el acceso a servicios de salud, el acceso a la seguridad social, el acceso a la alimentación, la calidad y los espacios de la vivienda, el acceso a servicios básicos en la vivienda y el grado de cohesión social[12,13]. Para el año 2024 se utilizaron los datos de pobreza multidimensional de 2022, por ser la información más reciente disponible.

Para la construcción de las curvas de concentración, las entidades federativas se ordenaron según su porcentaje de pobreza multidimensional (de mayor a menor) y la DPS se consideró como variable continua. Se estimaron las frecuencias acumuladas tanto del porcentaje de pobreza como de la DPS. En el eje de las abscisas (x) se representa la frecuencia acumulada del porcentaje de pobreza, mientras que en el eje de las ordenadas (y) se representa la frecuencia acumulada de la DPS. En cuanto al área bajo la curva, esta se calculó como el doble del área comprendida entre la curva de concentración y la línea de igualdad, mediante la siguiente expresión basada en la fórmula de Brown[14,15]:

$$\text{Índice de concentración} = 1 - \Sigma\ (Yi + 1 + Yi)\ (Xi + 1 - Xi)$$

donde Xi es la frecuencia acumulada del porcentaje de pobreza y Yi la frecuencia acumulada de la DPS. Los resultados del índice de concentración (IC) toman valores entre –1 y 1. Un valor de 0 indica equidad perfecta, los valores positivos indican que la DPS se concentra en entidades con menor pobreza, y los valores negativos señalan una mayor concentración en entidades más pobres. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0.05$. Finalmente, se siguieron los lineamientos de la guía *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)[16].

Resultados

Entre 2012 y 2024, el número total de PS en México registró un incremento del 62.57%, al pasar de 5153 a 8377 promotores. La distribución institucional mostró que estos trabajadores se concentraron principalmente en los SESA durante los años 2012, 2016 y 2020; sin embargo, en 2024, la mayoría de los registros correspondieron a los servicios de salud del IMSS-Bienestar, organismo institucionalizado en septiembre de 2022 (Tabla 1).

Por otra parte, la DPS nacional se incrementó un 50% durante el periodo de estudio, ascendiendo de 0.4 a 0.6 promotores por cada 10,000 habitantes. Al analizar los resultados por entidad federativa se observaron variaciones heterogéneas: Colima, Durango, Guanajuato, Nayarit, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sonora, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz y Zacatecas presentaron incrementos superiores al 100%. A este grupo le siguieron Aguascalientes, Baja California, Chiapas, Chihuahua, Guerrero, Jalisco, Morelos, Oaxaca, Querétaro y Yucatán, con incrementos entre el 12.5% y el 66.7% (Tabla 2).

En contraste, Campeche, Coahuila, Ciudad de México, Estado de México, Hidalgo, Puebla, Sinaloa y Tamaulipas no registraron cambios en su DPS. Finalmente, Baja California Sur, Michoacán y Nuevo León registraron una disminución en la disponibilidad de este recurso de hasta un 33.33 % en el periodo (Tabla 2).

Respecto al análisis de desigualdad, la disparidad en la DPS estatal en relación con el porcentaje de

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de promotores de salud por institución y año, México, 2012-2024

	2012		2016		2020		2024	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	5153	100	6536	100	8350	100	8377	100
Por institución								
SESA	4915	95.4	6069	93	7777	93	3166	37.8
OPD IMSS-BIENESTAR	-	-	-	-	-	-	4582	54.7
IMSS, ISSSTE federal y estatal, PEMEX, SEDENA, SEMAR	33	0.6	237	3.6	309	3.7	396	4.8
IMSS-Bienestar	204	4	206	3.1	262	3.1	192	2.2
Otros*	1	0.01	24	0.3	2	0.02	41	0.4

Nota: no se cuenta con datos de los servicios de salud del IMSS-Bienestar en los años 2012, 2016 y 2020, debido a que se creó en 2022.
*DIF, instituciones municipales, universidades públicas, Centros de Integración Juvenil y Secretaría de Seguridad y Protección Ciudadana.

pobreza se incrementó entre 2012 y 2024, al pasar de un IC de 0.03 (p = 0.4) a 0.13 (p = 0.009). Es importante destacar que el IC mantuvo valores positivos significativos en 3 años analizados (2016, 2020 y 2024), lo que evidenció una mayor concentración del personal de PS en entidades con menor porcentaje de pobreza (Fig. 1).

Discusión

Este estudio constituye la primera aproximación que documenta la DPS en las instituciones públicas de salud de México. A pesar de que la densidad aumentó entre 2012 y 2024, los niveles observados permanecen notablemente bajos tanto a escala nacional como estatal. Esta situación resulta preocupante, dado que los PS cumplen un papel central al desempeñar funciones de orientación, capacitación, alfabetización en salud, detección de necesidades, prevención de enfermedades, abogacía y fomento de entornos saludables[3,17].

La labor de los PS se configura como un eje estratégico para la transformación de los sistemas de salud desde una perspectiva integral. Su formación multidisciplinaria les permite actuar como agentes pedagógicos y políticos en el territorio, favoreciendo el avance hacia la cobertura universal al fortalecer el acceso equitativo[7,18]. Al respecto, existe un referente nacional que propone una DPS de 18 por cada 10,000 habitantes[19]; aunque no es un umbral normativo, evidencia la magnitud del déficit actual en el país.

Un hallazgo relevante es la ausencia de un patrón geográfico consistente (norte, centro o sur) en la distribución del personal, así como la falta de relación con la urbanización. Esto sugiere que las variaciones dependen más de las dinámicas de gestión local e institucional que de los determinantes territoriales. Esta distribución desigual limita el potencial del sistema de salud, lo que deriva en tres necesidades de política pública: 1) incrementar la contratación y la formación sostenida, 2) reorientar la asignación con criterios de equidad y 3) establecer perfiles ocupacionales claros[20].

De ese modo, la evidencia indica que el potencial de los PS se alcanza cuando su labor se articula con inversiones en formación, infraestructura y reducción de barreras estructurales. En particular, este recurso cumple funciones de enlace entre los servicios formales y las comunidades, al facilitar la identificación temprana de necesidades, la referencia oportuna y el seguimiento continuo de personas en situación de vulnerabilidad. A través de estas acciones, se contribuye a la disminución de brechas de acceso geográficas, económicas y culturales[20].

Ante lo expuesto, uno de los resultados destacados de la investigación es la acumulación de PS en los servicios estatales de salud, organismos cuya orientación principal se centra en la intervención comunitaria. Por el contrario, las instituciones destinadas a la población afiliada a regímenes de seguridad social priorizan funciones preventivas y terapéuticas dirigidas al individuo, lo cual explica, en parte, las diferencias registradas.

Otro hallazgo es la dinámica de las inequidades detectadas. En 2012, la distribución de este personal entre las entidades federativas era casi equilibrada, con un IC próximo a cero. No obstante, dicha brecha incrementó, alcanzando su nivel más alto en 2020. Así, si bien en 2024 se registró una leve disminución del IC respecto a 2020, la desigualdad continúa vigente y representa un reto considerable para impulsar la justicia en la atención primaria a la salud.

Este estudio subraya la relevancia de examinar la distribución del capital humano vinculado a la promoción de la salud, un ámbito poco abordado en comparación con la abundante literatura sobre médicos[21,22], enfermeras[23] y personal odontológico[24].

Tabla 2. Densidad de promotores de salud por cada 10 000 habitantes en México, 2012-2024

Entidad federativa	2012	2016	2020	2024	Cambio en el periodo 2012-2024 (%)
Nacional	0.4	0.5	0.6	0.6	50.00
Aguascalientes	0.8	0.7	1	0.9	12.50
Baja California	0.3	0.4	0.2	0.4	33.33
Baja California Sur	0.9	0.7	0.6	0.6	–33.33
Campeche	1	1	0.6	1	0.00
Coahuila	0.1	0.1	0.4	0.1	0.00
Colima	0.5	0.8	0.9	1	100.00
Chiapas	0.4	0.4	0.5	0.6	50.00
Chihuahua	0.6	0.6	0.6	0.7	16.67
Ciudad de México	0.2	0.2	0.1	0.2	0.00
Durango	0.4	0.4	0.5	0.8	100.00
Estado de México	0.2	0.1	0.4	0.2	0.00
Guanajuato	0.3	0.7	0.7	0.7	133.33
Guerrero	0.6	1	1	1	66.67
Hidalgo	0.4	0.5	0.6	0.4	0.00
Jalisco	0.3	0.3	0.3	0.4	33.33
Michoacán	0.3	0.3	0.2	0.2	–33.33
Morelos	0.6	0.6	0.8	0.9	50.00
Nayarit	0.1	0.2	0.6	0.8	700.00
Nuevo León	0.7	0.6	0.4	0.5	–28.57
Oaxaca	0.7	0.8	0.6	0.8	14.29
Puebla	0.8	0.8	0.7	0.8	0.00
Querétaro	0.4	0.5	0.4	0.5	25.00
Quintana Roo	0.1	0.1	0.2	0.3	200.00
San Luis Potosí	0.1	0.6	0.4	0.6	500.00
Sinaloa	0.5	0.6	0.6	0.5	0.00
Sonora	0.2	0.3	0.3	0.4	100.00
Tabasco	0.8	1	1	2	150.00
Tamaulipas	0.7	0.8	0.6	0.7	0.00
Tlaxcala	0.1	0.01	0.02	0.3	200.00
Veracruz	0.4	0.5	2	1	150.00
Yucatán	0.3	0.5	0.4	0.5	66.67
Zacatecas	0.5	0.9	0.8	1	100.00

Nota: la densidad se refiere al número de promotores de salud por cada 10,000 habitantes.
Fuente: DGIS, INEGI, CONAPO.

De esta forma, la estimación presentada permite comprender la magnitud del panorama actual y evidenciar la brecha en la disponibilidad de este recurso esencial.

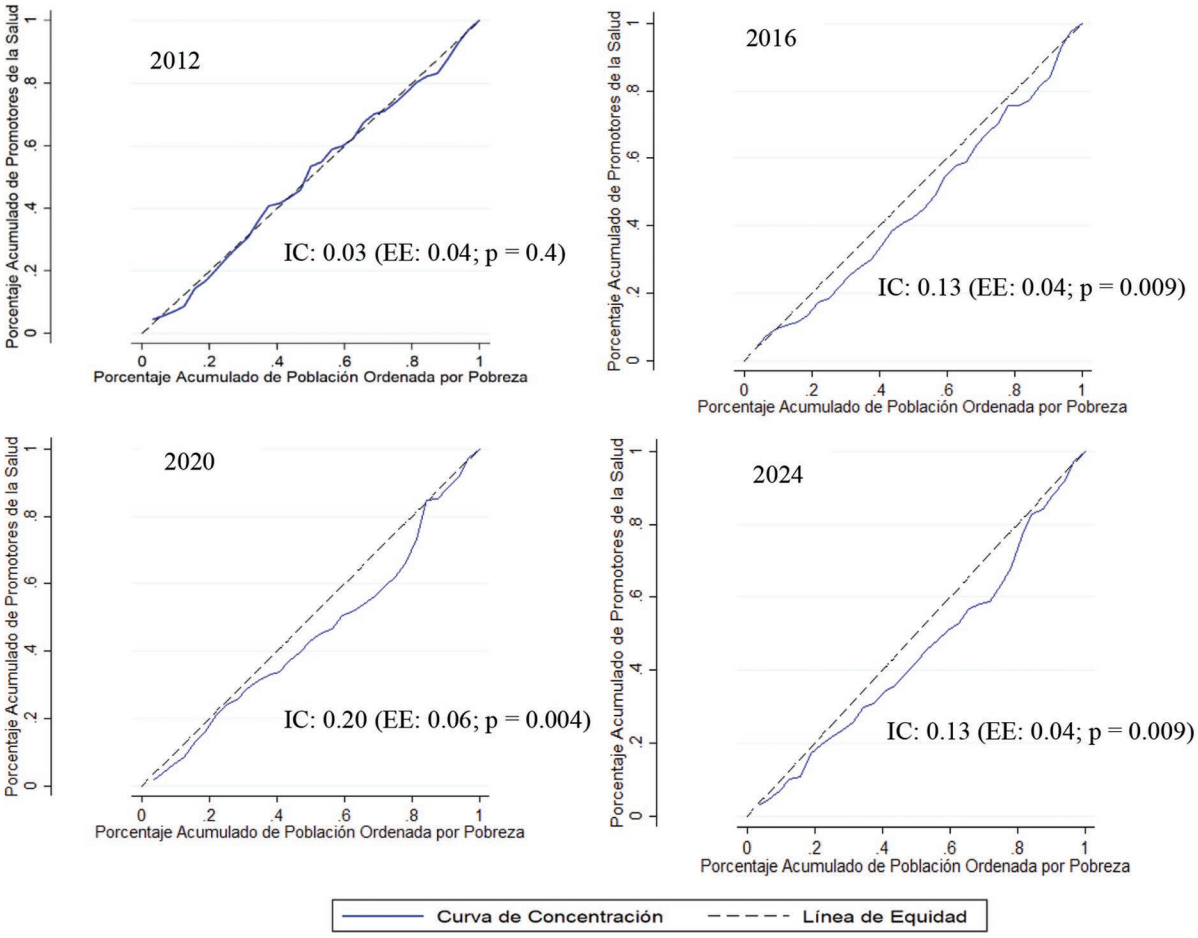


Figura 1. *Curvas e índices de concentración (IC) de promotores de salud según el nivel de pobreza multidimensional en las entidades federativas de México, 2012-2024. En las gráficas, la línea diagonal de 45° (línea negra punteada) representa la igualdad perfecta en la distribución del personal y la curva de concentración (línea azul continua) ilustra la distribución real de los promotores de salud en relación con la pobreza estatal. Un IC con valor positivo y una curva por debajo de la línea de igualdad indican que el recurso humano se concentra en las entidades con menores niveles de pobreza o más favorecidas. En 2012 se observó una distribución equitativa (curva sobre la diagonal), pero desde 2016 se manifiesta una separación significativa que alcanza su máximo en 2020. Esto evidencia que la asignación de promotores de salud ha favorecido progresivamente a los Estados con mejores condiciones socioeconómicas, tendencia persistente hasta 2024 (fuente: elaboración propia con datos de DGIS y CONEVAL). EE: error estándar; IC: índice de concentración.*

En este sentido, la Carta de Ottawa adquiere especial pertinencia al resaltar la urgencia de redirigir los sistemas sanitarios hacia la prevención y la promoción de la salud[1]. Por lo anterior, resulta importante conocer la evolución, la proporción y la localización de este recurso humano. Es así que la evidencia global respalda que, cuando los PS se incorporan de manera estratégica, su efecto en la mejora de los indicadores sanitarios es considerable[25].

Por otro lado, la literatura internacional señala que los PS actúan como intermediarios entre la comunidad y el sistema de salud, dado que armonizan las demandas institucionales con las necesidades locales[26]. Además, en contextos de ingresos bajos y medios, se ha demostrado que este recurso puede impulsar transformaciones sociales, motivar el empoderamiento y mitigar las desigualdades. Las iniciativas bien estructuradas pueden aumentar la presencia de PS y amplificar su impacto mediante estrategias como la formación continua, su integración formal en los sistemas sanitarios, unas condiciones laborales dignas y el respaldo tanto gubernamental como comunitario[27-29].

Las limitaciones de este estudio son la posibilidad de subregistro en las bases de datos sobre la disponibilidad de PS, lo que podría afectar la exactitud de las estimaciones obtenidas, y que los registros no son nominales, por lo que pudiera haber un mismo trabajador para diferentes instituciones. Aun así, los resultados constituyen una referencia útil para orientar decisiones en la planificación de este capital humano.

De acuerdo con lo señalado, las futuras líneas de investigación deberán profundizar en aspectos como el nivel académico de los PS, la proporción de su jornada laboral dedicada a tareas administrativas o de gestión, los obstáculos estructurales que enfrentan —especialmente en zonas rurales y marginadas— y las características de su formación académica.

Conclusiones

Los hallazgos de esta investigación confirman una DPS críticamente baja en México, con una proporción inferior a un promotor por cada 10,000 habitantes. Esta baja disponibilidad, sumada a la repartición geográfica desigual dentro del país, restringe el potencial del sistema para responder a las necesidades de las poblaciones más vulnerables.

En conclusión, el incremento en la desigualdad observado en el periodo de estudio exige una reorientación estratégica en la contratación y la distribución de este personal. Fortalecer la fuerza laboral comunitaria no es solo una necesidad administrativa, sino también un requisito indispensable para materializar los principios de la atención primaria a la salud y avanzar hacia un modelo de salud colectiva verdaderamente equitativo en México.

Financiamiento

No se contó con financiamiento externo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. No aplica (investigación sin experimentación).

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó una herramienta de inteligencia artificial para la redacción o soporte del manuscrito. Los autores declaran que se utilizó ChatGPT para la corrección de estilo de la redacción.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Carta de Ottawa para la promoción de la salud. Primera Conferencia Internacional sobre Promoción de la Salud. OMS; 1986. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2013/carta-de-ottawa-para-la-apromocion-de-la-salud-1986-sp.pdf.
2. Organización Mundial de la Salud. Declaración de Yakarta sobre la promoción de la salud en el siglo XXI. Actas de la 4.ª Conferencia Internacional sobre Promoción de la Salud. OMS; 1997. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA51/said2.pdf.
3. Balcaza H, Pérez-Lizaur AB, Izeta EE, Villanueva MA. Community Health Workers - Promotores de Salud in Mexico: history and potential for building effective community actions. J Ambul Care Manage. 2016;39:12-22.
4. Secretaría de Salud. Programa de acción específico de políticas de salud pública y promoción de la salud 2020-2024. 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/706940/PAE_PSP_cF.pdf.
5. Santos-Burgoa C, Rodríguez-Cabrera L, Rivero L, Ochoa J, Stanford A, Latinovic L, et al. Implementation of Mexico's health promotion operational model. Prev Chronic Dis. 2009;6:A32.
6. Organización Mundial de la Salud. Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud. Declaración de Alma-Ata. OMS; 1978. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Alma-Ata-1978Declaracion.pdf.
7. Shilton T, Barry MM. The critical role of health promotion for effective universal health coverage. Glob Health Promot. 2021;29:92-5.
8. Dirección General de Información en Salud. Datos abiertos recursos en salud. México. DGIS; s.f. Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/da_recursos_gobmx.html.
9. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Censo de población y vivienda 2020. INEGI; 2020. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/.
10. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la población de México 1950 a 2019 y 2020-2050. CONAPO; 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/conapo/documentos/bases-de-datos-de-la-conciliacion-demografica-1950-a-2019-y-proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-2020-a-2070.
11. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Análisis de la evolución de la pobreza en México 2022. CONEVAL; 2023. Disponible en: https://www.coneval.org.mx/Medicion/MP/Paginas/AE_pobreza_2022.aspx.
12. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Metodología para la medición multidimensional de la pobreza. 3.ª ed. CONEVAL; 2018. Disponible en: https://www.coneval.org.mx/InformesPublicaciones/InformesPublicaciones/Documents/Metodologia-medicion-multidimensional-3er-edicion.pdf.
13. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Medición multidimensional de la pobreza en México. El Trimestre Económico. 2014;81:5-42.
14. Schneider MC, Castillo-Salgado C, Bacallao J, Loyola E, Mujica OJ, Vidaurre M. Métodos de medición de las desigualdades de salud. Rev Panam Salud Publica. 2002;12:398-414.
15. O'Donell O, Van Doorslaer E, Wagstaff A, Lindelow M. Analyzing health equity using household survey data. A guide to techniques and their implementation. Washington, DC: World Bank; 2008.
16. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008;61:344-9.
17. Pérez LM, Martínez J. Community health workers: social justice and policy advocates for community health and well-being. Am J Public Health. 2008;98:11- 4.
18. Sacks E, Schleiff M, Were M, Chowdhury AM, Perry HB. Communities, universal health coverage and primary health care. Bull World Health Organ. 2020;98:773-80.
19. Alcalde-Rabanal JE, Bärnighausen T, Nigenda-López G, Velasco-Mondragón HE, Sosa-Rubí SG. Profesionales necesarios para brindar servicios de prevención y promoción de la salud a población adulta en el primer nivel. Salud Publica Mex. 2013;55:301-9.
20. Javanparast S, Windle A, Freeman T, Baum F. Community health worker programs to improve healthcare access and equity:¿are they only relevant to low- and middle-income countries? Int J Health Policy Manag. 2018;7:943-54.
21. Nigenda G, Magaña-Valladares L, Ortega-Altamirano DV. Recursos humanos para la salud en el contexto de la reforma sanitaria en México: formación profesional y mercado laboral. Gac Med Mex. 2013;149:555-61.
22. Nigenda G, Alcalde-Rabanal J, González-Robledo LM, Serván-Mori E, García-Saiso S, Lozano R. Eficiencia de los recursos humanos en salud: una aproximación a su análisis en México. Salud Publica Mex. 2016;58:533-42.
23. Nigenda G, Ruiz JA, Bejarano R. Enfermeras con licenciatura en México: estimación de los niveles de deserción escolar y desperdicio laboral. Salud Publica Mex. 2006;48:22-9.
24. Barmes DE, Díez FJ, Maupomé G, Yen EH. Recursos humanos en odontología: el reto por venir. Salud Publica Mex. 1997;39:248-50.

25. González-Robledo MC, González-Robledo LM, Nudel-Ontiveros A, Agudelo-Botero M, Rodríguez-Cuevas FG, Reyes-Morales H. Trabajadoras comunitarias de salud: experiencias en el abordaje de la salud mental en zonas rurales de Chiapas. Salud Publica Mex. 2023;65:275-84.
26. Niang M. What are the roles of community health workers? Looking back at the philosophies of primary health care. Glob Health Promot. 2019;27:117-20.
27. Ahmed S, Chase LE, Wagnild J, Akhter N, Sturridge S. Community health workers and health equity in low- and middle-income countries: systematic review and recommendations for policy and practice. Int J Equity Health. 2022;21:49.
28. Dodd W, Brubacher LJ, Bustos M, Kelly M, Lim-Mar K, Lau L. Amplifying community health worker voices to examine the implementation and scaling of a community health program: a qualitative study in the Philippines. Health Serv Insights. 2025;18:11786329251352658.
29. Lehmann U, Twum-Danso NAY, Nyoni J. Towards universal health coverage: what are the system requirements for effective large-scale community health worker programmes? BMJ Glob Health. 2019;4:e001046.

Check for updates

Atención humana a los pacientes. Pasado, presente y futuro

Enrique Ruelas[1], Martha E. Rodríguez-Pérez[2], Ángela Piedad González[3], Alberto Lifshitz[4] y Ana C. Sepúlveda-Vildósola[5]*

[1]Instituto Internacional de Futuros de la Salud, A.C.; [2]Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); [3]Fundación Cultural Enrique Ruelas, A.C.; [4]Saint Luke, Escuela de Medicina; [5]Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México, México

Resumen

En el presente ensayo se analiza la relación entre el paciente y el médico a través de diferentes espacios, épocas y enfoques; desde la historia, la literatura, la medicina, la ética y la magia y los rituales, hasta la inteligencia artificial, demostrando que el humanismo médico es inherente a la medicina, aunque amenazado en el presente y en el futuro. Nuestro objetivo consiste en señalar las dificultades que existen para definir el término «humanismo médico» y las amenazas para ejercerlo, creando un mundo de confusiones. A través de los aspectos históricos, queda señalado que los valores éticos y el trato afable hacia el enfermo no tienen límites temporales. La atención humana y el reclamo de la presencia de lo que hace a los seres humanos se aprecia muy bien desde la óptica de la literatura, así como a través de ciertos rituales, apuntado que el arte de la medicina no solo requiere de la ciencia, sino también de la relación interpersonal. Asimismo, frente al incesante progreso tecnológico, junto con el avance de la inteligencia artificial, se subraya la importancia de revalorizar la esencia de la intervención humana en la relación paciente-médico.

PALABRAS CLAVE: *Relación paciente-médico. Profesionalismo. Humanismo. Ética. Progreso tecnológico.*

Care human for patient care. Past, present and future

Abstract

This essay analyzes the relationship between patient and physician across different spaces, periods, and approaches; from history, literature, medicine, ethics, and magic and ritual practices to artificial intelligence, demonstrating that medical humanism is inherent to medicine, although it is currently and prospectively under threat. Our objective is to identify the difficulties involved in defining the concept of "medical humanism" and the threats to its practice, which generate a landscape of confusion. From a historical perspective, it becomes evident that ethical values and compassionate treatment of the patient are not bound by temporal limits. Care human and the demand for the presence of what defines human beings are clearly observed through the lens of literature, as well as through certain rituals, highlighting that the art of medicine requires not only science but also interpersonal relationships. Likewise, in the face of relentless technological progress and the advance of artificial intelligence, the importance of revaluing the essence of human intervention in the patient-physician relationship is emphasized.

KEYWORDS: *Patient-physician relationship. Professionalism. Humanism. Ethics. Technological progress.*

***Correspondencia:**
Enrique Ruelas
E-mail: eruelas@qualinova.lat

Fecha de recepción: 19-01-2026
Fecha de aceptación: 06-03-2026
DOI: 10.24875/GMM.26000022

Gac Med Mex. 2026;162:554-559
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

Confusiones y definiciones

Imaginemos la siguiente escena en el auditorio de la Academia Nacional de Medicina. Se pregunta a un grupo de médicas y médicos qué es gastritis o qué es infarto agudo de miocardio. Se levantarán varias manos de inmediato y se escucharán respuestas sin duda, rápidas y precisas. A continuación, se les pregunta qué es atención humana, y lo que se verá serán miradas de desconcierto y las manos se levantarán dubitativas. De los que hayan levantado la mano se escucharán duda, circunloquios y confusión. Si el infarto del miocardio o la gastritis se pueden definir tan claramente, ¿por qué no ocurre lo mismo cuando se interroga sobre atención humana? ¿No es acaso tan o más elemental saber qué es la atención a un humano que la gastritis o el infarto que sufre ese humano? En torno a la atención humana se vive en un mundo de confusiones. Se utilizan de manera intercambiable términos como empatía, compasión, humanismo, calidez, trato digno o atención humanizada para intentar definir la atención humana.

Empatía, según el diccionario, es "capacidad de identificarse con alguien y compartir sus sentimientos". ¿Es esto suficiente o correcto para otorgar atención humana? ¿Si la otra persona sufre dolor, yo tengo que sufrirlo también? Compasión significa "sentimiento de pena, ternura e identificación ante los males de alguien". En español no nos gusta sentir pena por un paciente, y al paciente tampoco le gusta que se sienta lástima por él. Sin embargo, en inglés, se utiliza frecuentemente y la diferencia es profunda: significa "simpatía consciente del sufrimiento de otros con el deseo de aliviarlo". Esta última parte de la definición no la tenemos en español. En consecuencia, no nos gusta utilizar la palabra «compasión», aunque la empleemos sabiendo que, en el fondo, no es lo que quisiéramos decir. Si se habla de humanismo, la confusión se incrementa. En español significa «conocimiento o cultivo de las letras humanas», y sus sinónimos son humanidades, letras, cultura, literatura, historia y filosofía. ¿Es todo esto lo que se quiere decir cuando se habla de atención humana a un paciente? Otra acepción es «doctrina o actitud vital basada en una concepción integradora de los valores humanos», definición que se acerca mucho más, pero que sigue siendo muy vaga cuando se quiere definir la atención humana a un paciente.

El Dr. Enrique Ruelas señala que hace algunos años debió definir el concepto y esta definición se fue consensuando dentro y fuera del país: «relación profesional honesta, amable, confiable y respetuosa que crea confianza mutua, reconoce al otro como una persona plena con características individuales y lo protege de sufrir daños». En el ejercicio de la medicina, esta última frase es fundamental, pues no puede haber atención humana si se causan daños a un paciente.

Las confusiones son múltiples y no resultan triviales, porque no saber nombrar produce sombras en donde debiese haber luz, y donde no hay luz es imposible distinguir lo que es de lo que no es. En esas sombras nos encontramos sin definir qué es atención humana. La confusión tampoco es trivial por otra razón. La atención humana está sometida hoy a múltiples amenazas, lo que hace al concepto y a la acción aún más vulnerables. Entre estas amenazas se encuentran la masificación de la educación médica y de la atención médica, la institucionalización de los enfermos que hace que se pierdan las caras en las camas, la burocratización que pone el poder de la atención médica en los escritorios, y la tecnologización a través de equipos y dispositivos que se convierten en barreras para la cercanía entre médicos y pacientes, y entre ellas el gran fantasma de la inteligencia artificial, capaz ya, como está demostrado, de ser mejor que los médicos en la interpretación de las emociones humanas.

El enfermo y el médico en el México del siglo XIX

En el México decimonónico, la relación enfermo-médico, que constituye una vinculación afectiva que inicia, como diría Laín Entralgo[1], en el momento en que el médico da la mano al enfermo, es asimétrica totalmente. Son los médicos quienes toman las decisiones, dejan por escrito sus vivencias y convicciones, los casos clínicos que atienden y los principios éticos que los guían, mientras que las palabras de los pacientes son escasas.

En el arte de curar ejercían el médico maduro, caracterizado por ser responsable, afectuoso en su trato, de lenguaje adecuado y caritativo con el humilde y necesitado; el médico recién graduado, calificado como pretensioso y engreído por la erudición que había obtenido en las aulas, que ejercía con aspereza, hasta que después de severas lecciones que le daba la experiencia empezaba a ser amable con los pacientes menesterosos que, después de todo, eran el primer nivel por donde los médicos iniciaban su

ejercicio profesional; y finalmente, el charlatán, que prometía la curación de las enfermedades venéreas y se publicitaba en los periódicos circulantes[2].

La asistencia médica se ordenó socialmente en tres niveles: las clases altas, en su propio domicilio o en el consultorio del especialista; las clases medias, en el domicilio de su médico de cabecera; y la población de escasos recursos, que acudía al hospital, aunque muchas veces eran presionados a abandonar sus casas para pasar a la soledad y al sufrimiento que implicaba la vida hospitalaria, como sucedió, por ejemplo, con los leprosos en el hospital de San Lázaro.

En general, la práctica *humana* del arte de curar estaba presente. Médicos como Eduardo Liceaga, Porfirio Parra, Regino González y José Terrés hablaban de la compasión hacia el enfermo y la prudencia con que los pacientes debían ser tratados, sin olvidar lo característico de la medicina: trabajar con seres sensibles, inteligentes y dotados de voluntad. De ahí que el facultativo, decían, tuviera que ajustar su proceder a la personalidad de sus pacientes, a quienes no denominaron «clientes», puesto que no se trataba de un asunto comercial. Ante cualquier situación, daban primacía a la ética profesional, como lo demostró Rafael Lucio, famoso por describir la lepra «manchada», quien acudió al llamado del emperador Maximiliano para tratarlo de las fiebres intermitentes que padecía, pese a estar en desacuerdo con el imperio como forma de gobierno.

El médico decimonónico se muestra como una persona responsable, que busca el bien para el paciente; sin embargo, el discurso de la época podría hacer pensar lo contrario, ya que hablaban, por citar un ejemplo, de la «miseria fisiológica», refiriéndose a la debilidad orgánica de los desvalidos. El término «desgraciado» es común en los textos de entonces. Eduardo Liceaga expresaba que «las mujeres desgraciadas que no pueden tener la asistencia debida en los reducidos e insalubres cuartos que por lo común habitan en esta capital los pobres» no justifica que al ingresar al nosocomio se las maltrate, como manifestaban las madres solteras que eran asistidas en el Hospital de Maternidad e Infancia. El oftalmólogo Manuel Carmona y Valle (1831-1902) afirmaba que el tifo, al afectar principalmente al cerebro, se ensañaba más en las clases altas y constantemente activas que en la población del bajo pueblo, que tenía el cerebro «embotado». Sin duda alguna, se trataba de discursos aceptados como construcción social, pese a que en la relación enfermo-médico predominaban el humanismo y el trato afable hacia el enfermo[3].

CAHUSA por una causa

Hace un año, el Dr. Enrique Ruelas y la Lic. Ángela Piedad González iniciaron un producto sonoro con el fin de difundir historias de interacción de pacientes y médicos, y temas afines, surgidas de la literatura universal. Lo titularon *CAHUSA por una causa* y lo propusieron convencidos de que la atención humana, como conocimiento de vanguardia, tiene su contraparte en el arte, pues este es una forma de conocimiento, una sofisticada forma de conocimiento.

A continuación, la Lic. González hizo una suerte de divertimento en el que unió algunos capítulos de *CAHUSA por una causa* para intentar narrarlos como una sola historia.

El lema de CAHUSA es «Ser humanos con los pacientes y sus familias es la nueva frontera». En efecto, al futuro siempre llegamos tarde. En 2010, Ray Bradbury declaró en una entrevista que «a menudo, para hablar de ciencia ficción, empleó la metáfora de Perseo y la Medusa: en lugar de mirar cara a cara a la verdad, miras por encima del hombro su reflejo en un escudo de bronce. Luego empuñas tu espada y cortas la cabeza de la Medusa. La ciencia ficción pretende mirar hacia el futuro, pero lo que en realidad mira es un reflejo de lo que tenemos ante los ojos». En *Crónicas marcianas,* una casa automatizada, abandonada por sus habitantes, se consume en el fuego, el 5 de agosto de 2026, al tiempo que produce *pancackes* sin control. Al fondo suenan las disonancias de la música de Georgy Ligety como engranes rotos de una máquina descompuesta, acompañando a la voz robótica de la casa repitiendo la fecha y las labores que hay por hacer. Una voz que busca emular a la voz humana, la misma que hoy nos da los buenos días y nos indica las rutas de tránsito, la misma a la que preguntamos a qué corresponden nuestras dolencias orgánicas y es capaz de darnos un diagnóstico, y a la que recurrimos porque nos trata mejor que el médico. Y es que quizá el médico que nos atendió la última vez estaba agotado.

Porque sí, todos estamos cansados. Y no es nuevo para los médicos. Bulgakov nos lo dejó por escrito en el relato autobiográfico titulado *Una tormenta de nieve,* cuando en lo profundo del invierno ruso fue arrastrado a ver a un paciente a su casa en una ciudad de provincias y en el camino casi muere al ser emboscado por unos lobos. No salvó a la paciente,

que no tenía esperanza, y por milagro salvó su propia vida. Termina riendo en la bañera. Ríe amargamente sabiendo que mañana se repetirá la misma historia y que, aun sumido en el peor de los agotamientos, volverá a acudir al llamado de los pacientes.

Pero no todo son risas amargas. Reímos todos gracias a Molière, que tuvo a bien dejar la tragedia y crear la comedia moderna para darnos a *Tartufo,* al *Médico a palos* y al *Enfermo imaginario,* pobre hipocondriaco en las garras del Doctor Purgón, que nos desternilla de risa. Reímos y cantamos con el Doctor Malatesta y farfullamos con el Doctor Bartolo y su trabalenguas en *El barbero de Sevilla,* porque desde el siglo XVII a la fecha la ópera bufa no ha dejado médico con cabeza.

Pero cuidado con reír tanto, que nos puede dar un aire. Sabemos que existen las enfermedades por espanto, por muina y empacho, y esas no las puede curar cualquier médico por muy hipocrático que se diga. Y entre las andanzas a la intemperie, ninguna como la de Palinuro de México, célebre prófugo de la escuela de Medicina, gracias a lo cual nos legó aquella maravillosa novela donde su personaje deambula por las calles de Londres al tiempo que se revela contra sus órganos y nada menos que en la voz del Doctor Enrique Ruelas, advirtiendo a su hígado, sus riñones y su cerebro de que no les dará el gusto de dejarlos que se mueran. Mientras tanto, en el Támesis resuenan las flautas y trompetas de la *Música acuática* de Händel, y él entra en una cabina telefónica para seguir despotricando contra la diabetes *mellitus* y la fiebre tifoidea.

Ese mismo Támesis por el que también deambuló Virginia Woolf muchas veces cargada de sus dolencias y enfermedades mal tratadas por médicos cretinos que, a falta de recursos, le sacaban las muelas; males que convirtió en el ensayo titulado *Sobre estar enfermo,* en el que nos advierte que las palabras conocidas no son suficientes para expresar el dolor y que hay que inventar palabras nuevas. Y aun con esa imposibilidad, su discurso viaja hasta nosotros y nos conmueve.

Si de palabras se trata, aceptemos que el médico las requiere como su instrumento más valioso, porque el paciente las recibe como materia sanadora: ¿acaso los ensalmos no lo demuestran? Las fórmulas mágicas y las instrucciones del médico surten los mismos efectos en el doliente que, además de píldoras, necesita una frase de su médico para creer; como Paracelso, que poseía la palabra secreta para hacer surgir una rosa al final del relato de Borges.

Jorge Luis Borges, ese enamorado de la alquimia y también de las literaturas germánicas. En su ceguera proverbial habrá memorizado los poemas del poeta Scardanelli, antes Hölderlin, quien habiendo sido abandonado a su suerte en un hospital para alienados fue rescatado por Zimmer, un humilde carpintero, dándonos una lección de humanidad. Zimmer lo acogió en una torre de su casa, gracias a lo cual el poeta pudo terminar de labrar su obra. Ese ejemplo de amor al prójimo y trato humano con un enfermo mental es paralelo al famosísimo caso de Vincent Van Gogh y su hermano Theo; gracias a él tenemos noches rutilantes, girasoles y cafeterías en las calles de Francia, donde la música al piano de Satie golpea suavemente las baldosas como gotas de lluvia.

Esa Francia que Balzac inventó para nosotros en su siglo XIX, con la estampa de todos sus estereotipos y uno en especial: el médico Bianchon, a quien dotó de pericia, calidez y empatía, tanto que lo llamó a su propio lecho de muerte.

Bianchon, el médico ejemplar, que en esos momentos solo Balzac podía ver y que nos recuerda que el mundo de la percepción no es el mismo para todos. Nos lo demuestra el hombre que confundió a su mujer con un sombrero a la hora de salir del consultorio de Oliver Sacks en Nueva York. Un músico quien, habiendo perdido la conexión entre las imágenes y sus referencias, recibió como indicación del célebre neurólogo la música como guía para seguir en el mundo y como alimento.

Si de guías se trata, las Cruzadas son el mejor ejemplo. Marcel Schow nos entregó, en hermosas miniaturas, la leyenda de la *Cruzada de los niños.* Una vez que todas las cruzadas postraron sus armas, Dios evocó a las almas puras para que acudieran en busca de Tierra Santa; como hoy, que agotadas la ciencia y la técnica de la medicina, se reclama la presencia de lo que hace a los seres humanos. Acaso sea un reto épico, pero la epopeya de la medicina en el siglo xxi es «volver a aprender a ser humanos».

Y hablando de epopeyas, *La Odisea* es ineludible. Ulises, con todos los vientos en contra y luchando contra la furia de Poseidón, nos demuestra que el ingenio, la valentía y la tenacidad son armas infalibles, y nos sirve como símbolo para decir que la atención humana es la Ítaca del siglo XXI.

En 1905, G.K. Chesterton escribió *El club de los negocios raros,* una colección de relatos que giran alrededor de un club al cual, para pertenecer, es necesario haber inventado una profesión o industria absolutamente nueva. Acaso nadie en nuestros días

podría adjudicarse la invención de la medicina, pero sí una forma nueva de ejercerla. Y si el oficio de la medicina se trasforma tanto hasta ser irreconocible, siempre quedará la literatura para dar cuenta de su historia, porque aun siendo ficción, es más real que la propia realidad al pertenecer al mundo de los símbolos.

Todo esto ocurre en una cadena sonora, mientras dos muchachos de cabellos largos interpretan una canción en la armónica y la guitarra en un viejo barrio de una ciudad perdida.

Rituales y magia contemporáneos

Los rituales y la magia han acompañado a la atención médica a lo largo de la historia, y pueden haber colaborado en algunos desenlaces individuales. Si bien la visión de la práctica médica contemporánea hace pensar que son prácticas del pasado o acaso restringidas a ciertos grupos sociales marginados del progreso, lo cierto es que todavía la magia y los rituales continúan participando, incluso en las áreas en las que todo parece corresponder a una contemporaneidad moderna.

Por ejemplo, la idea de causas sobrenaturales subsiste cuando la enfermedad se atribuye a un castigo divino o se considera como una expiación. El adjudicar a un precedente casual se sigue invocando cuando se vincula con una situación emocional (coraje, susto), un cierto alimento (aguacate, huevo), una exposición al ambiente (enfriamiento) o algún conjuro o embrujo. La cantidad de remedios populares derivados de ideas mágicas, mitos o ritos es aún grande, incluso en sectores no necesariamente incultos.

El imperio de la magia lo explica Arthur C. Clarke: «la magia es solo ciencia que todavía no entendemos» y «toda tecnología suficientemente avanzada es indistinguible de la magia»[4]. Entre lo más notable está el efecto placebo, que todavía no comprendemos plenamente, pero al que la medicina debe una buena parte de sus éxitos. Suele estar vinculado con la expectativa, percepción en la que probablemente se encuentra la verdadera magia. No obstante, ahora los llamados «placebos honestos» (abiertos o de etiqueta abierta) parecen desmentir o aminorar el efecto de la expectativa, dado que no hay engaño: al sujeto se le explica que es una sustancia inerte, pero aun así surte efectos en el organismo que la recibe[5]. También parecen mágicas las curaciones espontáneas: una buena proporción de las enfermedades agudas se autolimitan por los propios mecanismos de defensa y reparación del cuerpo humano. Las relaciones interpersonales, la compasión, el acompañamiento, el consuelo, la esperanza y la solidaridad no parecen ser solo un complemento, como ocurre también con la fe, a través de amuletos, reliquias, medallas, oración, meditación o asistencia a recintos sagrados. El Santuario de Lourdes ha intentado llevar un registro riguroso de las curaciones inexplicables mediante una oficina de constataciones médicas *(Boureau des Constatations Medicales)* creada en 1883[6].

Los rituales, como prácticas de algunos grupos sociales para reafirmar su pertenencia, guían conductas rutinarias, muchas veces terapéuticas. La historia clínica, que por supuesto es un método diagnóstico, un documento legal, un instrumento de investigación y un registro institucional, es también un ritual, como lo son también ciertos mitos, como que el paciente obedece, tiene la culpa de sus males, la necesidad de ser exhaustivo en la exploración física y en los exámenes sistemáticos, las costumbres de iniciación y las venganzas vicarias[7].

El arte de la medicina no es solo ciencia. Como dice Dayana Urday: «una medicina científicamente competente por sí sola es insuficiente para ayudar a los pacientes con la pérdida de la salud»[8].

Atención humana e inteligencia artificial

La incesante progresión tecnológica, junto con el avance de la inteligencia artificial, están reconfigurando de manera profunda y multidimensional el panorama de la atención sanitaria. Las herramientas diagnósticas de vanguardia, las terapias de precisión, la gestión masiva de datos y el auge de la telemedicina son claros ejemplos del vasto potencial que esta evolución ofrece para incrementar la eficiencia y democratizar el acceso a los servicios de salud. Sin embargo, en el epicentro de esta revolución digital se vuelve imperativo que las instituciones formadoras y los profesionales de la salud reafirmen una premisa innegociable: la tecnología jamás debe reemplazar la esencia del contacto humano en la prestación de servicios sanitarios. Es innegable que algunas funciones tradicionalmente realizadas por los humanos serán asumidas o transformadas por estas tecnologías, lo cual nos conmina a ejercer una resiliencia profesional y a revalorizar la esencia de la intervención humana. Ello implica permitir que la tecnología asuma las funciones técnicas y rutinarias, facilitando así nuestra labor al posibilitar diagnósticos más

precisos, tratamientos individualizados, una gestión de los expedientes optimizada y un monitoreo remoto eficiente, lo que agiliza de manera significativa los procesos clínicos y permite que el profesional se enfoque en la dimensión humana y empática del cuidado.

El fundamento intrínseco de la práctica médica reside en la interacción personal del paciente y el médico. Este vínculo se edifica sobre pilares de empatía, confianza mutua, escucha activa y una comprensión integral del individuo en su compleja trama social y emocional. La atención plena y la palabra de aliento son elementos insustituibles que cimentan una relación terapéutica eficaz, cualidades que ninguna inteligencia artificial, por avanzada que sea, podrá replicar.

Frente a este escenario, las escuelas de medicina asumen una responsabilidad ineludible: reforzar el profesionalismo, el humanismo y la bioética como ejes fundamentales en la formación de los futuros profesionistas médicos. El profesionalismo no solo abarca la excelencia técnica, sino también la responsabilidad, la integridad y la ética inherentes a la profesión. El humanismo nos impela a ver al paciente como un ser humano integral, con su dignidad y contexto, trascendiendo una visión reduccionista de la salud-enfermedad. A su vez, la bioética se erige como la brújula moral indispensable para discernir y abordar los complejos dilemas éticos que la irrupción tecnológica genera, desde la privacidad de los datos y la equidad en el acceso a las innovaciones, hasta la implementación responsable de la inteligencia artificial.

En suma, el desafío inherente radica en forjar una simbiosis armónica entre el avance tecnológico y los valores humanísticos que constituyen la piedra angular de nuestra profesión. Debemos educar profesionistas competentes, conscientes, empáticos y socialmente responsables. Solo así garantizaremos que cada innovación tecnológica sirva para enriquecer, y no para menoscabar, la experiencia humana inherente a la atención sanitaria, proyectando un futuro donde la tecnología y la humanidad avancen en consonancia. La sostenibilidad y la trascendencia de la medicina dependerán de nuestra habilidad para adoptar la tecnología con inteligencia, con ética y, fundamentalmente, con el bienestar del paciente en el epicentro de cada acción.

Financiamiento

No hubo financiamiento alguno.

Conflicto de intereses

No hubo conflicto de intereses para la elaboración del artículo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. No aplica (investigación sin experimentación).

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Laín Entralgo, P. La estructura de la relación entre el médico y el enfermo. Alicante: Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes; 2018. p. 17.
2. Flores F. Historia de la medicina en México (edición facsimilar de 1888). México: IMSS; 1982. t. III, p. 159.
3. Rodríguez Pérez ME, Zacarías Prieto J. El Hospital de Maternidad e Infancia 1865-1905. Caridad, moralidad e instrucción. México: Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM; 2012. p. 31.
4. Goodreads. Arthur C. Clarke. Quotes. Disponible en: https://www.goodreads.com/author/quotes/7779.Arthur_C_Clarke.
5. Young E. Five ways 'honest' placebos can help. British Psychological Society; 2024. Disponible en: bps.org.uk/psychologist/five-ways-honest-placebos-can-help.
6. Oficina de Constataciones Médicas, Santuario Nuestra Señora de Lourdes. Disponible en: https://www.lourdes-france.com/es/la-oficina-de-las-constataciones-medicas-de-lourdes/
7. Lifshitz A. Saber y magia. Reflexiones contemporáneas sobre el arte de la medicina. México: Palabras y Plumas Editores; 2021.
8. Urday D. Medicina narrativa. An Fac Med. 2019;80:109-13.

Check for updates

La fistulectomía de Luis XIV, el Rey Sol, en Versalles: cómo un episodio médico transformó la historia de la cirugía francesa

Carlos Ortiz-Hidalgo[1,2], Sergio Piña-Oviedo[3] y Fernando Martínez-Madrigal[4]*

[1]Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México; [2]Departamento de Histología y Biología Celular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México; [3]Department of Pathology, Duke University School of Medicine, Durham, Carolina del Norte, Estados Unidos de América; [4]Departamento de Patología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México

Resumen

Luis XIV de Francia desarrolló en 1686 una fístula anal. A pesar de los esfuerzos de sus médicos, el monarca decidió someterse a una intervención quirúrgica realizada por Charles-François Félix de Tassy. Este procedimiento marcó un hito en la historia de la cirugía, ya que, hasta ese momento, los médicos eran considerados los profesionales más prestigiosos, desempeñando su labor desde una perspectiva intelectual, mientras que los cirujanos, pertenecientes al gremio de barberos, eran percibidos como trabajadores manuales. Sin embargo, gracias a los esfuerzos de destacados cirujanos franceses y al respaldo de la monarquía, en 1731 se fundó la Académie Royale de Chirurgie (Real Academia de Cirugía). Este evento fue decisivo para la reorganización de la formación médica en Francia, lo que propició la creación de instituciones que integraron la enseñanza tanto de la medicina como de la cirugía. Así, un episodio de enfermedad personal terminó reflejando la enorme influencia del Rey Sol, cuyo reinado marcó profundamente no solo la política y la cultura europeas, sino también el desarrollo de la medicina y la cirugía modernas.

PALABRAS CLAVE: *Fisura anal. Hemorroides. Luis XIV. Charles-François Félix de Tassy.*

The fistulectomy of Louis XIV, the Sun King, in Versailles: how a medical episode transformed the history of French surgery

Abstract

In 1686, Louis XIV developed a perianal abscess that evolved into an anal fistula. Doctors, who were considered the most prestigious professionals, were unable to alleviate his condition. After much deliberation, the king decided to undergo a surgical procedure performed by the surgeon-barber Charles-François Félix de Tassy, which proved successful. This operation had a significant impact in the field of surgery since surgeons, who belonged to the barber and hairdresser guild, were only seen as manual workers as well as performers of a degrading profession given their direct contact with blood. Thanks to the continuous efforts of prominent French surgeons and royal backing, the Académie Royale de Chirurgie (Royal Academy of Surgery) was founded in 1731. This event was key to the reorganization of medical education in France and lead to the creation of institutions that integrated the teaching of both medicine and surgery. Thus, a personal episode of illness ultimately reflected the immense influence of the Sun King, whose reign profoundly shaped not only European politics and culture, but also the development of modern medicine and surgery.

KEYWORDS: *Annal fistula. Haemorrhoids. Louis XIV. Charles-François Félix de Tassy.*

***Correspondencia:**
Carlos Ortiz-Hidalgo
E-mail: ortizhidagocarlos@gmail.com

Fecha de recepción: 22-12-2025
Fecha de aceptación: 24-03-2026
DOI: 10.24875/GMM.25000555

Gac Med Mex. 2026;162:560-565
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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

Luis XIV de Francia, el Rey Sol (1638-1715), ostenta el reinado más largo de la historia, con 72 años y 110 días, y ocupa un lugar preeminente en la historia de Francia. Gobernando desde el majestuoso Palacio de Versalles, llevó su nación a la gloria, amplió sus fronteras y fomentó las artes y las letras, estableciendo la cultura francesa como un referente en Europa[1] (Fig. 1A). Luis XIV se consolidó como uno de los monarcas más poderosos de su tiempo, instaurando un sistema de monarquía absoluta que perduró hasta la Revolución Francesa. Durante su extenso reinado, Francia se convirtió en la principal potencia militar de Europa. Sin embargo, sus numerosas victorias bélicas, aunque engrandecieron al país, también impusieron una pesada carga económica, lo que ocasionó aumentos de impuestos y generó hambrunas y descontento entre la población. Este malestar fue uno de los factores clave en la caída del absolutismo que él mismo había trabajado por consolidar. Al morir, Luis XIV dejó a su bisnieto y sucesor, Luis XV, un reino poderoso, pero gravemente endeudado tras la Guerra de Sucesión Española (1701-1714)[2].

A los 47 años, Luis XIV presentó un absceso con fístula anorrectal, uno de sus múltiples problemas de salud[3]. Tres médicos documentaron sus diversas afecciones, como el tratamiento de su enfermedad anorrectal, realizando un seguimiento diario desde su infancia hasta 1711: el Dr. Antoine Vallot (de 1652 a 1671), el Dr. Antoine d'Aquin (de 1672 a 1693) y el Dr. Guy-Crescent Fagon (de 1693 hasta su muerte)[4] (Figs. 1 B a D). El exitoso tratamiento de la afección anal del monarca marcó un hito en la cirugía francesa.

Luis XIV

Luis XIV estuvo a punto de no ser concebido, pues su padre, Luis XIII (1601-1643), rey de Francia y de Navarra, y copríncipe de Andorra, rechazaba el contacto con mujeres[5]. Fue casi forzado a compartir la cama con su esposa, la reina Ana María Mauricia de Austria (1601-1666), cuyo matrimonio fue parte de un acuerdo político entre Francia y España para consolidar una alianza entre ambos reinos. Durante los primeros años de matrimonio, Luis XIII ni siquiera se acercaba a Ana, y no fue hasta 3 años después cuando se consumó el matrimonio, pero Ana no quedó embarazada sino hasta 23 años después.

Cuando el 5 de septiembre de 1638 nació Luis XIV, en el castillo de Saint-Germain-en-Laye a las 2 de la mañana, se desató un regocijo nacional. El nacimiento fue aclamado como un milagro, fue bautizado como Louis-Dieudonné y le fue otorgado el título de *Premier fils de France*[6]. Curiosamente, el futuro rey nació con dos dientes, interpretado por muchos como una señal divina en una concepción ya considerada milagrosa[7].

Luis XIII no confiaba en la capacidad de su esposa para gobernar Francia en caso de su ausencia, por lo que estableció un consejo regente para dirigir el país en nombre de su hijo durante su minoría de edad, con el fin de limitar el poder de Ana como reina madre. Sin embargo, tras la muerte de Luis XIII, el 14 de mayo de 1643, Ana anuló el testamento, disolvió el consejo y asumió ella sola la regencia[1]. Durante su mandato, Ana delegó el poder en su primer ministro, el cardenal Jules Raymond Mazarin (1602-1661), sucesor del cardenal Richelieu, que aunque no era sacerdote había sido nombrado cardenal a propuesta de Luis XIII por sus servicios a la monarquía.

Al cumplir Luis XIV 13 años, que entonces era la mayoría de edad, ascendió al trono y las actividades políticas de la reina Ana se vieron reducidas. En 1661, Luis XIV asumió el control absoluto del poder y la reina se retiró a Val-de-Grâce, donde residió hasta su fallecimiento en 1666 por cáncer de mama[8]. Luis XIV fue coronado rey el 7 de junio de 1654 en la catedral de Reims.

El 9 de junio de 1660, Luis XIV se vio forzado a contraer matrimonio con la hija del rey de España, María Teresa de Austria y Borbón (1638-1683), hija del rey Felipe IV de España y de Isabel de Francia, ambos tíos carnales de Luis XIV, por lo que el monarca y su esposa eran primos hermanos dobles[6]. Este matrimonio también fue un acuerdo político como parte de un tratado de paz entre Francia y España tras la Guerra de los Treinta Años. La ceremonia tuvo lugar en la catedral de Saint-Jean-Baptiste en Saint-Jean-de-Luz, que es una comuna francesa situada en el departamento de Pirineos Atlánticos en la región de Nouvelle-Aquitaine. María Teresa dio seis hijos al rey, de los cuales solo sobrevivió Luis de Francia, «el Gran Delfín» (1661-1711)[2].

Luis XIV transformó el Palacio de Versalles, originalmente un refugio de caza privado construido en 1622 por su padre Luis XIII, en un esplendoroso palacio real. Oficialmente se mudó allí el 6 de mayo de 1682, junto con toda su corte, y Versalles se convirtió en la capital no oficial del reino de Francia y en un

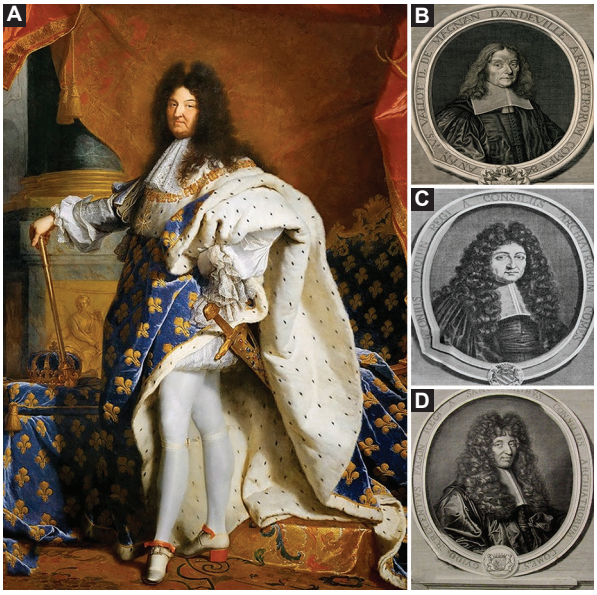


Figura 1. **A:** *Luis XIV. Esta pintura es la obra más célebre del pintor francés François Hyacinthe Rigaud (1659-1743), realizada en 1701, cuando el monarca contaba con 63 años. Museo del Louvre de París (Dominio público en: https://es.wikipedia.org/wiki/Retrato_de_Luis_XIV#/media/Archivo: Portrait_of_Louis_XIV_of_France_in_Coronation_Robes_(by_Hyacinthe_Rigaud)_-_Louvre_Museum.jpg).* **B:** *Dr. Antoine Vallot (Dominio público en: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9c/Antoine_Vallot._Line_engraving_by_G._Vallet_after_A._Paillet_Wellcome_V0005970.jpg).* **C:** *Dr. Antoine d'Aquin. (Dominio público en: https://en.wikipedia.org/wiki/Antoine_d%27Aquin#/media/File: Antonius_d'aquin.jpg).* **D:** *Dr. Guy-Crescent Fagon (Dominio público en: https://es.wikipedia.org/wiki/Guy-Crescent_Fagon#/media/Archivo: Guy_Crescent_Fagon.jpg).*

escenario deslumbrante para los asuntos de Estado[6]. La vida en la corte giraba en torno a la magnificencia: los cortesanos se vestían con esplendor, disfrutaban de lujosos banquetes y asistían a múltiples celebraciones y representaciones. Muchos nobles se vieron obligados a depender completamente de subsidios reales para mantener el costoso estilo de vida en Versalles. Esta situación llevó a que los nobles abandonaran sus intentos de recuperar el poder, que podría haber planteado problemas para la corona, y se centraran en competir por ser invitados a cenar con el rey o en el privilegio de llevar una vela cuando el rey se retiraba a sus habitaciones[2]. Fue en este suntuoso palacio donde, en 1686, se llevó a cabo una histórica operación.

La fístula anal de Luis XIV

Cuatro meses después de cumplir 47 años comenzaron los problemas anorrectales del Rey Sol[9]. El 15 de enero de 1686, el monarca experimentó dolor anal junto con edema de la zona perineal[8]. El 31 de enero consultó al médico de la corte *(premier midecin)*, graduado de Montpellier, Antoine d'Aquin (1629-1696), quien diagnosticó hemorragias, un absceso en la zona anal y una gran fístula[10]. Una nota en el *Journal de la Santé du Roi* escrita por uno de los médicos reales el 15 de enero de 1686 informó: «Su majestad se quejó hoy de un pequeño tumor en el perineo, aproximadamente a dos dedos del ano»[11]. El tratamiento consistió en enemas y cataplasmas elaboradas con harina, frijoles, centeno, cebada y linaza, todo hervido en una mezcla de agua y vinagre, que se aplicaban cuatro veces al día. Además, se intentaron otras medidas correctivas, como eméticos, purgas, aplicación de sanguijuelas y sangrías. Asimismo, se recomendó el uso de aguas de Barèges, un balneario conocido por sus aguas sulfurosas para tratar diversas dolencias, pero ninguno de estos tratamientos resultó efectivo. Se sugirió incluso llevar al rey al balneario de los Pirineos, pero D'Aquin se opuso al viaje, considerándolo demasiado largo y peligroso debido al calor de la temporada.

El rey no podía sentarse, y mucho menos montar sus caballos favoritos, debido al intenso dolor anal. La higiene del monarca era casi nula; se dice que Luis XIV solo se bañó dos veces en toda su vida, lo que empeoraba su condición. Como consecuencia de la infección que sufría, el rey sudaba profusamente; según los registros, llegó a cambiarse de camisa tres veces al día y varias más durante la noche, y a pesar del uso de perfumes y bolsas de hierbas aromáticas ocultas en su vestimenta, la presencia de Luis XIV en el palacio era notablemente maloliente. De hecho, el embajador ruso en Francia comentó que Su Majestad Luis XIV «apestaba como un animal salvaje»[3].

El supuesto aire de gran hermosura que algunos atribuían al rey era una exageración. Aunque se le describía como majestuoso y de gran estatura, en realidad medía apenas 1.65 metros y su piel estaba marcada por cicatrices de viruela[8]. Pocos meses antes de que surgiera su problema anal, durante la extracción de uno de sus dientes superiores izquierdos por el cirujano parisino Charles Dubois, quien ostentaba el título de *Opérateur pour les dents du Roi,* le fue retirada accidentalmente una parte de su maxilar, lo que le dificultó la capacidad para masticar adecuadamente. Además, esto ocasionó que la comida le saliera por la nariz[7]. Su boca quedó desdentada poco después de los 40 años, lo cual no era extraño, ya que la pérdida de dientes era muy común en esa época[7]. Además, de adolescente, el rey sufrió diarreas constantes y fuertes dolores de cabeza, y a los

16 años contrajo gonorrea[8]. Ya de adulto, el monarca experimentó ataques recurrentes de gota, con dolor en los dedos del pie que le dificultaba caminar con facilidad[3].

La reina Ana María, angustiada por los dolores rectales intensos y las hemorragias de su hijo, imploró sobre la tumba de San Fiacro (patrono de las enfermedades anorrectales y las hemorroides) la curación, pero no hubo mejoría[12]. El 5 de febrero, el absceso anal ya se había formado por completo y los médicos de la corte lo abrieron para drenar el contenido y aplicaron hidróxido de potasio en la herida. Unos días después, el absceso tuvo que ser drenado nuevamente en dos ocasiones. Se le aplicaron cataplasmas compuestas por semillas de ajenjo, pétalos de rosas de Provins *(Rosa gallica),* hojas de mirra y semillas de granada hervidas en vino tinto, sin lograr mejoría. El 8 de marzo, el absceso se volvió a formar, se tornó extremadamente doloroso y de nuevo le aplicaron hidróxido de potasio y cáustico lunar, y le hicieron pequeñas incisiones para drenarlo. La lesión ahora era más grande y el 17 de marzo le aplicaron sanguijuelas, pero 3 días después volvió el dolor anal y los médicos se percataron de que tenía una fístula[3,8,11].

En aquella época, los tratamientos médicos para las fístulas anales y las hemorroides, que consistían principalmente en ungüentos, enemas, lavativas y sangrías, entre otros, no eran eficaces. Lo que se usaba, y daba ciertos resultados, era exteriorizar la lesión con un gancho y seccionarla con un cuchillo, o en el caso de las hemorroides, aplastarlas y cauterizarlas con pinzas de hierro al rojo vivo. No es de extrañar que los pacientes prefirieran rezar a San Fiacro antes que someterse a una operación tan dolorosa y arriesgada[12].

En el siglo XVII, en Francia, cuando los médicos consideraban necesario un procedimiento intervencionista, no dudaban en delegar la tarea de la incisión a un cirujano-barbero, quien se encargaba de lo que ellos veían como «la labor vulgar» de cortar. Para el médico, el cirujano era un trabajador manual, pues formaban parte de un gremio que incluía a tenderos, bañistas y verdugos públicos, y recurrir a su ayuda era comparable a la forma en que un arquitecto llamaría a un fontanero para reparar una fuga en una tubería. Las dos ciencias estaban separadas. Entre la Facultad de Medicina de la Universidad de París y el Colegio Independiente de Saint-Côme, el principal centro de formación de los cirujanos franceses, existía solo una muy amarga fricción[8]. Esta separación de roles se debía a que el cirujano era considerado «el hijo profesional del barbero» y, en efecto, en ese siglo muchos procedimientos quirúrgicos aún eran realizados por barberos. Si un paciente, por ejemplo, necesitaba suturas tras un sangrado, el médico no se rebajaba a empuñar el cuchillo, sino que recurría al cirujano-barbero para que realizara la tarea. Los cirujanos estaban subordinados al Colegio de Médicos. Sin embargo, esta posición inferior en el gremio de cirujanos estaba a punto de cambiar.

La condición del Rey Sol empeoró hasta que el caminar se volvió casi imposible. Ante la creciente desesperación de los médicos de la corte, decidieron consultar al cirujano-barbero *(premier chirurgie)* Charles-François Félix de Tassy (1635-1703) para evaluar el problema anorrectal del monarca[13] (Fig. 2 A). Félix de Tassy no era un desconocido para el rey, ya que había atendido al monarca por una dislocación en el hombro producto de un accidente de caza ocurrido años antes.

Tras examinar al Rey, Félix de Tassy propuso una intervención quirúrgica, pero dada la gravedad y la importancia del paciente, solicitó un plazo de 6 meses para preparar la operación. Durante ese tiempo, y bajo el patrocinio real, reunió a 75 prisioneros y varios campesinos como sujetos de experimentación, llevando a cabo un promedio de tres intervenciones por semana[3,9,11]. Cabe destacar que en esa época no existían anestesia ni antibióticos, por lo que es comprensible que muchos de estos pacientes no sobrevivieran, pero con cada operación Félix de Tassy acumuló experiencia y perfeccionó sus técnicas. Según el párroco de Versalles, François Hébert, los pacientes del experimento eran enterrados al amanecer, sin que se tocaran las campanas, para evitar que alguien descubriera lo que realmente sucedía. Sin embargo, aunque estos procedimientos reflejaban una completa ausencia de principios bioéticos —que hoy constituyen la base indispensable de la práctica médica y quirúrgica moderna—, permitieron a Félix de Tassy inventar dos instrumentos quirúrgicos fundamentales: el bisturí de curvatura real, conocido como *le bistouri royal,* y el retractor real. Ambos se conservan actualmente en el Museo de Historia de la Medicina, ubicado en la Rue de l'École de Médecine en París (Figs. 2 B, C y D).

El jueves 18 de noviembre de 1686, a las 7 de la mañana, Félix de Tassy operó al Rey Sol, estando presentes Françoise d'Aubigné (1635-1719), marquesa de Maintenon, quien fue la amante de Luis XIV y con quien más tarde se casó, su hijo Luis (1661-1711) (Delfín de Francia), su confesor François d'Aix

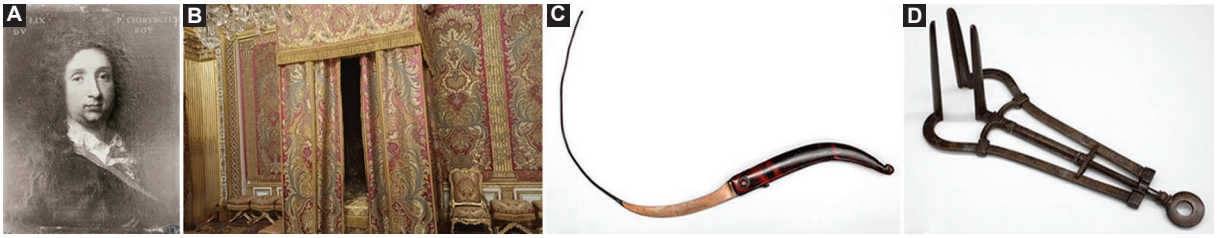


Figura 2. A: *Charles-François Félix de Tassy (1635-1703). (Dominio público en: https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo: Charles-Francois_F%C3%A9lix_de_Tassy.jpg.)* **B:** *habitación de Luis XIV donde se practicó la fistulectomía. (Fotografía tomada por C. Ortiz-Hidalgo.)* **C:** *bisturí con curvatura.* **D:** *retractor utilizado para operar a Luis XIV. (Foto del Musée d'Histoire de la Médecine, París.).*

de la Chaise (1624-1709) (Père La Chaise, de quien toma el nombre el famoso cementerio de París), sus médicos Antoine Daquin y Guy Crescent Fagon (1638-1718), su Ministro de Estado el marqués de Louvois (1641-1691) y cuatro boticarios encargados de mantener quieto al rey[8].

Antes de la operación, el rey oró en voz alta: «*Mon Dieu, je me remets entre tes mains*». La operación fue en el dormitorio del rey, por supuesto sin anestesia, y duró 3 horas (Fig. 2 B). Lo colocaron en la cama boca abajo, con una almohada bajo el vientre y la cara dirigida hacia la ventana, mientras los boticarios estiraban sus muslos y lo mantenían elevado. Félix de Tassy insertó el retractor anal, luego guio su bisturí a través de la apertura externa de la fístula hacia el ano-recto y cortó dos veces sobre la guía con una lanceta, y luego hizo ocho cortes con tijeras. Hacia el final de la operación, el rey, en medio de un dolor intenso, se volteó para ver a Félix de Tassy y le preguntó: «¿Ha terminado? ¡Acabe y no me traten como a un rey, quiero curarme como si fuera un campesino!». Por fortuna, la operación fue todo un éxito. Relatan que Jacques-Bénigne Lignel Bossuet (1627-1704), el arzobispado de Meaux, oró ante el relicario de san Fiacro por el restablecimiento del rey[12]. El rey insistió en tener una reunión con su consejo esa noche, y al siguiente día recibió a embajadores. La cura del rey aún no había concluido, ya que Félix de Tassy consideró que la herida no estaba sanando adecuadamente y procedió a desbridarla en tres ocasiones: el 6, el 8 y el 10 de diciembre. El 11 de diciembre, el monarca comenzó a sentirse mejor, y el 11 de enero de 1687 apareció públicamente en la *Orangerie* de Versalles, además de volver a montar a caballo 3 meses después.

En agradecimiento, Félix de Tassy recibió una recompensa que consistió en 15.000 luises de oro, una finca y un título de nobleza[3,8,11]. La cura del rey tuvo un impacto considerable, generando numerosas celebraciones civiles y religiosas en todo el reino. El éxito de la operación se divulgó por toda Europa y muchas personas viajaron a Francia para ser operadas por el hábil cirujano francés. El exitoso tratamiento de la fístula del rey inició una revolución social en el estatus de los cirujanos-barberos franceses; de ser prácticamente invisibles, sometidos y despreciados por los médicos, los cirujanos pasaron a convertirse en el centro de atención de una manera nunca vista hasta entonces. Su ennoblecimiento puso fin a la burla de que los cirujanos eran simples jornaleros, y cuando en 1699 se decretó que la cirugía era un arte liberal, sus exponentes comenzaron a adquirir en la sociedad el rango que conservan desde entonces[14].

El 18 de diciembre de 1731, Luis XV (1710-1774), bisnieto del Rey Sol, inauguró la *Académie Royale de Chirurgie,* que hoy se conoce como *Académie Nationale de Chirurgie.* En ese acto se exhibió una pintura de Charles-François Félix de Tassy (actualmente en el Museo de Historia de la Medicina de París), que lleva como inscripción «El primer cirujano de Luis XIV»[15,16].

Existe una curiosa anécdota relacionada con este evento que enlaza a Francia con Inglaterra. Aunque se intentó mantener en secreto el tratamiento del rey en toda Francia, los súbditos de Luis XIV rezaban por su salud. En una escuela para niñas cerca de Versalles, la directora escribió *Grand Dieu sauve le Roi* (¡Gran Dios, salve al Rey!), una oración para pedir la protección divina para el monarca, que las niñas recitaban diariamente. Tras su recuperación, el Rey Sol visitó la escuela y, con música atribuida al compositor Jean-Baptiste Lully (1632-1687), las niñas cantaron esta oración en su honor. Así, se estableció una tradición: cada vez que el rey visitaba el colegio, las niñas lo saludaban con la canción *Dios salve al Rey.* Años más tarde, Georg Friedrich Händel (1685-1759), quien residía en Londres, visitó París, y se piensa que muy probablemente llevó la música a Inglaterra y la adaptó, aunque los detalles exactos siguen sin estar claros. Con letra del compositor inglés Henry Carey

(1687-1743), esta pieza se convirtió en el himno nacional de Gran Bretaña y el más antiguo del mundo, que hoy se interpreta en todos los eventos donde la familia real está presente: *God Save the King/Queen*[17].

A medida que Luis XIV envejecía, su obesidad se volvía más notable y los ataques de gota se intensificaron, y su salud se deterioró a pesar de los constantes tratamientos de hemorragias, enemas y purgantes. A los 66 años se encontraba extremadamente debilitado y casi sin dientes para poder comer. Tras un viaje de caza, el 10 de agosto de 1715, el rey se quejó de dolores en la pierna y su médico Guy Crescent Fagon (quien sucedió a D'Aquin) le diagnosticó ciática. Al observar una mancha negra en la pierna, Fagon intentó los remedios habituales sin éxito. Poco tiempo después se descubrió que la mancha negra era gangrena, la cual se fue extendiendo rápidamente por toda la pierna. El rey, aquejado por un dolor insoportable, rogó a sus cirujanos que le amputaran la pierna. «Nunca he experimentado un dolor tan intenso, y lo que más me angustia es que ni mis médicos ni mis cirujanos han logrado aliviar mi sufrimiento ni siquiera por un solo día», exclamó. Luis XIV falleció el 1 de septiembre de 1715, a tan solo 4 días de cumplir 77 años. Su cuerpo estuvo expuesto durante 8 días en el Salón de Mercurio en Versalles, y el 9 de septiembre fue trasladado a la Basílica de Saint-Denis, el lugar de sepultura de los reyes de Francia[1,2].

Financiamiento

No hubo financiamiento.

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, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Mitford N. The Sun King: Louis XIV at Versailles. London: Mermaid Books; Michael Joseph; 1983. p. 17-33.
2. Mansel P. King of the World: The Life of Louis XIV. London: Allen Lane; 2019.
3. Fry RD. History of anal fistulas. Semin Colon Rectal Surg. 2014:25;173-75. doi: 10.1053/j.scrs.2014.08.003.
4. New Publications; Journal of the Health of Louis XIV. Written by Drs. Vallot, L'Aquin and Fagon, all three, successively, his First Physicians. The New York Times, 27 de julio de 1862. (Consultado el 27-10-2025.) Disponible en: https://www.nytimes.com/1862/07/27/archives/new-publications-journal-of-the-health-of-louis-xiv-written-by-drs.html.
5. Wikipedia contributors. Luis XIII de Francia. En: Wikipedia, La enciclopedia libre. (Consultado el 30-10-2025.) Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Luis_XIII_de_Francia.
6. Lewis HW. The splendid Century. Life in the France of Louis XIV. Garden City New York: Dobleday Anchor Books; 1957. p. 2-35.
7. Jones C. The king's two teeth. Hist Workshop J. 2008;65:79-95. doi: 10.1093/hwj/dbn014.
8. Bernard L. Medicine at the court of Louis XIV. Med Hist. 1962;6:201-13. doi: 10.1017/s0025727300027368.
9. Perez S. La santé de Louis XIV: une biohistoire du Roi-Soleil. Seyssel, France: Champ Vallon; 2007.
10. Peumery JJ. La disgrâce d'Antoine Daquin, Premier médecin de Louis XIV (1693). Vesalius. 1996;2:79-85.
11. Bonello J, Hasan A. It is good to be the king: the French surgical revolution. A Journal of Medical Humanities. Hektoen International. (Consultado el 01-10-2025.) Disponible en: https://hekint.org/2019/10/31/it-is-good-to-be-the-king-the-french-surgical-revolution/.
12. Ortiz Hidalgo C. San Fiacro, patrono de las enfermedades anorrectales y algunos pacientes famosos aquejados con esta enfermedad. Rev Hosp Jua Mex. 2022;89:197-203. doi: 10.24875/RHJM.22000055.
13. Ortega AE, Gesek A, Linnebur M, Cologne KG. Selected techniques of anal fistula surgery from antiquity through the early 20th Century illustrated. Dis Colon Rectum. 2017;60:636-46. doi: 10.1097/DCR.0000000000000833.
14. Jørum E. The Sun King's anal fistula. Tidsskr Nor Legeforen nr. 2016;136:1244-48.
15. Littamn G. The royal fistula that changed the face of surgery. Bilan, Tamedia; 21/01/2014. (Consultado el 24-10-2025.) Disponible en: https://www.bilan.ch/opinions/garry-littman/the_royal_fistula_that_changed_the_face_of_surgery.
16. Banov L Jr. Painful proctologic disease of prominent persons: some famous people who have had anorectal disease. South Med J. 1964;57:328-31. doi: 10.1097/00007611-196403000-00019.
17. Scholes PA. The Oxford Companion to Music. 10th ed. Oxford: Oxford University Press; 1970. p. 406-9.

Check for updates

COMUNICACIÓN BREVE

Incidencia de lesión renal aguda y factores asociados en pacientes neurocríticos en un hospital de tercer nivel

Incidence of acute kidney injury and associated factors in neurocritical patients in a tertiary care hospital

Salvador Calleja-Alarcón, Pedro Clara-Tapia, Luis A. Sánchez-Hurtado y Laura Romero-Gutiérrez*

Unidad de Terapia Intensiva, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

La incidencia de la lesión renal aguda (LRA) en la unidad de cuidados intensivos se reporta del 18%[1]. En los pacientes con patología neurológica que se encuentran críticamente enfermos (neurocríticos) se ha reportado un 11.6%[2]. Los neurocríticos tienen un alto riesgo de desarrollar LRA[3]. Los factores de riesgo son el tipo de soluciones, la respuesta inflamatoria y el uso de medios de contraste[4]. La hipernatremia es otro factor secundario al uso de solución hipertónica, como demostraron Kumar et al.[5] en su estudio.

El propósito del presente trabajo fue determinar la incidencia de LRA en neurocríticos, así como los factores asociados para su aparición en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de tercer nivel de atención en la Ciudad de México. Se realizó un estudio observacional prospectivo longitudinal entre abril y septiembre de 2024. Se incluyeron mayores de 18 años neurocríticos. Se excluyeron los enfermos renales crónicos terminales ya diagnosticados, los pacientes con menos de 24 horas de estancia en la unidad y las embarazadas. El estudio incluyo 188 pacientes. Una vez identificados, se tomaron las características demográficas y los laboratorios iniciales: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, tiempos de coagulación y pruebas de funcionamiento hepático. Adicionalmente, se calcularon los puntajes APACHE II *(Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II)* y SOFA *(Sequential Organ Failure Assessment).* La LRA se definió por los criterios AKI *(Acute Kidney Injury)* en función del nivel sérico de creatinina[6]. Se registraron antecedentes de uso de solución hipertónica y manitol, furosemida, vasopresores, medios de contraste y crisis convulsivas antes o durante su estancia. Se dio seguimiento diario de los niveles de creatinina, determinando como casos incidentes aquellos que mostraban elevación de los niveles séricos de creatinina y se clasificaron de acuerdo con AKI, finalizando el seguimiento. Se registró el uso de solución hipertónica y manitol, furosemida, vasopresores, medios de contraste y presencia de crisis convulsivas o estatus epiléptico no convulsivo antes o durante su internamiento en la unidad de cuidados intensivos. Posteriormente, se realizó una regresión logística con aquellos factores con relevancia clínica o con significancia estadística para el desarrollo de LRA, expresándose en *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%), univariado y posterior multivariado para construir un modelo, y para finalizar se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar su ajuste del modelo.

La incidencia de LRA fue del 48.4% (91/188), de los cuales el 53.8% fueron hombres. El tumor del sistema nervioso central (SNC) fue la patología más frecuente, con un 26.1%. De estos, el 26.4% desarrollaron LRA. La proporción entre los pacientes con sepsis y la aparición de LRA fue del 47.8% (p = 0.004) (Tabla 1). Dentro de las factores de riesgo para desarrollo de LRA se encontró, en el análisis univariado, que el sexo masculino (OR: 2.47; IC 95%: 1.36-4.47), el puntaje SOFA (OR: 1.18; IC 95%: 1.08-1.29), el uso de vasopresina (OR; 3.95: IC 95%: 1.88-8.30), el requerimiento de norepinefrina (OR: 2.48; IC 95%:

***Correspondencia:**
Salvador Calleja-Alarcón
E-mail: dr.scallejaca@gmail.com

Fecha de recepción: 24-08-2026
Fecha de aceptación: 13-04-2026
DOI: 10.24875/GMM.25000352

Gac Med Mex. 2026;162:566-568
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

Tabla 1. Características basales de los pacientes neurocríticos que desarrollaron lesión renal aguda

Características	Todos los pacientes	Con LRA	Sin LRA	p
n (%)	188	91 (48.4)	97 (51.6)	
Sexo, n (%)				
Hombres	79 (42)	49 (53.8)	30 (30.9)	0.001*
Mujeres	109 (58)	42 (46.2)	67 (69.1)	0.001*
Edad, años, mediana (RIC)	59 (43-70.5)	61 (47-72)	57 (39-67.5)	0.08†
Antecedentes, n (%)				
Diabetes	36 (19.1)	18 (19.4)	18 (18.6)	0.83*
Hipertensión	78 (41.5)	44 (48.4)	34 (35.1)	0.064*
Crisis convulsivas	51 (27.1)	26 (28.6)	25 (25.8)	0.66*
APACHE II, mediana (RIC)	15 (8-20)	17 (11-23)	13 (7-19)	< 0.001†
SOFA, mediana (RIC)	6 (3-9)	7 (3-10)	4 (2-7)	< 0.001†
Diagnósticos, n (%)				
Hemorragia subaracnoidea	45 (23.9)	18 (19.8)	27 (27.4)	0.19*
Tumor del SNC	49 (26.1)	24 (26.4)	25 (25.8)	0.9*
EVC isquémico	26 (13.8)	11 (12.1)	15 (15.5)	0.5*
EVC hemorrágico	31 (16.5)	17 (18.7)	14 (14.4)	0.43*
Estatus epiléptico	12 (6.4)	5 (5.5)	7 (7.2)	0.62*
Infección del SNC	5 (2.7)	4 (4.4)	1 (1)	0.15*
Guillain-Barré	12 (6.4)	5 (5.5)	7 (7.2)	0.62*
Parada cardiaca	8 (4.3)	7 (7.7)	1 (1)	0.024*
Vasopresores, n (%)				
Norepinefrina	55 (29.3)	35 (38.9)	20 (20.4)	0.005*
Vasopresina	44 (23.4)	31 (35.6)	12 (12.2)	< 0.001*
Terapia hiperosmolar, n (%)				
Manitol	21 (11.2)	10 (11.1)	11 (11.2)	0.98*
HHT	66 (35.1)	35 (38.9)	31 (31.6)	0.29*
Furosemida	46 (24.5)	28 (31.1)	18 (18.4)	0.042*
Desequilibrio hidroelectrolítico, n (%)				
Hipernatremia	65 (34.6)	41 (45.6)	24 (24.5)	0.002*
Hipercloremia	63 (33.5)	41 (45.6)	22 (22.4)	< 0.001*
Creatinina, mediana (RIC)	0.84 (0.64-1.18)	1.2 (0.8-1.6)	0.72 (0.56-0.93)	< 0.001†
Tomografía o angiotomografía con contraste, n (%)	100 (53.2)	45 (50)	55 (56.1)	0.4*
Panangiografía, n (%)	45 (23.9)	17 (18.9)	28 (28.6)	0.12*
Síndrome poliúrico, n (%)	15 (8)	6 (6.7)	9 (9.2)	0.5*
Sepsis, n (%)	70 (37.2)	43 (47.8)	27 (27.6)	0.004*

*Prueba de χ^2.
†Prueba U de Mann-Whitney.
EVC: evento vascular cerebral; HHT: solucion Hipertonica al 3%; LRA: lesión renal aguda; RIC: rango intercuartílico (25-75); SNC: sistema nervioso central.

1.29-4.74), el puntaje APACHE (OR: 1.08; IC 95%: 1.03-1.12), el uso de furosemida (OR: 2; IC 95%: 1.01-3.98), la hipernatremia (OR: 2.58; IC 95%: 1.38-4.79), la hipercloremia (OR: 2.89; IC 95%: 1.53-5.42) y la existencia de sepsis (OR: 2.4; IC 95%: 1.31-4.41) representaron un riesgo para el desarrollo de LRA ($p < 0.05$). En el análisis multivariado, el sexo masculino (OR: 2.55; IC 95%: 1.34-4.85), el puntaje SOFA (OR: 1.12; IC 95%: 1.02-1.23) y la vasopresina (OR: 3.15; IC 95%: 1.38-7.17) representaron un riesgo del 45% de desarrollar LRA ($p < 0.05$); la prueba de Hosmer y Lemeshow (4.77; $p = 0.78$) explica que el modelo se ajusta de manera adecuada para predecir un desenlace (Tabla 2).

En nuestro estudio demostramos que la LRA es una condición incidente en nuestra población de pacientes neurocríticos (48.4%). En contraste, Ramírez Guerrero et al.[7] encontraron una oscilación entre el 8% y el 38% en pacientes neurocríticos. Una posibilidad de esto es que en nuestra unidad recibimos pacientes provenientes de un segundo nivel de atención, con un tiempo de evolución de la enfermedad neurocrítica más avanzado. En nuestro estudio se encontró que el 38.9% estaban con requerimiento de norepinefrina a una dosis mayor de 0.5 µg/kg/min y el 35.6% con requerimiento de apoyo de vasopresina, lo cual pudiera ser condicionante de una mayor incidencia de LRA. Dentro de los factores de riesgo

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado

Variable	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	2.47	1.36-4.47	0.03	2.55	1.34-4.85	0.004
SOFA	1.18	1.08-1.29	< 0.01	1.12	1.02-1.23	0.016
Vasopresina	3.95	1.88-8.3	< 0.01	3.15	1.38-7.17	0.006
Norepinefrina	2.48	1.29-4.74	0.06			
APACHE II	1.08	1.03-1.12	< 0.01			
Furosemida	2	1.01-3.98	0.04			
Hipernatremia	2.58	1.38-4.79	0.03			
Hipercloremia	2.89	1.53-5.42	< 0.01			
Creatinina	23.77	7.89-71.61	< 0.01			
Sepsis	2.4	1.31-4.41	0.05			

R2 en análisis multivariado: 0.45.
*Prueba de Hosmer y Lemeshow: 4.77; p = 0.78.
IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

asociados al desarrollo de LRA destaca el tumor del SNC, el cual fue la patología más frecuente, con un 26.4%. En contraste, Li et al.[8] estudiaron la resección del tumor de SNC como causa asociada a LRA y solo encontraron un 1.16%. Sin embargo, en nuestro estudio, el número total de pacientes reclutados fue menor en comparación con su estudio. Dentro del análisis univariado, tomando como variable dependiente la presencia de LRA y las variables independientes sexo masculino, SOFA, requerimiento de vasopresina, requerimiento de norepinefrina, puntaje APACHE II, uso de furosemida, hipernatremia, hipercloremia y sepsis se encontraron como factores de riesgo para el desarrollo de LRA. En el análisis multivariado, el sexo masculino, el puntaje SOFA y la vasopresina resultaron variables significativas. La presencia de las tres estaría relacionada con una probabilidad del 45% de desarrollar LRA. Por su parte, Zhang et al.[9] encontraron que el sexo femenino (OR: 1.43; IC 95%: 1.21-1.70), la diabetes (OR: 3.59; IC 95%: 1-74-7.42), un puntaje en la escala de coma de Glasgow < 8 puntos (OR: 1.56; IC 95%: 1.28-1.90), el manitol (OR: 2.14; IC 95%: 1.08-4.25), la vancomicina (OR: 1.75; IC 95%: 1.35-2.27) y los concentrados eritrocitarios (OR: 3.35; IC 95%: 1.86-6.04) eran factores de riesgo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI su participación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores niegan haber tenido financiamiento externo.

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 seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los 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.

Referencias

1. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z.
2. Büttner S, Stadler A, Mayer C, Patyna S, Betz C, Senft C, et al. Incidence, risk factors, and outcome of acute kidney injury in neurocritical care. J Intensive Care Med. 2020;35:338-46. doi: 10.1177/0885066617748596.
3. Ramírez-Guerrero G, Lucero C, Villagrán-Cortés F, Hauway E, Torres-Cifuentes V, Baghetti-Hernández R, et al. Acute kidney injury in neurocritical patients: a retrospective cohort study. Int Urol Nephrol. 2023;55:1875-83. doi: 10.1007/s11255-023-03502-7.
4. Wu MY, Lo WC, Wu YC, Lin TC, Lin CH, Wu MS, et al. The incidence of contrast-induced nephropathy and the need of dialysis in patients receiving angiography: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2022;9:862534. doi: 10.3389/fmed.2022.862534.
5. Kumar AB, Shi Y, Shotwell MS, Richards J, Ehrenfeld JM. Hypernatremia is a significant risk factor for acute kidney injury after subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis. Neurocrit Care. 2015;22:184-91. doi: 10.1007/s12028-014-0067-8.
6. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute kidney injury: medical causes and pathogenesis. J Clin Med. 2023;12:375. doi: 10.3390/jcm12010375.
7. Ramírez-Guerrero G, Baghetti-Hernández R, Ronco C. Acute kidney injury at the neurocritical care unit. Neurocrit Care. 2022;36:640-9. doi: 10.1007/s12028-021-01345-7.
8. Li J, Zhao Y, Yan X, Li R, Zhang X, Zeng M, et al. Perioperative risk factors associated with acute kidney injury in patients after brain tumor resection. J Neurosurg Anesthesiol. 2022;34:51-6. doi: 10.1097/ANA.0000000000000716.
9. Zhang Y, Diao H, Ding J, Lu G, Jiang S, Zhang Y, et al. Risk factors associated with acute kidney injury in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2025;89:155126. doi: 10.1016/j.jcrc.2025.155126.

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Autoimagen adolescente: la importancia del abordaje preventivo

Adolescent self-image: the importance of a preventive approach

Edwin G. Estrada-Araoz

Facultad de Educación, Universidad Nacional Amazónica de Madre de Dios, Puerto Maldonado, Perú

Señora Editora:

He leído con interés el artículo titulado «Autoimagen, autoestima y depresión en escolares y adolescentes con y sin obesidad»[1]. El estudio presenta datos relevantes al comparar a niños con y sin obesidad y mostrar cómo la insatisfacción corporal y la baja autoestima se asocian con síntomas depresivos desde la edad escolar. Estos resultados aportan información sobre un problema en aumento que repercute tanto en la salud física como en el bienestar psicológico de niños y adolescentes. No obstante, es importante ampliar la reflexión hacia la prevención y el abordaje psicoeducativo temprano.

La autoimagen no se define solo por el peso o la apariencia física. También intervienen la familia, la escuela y el entorno social. Factores como la estigmatización, el *bullying* o las comparaciones frecuentes pueden intensificar las consecuencias de la obesidad. Estos procesos, muchas veces invisibles en las consultas médicas, tienen un peso considerable en la formación de la autoestima y pueden consolidar patrones de malestar emocional que se extienden a la adolescencia y la adultez.

En este sentido, es fundamental reconocer que los problemas de imagen corporal y autoestima relacionados con la obesidad no solo impactan en la salud mental, sino también en el rendimiento escolar y en la participación social. Los adolescentes que experimentan discriminación o burlas por su peso tienden a mostrar menor motivación académica y mayores dificultades para integrarse en actividades colectivas. Esta dimensión social, poco abordada en los estudios biomédicos, debe formar parte de las estrategias de prevención.

Las investigaciones recientes muestran que las intervenciones escolares que incluyen el desarrollo socioemocional junto con la promoción de hábitos saludables tienen efectos positivos. Los programas que integran actividad física, educación nutricional y apoyo psicológico han reportado mejoras en la percepción corporal y disminución de síntomas depresivos en niños y adolescentes con sobrepeso[2]. Los resultados de estas intervenciones indican que la escuela es un espacio adecuado para favorecer una autoimagen más positiva y reducir los estigmas vinculados con la obesidad.

Por otro lado, la familia cumple un papel decisivo. Cuando los padres transmiten la aceptación corporal y promueven unos hábitos de vida saludables, los hijos enfrentan con mayor fortaleza las críticas o burlas relacionadas con su peso. Se ha documentado que las burlas o los comentarios sobre el peso dentro del entorno familiar se asocian con mayor riesgo de insatisfacción corporal y problemas de salud mental en la adolescencia[3]. Este abordaje integral complementa lo planteado en el artículo comentado, ya que sitúa la solución no solo en la persona, sino también en su entorno más cercano.

En conclusión, la relación entre autoimagen, autoestima y depresión en la infancia y la adolescencia exige ser considerada una prioridad de salud pública. No basta con identificar las diferencias entre niños con y sin obesidad; se requieren programas integrales que combinen la promoción de la salud física con intervenciones psicoeducativas en la escuela y la familia. Incorporar la dimensión social y emocional de

Correspondencia:
Edwin G. Estrada-Araoz
E-mail: gestrada@unamad.edu.pe

Fecha de recepción: 20-09-2025
Fecha de aceptación: 15-10-2025
DOI: 10.24875/GMM.25000411

Gac Med Mex. 2025;161:569-570
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/).

la obesidad permitirá disminuir el impacto de la estigmatización y favorecer trayectorias de vida más saludables en la niñez y la adolescencia.

Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento para la elaboración del manuscrito.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener 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.

Referencias

1. Sánchez-Rojas AA, García-Galicia A, Vázquez-Cruz E, Montiel-Jarquín AJ, Aréchiga-Santamaría A. Autoimagen, autoestima y depresión en escolares y adolescentes con y sin obesidad. Gac Med Mex. 2022;158:124-9. doi: 10.24875/GMM.21000817.
2. Vaquero-Solís M, Iglesias Gallego D, Tapia-Serrano MA, Pulido JJ, Sánchez-Miguel PA. School-based physical activity interventions in children and adolescents: a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:999. doi: 10.3390/ijerph17030999.
3. Lessard LM, Puhl RM, Larson N, Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D. Parental contributors to the prevalence and long-term health risks of family weight teasing in adolescence. J Adolesc Health. 2021;69:74-81. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.09.034.

Check for updates

CARTA AL EDITOR

La alfabetización en salud mental: una estrategia para prevenir el suicidio adolescente

Mental health literacy: a strategy to prevent adolescent suicide

Edwin G. Estrada-Araoz

Facultad de Educación, Universidad Nacional Amazónica de Madre de Dios, Puerto Maldonado, Perú

Señora Editora:

Leí con atención el artículo titulado «Asociación entre conducta suicida y síntomas de otros problemas de salud mental en adolescentes mexicanos», el cual ofrece un aporte valioso al conocimiento de un tema que preocupa cada vez más a la salud pública: el suicidio en la adolescencia[1]. Los autores evidencian que cinco trastornos —depresión, ansiedad, problemas conductuales, somáticos y oposicionistas desafiantes— elevan de manera significativa el riesgo de ideación e intento suicida. Este resultado, obtenido a partir de una muestra amplia de estudiantes, pone de relieve la urgencia de fortalecer las acciones preventivas en espacios no clínicos, especialmente dentro del ámbito escolar.

Las instituciones educativas constituyen un escenario fundamental para promover el bienestar psicológico y la detección temprana de señales de problemas emocionales. No obstante, las intervenciones suelen centrarse en la atención de crisis o en campañas aisladas, sin una formación sostenida en salud mental. En este sentido, la alfabetización en salud mental, entendida como el conjunto de conocimientos y habilidades que permiten reconocer, comprender y afrontar los problemas psicológicos, representa una estrategia educativa clave para la prevención.

Incorporar la alfabetización en salud mental en el currículo escolar puede ayudar a los adolescentes a identificar factores de riesgo, gestionar emociones y apoyar a sus pares de manera adecuada. La literatura actual muestra avances. Por un lado, en una revisión se ha reportado que los programas universales de alfabetización en educación secundaria mejoran los conocimientos, las actitudes y las disposiciones generales hacia la ayuda profesional[2]. Por otro lado, un ensayo controlado reciente llevado a cabo en estudiantes de secundaria en Irán demostró que la implementación de un currículo escolar sobre salud mental mejoró de manera significativa la alfabetización, el conocimiento y las actitudes hacia los trastornos mentales. Los resultados confirmaron que integrar programas estructurados en las aulas favorece una comprensión más profunda y una percepción más positiva de la salud mental entre los adolescentes[3].

En América Latina persiste la dificultad de incorporar la salud mental como parte integral de la educación escolar. La falta de preparación de los docentes, los recursos limitados y la débil conexión entre los sistemas educativo y sanitario han frenado este propósito. Aun así, esas limitaciones no deben convertirse en motivo para aplazar acciones posibles. Formar en salud mental no exige grandes presupuestos; requiere compromiso institucional, voluntad pedagógica y materiales adecuados al entorno de los adolescentes.

En conclusión, el artículo que motiva esta carta muestra con claridad que los trastornos emocionales influyen directamente en la conducta suicida. Por ello, la respuesta más eficaz no debería concentrarse en la atención médica después del intento, sino en la enseñanza preventiva. Educar a los jóvenes para que comprendan lo que sienten, sepan pedir ayuda y valoren su bienestar emocional es una forma concreta de proteger la vida. Incluir la alfabetización en salud mental dentro de la educación secundaria no solo

Correspondencia:
Edwin G. Estrada-Araoz
E-mail: gestrada@unamad.edu.pe

Fecha de recepción: 26-10-2025
Fecha de aceptación: 12-12-2025
DOI: 10.24875/GMM.25000457

Gac Med Mex. 2026;162:571-572
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/).

previene el riesgo suicida, sino que también fortalece la capacidad de los estudiantes para afrontar la adversidad con mayor equilibrio y fortaleza interior.

Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento para la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener 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.

Referencias

1. Casas-Muñoz A, Velasco-Rojano E, Rodríguez-Caballero A, Loredo-Abdalá A, Prado-Solé E, Álvarez MG, et al. Asociación entre conducta suicida y síntomas de otros problemas de salud mental en adolescentes mexicanos. Gac Med Mex. 2024;160:36-42. doi: 10.24875/GMM.23000294.
2. Zachik CP, Collica SC, White J, Espinoza C, Swartz KL, Cataldi ML. Universal, school-based mental health literacy programs for middle school students: a scoping review. J Sch Health. 2025;95:264-79. doi: 10.1111/josh.13538.
3. Zeidabadi B, Khodayarian M, Sadeghi R, Jambarsang S. Evaluating the effect of mental health curriculum on secondary school students' mental health literacy and knowledge and attitude to mental illness. Sci Rep. 2025;15:25693. doi: 10.1038/s41598-025-08074-3.

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Importancia de priorizar la donación voluntaria de sangre para reducir las infecciones transmisibles por transfusión

Importance of prioritizing voluntary blood donation to reduce transfusion-transmissible infections

*Ana L. Vilca-Simpe** y *Laura E. Villanueva-Sallo*

Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú

En el artículo «Seroprevalencia de agentes infecciosos en donadores de sangre de un hospital de la frontera sur de México»[1] se realiza un análisis sobre la situación de la donación de sangre en Tapachula, Chiapas. El estudio reporta que el 89.32% de las donaciones correspondieron a donantes de reposición, mientras que el 0.82% provinieron de donantes altruistas. Este hallazgo resulta relevante, ya que la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las bases de un sistema de sangre seguro deben sustentarse en donantes voluntarios y regulares, debido a su menor riesgo de infecciones transmisibles por transfusión[2].

Un estudio realizado en Kenia evidenció que los donantes voluntarios presentan un perfil epidemiológico más seguro en comparación con los donantes de reposición. La prevalencia de virus de la inmunodeficiencia humana fue menor en donantes voluntarios que en donantes de reposición (2.6% frente a 7.4%), además de observarse diferencias epidemiológicas: los donantes voluntarios solían ser más jóvenes (edad media de 27 frente a 32 años), predominantemente solteros (68% frente a 42%) y con mayor nivel educativo. En los donantes de reposición se identificó una frecuencia más alta de conductas de riesgo, como antecedentes de múltiples parejas sexuales (21% frente a 9%), consumo de alcohol antes de la donación (18% frente a 7%) y menor conocimiento sobre infecciones transmisibles por transfusión[3]. Estos resultados refuerzan la importancia de promover modelos de donación basados en la participación voluntaria como estrategia fundamental para optimizar la seguridad transfusional.

La realidad en América Latina implica dificultades semejantes, pero ofrece oportunidades de mejora. Una investigación realizada en Guatemala reveló que, si bien la donación voluntaria sigue siendo reducida, gran parte de la población estaría dispuesta a donar sangre de manera altruista si se reducen las barreras logísticas, de acceso y de comunicación[4]. Esto indica que la escasa cantidad de donantes voluntarios no se debe necesariamente a falta de interés, sino a obstáculos que pueden superarse mediante programas educativos, fortalecimiento institucional y estrategias continuas de reclutamiento, como recomienda la OMS[2]. En este contexto, los resultados observados en Tapachula demuestran la importancia de aplicar estrategias en el ámbito local, con el fin de avanzar hacia un sistema de donación más seguro basado en la participación voluntaria.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada San Juan Bautista por su apoyo académico en la elaboración de esta carta.

***Correspondencia:**
Ana L. Vilca-Simpe
E-mail: ana.vilca@upsjb.edu.pe

Fecha de recepción: 12-11-2025
Fecha de aceptación: 08-12-2025
DOI: 10.24875/GMM.25000503

Gac Med Mex. 2026;162:573-574
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/).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Las autoras 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. Las autoras declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Delgado-Cuellar OM, Mosso-González C, Castañeda-Gómez JM, De la Rosa-Cruz AS, Jiménez-González MC. Seroprevalencia de agentes infecciosos en donantes de sangre de un hospital de la frontera sur de México. Gac Med Mex. 2025;161:154-60.
2. World Health Organization. Strategic framework for blood safety and availability. Geneva: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/strategic-framework-for-blood-safety-and-availability.
3. Kimani D, Mwangi J, Mwangi M, Bunnell R, Kellogg TA, Oluoch T, et al. Blood donors in Kenya: a comparison of voluntary and family replacement donors based on a population-based survey. Vox Sang. 2011; 100:212-8.
4. Torres Pérez-Iglesias C, Monzon JC, Faria I, Kundu S, Zil-E-Ali A, Raykar N, et al. Enhancing blood availability in Latin America: a study on public perceptions and barriers to blood donation in Guatemala during the COVID-19 pandemic. PLoS Global Public Health. 2025;5(2).

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Prevención en salud pública: oportunidades perdidas para reducir la discapacidad

Public health prevention: missed opportunities to reduce disability

Kevin Minchola-Castañeda[1]* *y Angely Preciado-Cornejo*[2]

[1]*Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo;* [2]*Escuela de Posgrado, Universidad Continental. Lima, Perú*

Hemos leído con mucho interés el artículo de Uribe-Salas[1] titulado «Prevalencia, distribución geográfica y variables sociodemográficas de discapacidad en el censo de población y vivienda 2020», el cual aporta evidencia relevante sobre la prevalencia y la distribución de la discapacidad, destacando su variación por edad, sexo, entidad federativa y nivel de marginación. Aunque consideramos que el valor descriptivo del estudio es evidente, sus resultados permiten realizar una interpretación desde la salud pública, en relación con la prevención primaria y secundaria para reducir la discapacidad.

Uno de los hallazgos que más despertó nuestra atención fue el aumento paulatino de la prevalencia de discapacidad a partir de los 40-44 años. Este patrón parece sugerir que existe una acumulación progresiva de condiciones de salud prevenibles, como por ejemplo enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), en las que una detección y un control oportunos podrían retrasar, o incluso evitar, el deterioro funcional. Según la evidencia internacional, la discapacidad en la mediana o tercera edad habitualmente es consecuencia de trayectorias de la salud determinadas por una escasa o ineficiente prevención, o un manejo inadecuado, de las ECNT[2].

Asimismo, de acuerdo con el análisis de las causas de discapacidad, las ECNT y los accidentes han mantenido buena parte de su relevancia en la incapacidad en edades productivas. En nuestra opinión, este hallazgo evidenciaría debilidades persistentes en las estrategias de prevención primaria, en áreas como la promoción de estilos de vida saludables y la prevención de lesiones, así como en la prevención secundaria, en aspectos como el diagnóstico temprano y la rehabilitación oportuna. La literatura reciente señala que las barreras en la calidad, la oportunidad y la continuidad de la atención sanitaria limitan el impacto preventivo de los sistemas de salud sobre la discapacidad[3].

En conclusión, los resultados del estudio hacen reflexionar e invitan a replantear la forma de ver la discapacidad no solo como una condición social, sino también como un desenlace prevenible de fallas acumuladas en la atención y la prevención en salud pública. Integrar la prevención de la discapacidad en las estrategias de control de las ECNT, seguridad y atención primaria podría ayudar a reducir su prevalencia en el futuro.

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:**
Kevin Minchola-Castañeda
E-mail: kminchola@unitru.edu.pe

Fecha de recepción: 13-12-2025
Fecha de aceptación: 04-02-2026
DOI: 10.24875/GMM.25000547

Gac Med Mex. 2026;162:575-576
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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.

Referencias

1. Uribe-Salas FJ. Prevalencia, distribución geográfica y variables sociodemograficas de discapacidad en el censo de población y vivienda 2020. Gac Med Mex. 2025;161:511-8. doi: 10.24875/GMM.M25001094.
2. Umucu E, Vernon AA, Pan D, Qin S, Solis G, Campa R, et al. Health inequities among persons with disabilities: a global scoping review. Front Public Health. 2025;13:1538519. doi: 10.3389/fpubh.2025.1538519.
3. Fuentes Huaman LL, Díaz Portillo JJ, Medina Sotelo CG. Gaps in the quality and accessibility of health care: a bibliographic analysis. Minerva. 2025;6:22-7. doi: 10.47460/minerva.v6isp.203.

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Injusticia epistémica y efecto Mateo en *Gaceta Médica de México*

Epistemic injustice and the Matthew effect in Gaceta Médica de México

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Puebla, Puebla, México

Al editor:

Leí con interés y sorpresa la guía compilada por Llamosa-García-Velázquez et al.[1] sobre el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) en México, en la que, al referirse al trasplante de células madre hematopoyéticas, se emplean solo tres líneas: «Puede considerarse en caso de enfermedad altamente activa con falla de tratamiento modificador de la enfermedad de alta eficacia, tras la valoración por un neurólogo experto». Llama la atención que los autores no se refieren de manera más extensa a esta opción terapéutica, que actualmente es el tratamiento que produce los mejores resultados[2]. A lo largo de más de 10 años, en México, nosotros hemos realizado este tipo de trasplante a 1910 pacientes con EM, obteniendo resultados similares a los encontrados en otros programas de trasplante en otros centros y logrando acumular la experiencia más grande en el mundo de un solo centro con esta opción terapéutica[3]. El registro de PubMed incluye 24 publicaciones mexicanas sobre trasplante hematopoyético en EM en este lapso, que lamentablemente fueron ignoradas por los autores de la guía.

Haber ignorado la experiencia mexicana sobre el papel del trasplante hematopoyético en el tratamiento de la EM en una publicación mexicana sobre esta enfermedad podría considerarse una injusticia epistémica que ha conducido a la exclusión epistémica, conceptos acuñados por Miranda Fricker en 1998 que se refieren a la deficiencia de credibilidad hacia los investigadores, y que aún es más grave cuando se ejerce contra científicos en países con ingresos económicos bajos o medios, lo que hace revivir el llamado «efecto Mateo» que tanto daño ha hecho a la medicina mexicana.

Los médicos mexicanos idealmente deberíamos esforzarnos por reconocer y promover el quehacer científico riguroso de nuestros connacionales, que paradójicamente es más reconocido en ámbitos extranjeros que en nuestro país y que en publicaciones mexicanas como el órgano oficial de difusión de la Academia Nacional de Medicina de México.

Financiamiento

El presente trabajo no recibió financiamiento específico de agencias del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Correspondencia:
Guillermo J. Ruiz-Argüelles
E-mail: gruiz1@clinicaruiz.com

Fecha de recepción: 13-01-2026
Fecha de aceptación: 06-02-2026
DOI: 10.24875/GMM.26000009

Gac Med Mex. 2026;161:577-578
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

Conflicto de intereses

El autor declara no tener 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, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Llamosa-García-Velázquez GdL, Sánchez-Rosales NA, Rodríguez-Leal FA, Rivas-Alonso V, Flores-Rivera JdJ, Mayer-Rivera FJM, et al. Guía de práctica clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en México. Parte II. Gac Med Mex. 2025;161:669-84. doi: 10.24875/GMM.25000194.
2. Kazmi M, Muraro PA, Mehra V, Gabriel I, De Matteis E, Brittain G, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis in the UK: a 20-year retrospective analysis of activity and haematological outcomes from the British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Br J Haematol. 2025;207:977-91. doi: 10.1111/bjh.20199.
3. Sánchez-Bonilla D, Robles-Nasta M, Gallardo-Pérez MM, Hernández-Flores EJ, Montes-Robles M, Pastelín-Martínez ML, et al. Long-term results of autografting persons with multiple sclerosis are better in those not exposed to prior disease-modifying therapies. Mult Scler Relat Disord. 2023;75:104744. doi: 10.1016/j.msard.2023.104744.

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Respuesta a la carta al editor sobre el artículo «Injusticia epistémica y efecto Mateo en *Gaceta Médica de México*»

Answer to the letter to the editor about the article "Epistemic Injustice and the Matthew Effect in Gaceta Médica de México"

Gloria L. Llamosa-García-Velázquez[1], Nayeli A. Sánchez-Rosales[2], Francisco A. Rodríguez-Leal[3], Verónica Rivas-Alonso[4,5], José J. Flores-Rivera[4], Francisco J.M. Mayer-Rivera[1], Carolina León-Jiménez[6], Eli Skromne-Eisenberg[7], Enrique Gómez-Figueroa[8,9], Fernanda Flores-Alfaro[10], Fernando Cortés-Enríquez[11], Gil Playas-Pérez[12,13], Ildefonso Rodríguez-Leyva[14], Irene Treviño Frenk[15,16], Jair F. Ortiz-Maldonado[17], Laura Ordóñez-Boschetti[18], Leticia Munive-Báez[15,16], Lilia Núñez-Orozco[5,19,20], M. Luz Villalpando-Gueich[21], M. Merced Velázquez-Quintana[22,23], Miguel A. Macías-Islas[24,25], Raúl A. Castillo-Lara[26], Roberto Rodríguez-Rivas[27], Sandra Quiñones-Aguilar[20,28] y Sergio Saldívar-Dávila[10]*

[1]Servicio de Neurología, Neurología Integral, Ciudad de México; [2]Departamento de Neurología, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco; [3]Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León; [4]Clínica de Enfermedades Desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; [5]Servicio de Neurología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México; [6]Departamento de Neurología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Zapopan, Jalisco; [7]Departamento de Neurología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México; [8]Departamento de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco; [9]Departamento de Neurología, Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco; [10]Servicio de Neurología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León; [11]Departamento de Neurología, Hospital General Regional 45, IMSS, Guadalajara, Jalisco; [12]Servicio de Neurología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; [13]Servicio de Neurología, IMSS Bienestar, Naucalpan de Juárez, Estado de México; [14]Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, San Luis Potosí; [15]Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; [16]Centro Neurológico, Centro Médico ABC, Ciudad de México; [17]Servicio de Neurología, Hospital Star Médica, Chihuahua, Chihuahua; [18]Servicio de Neurología, Hospital Español de México, Ciudad de México; [19]Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; [20]Servicio de Neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; [21]Consultorio de Neurología, Hospital Ángeles, León, Guanajuato; [22]Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C., Chihuahua, Chihuahua; [23]Servicio de Medicina Interna, Hospital Central del Estado, Chihuahua, Chihuahua; [24]Departamento de Neurociencias CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; [25]Fundación Mexicana para la Esclerosis Múltiple, Ciudad de México; [26]Servicio de Neurología Clínica, Hospital de Especialidades Médicas de la Salud, San Luis Potosí, San Luis Potosí; [27]Servicio de Neurología, Neuroinmunología, Hospital Christus Muguerza Faro del Mayab, Mérida, Yucatán; [28]Clinstile SA de CV, Ciudad de México. México

Hemos leído con interés la carta publicada y consideramos necesario precisar que la selección de evidencia en la *Guía de Práctica Clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en México* no obedeció a criterios subjetivos, sino a un proceso metodológico explícito y estandarizado.

Los 25 neurólogos participantes clasificamos la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) y la fuerza de las recomendaciones mediante el sistema GRADE. Además, se valoraron factores contextuales relevantes para México, como disponibilidad, accesibilidad, balance riesgo-beneficio, uso de recursos y valores y preferencias de los pacientes y los profesionales.

El estudio referido incluyó 1132 pacientes tratados con trasplante de células hematopoyéticas supuestamente con esclerosis múltiple de un centro privado; no obstante, únicamente 74 (6.5%) contaron con seguimiento a 3 años. Esta serie de casos no especifica criterios diagnósticos estandarizados, estudios paraclínicos uniformes ni la participación documentada de neurólogos en la inclusión y el seguimiento

***Correspondencia:**
Gloria L. Llamosa-García-Velázquez
E-mail: gllamosa@neurologiaintegral.com

Fecha de recepción: 19-02-2026
Fecha de aceptación: 25-02-2026
DOI: 10.24875/GMM.26000062

Gac Med Mex. 2026;162:579-580
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2026 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/).

de los casos. La variable de efectividad fue una escala de discapacidad autorreportada por correo electrónico, sin verificación clínica ni evaluación radiológica sistemática. Estas limitaciones metodológicas impiden establecer el mantenimiento de NEDA-3, ya que no se documenta ausencia de actividad inflamatoria radiológica, lo que hace que no sea comparable con los ensayos clínicos revisados en nuestras guías, y que no se le pueda asignar un nivel alto de evidencia ni afirmar su posicionamiento como tratamiento de primera elección.

En la guía MEXCTRIMS, el trasplante de células hematopoyéticas sí fue considerado como alternativa terapéutica en esclerosis múltiple altamente activa e incluido en el algoritmo correspondiente, sustentado en literatura con mayor robustez metodológica y seguimiento neurológico estructurado.

En México, el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea reportó que en 2023 se realizaron 774 trasplantes de células hematopoyéticas, 181 por esclerosis múltiple. El propio organismo ha señalado la necesidad de fortalecer la estandarización de protocolos e incorporar indicadores válidos de resultados para determinar con precisión los beneficios del procedimiento[1].

El estudio del Reino Unido citado en la carta señala que el denominado «Método Mexicano» no es comparable con sus resultados debido al corto seguimiento y la menor robustez en la evaluación neurológica. Coincidimos en la necesidad de desarrollar estudios prospectivos y comparativos frente a terapias modificadoras de alta eficacia, con metodologías homogéneas, para lo cual MEXCTRIMS estará muy interesada en colaborar en beneficio de los pacientes.

En conclusión, el trasplante de células hematopoyéticas en la esclerosis múltiple altamente activa constituye una opción terapéutica que debe individualizarse y ser indicada por el neurólogo dentro de un equipo multidisciplinario calificado. El fortalecimiento de unos estándares metodológicos comunes permitirá generar evidencia prospectiva sólida en México y posicionar esta estrategia conforme a su nivel real de evidencia.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento.

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, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencia

1. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Transfusión Sanguínea. Documento Técnico. Estatus general del cumplimiento normativo de establecimientos con manejo de células progenitoras hematopoyéticas y medicina regenerativa en el país en el Año 2023. México; 2024. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/cnts.