



Gaceta Médica de México

Founded in 1864

Oficial scientific journal of the *Academia Nacional de Medicina de México, A.C.*
MEDICINA CONTEMPORÁNEA

En este número:

- **Relación entre la microbiota intestinal y la pérdida de masa muscular (sarcopenia) en adultos mayores: una revisión narrativa**
- **Hallazgos iniciales en la resonancia magnética cerebral como predictores de la progresión de la demencia: perspectivas de una clínica de memoria en México**

Volumen 161 - N.º 4 • Julio - Agosto 2025

ISSN: 0016-3813 • www.gacetamedicademexico.com



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

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

DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

Dr. Raúl Carrillo Esper

Presidente, Academia Nacional de Medicina

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

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

COEDITORES / COEDITORS

Dra. Patricia Clark

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

Dr. Javier Mancilla Ramírez

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

Dra. Haydee Rosas Vargas

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

EDITORA DE NÚMEROS ESPECIALES / EDITOR OF SPECIAL ISSUES

Dra. Rita Gómez Díaz

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

EMÉRITOS / EMERITUS EDITOR

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

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Alma Rosa Morales Villalobos

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



Gaceta Médica de México

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

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD (EXPRESIDENTES ANM)

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

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

Dra. Teresita Corona Vázquez

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

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci

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

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

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

Dr. Enrique Graue Wiechers

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

Dr. José Halabe Cherem

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

Dr. Armando Mansilla Olivares

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

Dr. Enrique Ruelas Barajas

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

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

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

Dr. Julio Sotelo Morales

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

Dr. Misael Uribe Esquivel

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

Dr. Pelayo Vilar Puig

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

Dr. Enrique Wolpert Barraza

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

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria Aguilar Navarro

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

Carlos Alberto Aguilar Salinas

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

Jaime Berumen Campos

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

**Judith Guadalupe
Domínguez Cherit**

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

Carolina Escobar Briones

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

Kathrine Jauregui Renaud

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

Héctor Manuel Prado Calleros

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

Carlos Martínez Murillo

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

Ricardo Plancarte Sánchez

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

María Adela Poitevin Chacón

Medicina, Oncología, UNAM,
Ciudad de México, México

José Damián Carrillo Ruiz

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

César Decanini Terán

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

Juan Garza Ramos

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

Miguel Ángel González Block

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

Antonio González Chávez

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

Marco Antonio Martínez Ríos

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

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Juan Manuel Mejía Aranguré

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

Laura María Moreno Altamirano

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

José Humberto Nicolini Sánchez

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

José Rogelio Pérez Padilla

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

Gilberto Vargas Alarcón

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

Marco Antonio Velasco Velázquez

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

María Asunción Alvarez del Río

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

Alicia Hamui Sutton

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

Martha Eugenia Rodríguez Pérez

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

Patricia Amalia Volkow Hernández

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

Cecilia Ridaura Sanz

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

Ana Cristina Arteaga Gómez

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

Rodolfo Rivas Ruiz

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

Ernesto Roldán Valadez

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

Rogelio Espinosa López

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

Coordinación Permanente Ciudad de México: Ana Gutiérrez

Asistente Editorial: Alma Rosa Morales Villalobos

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

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

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

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

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

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

Publicación bimestral de acceso libre elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México, www.gacetamedicademexico.com.

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.

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



0.8

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

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



PERMANYER
www.permanyer.com

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.: 10983AMEX254

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

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

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



Artículos de revisión

Relación entre la microbiota intestinal y la pérdida de masa muscular (sarcopenia) en adultos mayores: una revisión narrativa 363

Julio Meza, Iván I. Mejía, Héctor F. Noyola-Villalobos, Marco A. Vargas y Antonio Ibarra

Biomedicina

Evaluación de la resistencia a los antibióticos en los fagoplásmidos de *Klebsiella pneumoniae* y su compuesto inhibidor 370

Ragıp Soner-Silme

Medicina clínica y quirúrgica

Impacto económico y caracterización epidemiológica de la sífilis congénita en un hospital público de tercer nivel en Monterrey: análisis 2017-2024 382

José I. Castillo-Bejarano, Denisse N. Vaquera-Aparicio, Marcela L. Morales-López, Mónica E. Hodoyán-Leal, Sara P. Rosales-González, María F. Cid-Ramírez, Diego A. Alvarado-Lara, Samantha Pérez-Cavazos, Keila Y. Mendoza-Martínez y Abiel H. Mascareñas-de los Santos

Neumonía asociada a los cuidados de salud en pacientes con síndrome de Guillain-Barré: factores de riesgo y principales microorganismos aislados 389

Juan C. López-Hernández, Raúl Medina-Rioja, José L. Soto-Hernández, Luis E. Ramírez-González, Karen Flores-Moreno, Edwin S. Vargas-Cañás y Malvina Salas-de la Cruz

Lo raro en lo común: enfermedad de Fabry no sospechada en una familia con enfermedades comunes 397

Silvina N. Contreras-Capetillo, Doris Pinto-Escalante, Jorge A. Rangel-Méndez, Ricardo E. Pech-George, Edwin Bacelis-Campo, Fabiola Solís-Baeza, Mirian Gutiérrez-Flores, Mathia Aguiar-Castellanos, Ruy D. Arjona-Villicaña, Alejandro Gaviño-Vergara, Héctor G. Cámara Castillo, Manlio Graniel-Sabido y Lizbeth González-Herrera

Repercusión de la kinesiofobia en la espondilitis anquilosante: un estudio de casos y controles 404

Antonio Cortés-Rodríguez, Lisa Alves-Gomes, Marta E. Losa-Iglesias, Juan Gómez-Salgado, Ricardo Becerro-de-Bengoa-Vallejo, Miguel A. Saavedra-García, Daniel López-López, y Ana M. Jiménez-Cebrián

Hallazgos iniciales en la resonancia magnética cerebral como predictores de la progresión de la demencia: perspectivas de una clínica de memoria en México 411

Luis E. Martínez-Bravo, Sara G. Aguilar-Navarro, Mauricio Vazquez-Guajardo, Lidia A. Gutiérrez-Gutiérrez, Teresa Juárez-Cedillo y Alberto J. Mimenza-Alvarado

Prevalencia de la sospecha de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes pediátricos 419

José de J. Méndez-Castro, Juan M. Méndez-Castro, Martín Yudovich-Virsub, Irvin A. Sosa-Farías, Jacqueline Lezama-González, Roberto Méndez-Olivares, Flor A. Serrano-Campos, Mónica Rugerío-Tellez, Jorge Ayón-Aguilar, Máximo A. García-Flores y Socorro Méndez-Martínez

Manifestaciones clínicas, estudios de laboratorios y evolución clínica de recién nacidos con sepsis neonatal atendidos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México 426

Silvia A. Barrera-Barrera, Luis E. Fernández-Garza, Miguel A. Rodríguez-Weber y Hugo A. Barrera-Saldaña

Salud pública y sociología médica

Mecanismos alternos de solución de controversias en la relación médico-paciente 435

Diana S. Vásquez-Sotelo

La bioética con una perspectiva filosófica y literaria: una mirada desde Latinoamérica 441

Henry C. Rivas-Sucari, Carlos M. Manrique-Rabelo, Sandra A. Rivas-Sucari y Ana M. Flores-Núñez

De la teología a la fisiología: el viaje de Miguel Servet hacia el descubrimiento de la circulación pulmonar 446

Ovidio A. García-Villarreal

Comunicación breve

Enucleación pancreática profunda: cómo hacerlo 454

Erick Ramírez-García, Mariana M. Carachure-Rendón, Paulina Alcocer-González-Camarena, Gabriela S. Ochoa-Suazo e Ismael Domínguez-Rosado

Emergencias, catástrofes y nuevos desafíos para la formación integral de profesionales sanitarios en las universidades 457

Pastora Tirado-Hernández, Javier Fagundo-Rivera y Juan Gómez-Salgado

Reporte armonizado del inmunofenotipo para leucemia infantil: optimizando la aplicación de la citometría en la atención médica 459

Dalia Ramírez-Ramírez, Pedro A. Zárate-Rodríguez, Elías Pérez-Becerra, Rosana Pelayo y Lourdes A. Arriaga-Pizano

Carta al editor

Inteligencia artificial y realidad inmersiva en el campo de la salud 463

Mónica Regalado-Chamorro y Aldo Medina-Gamero

Inteligencia artificial y metaverso en el campo de la salud 464

Mónica Regalado-Chamorro y Aldo Medina-Gamero

Reemergencia del sarampión en México 466

Óscar Sosa-Hernández y Luis G. Zárate-Sánchez

Uso de mioinositol y probióticos para prevenir la diabetes gestacional: ¿evidencia suficiente? 468

Juan A. Lozano-Arce, Anyer A. Goetz-Gutiérrez, Laura M. Gómez-Rojas y Laura N. Serna-Mosquera

Reflexiones sobre la aplicación clínica de la farmacogenética en enfermedades crónicas de alta prevalencia 470

Walter F. Jacinto-Pizarro

Factores asociados a la dermatoporosis, una muestra en pacientes geriátricos 472

Manuel Y. Arnao-Villegas

Evolución de menores diagnosticados con trastornos de déficit de atención e hiperactividad 474

Manuel Y. Arnao-Villegas



Review articles

- Relationship between intestinal microbiota and muscle mass loss (sarcopenia) in older adults: a narrative review** 363
Julio Meza, Iván I. Mejía, Héctor F. Noyola-Villalobos, Marco A. Vargas, and Antonio Ibarra

Biomedicine

- Assessing of antibiotic resistance in the phage-plasmids of *Klebsiella pneumoniae* and its inhibitory compound** 370
Ragıp Soner-Silme

Clinical and surgical medicine

- Economic impact and epidemiological characterization of congenital syphilis in a tertiary public hospital in Monterrey: analysis 2017-2024** 382

José I. Castillo-Bejarano, Denisse N. Vaquera-Aparicio, Marcela L. Morales-López, Mónica E. Hodoyán-Leal, Sara P. Rosales-González, María F. Cid-Ramírez, Diego A. Alvarado-Lara, Samantha Pérez-Cavazos, Keila Y. Mendoza-Martínez, and Abiel H. Mascareñas-de los Santos

- Healthcare-associated pneumonia in patients with Guillain-Barré syndrome: risk factors and main isolated microorganisms** 389

Juan C. López-Hernández, Raúl Medina-Rioja, José L. Soto-Hernández, Luis E. Ramírez-González, Karen Flores-Moreno, Edwin S. Vargas-Cañas, and Malvina Salas-de la Cruz

- The rare in the common: unsuspected Fabry disease in a large family with common diseases** 397

Silvina N. Contreras-Capetillo, Doris Pinto-Escalante, Jorge A. Rangel-Méndez, Ricardo E. Pech-George, Edwin Bacelis-Campo, Fabiola Solís-Baeza, Mirian Gutiérrez-Flores, Mathia Aguiar-Castellanos, Ruy D. Arjona-Villicaña, Alejandro Gaviño-Vergara, Héctor G. Cámara Castillo, Manlio Graniel-Sabido, and Lizbeth González-Herrera

- Repercussion of kinesiophobia in ankylosing spondylitis: a case-control study** 404

Antonio Cortés-Rodríguez, Lisa Alves-Gomes, Marta E. Losa-Iglesias, Juan Gómez-Salgado, Ricardo Becerro-de-Bengoa-Vallejo, Miguel A. Saavedra-García, Daniel López-López, and Ana M. Jiménez-Cebrián

- Baseline brain magnetic resonance imaging findings as predictors of dementia progression: insights from a Mexican memory clinic** 411

Luis E. Martínez-Bravo, Sara G. Aguilar-Navarro, Mauricio Vazquez-Guajardo, Lidia A. Gutiérrez-Gutiérrez, Teresa Juárez-Cedillo, and Alberto J. Mimenza-Alvarado

- Prevalence of suspected non-alcoholic fatty liver disease in pediatric patients** 419

José de J. Méndez-Castro, Juan M. Méndez-Castro, Martín Yudovich-Virsub, Irvin A. Sosa-Farías, Jacqueline Lezama-González, Roberto Méndez-Olivares, Flor A. Serrano-Campos, Mónica Rugerío-Tellez, Jorge Ayón-Aguilar, Máximo A. García-Flores, and Socorro Méndez-Martínez

- Clinical manifestations, laboratory studies, and clinical evolution of newborns with neonatal sepsis treated at a tertiary hospital in Mexico City** 426

Silvia A. Barrera-Barrera, Luis E. Fernández-Garza, Miguel A. Rodríguez-Weber, and Hugo A. Barrera-Saldaña

Public health and medical sociology

- Alternative dispute resolution mechanisms in the doctor-patient relationship** 435

Diana S. Vásquez-Sotelo

- Bioethics with a philosophical and literary perspective: a view from Latin America** 441

Henry C. Rivas-Sucari, Carlos M. Manrique-Rabelo, Sandra A. Rivas-Sucari, and Ana M. Flores-Núñez

- From theology to physiology: Michael Servetus' journey towards the discovery of pulmonary circulation** 446

Ovidio A. García-Villarreal

Brief communication

- Deep pancreatic enucleation: how to do it** 454

Erick Ramírez-García, Mariana M. Carachure-Rendón, Paulina Alcocer-González-Camarena, Gabriela S. Ochoa-Suazo, and Ismael Domínguez-Rosado

- Emergencies, disasters, and new challenges for the comprehensive training of healthcare professionals in universities** 457

Pastora Tirado-Hernández, Javier Fagundo-Rivera, and Juan Gómez-Salgado

- Harmonized immunophenotypic report for childhood leukemia: optimizing the application of cytometry in healthcare** 459

Dalia Ramírez-Ramírez, Pedro A. Zárate-Rodríguez, Elías Pérez-Becerra, Rosana Pelayo, and Lourdes A. Arriaga-Pizano

Letter to the editor

- Artificial intelligence and immersive reality in the healthcare field** 463

Mónica Regalado-Chamorro and Aldo Medina-Gamero

- Artificial intelligence and the metaverse in healthcare** 464

Mónica Regalado-Chamorro and Aldo Medina-Gamero

- Measles re-emergence in Mexico** 466

Óscar Sosa-Hernández and Luis G. Zárate-Sánchez

- Use of myo-inositol and probiotics to prevent gestational diabetes: sufficient evidence?** 468

Juan A. Lozano-Arce, Anyer A. Goez-Gutiérrez, Laura M. Gómez-Rojas, and Laura N. Serna-Mosquera

- Reflections on the clinical application of pharmacogenetics in high-prevalence chronic diseases** 470

Walter F. Jacinto-Pizarro

- Factors associated with dermatoporosis, a sample in geriatric patients** 472

Manuel Y. Arnao-Villegas

- Evolution of children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder** 474

Manuel Y. Arnao-Villegas

Relación entre la microbiota intestinal y la pérdida de masa muscular (sarcopenia) en adultos mayores: una revisión narrativa

Julio Meza,¹ Iván I. Mejía,^{2,3} Héctor F. Noyola-Villalobos,⁴ Marco A. Vargas⁵ y Antonio Ibarra^{1,2,*}

¹Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Campus Norte, Huixquilucan, Estado de México; ²Laboratorio de Medicina Traslacional, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Centro de Investigación y Desarrollo del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Ciudad de México; ³Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México; ⁴Dirección de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Ciudad de México; ⁵Subdirección de Investigación, Escuela Militar de Graduados en Sanidad, Centro de Investigación y Desarrollo del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Ciudad de México. México

Resumen

Antecedentes: Diversos estudios han destacado el papel de los metabolitos producidos por la microbiota en la regulación de la masa y la funcionalidad muscular, en particular a través del eje intestino-músculo. **Objetivo:** Examinar los mecanismos mediante los cuales la microbiota intestinal interactúa con el músculo esquelético y compilar las estrategias terapéuticas más recientes basadas en la suplementación con probióticos para corregir las alteraciones en la microbiota (disbiosis) y así prevenir o tratar la sarcopenia en pacientes geriátricos. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de estudios en las bases de datos PubMed y NIH, incluyendo análisis sistemáticos, metaanálisis y ensayos clínicos, enfocados en pacientes geriátricos con sarcopenia o síndrome de fragilidad en quienes se implementara una suplementación con probióticos. **Resultados:** Las intervenciones con probióticos han mostrado resultados prometedores en modelos animales para limitar la sarcopenia y la caquexia, pero los datos disponibles en humanos son limitados y variables. **Conclusiones:** Es necesario realizar investigaciones que incluyan una muestra amplia y diversa para evaluar el impacto de la suplementación con probióticos en diferentes grupos demográficos y estados de salud, con el propósito de diseñar una nutrición personalizada.

PALABRAS CLAVE: Sarcopenia. Microbiota. Músculo esquelético. Probióticos. Disbiosis.

Relationship between intestinal microbiota and muscle mass loss (sarcopenia) in older adults: a narrative review

Abstract

Background: Several studies have highlighted the role of metabolites produced by the microbiota in regulating muscle mass and functionality, particularly through the gut-muscle axis. **Objective:** To examine the mechanisms by which the gut microbiota interacts with skeletal muscle and to compile the most recent therapeutic strategies based on probiotic supplementation to correct alterations in the microbiota (dysbiosis) and thus prevent or treat sarcopenia in geriatric patients. **Material and methods:** A systematic search for studies was conducted in the PubMed and NIH databases, including systematic reviews, meta-analyses, and clinical trials, focused on geriatric patients with sarcopenia and/or frailty syndrome in which probiotic supplementation has been implemented. **Results:** Probiotic interventions have shown promising results in animal

*Correspondencia:

Antonio Ibarra

E-mail: jose.ibarra@anahuac.mx

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

Fecha de recepción: 04-02-2025

Fecha de aceptación: 26-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000049

Gac Med Mex. 2025;161:363-369

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

models to limit sarcopenia and cachexia, but the data available in humans are limited and variable. Conclusions: Research involving a broad and diverse sample is needed to evaluate the impact of probiotic supplementation on different demographic groups and health statuses, with the aim of designing personalized nutrition.

KEYWORDS: Sarcopenia. Microbiota. Skeletal muscle. Probiotics. Dysbiosis.

Introducción

El músculo esquelético representa hasta el 40% de la masa corporal total y desempeña funciones esenciales, como la movilidad, la regulación de la temperatura corporal y el metabolismo de nutrientes como la glucosa y las proteínas.¹ Este tejido se encuentra en un delicado equilibrio entre el anabolismo y el catabolismo, un balance que puede alterarse debido a factores como el envejecimiento, el estado nutricional y la presencia de enfermedades. En los adultos mayores, el envejecimiento fisiológico provoca inflamación crónica y daño oxidativo, lo que conduce a disminución de la actividad física, pérdida de apetito con menor ingesta de nutrientes de la dieta (principalmente proteínas) y mayor riesgo de fragilidad que los vuelve vulnerables a distintos padecimientos.² El catabolismo predispone al desarrollo de sarcopenia, caracterizada por la pérdida progresiva de masa, fuerza y funcionalidad musculares, incrementando la morbilidad y la mortalidad.³ La sarcopenia se ha convertido en un problema de salud pública, exacerbado por el aumento en la esperanza de vida. La sarcopenia es una de las principales causas del síndrome de fragilidad en pacientes geriátricos, caracterizado por un deterioro sistémico con repercusiones físicas, psicológicas y sociales que incrementan la morbilidad y la mortalidad.

Actualmente existe gran interés por desarrollar nuevas estrategias que permitan recuperar el estado anabólico de los músculos. Estas estrategias pretenden complementar los tratamientos actuales, representados principalmente por programas de ejercicio físico de resistencia, planes de alimentación y suplementación a base de proteínas y micronutrientes que disminuyan el daño celular oxidativo y la inflamación. En los últimos años, la microbiota intestinal ha surgido como un área de interés debido a su papel en el desarrollo y la regulación del metabolismo muscular. La microbiota está compuesta por microorganismos (bacterias, virus, hongos y protozoos) que residen en el intestino humano y llevan a cabo funciones esenciales para la salud. Se sospecha que la microbiota está implicada en el desarrollo fisiopatológico de varios trastornos metabólicos, tales como la obesidad, la diabetes

mellitus y las enfermedades cardiovasculares, que tienen como común denominador a la inflamación.⁴ La coincidencia de alteración de la composición de la microbiota intestinal, deterioro del estado fisiológico y estado de catabolismo muscular sugiere que la microbiota, de manera directa o indirecta, podría influir también en el estado y la regulación de la masa muscular a través del conocido «eje intestino-músculo», propuesto por distintos autores como elemento fundamental en la fisiopatología de la sarcopenia en los pacientes geriátricos.⁵⁻⁸ Lo anterior podría explicar las diversas estrategias terapéuticas implementadas por los investigadores para incidir sobre el metabolismo, específicamente durante la fase anabólica, y la función del tejido muscular.⁵⁻⁷ Entre dichas estrategias se encuentra la suplementación con probióticos, microorganismos que poseen efectos positivos sobre la salud si se administran en cantidades adecuadas. Cabe mencionar que el mecanismo exacto por el cual las distintas clases de probióticos residentes en la microbiota intestinal ejercen sus efectos sobre el músculo esquelético aún no es del todo comprendido.

El objetivo de esta revisión es examinar los mecanismos por los que la microbiota intestinal interactúa con el músculo esquelético y compilar las estrategias terapéuticas más recientes basadas en la suplementación con probióticos para corregir las alteraciones en la microbiota (disbiosis), y así prevenir o tratar la sarcopenia en pacientes geriátricos.

Metodología: criterios de búsqueda y selección

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y NIH utilizando las palabras clave “sarcopenia”, “microbiota intestinal” y “adulto mayor”. Se identificaron 78 artículos relevantes (43 en PubMed y 35 en NIH), de los cuales se descartaron 15 tras un cribado inicial.

El diagrama PRISMA (Fig. 1) refleja el proceso de selección, en el cual 63 artículos fueron seleccionados tras excluir 26 que no cumplían con los criterios de elegibilidad, los cuales fueron que se tratara de estudios en inglés o español centrados en análisis

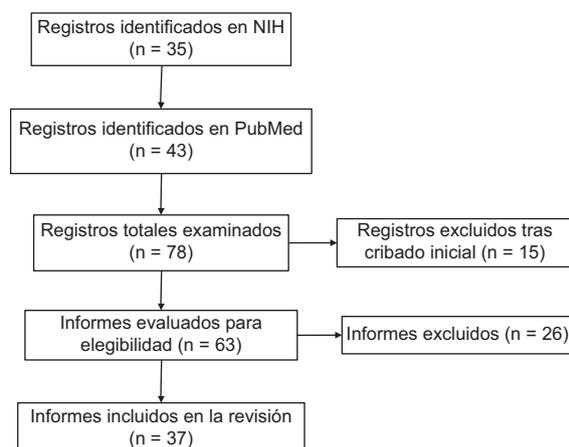


Figura 1. Diagrama PRISMA: criterios de búsqueda y selección.

sistemáticos, metaanálisis y ensayos clínicos, enfocados en pacientes geriátricos con sarcopenia o síndrome de fragilidad, en quienes se implementara una suplementación con probióticos.

Los 37 artículos finalmente incluidos en la revisión se utilizaron para definir conceptos generales, como la etiología y la fisiopatología de la sarcopenia, así como la fisiología de la microbiota intestinal y su posible relación con el desarrollo y la preservación de la función del músculo esquelético. Se analizaron estudios enfocados en vías metabólicas y de señalización implicadas en el eje intestino-músculo. Además, se evaluó cómo la incorporación de microorganismos específicos a la microbiota afecta la función muscular y el pronóstico de la sarcopenia.

El posible vínculo entre la microbiota intestinal y el músculo esquelético

La sarcopenia es frecuente en los pacientes geriátricos debido al envejecimiento fisiológico, pero también es un trastorno que puede ocurrir en cualquier individuo en estado de hipercatabolismo asociado a inflamación, trauma grave, fallo multiorgánico o procedimientos quirúrgicos mayores.

Debido al actual incremento en la esperanza de vida se estima que en aproximadamente el 20% de las personas mayores de 60 años prevalece cierto grado de sarcopenia.⁹ Para su diagnóstico se requiere la determinación de la fuerza muscular, así como la evaluación de la calidad y la cantidad de masa muscular, y de la capacidad para realizar actividad física como indicador de gravedad. La sarcopenia es un elemento central en el desarrollo del síndrome de fragilidad del

adulto mayor, caracterizado por cambios sistémicos que provocan deterioro físico, pérdida de peso y disminución de la fuerza, con impactos psicológicos y sociales significativos.¹⁰ El envejecimiento está asociado con cambios en la composición y en la diversidad de la microbiota intestinal. Sorprendentemente, estas variaciones son más pronunciadas en pacientes con trastornos en comparación con adultos mayores sanos;¹¹⁻¹³ por ejemplo, posterior a la evaluación de pacientes con síndrome de fragilidad se encontró una disminución de *Prevotella* y de *Faecalibacterium prausnitzii*.¹⁴ Estos microorganismos están relacionados con una salud intestinal óptima y con propiedades antiinflamatorias, principalmente a través de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Así mismo, se ha reportado en estos pacientes un incremento de enterobacterias, las cuales están asociadas con problemas infecciosos como diarrea, dolor abdominal y deshidratación.¹⁴⁻¹⁶

Los estudios experimentales realizados en ratones sugieren una poderosa relación entre la microbiota intestinal y el músculo esquelético, pues ratones tratados con un esquema antibiótico a base de penicilina (1 µg por gramo de peso corporal durante 4 semanas) presentaron una disminución de la masa y la fuerza muscular en comparación con un grupo control al cual no se administró dicho esquema.¹⁷

Llama la atención que las alteraciones encontradas en la masa y la función musculares pueden restaurarse mediante la restitución de la microbiota después de un trasplante de microbiota fecal.¹⁷⁻¹⁹

Mecanismos fisiológicos del músculo esquelético que pueden ser explicados por el eje intestino-músculo

Diversos estudios han explorado la interacción de la microbiota y el tejido muscular, destacando su influencia en funciones como el metabolismo, la inflamación y el estrés oxidativo. Recientemente, algunas investigaciones han identificado vínculos adicionales mediados por moléculas sintetizadas por bacterias intestinales.^{1,20} A continuación, se describen los principales mecanismos regulatorios de la microbiota en el músculo esquelético.

Relevancia de los AGCC en la interacción intestino-músculo

Las implicaciones fisiológicas de los AGCC se descubrieron en estudios en modelos de roedores con

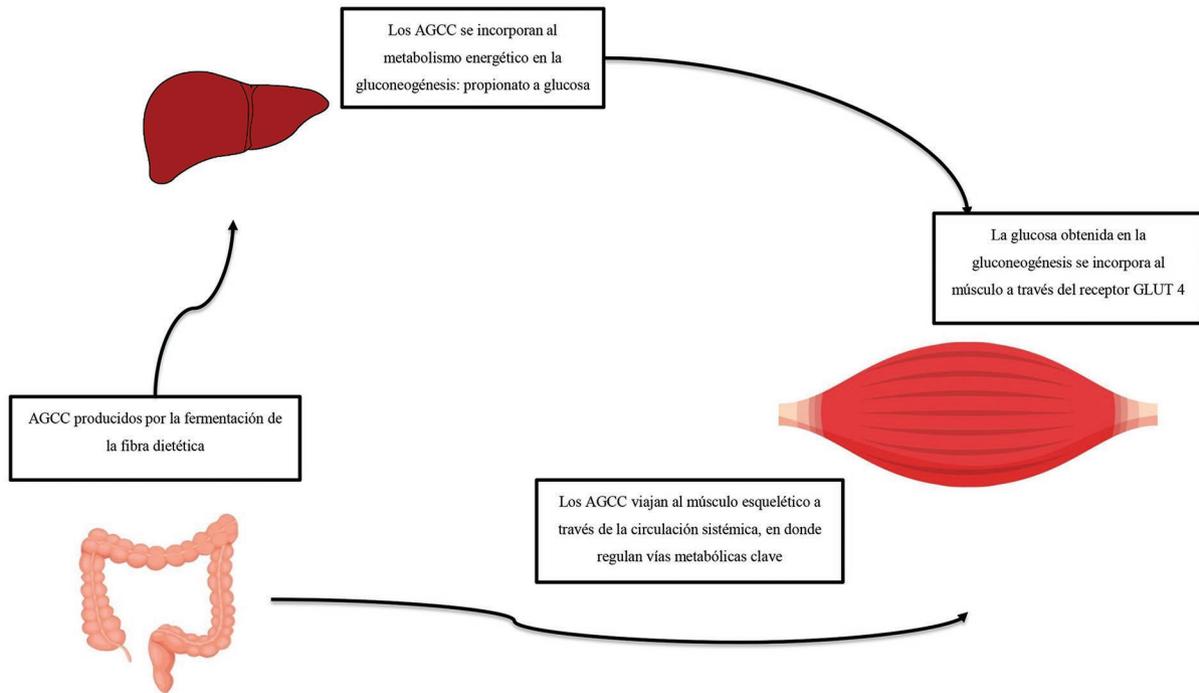


Figura 2. Cómo los probióticos están implicados en la homeostasis del músculo esquelético.^{13,23} AGCC: ácidos grasos de cadena corta; GLUT 4: transportador de glucosa tipo 4.

resistencia a la insulina inducida con la dieta. Este efecto se ha confirmado en seres humanos mediante el trasplante de microbiota fecal de pacientes aparentemente sanos realizado a pacientes diagnosticados con síndrome metabólico, en los cuales se observó un incremento en la sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos periféricos (músculo esquelético), reflejándose en una mejoría en la tasa de utilización de la glucosa; sin embargo, cabe destacar que no fue un efecto observado en todos los pacientes.^{4,21,22}

Los AGCC se encuentran entre los principales metabolitos generadores de un probable vínculo entre la microbiota intestinal y la sensibilidad a la insulina del tejido muscular.

Los AGCC se producen mediante el metabolismo anaeróbico de fibra insoluble fermentada en el íleon distal y el colon. La fermentación genera AGCC en una proporción aproximada de 3:1:1 entre acetato, butirato y propionato, que en conjunto constituyen más del 90% del total. La mayoría de los AGCC son absorbidos y utilizados como sustratos energéticos por las células del colon (aproximadamente un 60-70%) y el resto son conducidos a través de la circulación portal hacia el hígado, en donde son utilizados como sustratos para las principales vías metabólicas del metabolismo energético. Una fracción menor de los AGCC llegan al tejido muscular a

través de la circulación sanguínea, donde regulan funciones metabólicas clave (Fig. 2).^{13,23}

Los AGCC están implicados en el metabolismo muscular al mantener la homeostasis de la glucosa dentro de las células, así como regulando el metabolismo lipídico. La suplementación con acetato en ratones ha demostrado que aumenta la captación de glucosa por el músculo, favorece la formación de glucógeno y promueve la oxidación de ácidos grasos, disminuyendo el contenido lipídico de las células. Por otra parte, la administración exógena de butirato ha demostrado disminuir el estrés oxidativo, aumentar la función mitocondrial y favorecer la formación de fibras musculares de tipo I.²⁴ La estimulación para la secreción del péptido similar al glucagón de tipo 1 (hormona que de forma indirecta regula los niveles de glucosa al promover la secreción de insulina), el incremento del flujo sanguíneo hacia los músculos, así como los efectos antiinflamatorios, son otras propiedades atribuidas a la suplementación con AGCC.^{25,26}

El rol de los probióticos en la prevención del catabolismo muscular

Aunque se han identificado mecanismos que vinculan el intestino con el músculo, surge la pregunta de

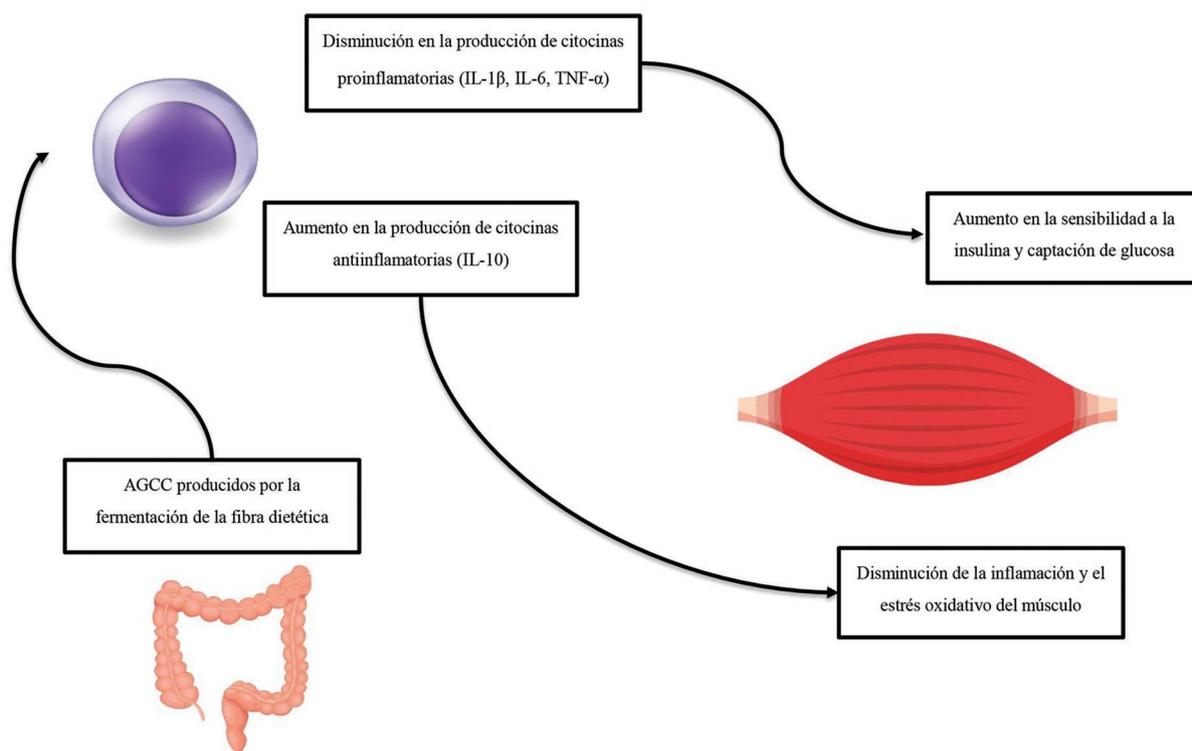


Figura 3. Interacción de la microbiota intestinal y el músculo esquelético, en el contexto de la inflamación.²⁸ AGCC: ácidos grasos de cadena corta; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

cómo los probióticos pueden utilizarse como estrategia terapéutica para abordar la pérdida progresiva de masa muscular asociada a la sarcopenia en adultos mayores. Aunque los probióticos no son una terapia única contra la sarcopenia, sus propiedades para mejorar la sensibilidad a la insulina, regular las vías metabólicas musculares y limitar la inflamación y el estrés oxidativo los convierten en un complemento valioso para otros tratamientos.²⁷ Además, algunos probióticos tienen el aparente potencial de modular específicamente algunas funciones metabólicas. Por ejemplo, *Lactobacillus casei* LC122 y *Bifidobacterium longum* BL986 han demostrado aumentar la masa muscular y la fuerza de agarre en modelos murinos jóvenes comparados con grupos control.²⁸ Se comprobó que las dos especies bacterianas actúan por diferentes vías celulares: *L. casei* exhibió actividad antioxidante al incrementar las enzimas SOD y GPx en el músculo y el intestino, mientras que *B. longum* mostró un efecto antiinflamatorio al reducir citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 6 y 1 β en el músculo y el colon (Fig. 3).²⁸ Sin embargo, la eficiencia de los probióticos en la regulación del metabolismo muscular bajo condiciones de

estrés sigue siendo incierta, tanto en modelos animales como en humanos.

Catabolismo muscular asociado a la edad en modelos animales

Diversos estudios han evaluado el efecto de la suplementación con probióticos en modelos murinos durante periodos variables. Se evaluó la suplementación con *Limosilactobacillus reuteri* ATCC-PTA6475 en ratones normales, analizando sus efectos sobre las características musculares y la esperanza de vida. La masa muscular, el tamaño de las fibras y la supervivencia de los animales aumentaron después del tratamiento con el probiótico cuando era ingerido durante un tiempo prolongado.²⁹

Modelos murinos de envejecimiento acelerado inducidos por D-galactosa han permitido evaluar los efectos de los suplementos probióticos. En estos estudios se realizó una suplementación de 12 semanas con *Lactobacillus paracasei* PS23 en ratones y se observó un incremento de la masa magra y de la fuerza muscular (fuerza de agarre). Esto se asoció con una mejora en el consumo de oxígeno en el músculo

y en la biogénesis mitocondrial.^{30,31} En estos modelos, los mecanismos involucrados en el desarrollo muscular incluyen la estimulación de fibras por Factor de Crecimiento Similar a la Insulina tipo 1 (IGF-1), la activación de factores miogénicos, la regulación del estado energético muscular y la inhibición de la proteólisis y del estrés oxidativo.³² Además, se observó una reducción en la inflamación sistémica, evidenciada por el aumento de interleucina 10 plasmática y la disminución de citocinas proinflamatorias.³²

El efecto de los probióticos en los estados catabólicos del músculo esquelético humano

A diferencia de los estudios en modelos murinos, la evidencia en humanos que relacione la microbiota intestinal con la preservación y el desarrollo musculares es limitada.

Los estudios disponibles en adultos mayores con síndrome de fragilidad, sarcopenia o cáncer muestran que la suplementación con probióticos reduce los microorganismos patogénicos en la microbiota intestinal.^{33,34} Además, algunos estudios han reportado un aumento en la citotoxicidad de las células NK y una mejora en el perfil de citocinas,^{35,36} sin embargo, no hay evidencia sólida sobre el impacto directo de los probióticos en el aumento o la preservación de la masa muscular en adultos mayores.³⁷ Aun así, se cree que la diversidad y la composición de la microbiota tienen un potencial beneficio sobre el metabolismo del músculo esquelético, de forma indirecta, a través de la mejora en la respuesta inmunitaria y la diversificación de los microorganismos intestinales.

La heterogeneidad en el estado de salud y el estilo de vida de los adultos mayores puede influir significativamente en la respuesta a la suplementación con probióticos. Por lo anterior, la validez de los parámetros utilizados puede ser muy distinta, razón por la cual se requiere un método que permita determinar de una manera más efectiva el posible vínculo entre la composición de la microbiota intestinal y la preservación muscular en los humanos, por lo que este aspecto representa un área de oportunidad para futuras investigaciones.

Conclusiones

Los estudios en modelos experimentales han evidenciado una relación entre la microbiota intestinal y

las células musculares esqueléticas, abriendo nuevas perspectivas para investigaciones en humanos. La suplementación con probióticos productores de AGCC ha mostrado eficacia en mejorar la función muscular en modelos de catabolismo inducido por el envejecimiento. Sin embargo, en los humanos los resultados son menos claros debido a la escasez de estudios, la variabilidad en el estado fisiológico de las poblaciones objetivo y la falta de métodos precisos para evaluar la función del músculo esquelético. Es posible que la respuesta a los probióticos en los humanos sea menos eficiente que en los modelos animales, lo cual requiere mayor estudio en investigaciones futuras.

La incorporación de prebióticos o de nutrientes específicos para las cepas utilizadas, junto con planes de alimentación y entrenamiento físico adaptados, podrían optimizar los efectos y aportar datos más precisos sobre el eje intestino-músculo.

La interacción de la microbiota intestinal y el músculo esquelético constituye una prometedora área de investigación en medicina. Explorar esta relación podría generar estrategias innovadoras para mejorar la salud de los adultos mayores, considerando las elevadas prevalencias de sarcopenia y de síndrome de fragilidad en esta población.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las siguientes instituciones:

- Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Campus Norte.
- Laboratorio de Medicina Traslacional, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Centro de Investigación y Desarrollo del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.
- Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.
- Dirección de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.
- Subdirección de Investigación, Escuela Militar de Graduados en Sanidad, Centro de Investigación y Desarrollo del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún tipo de patrocinio para llevar a cabo esta publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún 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

- Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol* 2020;19:77-94.
- Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:623-7.
- 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.
- Kreznar JH, Keller MP, Traeger LL, Rabaglia ME, Schueler KL, Stapleton DS, et al. Host genotype and gut microbiome modulate insulin secretion and diet-induced metabolic phenotypes. *Cell Rep* 2017;18:1739-50.
- Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis. *Calcif Tissue Int* 2018;102:433-42.
- Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, Del Rio D, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut-muscle axis? *Nutrients* 2017;9:1303.
- Lustgarten MS. The role of the gut microbiome on skeletal muscle mass and physical function: 2019 update. *Front Physiol* 2019;10:1435.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.e7.
- Koopen AM, Almeida EL, Attaye I, Witjes JJ, Rampanelli, Majait S, et al. Effect of fecal microbiota transplantation combined with Mediterranean diet on insulin sensitivity in subjects with metabolic syndrome. *Front Microbiol* 2021;12:662159.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-57.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.
- Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:26-30.
- Boets E, Gomand SV, Deroover L, Preston T, Vermeulen K, De Preter V, et al. Systemic availability, and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol* 2017;595:541-55.
- Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med* 2016;8:8.
- Zhang L, Liao J, Chen Q, Chen M, Kuang Y, Chen L, et al. Characterization of the gut microbiota in frail elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2019;32:2001-11.
- Saint-Criq V, Lugo-Villarino G, Thomas M. Dysbiosis, malnutrition and enhanced gut-lung axis contribute to age-related respiratory diseases. *Ageing Res Rev* 2021;66:101235.
- Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, Reza MM, Martin KA, Kundu P, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med* 2019;11:eaan5662.
- Nay K, Jollet M, Goustard B, Baati N, Vernus B, Pontones M, et al. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019;317:E158-71.
- Okamoto T, Morino K, Ugi S, Nakagawa F, Lemecha M, Ida S, et al. Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019;316:E956-66.
- Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J* 2020;287:833-55.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
- Koopen AM, Almeida EL, Attaye I, Witjes JJ, Rampanelli, Majait S, et al. Effect of fecal microbiota transplantation combined with Mediterranean diet on insulin sensitivity in subjects with metabolic syndrome. *Front Microbiol* 2021;12:662159.
- Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:577-91.
- Liu L, Fu C, Li F. Acetate affects the process of lipid metabolism in rabbit liver, skeletal muscle and adipose tissue. *Animals (Basel)* 2019;9:799.
- Gizard F, Fernandez A, De Vadder F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle. *Nutr Metab Insights* 2020;13:1178638820980490.
- Frampton J, Murphy KG, Frost G, Chambers ES. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab* 2020;2:840-8.
- Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Franca-villa R. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body. *Front Immunol* 2021;12:178.
- Ni Y, Yang X, Zheng L, Wang Z, Wu L, Jiang J, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium improves physiological function and cognitive ability in aged mice by the regulation of gut microbiota. *Mol Nutr Food Res* 2019;63:1900603.
- Varián BJ, Goureshetti S, Poutahidis T, Lakritz JR, Levkovich T, Kwok C, et al. Beneficial bacteria inhibit cachexia. *Oncotarget* 2016;7:11803-16.
- Chen L-H, Huang S-Y, Huang K-C, Hsu C-C, Yang K-C, Li L-A, et al. Lactobacillus paracasei PS23 decelerated age-related muscle loss by ensuring mitochondrial function in SAMP8 mice. *Aging* 2019;11:756-70.
- Hor Y-Y, Ooi C-H, Khoo B-Y, Choi S-B, Seeni A, Shamsuddin S, et al. Lactobacillus strains alleviated aging symptoms and aging-induced metabolic disorders in aged rats. *J Med Food* 2019;22:1-13.
- Jeong J-J, Kim KA, Hwang Y-J, Han MJ, Kim D-H. Anti-inflammatory effects of Lactobacillus brevis OW38 in aged mice. *Beneficial Microbes* 2016;7:707-18.
- Ale EC, Binetti AG. Role of probiotics, prebiotics, and synbiotics in the elderly: insights into their applications. *Front Microbiol* 2021;12:631254.
- Kim C-S, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021;76:32-40.
- Ibrahim F, Ruvio S, Granlund L, Salminen S, Viitanen M, Ouweland AC. Probiotics and immunosenescence: cheese as a carrier. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59:53-9.
- Jayanama K, Theou O. Effects of probiotics and prebiotics on frailty and ageing: a narrative review. *Curr Clin Pharmacol* 2019;15:183-92.
- Buigues C, Fernández-Garrido J, Pruumboom L, Hoogland A, Navarro Martínez R, Martínez-Martínez M, et al. Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *IJMS* 2016;17:932.

Evaluación de la resistencia a los antibióticos en los fagoplásmidos de *Klebsiella pneumoniae* y su compuesto inhibidor

Ragıp Soner-Silme¹

Center for Research and Practice in Biotechnology and Genetic Engineering, Istanbul University, Istanbul, Turquía

Resumen

Antecedentes: La resistencia a los antibióticos en *Klebsiella pneumoniae* representa un riesgo creciente para la salud humana en todo el mundo. **Objetivos:** Se utilizaron datos de secuencias completas del genoma para caracterizar los fagoplásmidos de *K. pneumoniae* aislados en diferentes países. **Métodos:** Se seleccionaron secuencias de 15 fagoplásmidos genéticamente similares mediante el análisis BlastN. Se analizaron los genes de resistencia a los antibióticos con las herramientas ResFinder, PhageAI, PlasmidFinder, PHASTEST y PhageGE. Posteriormente, se analizaron las secuencias de fagoplásmidos en busca de una región estable en el genoma mediante el análisis MAUVE, y la proteína de esta región estable y su molécula inhibidora candidata se analizaron mediante estudios de acoplamiento molecular. **Resultados:** Se detectaron varios genes de resistencia en 7 de los 15 fagoplásmidos analizados. Todos los plásmidos contenían el profago SSU5 de *Salmonella*. El análisis MAUVE indicó una región estable común que codifica la proteína de replicación A. Estudios de acoplamiento molecular demostraron que existe una interacción entre la proteína de replicación A y un derivado de la Fabimicina. **Conclusiones:** La Fabimicina podría utilizarse para controlar tanto los plásmidos fágicos como a su huésped, lo que podría afectar la gravedad e incidencia de las infecciones por *K. pneumoniae*.

PALABRAS CLAVE: Resistencia a antibióticos. BLASTN. Fabimicina. Plásmidos fágicos. Proteína de replicación A.

Assessing of antibiotic resistance in the phage-plasmids of *Klebsiella pneumoniae* and its inhibitory compound

Abstract

Background: Antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* poses an increasing risk to human health worldwide. **Objectives:** Whole-genome sequence data were used to characterize *K. pneumoniae* phage-plasmids isolated in different countries. **Methods:** Sequences of 15 genetically similar phage-plasmids were selected based on BlastN analysis. Antibiotic resistance genes were screened using ResFinder, PhageAI, PlasmidFinder, PHASTEST, and PhageGE tools. Phage-plasmid sequences were then analyzed for a stable region in the genome using MAUVE analysis, and the protein of this stable region and its candidate inhibitor molecule were analyzed through molecular docking studies. **Results:** Several resistance genes were detected in 7 of the 15 phage-plasmids screened. All plasmids had the *Salmonella* SSU5 prophage. MAUVE analysis indicated a common stable region encoding replication protein A. Molecular docking studies demonstrated that an interaction occurs between replication protein A and a fabimycin derivative. **Conclusion:** Fabimycin could be used to control both phage plasmids and their host, which could affect the severity and incidence of *K. pneumoniae* infections.

KEYWORDS: Antibiotic resistance. BLASTN. Fabimycin. Phage-plasmids. Replication protein A.

Correspondencia:

Ragıp Soner-Silme
E-mail: rsoner@istanbul.edu.tr

Fecha de recepción: 12-05-2025

Fecha de aceptación: 02-06-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001011

Gac Med Mex. 2025;161:370-381

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

Klebsiella pneumoniae es un bacilo Gram-negativo comensal, caracterizado por su naturaleza entérica encapsulada y no móvil. *K. pneumoniae* puede causar una amplia gama de infecciones asociadas a la atención médica, incluidas neumonías, bacteriemias, meningitis, heridas o infecciones asociadas al sitio quirúrgico¹. El punto más importante en el ciclo de vida de *K. pneumoniae* es su acceso al cuerpo, ya que esto influye en si su comportamiento será comensal o patógeno. *K. pneumoniae* representa el 8% de todas las infecciones nosocomiales, siendo la neumonía la principal causa de casos. La infección por *K. pneumoniae* solo sobreviene cuando la bacteria es capaz de evadir y superar las respuestas inmunes primarias y secundarias del huésped, un escenario altamente probable en entornos hospitalarios. La propagación de la infección por *K. pneumoniae* ocurre principalmente a través del contacto persona a persona. Aunque menos común, la transmisión también puede ocurrir a través de heridas abiertas, cortes desatendidos, contusiones o contaminación ambiental.

Se han documentado varios brotes de infecciones por *K. pneumoniae* a nivel mundial. Se estima que casi el 12% de todos los casos de neumonía adquirida en el hospital a nivel mundial son causados por este patógeno². Según lo informado por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), aproximadamente el 80% de las infecciones por Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos se deben a *K. pneumoniae*².

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado a este patógeno bacteriano como una amenaza crítica debido a su resistencia adquirida a fármacos actuales como meticilina, penicilina, oxacilina, cefoxitina y carbapenémicos³. La presencia de enzimas β -lactamasa, combinada con alteraciones en las bombas de eflujo, ha facilitado la diversificación clonal de cepas resistentes a antibióticos en esta bacteria^{1,4}. Por lo tanto, la situación actual subraya la necesidad urgente de desarrollar compuestos terapéuticos potentes y novedosos para combatir tales infecciones patógenas.

Obtener información genética completa de organismos vivos resulta esencial para lograr una comprensión integral de los mismos como sistemas biológicos. Varias bases de datos y herramientas bioinformáticas están disponibles para la anotación funcional y estructural de proteínas hipotéticas. Se emplearon

extensamente enfoques computacionales para el seguimiento de la resistencia a antibióticos⁵. Los avances recientes en ciencias médicas y farmacéuticas han utilizado de manera prominente datos derivados de secuencias completas del genoma^{6,7}. Dentro de este conjunto de datos, el análisis de fagos, plásmidos y resistomas de antibióticos tiene una promesa considerable para las ciencias de la vida, posibilitando un conocimiento más profundo de los mecanismos de defensa empleados por los patógenos. Los profagos se consideran factores fundamentales que contribuyen a la virulencia bacteriana, la diversificación genómica y la aptitud y son prevalentes en todos los genomas bacterianos⁸. Además, la resistencia a los antibióticos sigue siendo una preocupación significativa⁹. La identificación y clasificación de los genes responsables de la resistencia a los antibióticos puede facilitar el desarrollo de nuevos compuestos antibióticos.

En este estudio, se investigaron las secuencias genómicas completas de 15 plásmidos fágicos seleccionados de cepas de *K. pneumoniae subsp. pneumoniae* por sus perfiles de resistencia a antibióticos y se buscaron regiones estables que pudieran ser objetivo de un compuesto inhibidor.

Materiales y métodos

Análisis BLAST y selección de secuencias

La secuencia del plásmido pKPHS1 de *K. pneumoniae subsp. pneumoniae* HS11286 (*National Center for Biotechnology Information* [NCBI] Acc. No: CP003223.1), que pertenece al fago *Salmonella* SSU5, fue sometida a una búsqueda BLASTN en el NCBI (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>, consultado el 28 de diciembre de 2024). A partir de los resultados de BLAST, se seleccionaron las secuencias genómicas completas de 15 plásmidos fágicos por su posición en el árbol filogenético, y las secuencias se descargaron de la base de datos del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Tabla 1). Las secuencias se proporcionan en el material adicional S1.

Análisis del resistoma de antibióticos

Las regiones de resistencia a antibióticos de los plásmidos se determinaron mediante el método bioinformático de Zankari et al.¹⁰. Los genes de resistencia a antimicrobianos (RAM) se identificaron utilizando la

Tabla 1. Las 15 secuencias genómicas completas seleccionadas de fagoplásmidos de *Klebsiella pneumoniae* utilizadas para los análisis. El símbolo "-" representa "desconocido". Las secuencias se listan según su posición en el árbol filogenético del análisis BLAST en la figura 1.

N.º	Número de acceso NCBI	País de origen	Fuente de aislamiento	Longitud (bp)	Fecha de recolección/envío
1	CP129187.1	China: Jiangsu	-	135702	Noviembre-2022/28 junio 2023
2	CP152770.1	Noruega	Sangre: Homo sapiens	110383	2017/22 marzo 2024
3	CP166442.1	EE.UU.	Hisopado rectal: Homo sapiens	106731	21 abril 2024/15 mayo 2024
4	CP133013.1	India: Bangalore	Orina: Homo sapiens	122792	17 marzo 2023/11 agosto 2023
5	CP146193.1	China: Kunming	Homo sapiens	112792	11 enero 2020/08 febrero 2024
6	CP138518.1	China: Wuhan	Orina: Homo sapiens	111727	26 septiembre 2020/22 septiembre 2023
7	CP107386.1	China: Wuhan	Espudo: Homo sapiens	111727	04 diciembre 2018/07 octubre 2022
8	CP133391.1	India: Bangalore	Orina: Homo sapiens	122824	24 febrero 2023/24 agosto 2023
9	CP166074.1	Indonesia: Mataram	Cepa de laboratorio	122802	11 julio 2024/05 agosto 2024
10	MZ475705.1	China	Transconjugante	246861	15 diciembre 2020/10 junio 2021
11	CP107348.1	China: Wuhan	Espudo: Homo sapiens	111727	04 diciembre 2018/07 octubre 2022
12	CP102393.1	China: Beijing	Sangre	113637	19 diciembre 2021/04 agosto 2022
13	OU877720.1	España	-	118859	19 octubre 2021
14	CP021962.1	EE.UU.	-	132217	13 junio 2017
15	CP003223.1	China: Shanghái	-	122799	22 diciembre 2011

NCBI: National Center for Biotechnology Information.

herramienta ResFinder 4.6.0 (<http://genepi.food.dtu.dk/resfinder>) con un umbral de identidad del 90%. Además, el tipo de fago y el contenido de GC se determinaron mediante PhageAI (<https://app.phage.ai/phages>) y los replicones de plásmidos se determinaron con PlasmidFinder 2.1 (<https://cge.food.dtu.dk/services/PlasmidFinder/>, consultado el 29 de diciembre de 2024)¹¹.

Las secuencias se analizaron por números de acceso, utilizando el servidor web PHASTEST¹². Los resultados de PHASTEST clasificaron los genomas de fagos como intactos, cuestionables o incompletos en base al recuento de secuencias codificantes de ADN vinculadas a profagos y la detección de genes asociados a fagos. El árbol filogenético de los plásmidos-fagos se construyó mediante PhageGE (https://jason-zhao.shinyapps.io/PhageGE_Update)¹³.

Alineamiento de secuencias, modelado por homología, predicción de proteínas y análisis de acoplamiento

Se utilizó Progressive-MAUVE del *software* Geneious (Geneious Prime® 2025.0.3) para determinar las

regiones comunes entre todos los genomas¹⁴⁻¹⁶. La región genómica invariante se eliminó y la secuencia se transformó en una secuencia de proteínas utilizando el servidor de proteómica ExPASy (<https://web.expasy.org/translate/>)¹⁷ y luego se cargó en el servidor I-TASSER (Iterative Threading ASSEMBLY Refinement) de la Universidad de Michigan, EE.UU. (<https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/I-TASSER>) para la predicción de proteínas^{15,18}. Los modelos de homología para la proteína objetivo, predichos por el sistema de servidor I-TASSER, se obtuvieron del Protein Data Bank (PDB) (www.rcsb.org) (Tabla 2). Las secuencias de proteínas se alinearon y el modelado por homología se realizó utilizando el servidor de proteómica ExPASy para obtener más información estructural¹⁹.

Tanto el modelado por homología como el análisis de predicción de proteínas se han utilizado para probar el gen responsable de la proteína de replicación A, con un derivado de fabimicina como ligando. La estructura del derivado de fabimicina se recuperó de la base de datos PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Esta estructura se utilizó para los cálculos de acoplamiento. La estructura 3D seleccionada del

Tabla 2. Lista de genes de resistencia antibiótica en los fagoplásmidos seleccionados. Como se muestra, los fagoplásmidos albergan un amplio espectro de genes de resistencia.

Propiedades del fago				Resistencia a genes				
ID del plásmido	Contenido GC (%)	Tipos de fago	Replicones de plásmido	Resistencia a Aminoglucósidos	Beta-lactámicos	Sulfonamidas	Amfenicol	Fosfomicina
1	50.41	Templado	IncFIB	aac (3)-IV, aadA1, aph (4)-Ia, aadA1	-	sul3	cmlA1	-
2	49.09	Templado	IncFIB	-	-	-	-	-
3	49.19	Virulento	IncFIB	-	-	-	-	-
4	49.45	Templado	IncFIB	-	blaCTX-M-15	-	-	-
5	48.98	Virulento	IncFIB	-	-	-	-	-
6	48.95	Virulento	IncFIB	-	-	-	-	-
7	48.95	Virulento	IncFIB	-	-	-	-	-
8	49.44	Templado	IncFIB	-	blaCTX-M-193	-	-	-
9	49.47	Templado	IncFIB	-	blaCTX-M-14	-	-	-
10	47.42	Templado	IncFIB	aac (6)-Ib3, aadA1, aph (3)-XV	blaCTX-M-3, blaVIM-1, blaTEM-1B	-	catB2	fosA3
11	48.95	Virulento	IncFIB	-	-	-	-	-
12	49.11	Virulento	IncFIB	-	-	-	-	-
13	49.30	Templado	IncFIB	-	-	-	-	-
14	49.12	Templado	IncFIB	aph (3)-VI	blaNDM-1	-	-	-
15	49.46	Templado	IncFIB	-	blaCTX-M-14	-	-	-

ligando se recuperó de la base de datos de compuestos PubChem en formato de archivo de datos de estructura, seguida de la conversión a formato mmol2. El acoplamiento ciego guiado por detección de cavidades se realizó principalmente para analizar la interacción entre la proteína de replicación A y el derivado de fabimicina (<http://clab.labshare.cn/cb-dock/>)²⁰. Los resultados del acoplamiento se visualizaron con UCSF Chimera (ver. 1.18) y Biovia discovery studio visualizer (ver. 24.1.0.23298)^{21,22}. Posteriormente, se realizó un acoplamiento específico de acuerdo con los resultados y coordenadas del acoplamiento ciego previo. Los parámetros del ligando se analizaron utilizando el servidor en línea PRODRG (<http://prodr2.dyndns.org/cgi-bin/prodr2.cgi>)²³. Se aplicó el principio de complementariedad de forma con una desviación cuadrática media de las raíces de agrupación de 4.0 para los cálculos de acoplamiento. El estudio de acoplamiento flexible se realizó utilizando AutoDock v 4.0²⁴. El análisis de interacción de los complejos proteína-ligando

y sus posiciones de aminoácidos con distancias de enlace se calcularon y visualizaron utilizando el software PyMol (Ver. 3.1)²⁵. Los resultados de la simulación de acoplamiento molecular también se confirmaron mediante el servidor de acoplamiento de proteínas SWISS-DOCK (<http://www.swissdock.ch/docking>) dentro de las interacciones entre receptores de proteínas y ligandos²⁶. Posteriormente, se utilizó pymol para obtener información sobre todas sus preferencias de unión dentro del sitio activo de estos receptores²⁵.

Resultados

Análisis BLAST

El análisis BLAST mostró que muchas cepas de *K. pneumoniae* tienen las secuencias del fago *Salmonella* SSU5 como profago integrado cromosómicamente o fagoplásmido. Se seleccionaron 15

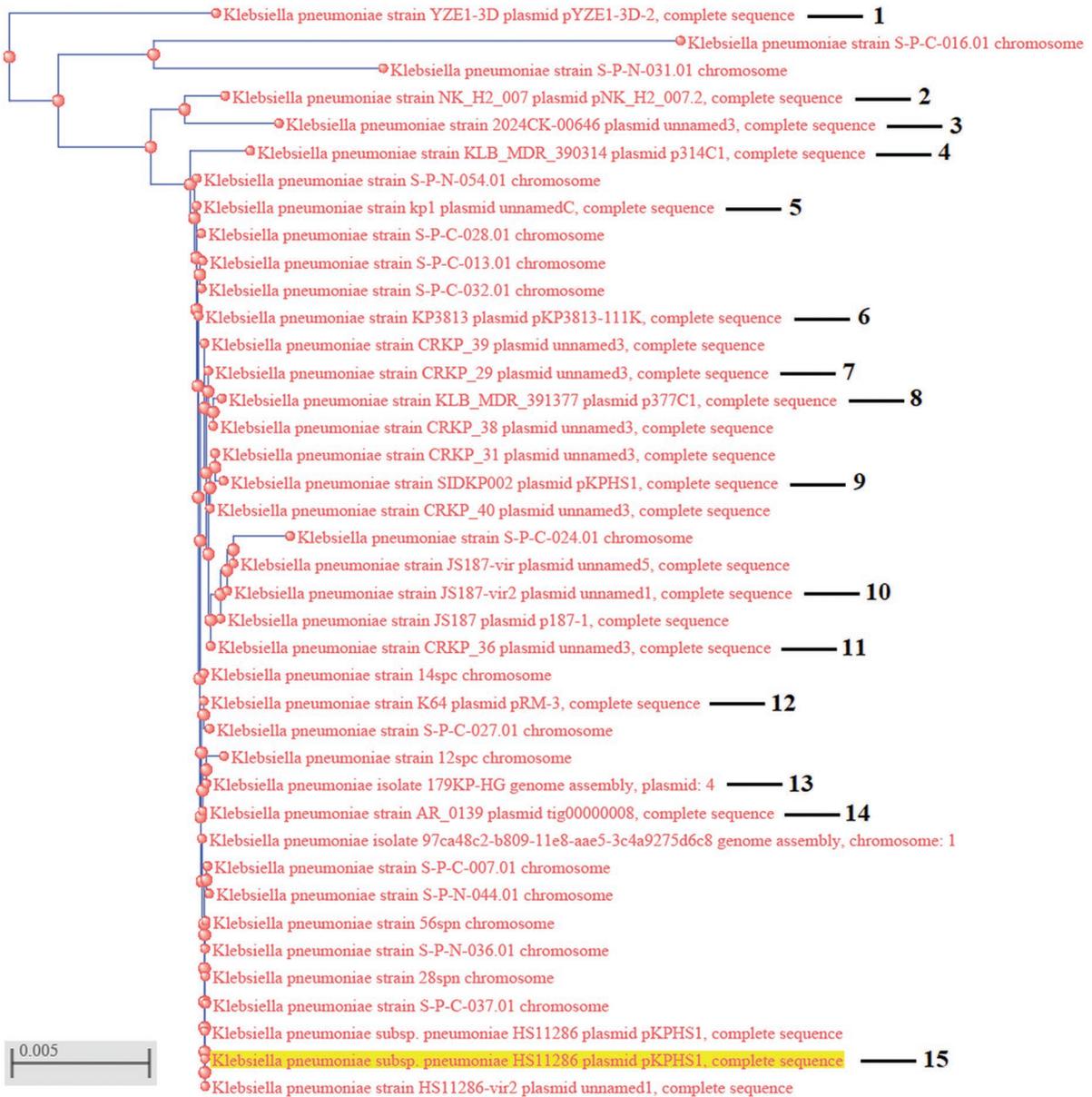


Figura 1. Análisis BLAST de la secuencia del plásmido pKPHS1. Se numeran los fagoplásmidos seleccionados utilizados en análisis posteriores.

fagoplásmidos según sus posiciones en el árbol filogenético del análisis BLAST (Fig. 1).

Análisis del resistoma de antibióticos y alineación de secuencias

Se hallaron varios genes de resistencia a antibióticos en 7 de los 15 plásmidos seleccionados (Tabla 2). Los resultados fenotípicos predichos indican resistencia a aminoglucósidos desconocidos, gentamicina, tobramicina, higromicina, estreptomina, espectinomina, amikacina, amoxicilina, amoxicilina + ácido

clavulánico, ampicilina, ampicilina + ácido clavulánico, cefepima, cefixima, cefotaxima, ceftazidima, piperacilina, ertapenem, imipenem, meropenem, piperacilina + tazobactam, aztreonam, temocilina, ticarcilina, ceftazidima + avibactam, ceftriaxona, cefalotina, sulfametoxazol y fosfomicina-cloranfenicol (Tabla 2). Se halló que el 10º fagoplásmido de origen chino era el que presentaba la mayor cantidad de regiones de resistencia a antibióticos, y un mayor número de nucleótidos que los demás. También fue descrito como “transconjugante” en el sistema NCBI (Tablas 1 y 2).

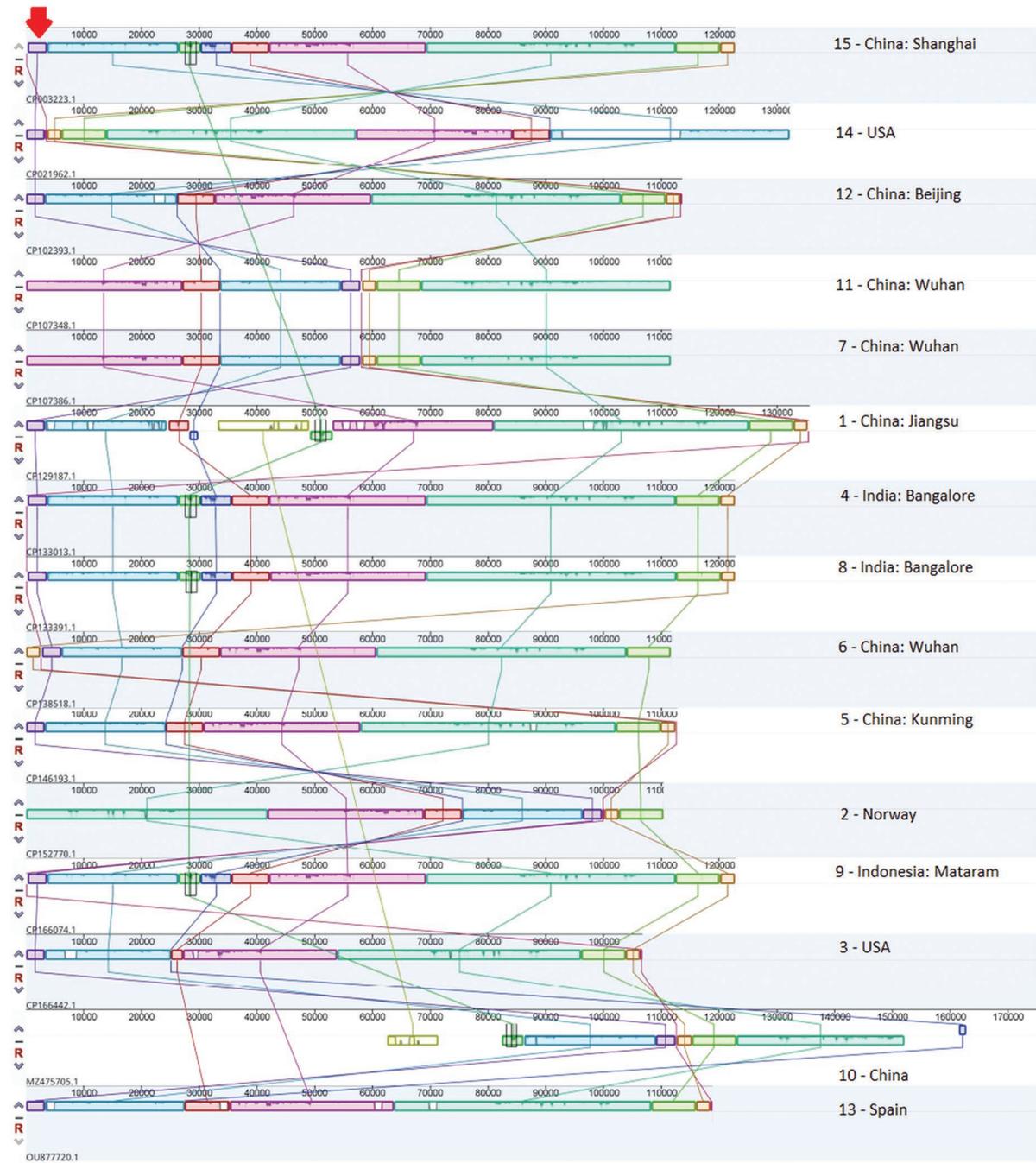


Figura 2. Resultados del análisis Progressive MAUVE de fagoplásmidos. La región de la izquierda (púrpura), marcada con una flecha roja, y con una longitud de 0-300 bp, se muestra genéticamente estable entre todas las secuencias.

Se debe mencionar que el análisis de Phage AI clasificó 6 de los fagoplásmidos como virulentos y el resto como templados (Tabla 2). Esta propiedad podría afectar la gravedad de la infección por neumonía en los pacientes. Todos los replicones de plásmidos pertenecen al grupo IncFIB (Tabla 2), lo cual confirma estudios previos que indicaron que las β -lactamasas de espectro extendido suelen estar asociadas con plásmidos tipo

IncF^{27,28}. Se debe mencionar que los plásmidos IncF utilizan sistemas de muerte post-segregacional y adición para asegurar su propagación y mantenimiento entre poblaciones bacterianas de alto riesgo²⁹.

El análisis de Mauve reveló una comparativa genómica entre 15 fagoplásmidos diferentes, destacando la presencia de regiones comunes en el genoma (Fig. 2). La salida del análisis de comparativa

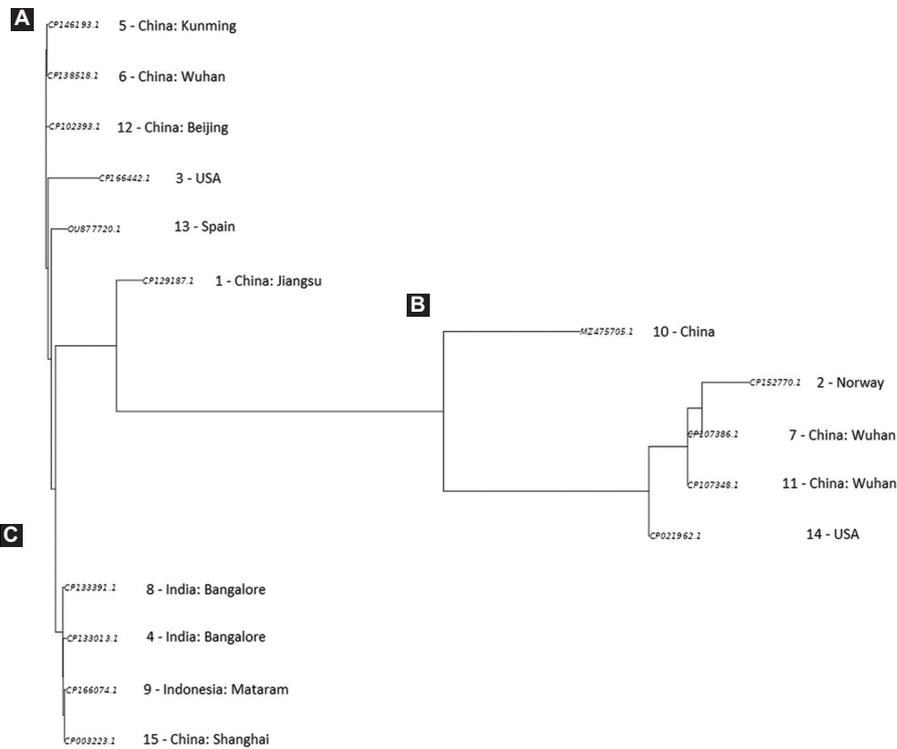


Figura 3. El árbol filogenético de los 15 fagoplásmidos seleccionados muestra 3 ramas principales: A, B, C. El árbol filogenético indica que la raíz ancestral es India o China.

genómica mostró variación y similitud basadas en los orígenes de los subtipos (Fig. 2). Se observaron patrones de agrupamiento similares entre las mismas regiones geográficas. Los subtipos con el mismo origen se agruparon dentro del mismo sub-clúster, como las secuencias 11 y 7 de China, Wuhan; 4 y 8 de India, Bangalore y 6 y 5 de Wuhan y Kunming en China. Estos hallazgos indican que los plásmidos, especialmente de China e India, muestran una diversidad genética similar, ya que geográficamente son vecinos. Además, el árbol filogenético construido por PhageGE confirmó la presencia de 3 grupos principales (A, B, C) en la figura 3, validando, más si cabe, los resultados de Mauve. Los datos filogenéticos recientes indican que el inicio del proceso de evolución de los fagoplásmidos es China o India, lo cual deberían confirmar nuevos estudios.

El árbol filogenético se corresponde con el mapa de Mauve y proporciona información sobre la propagación de los fagoplásmidos en los países. China o India fue el punto de origen y se extendió a otros países desde estos orígenes. Se puede predecir que el aumento del transporte y el comercio, especialmente entre países cercanos y lejanos, es resultado

de esta diseminación. Aunque no se puede afirmar nada de las 15 secuencias limitadas que no representan el perfil de patógenos de los países, la posibilidad de una epidemia es un hecho bien conocido, y en este sentido, la distribución de fagoplásmidos en otros países debería examinarse con estudios más amplios. Se sabe que estos fagoplásmidos afectan la infección bacteriana y la resistencia a los antibióticos. En este sentido, también debe investigarse si el fago derivado de *Salmonella* alojado por *K. pneumoniae* podría aumentar la incidencia del desarrollo de la enfermedad.

La distribución genética circular del fagoplásmido 1 (China: Jiangsu) según los resultados de PHASTEST se muestra en la figura 4. Las distribuciones genéticas de todos los fagoplásmidos se ofrecen en el materia adicional S2. La tabla 3 muestra que 15 plásmidos contenían el fago *Salmonella* SSU5 (NCBI Acc. No: NC_018843) y 14 de ellos, fago intacto. Las longitudes de las regiones y los contenidos de GC fueron distintos en todos los fagos. Un estudio reciente ha demostrado que se predijo que un plásmido en la cepa *K. pneumoniae* Kp1604 era un fago *Salmonella* SSU5 intacto y que el fago podría contribuir a la defensa del

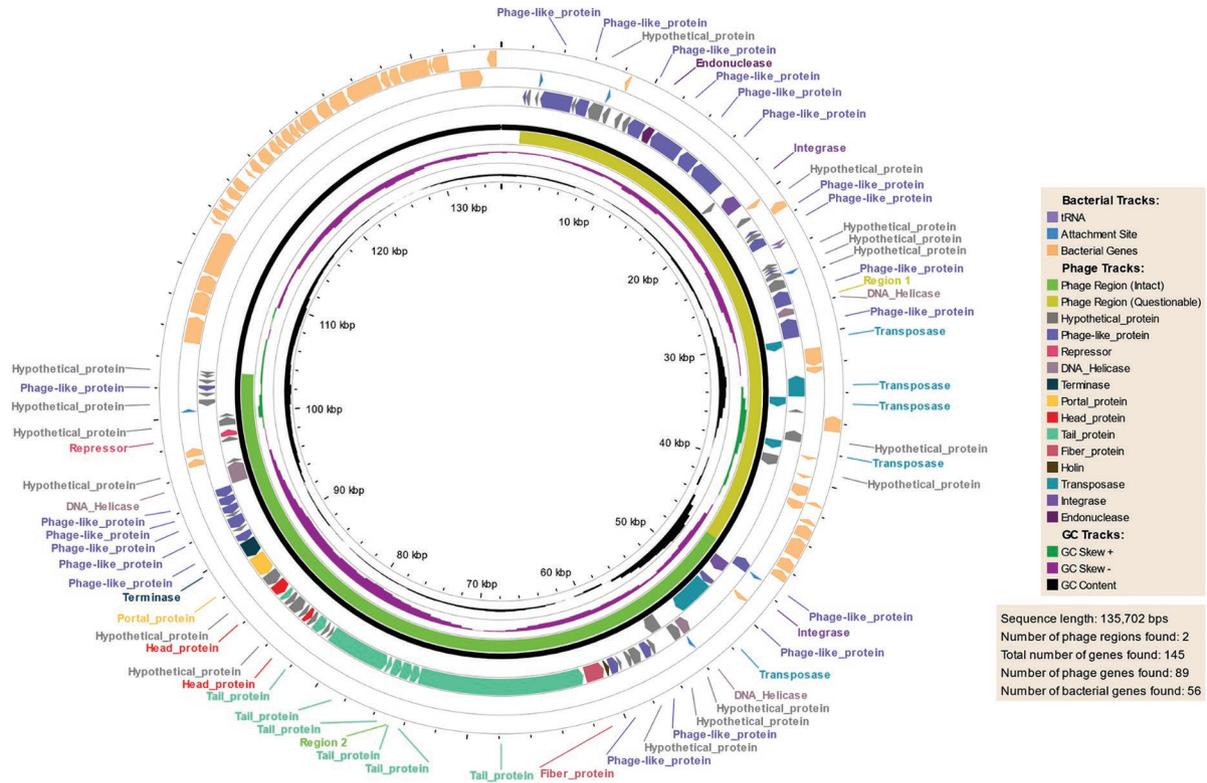


Figura 4. Ejemplo de plásmido 1 (China: Jiangsu) para mostrar la distribución genómica circular de los genes.

```

MLSAVNDMLSAVRYMLPTVLCMLSAVIDVCCQRLEPKGIHMSTKNKKESEIKEIPEDNEI
LEEDALNLYTGDLVPNSNNTVQPIALMRLGLFVPTLKGTKNSSRNKSNMIDASRELVQLE
VARSEGYSNIKITGPRLDMDHDFKTVWGVVRS LAEYGEPTGRVELSITKFAKFCGYSSQ
IRKTLRDRLTNSLLK
    
```

Figura 5. Los resultados de la secuencia enviada se transformaron en una secuencia de aminoácidos a través del servidor de proteómica ExPASy (<https://web.expasy.org/translate>) para facilitar el análisis estructural utilizando el servidor I-TASSER.

huésped contra los elementos de ADN transportados³⁰. Estudios adicionales sobre este mecanismo podrían ayudarnos a comprender cómo proporciona fenotipos adaptativos al huésped durante la infección.

Alineamiento de secuencias, modelado por homología, predicción de proteínas y análisis de acoplamiento

En el análisis de Mauve se observó que la región inicial de 0-320 bp era la región invariante (Figs. 2 y 5). El análisis de Swiss dock de esta región nos mostró que se trata de la proteína de replicación A (gen: A0A0H3GVC2_KLEPH, organismo: *K. pneumoniae subsp. pneumoniae* (cepa HS11286; <https://www.uniprot.org/uniprotkb/A0A0H3GVC2/entry>). Esta proteína

puede utilizarse como sitio diana para el desarrollo de moléculas antifagoplásmido. Aunque los resultados de I-TASSER predijeron los mayores aciertos de PDB y se enumeraron en la tabla 4, las proteínas predichas fueron en su mayoría varias proteínas de iniciación de replicación bacteriana. Las simulaciones de acoplamiento se realizaron considerando los resultados de Swiss dock (Material adicional S3).

El análisis I-TASSER de esta región revela que el ligando es un fármaco nucleósido (ácido) llamado (2E)-3-[(7S)-7-amino-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-3-il]-N-metil-N-[(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]prop-2-enamida³¹ es un derivado de la fabimicina (Material adicional S3). Se ha encontrado una patente sobre este fármaco nucleósido (ácido) y también un ensayo clínico relacionado^{32,33}. El análisis de acoplamiento ciego de la proteína de

Tabla 3. Lista de propiedades de fagos según los resultados de PHASTEST. Los datos indican que los fagoplásmidos varían en muchas propiedades genómicas (por ejemplo, longitud de la región, cantidad de proteínas, contenido de GC) y se distribuyen en diferentes regiones del genoma del plásmido.

ID del Plásmido	Región	Longitud de la región (Kb)	Complejidad	Nº Total de Proteínas	Posición de la Región	Fago más común	Contenido GC (%)
1	1	52.3	Cuestionable	43	1550-53924	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	52.26
	2	56.3	Intacto	56	46860-103245	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	51.31
2	1	92.3	Intacto	90	17908-110253	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.21
3	1	77.2	Intacto	78	1550-78766	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.32
4	1	64.1	Intacto	70	26523-90658	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	50.31
5	1	89.3	Intacto	80	1550-90868	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	48.85
6	1	92.6	Intacto	83	1-92641	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	48.75
7	1	80.4	Intacto	77	1-80454	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.20
	2	20.9	Cuestionable	32	90403-111370	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.76
8	1	64.1	Intacto	70	26524-90687	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	50.31
9	1	64.1	Intacto	68	26524-90665	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	50.37
10	1	51.1	Incompleto	50	89918-141106	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.42
	2	39.5	Cuestionable	33	141031-180549	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.43
11	1	80.4	Intacto	77	1-80454	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.20
	2	20.9	Cuestionable	32	90403-111370	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.76
12	1	90.1	Intacto	82	1550-91713	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.01
13	1	29.7	Incompleto	28	1-29774	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.22
	2	59	Intacto	66	27379-86402	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	50.00
14	1	63.6	Intacto	63	35850-99511	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.07
15	1	25.9	Incompleto	27	72-26052	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	49.10
	2	64.1	Intacto	74	26524-90662	PHAGE_Salmon_SSU5_NC_018843	

Tabla 4. Modelado por homología de las proteínas usando I-TASSER (<https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/I-TASSER>) y considerando la secuencia específica

Rango	PDB Hit	Identidad 1	Identidad 2	Cobertura	Norm. Z-score
1*	2NRA	0.07	0.22	0.90	1.69
2	6H24	0.08	0.17	0.26	1.19
3	5UBFA	0.19	0.15	0.44	1.08
4	2NRA	0.06	0.22	0.35	1.06
5	6H24	0.12	0.17	0.35	1.08
6	2Z9O	0.14	0.19	0.43	1.06
7	2Z9O	0.17	0.19	0.74	1.08
8	5UBF	0.21	0.18	0.43	1.03
9	6KLCA	0.21	0.17	0.85	0.60
10	7TB0A	0.12	0.16	0.85	0.68

*El PDB hit más alto fue 2NRA. PDB: banco de datos de proteínas.

replicación A con el derivado de fabimicina mostró una interacción entre ellos (Material adicional S4). Interacción que se confirmó con AutoDock (Fig. 6) siendo la energía de unión, -7,82 kcal/J (Material adicional S3).

Discusión

La distribución de los fagoplásmidos en este estudio muestra que existe una resistencia particular a los antibióticos aminoglucósidos y β-lactámicos (Tablas 1 y 2). Estos resultados y los reordenamientos genéticos obtenidos con el análisis de Mauve (Fig. 2) indicaron que el plásmido-fago está evolucionando hacia una amplia gama de resistencia a los antibióticos modernos en diferentes regiones del mundo. Ante todo, la presencia de fagoplásmidos portadores de

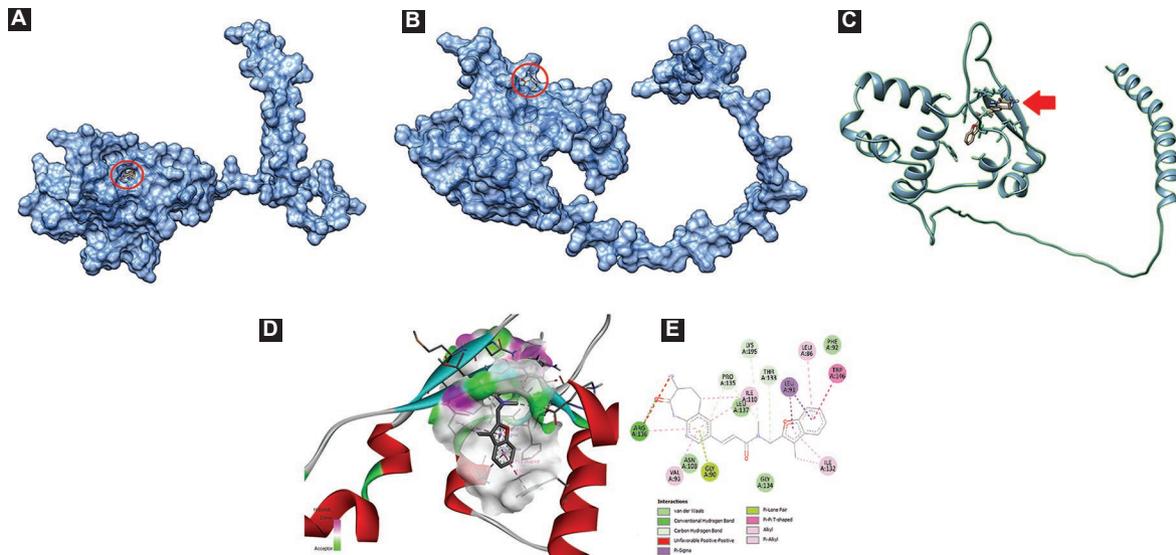


Figura 6. La visualización ilustra el análisis de acoplamiento de la unión del derivado de fabimicina con la proteína de replicación A. **A:** vista superior de la superficie indicada en círculo rojo. **B:** vista lateral de la superficie indicada en círculo rojo. **C:** la interacción entre el derivado de fabimicina y la proteína de replicación A indicada por una flecha roja. **D:** representación de los enlaces de hidrógeno formados durante la interacción. **E:** representación 2D que detalla las uniones del derivado de fabimicina con el sitio activo de la proteína de replicación A.

genes de resistencia antibiótica en China e India coincide con la investigación sobre resistencia antibiótica emergente en estos dos países^{34,35}. Se ha mencionado en estudios previos que existe un uso intensivo de antibióticos en alimentos, ganadería y farmacia en estos países^{36,37} y podría concluirse que esta es la razón principal de la rápida evolución bacteriana debido a la presión antimicrobiana. El hecho de que la mayoría de estos datos de secuenciación del genoma completo (SGC) sean de los últimos 4 años (Tabla 1) y la mitad de los 15 plásmidos seleccionados aleatoriamente porten genes de resistencia antibiótica (Tabla 2). Por su parte, la bacteria huésped podría definirse como hipervirulenta.

Tal y como se ha descrito en estudios previos, los fagos son partículas extrañas e inmunogénicas capaces de provocar respuestas inmunes humorales y desencadenar la producción de anticuerpos antifágicos^{16,38-40}. Además, Sweere et al.⁴¹ informaron que un bacteriófago ligado a *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) desencadena mecanismos de defensa antiviral en humanos y dificulta la eliminación de infecciones bacterianas. Estos resultados indican que el compromiso entre las células inmunes y la Pa infectada por fago provocó la síntesis de ARN de fago, lo cual sugiere que un bacteriófago natural y no alterado podría ser capaz de producir ARNm dentro de células humanas.

Los resultados de los estudios de acoplamiento en este estudio indican que el derivado de fabimicina

podría interrumpir la maquinaria de replicación tanto del fagoplásmido como de la bacteria. Un estudio previo también confirmó que la fabimicina resultó ser un prometedor candidato a antibiótico, eficaz contra más de 200 aislados clínicos de *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii*, incluido un modelo desafiante de infección del tracto urinario⁴². Este fármaco candidato se centra en la enzima FabI, una enoil-acil-proteína portadora reductasa que cataliza el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos⁴³.

Dirigirse a una región invariante del genoma podría ser un punto crítico para el diseño de fármacos. Según estudios ya realizados, la región diana podría seleccionarse en el genoma^{15,16,40,44-46}. Estos resultados indicaron que el desarrollo de fármacos eficaces y de bajo coste laboral podría ser posible en cualquier región genómica diana si las secuencias invariantes están disponibles.

La RAM es un problema internacional de primer orden. En 2019, el número de muertes en todo el mundo asociadas a RAM alcanzó los 1,27 millones. En ese año, la RAM podría haber provocado 5 millones de muertes, y 1 de 5 cinco de las personas fallecidas por RAM eran niños menores de 5 años⁴⁷. En 2015, el *European Center for Disease Prevention and Control* calculó que la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo experimentaron 671.689 infecciones secundarias a bacterias resistentes a los

antibióticos provocando un total de 33.110 muertes. La mayoría se adquirieron en entornos médicos⁴⁸. El desarrollo de nuevos métodos para combatir la RAM es un objetivo primordial en los sistemas de atención médica sostenibles⁴⁹.

Estudios recientes indican que los fagoplásmidos son prevalentes y transfieren una amplia variedad de genes de resistencia a antibióticos clínicamente significativos entre bacterias^{30,50}. A pesar de su importancia ecológica, la mayoría de estos elementos no han sido caracterizados y su evolución como fagoplásmidos sigue siendo poco comprendida. Se necesitan más estudios multidisciplinarios con la colaboración de medicina, farmacología y bioinformática para el seguimiento continuo de la RAM y el desarrollo de nuevos tratamientos *in silico* e *in vitro*.

Aunque este estudio evaluó un pequeño número de fagoplásmidos, los datos proporcionados contribuyen a la comprensión de la epidemiología molecular de los fagoplásmidos mediadores de resistencia en varios países. En los últimos años, las técnicas de SGC baratas y rápidas se han aplicado con éxito para caracterizar la resistencia a antibióticos entre las cepas de *K. pneumoniae*. Se necesita una base de datos completa de genomas de *K. pneumoniae* en cada país para una comprensión completa de la plasticidad genómica de estos organismos, lo cual mejoraría, notablemente, el seguimiento de la resistencia antibiótica entre las distintas cepas.

Conclusiones

Este estudio de fagoplásmidos de *K. pneumoniae* identificó una amplia gama de genes de resistencia a antibióticos clínicamente importantes. Los estudios filogenéticos mostraron que el origen principal de estos fagoplásmidos pertenece a India o China. Estos fagoplásmidos podrían afectar la gravedad y la incidencia de las infecciones por *K. pneumoniae*. El análisis de Mauve indicó que la región que codifica la proteína de replicación A es genéticamente estable con bajas variaciones y podría ser un punto objetivo para el diseño de nuevos fármacos. Además, los estudios de acoplamiento molecular indicaron que un derivado de fabimicina dirigido a la proteína de replicación A podría utilizarse tanto contra los fagoplásmidos como contra su huésped *K. pneumoniae*. Futuros estudios *in vitro* y ensayos clínicos podrían confirmar estos hallazgos y también ampliar nuestro conocimiento sobre los fagoplásmidos y los nuevos tratamientos contra las infecciones por *K. pneumoniae*.

Financiamiento

El estudio ha sido apoyado por la *Istanbul University Scientific Research Projects Coordination Unit* (Nº de Proyecto: BYP-2018-28094).

Agradecimientos

El artículo está dedicado a los pacientes con neumonía. El autor desea agradecer a dos profesoras, E. Şeküre-Nazlı-Arda y Ö Baysal, por sus comentarios y sugerencias sobre el manuscrito. Los gráficos y análisis moleculares se realizaron con UCSF Chimera, desarrollado por el *Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics* de la *University of California*, San Francisco (California, EE.UU.) con el apoyo de NIH P41-GM103311.

Conflicto de intereses

El autor no tiene intereses en conflicto.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. El autor declara que no se realizaron experimentos con seres humanos ni animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. Las directrices SAGER no son aplicables.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible online en el siguiente enlace: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.28397756>. DOI: 10.24875/GMM.M25001011. 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. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:4.
2. Ashurst JV, Dawson A. *Klebsiella pneumoniae*. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk519004> [Last accessed on 2025 Jan 09].

3. WHO. Antimicrobial Resistance, Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - Global Situation. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease/outbreak/news/item/2024-don527> [Last accessed on 2025 Jan 09].
4. Reyes J, Aguilar AC, Caicedo A. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: microbiology key points for clinical practice. *Int J Gen Med.* 2019;12:437.
5. Akinola OT, Oyebamiji AK, Oke DG, Adekunle DO, Olanrewaju AA, Akitelu SA. *In silico* analysis on binding action of beta-lactam drugs against TEM and SHV class a beta-lactamases from *Klebsiella pneumoniae*. *Discov Appl Sci.* 2024;6:196.
6. Lam MM, Wick RR, Watts SC, Cerdeira LT, Wyres KL, Holt KE. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. *Nat Commun.* 2021;12:4188.
7. Pranavathiyani G, Pan A. Prediction of essential proteins of *Klebsiella pneumoniae* using integrative bioinformatics and systems biology approach: unveiling new avenues for drug discovery. *OMICS.* 2024;28:138-47.
8. Fortier LC, Sekulovic O. Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens. *Virulence.* 2013;4:354-65.
9. Nang SC, Lu J, Yu HH, Wickremasinghe H, Azad MA, Han M, et al. Phage resistance in *Klebsiella pneumoniae* and bidirectional effects impacting antibiotic susceptibility. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30:787-94.
10. Zankari E, Hasman H, Cosentino S, Vestergaard M, Rasmussen S, Lund O, et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2640-4.
11. Carratoli A, Zankari E, García-Fernández A, Voldby Larsen M, Lund O, Villa L, et al. *In silico* detection and typing of plasmids using PlasmidFinder and plasmid multilocus sequence typing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3895-903.
12. Wishart DS, Han S, Saha S, Oler E, Peters H, Grant JR, et al. PHASTEST: faster than PHASTER, better than PHAST. *Nucleic Acids Res.* 2023;51:W443-50.
13. Zhao J, Han J, Lin YW, Zhu Y, Aichem M, Garkov D, et al. PhageGE: an interactive web platform for exploratory analysis and visualization of bacteriophage genomes. *Gigascience.* 2024;13:giae074.
14. Darling AE, Mau B, Perna NT. progressiveMauve: multiple genome alignment with gene gain, loss and rearrangement. *PLoS One.* 2010;5:e11147.
15. Baysal Ö, Silme RS, Karaaslan İÇ, Ignatov AN. Genetic uniformity of a specific region in SARS-CoV-2 genome and repurposing of N-acetyl-d-glucosamine. *Fresenius Environ Bull.* 2021;30:2848-57.
16. Silme RS. Screening for a Stable Region in the T7 Phage Genome and Repurposing Riboflavin as an Anti-Phage Molecule. Geneva: Zenodo; 2024.
17. Gasteiger E, Gattiker A, Hoogland C, Ivanyi I, Appel RD, Bairoch A. Expasy: the proteomics server for in-depth protein knowledge and analysis. *Nucleic Acids Res.* 2003;31:3784-8.
18. Yang J, Yan R, Roy A, Xu D, Poisson J, Zhang Y. The I-TASSER Suite: protein structure and function prediction. *Nat Methods.* 2015; 12:7-8.
19. Schwede T, Kopp J, Guex N, Peitsch MC. SWISS-MODEL: an automated protein homology-modeling server. *Nucleic Acids Res.* 2003;31: 3381-5.
20. Liu Y, Grimm M, Dai WT, Hou MC, Xiao ZX, Cao Y. CB-Dock: a web server for cavity detection-guided protein-ligand blind docking. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41:138-44.
21. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem.* 2004;25:1605-12.
22. Biovia DS. Discovery Studio Visualizer. San Diego; 2019. Available from: <https://www.3ds.com/products/biovia> [Last accessed on 2002 Jul 09].
23. Schüttelkopf AW, Van Aalten DM. PRODRG: a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2004;60:1355-63.
24. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multi-threading. *J Comput Chem.* 2010;31:455-61.
25. Schrödinger LL. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 3.1; 2024. Available from: <https://www.pymol.org> [Last accessed on 2002 Jul 09].
26. Grosdidier A, Zoete V, Michielin O. SwissDock, protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Res.* 2011;39 Suppl 2:W270-7.
27. Mahéroult AC, Kemble H, Magnan M, Gachet B, Roche D, Le Nagard H, et al. Advantage of the F2:A1:B- IncF pandemic plasmid over IncC plasmids in *in vitro* acquisition and evolution of bla_{CTX-M} gene-bearing plasmids in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63 e01130-19.
28. Rocha-Gracia RD, Lozano-Zarain P, Gutiérrez Cázarez Z, Alonso CA, Brambila E, Torres C, et al. IncFIB plasmids carrying the resistance gene bla_{CTX-M-15} in ESBL-producing *Escherichia coli* clones from pediatric patients. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16:500-6.
29. Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:565-91.
30. Cai M, Pu B, Wang Y, Lv L, Jiang C, Fu X, et al. A plasmid with conserved phage genes helps *Klebsiella pneumoniae* defend against the invasion of transferable DNA elements at the cost of reduced virulence. *Front Microbiol.* 2022;13:827545.
31. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 156500174; 2025. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/156500174> [Last accessed on 2025 Jan 03].
32. Hergenrother PJ, Parker EN, Hung D, Serrano-Wu M, Lee KK. FABI Inhibitors for Gram-Negative Pathogens (WO2022187329); 2021. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=wo2022187329> [Last accessed on 2025 Jan 09].
33. Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. A Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TQA3810 Tablets in Combination non Combination with Nucleoside (Acid) Analogues in Patients with Primary Treated Chronic Hepatitis B; 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/nct06566248> [Last accessed on 2025 Jan 09].
34. Kumar SG, Adithan C, Harish BN, Sujatha S, Roy G, Malini A. Antimicrobial resistance in India: A review. *J Nat Sci Biol Med.* 2013;4:286-91.
35. Qu J, Huang Y, Lv X. Crisis of antimicrobial resistance in China: now and the future. *Front Microbiol.* 2019;10:2240.
36. Taneja N, Sharma M. Antimicrobial resistance in the environment: the Indian scenario. *Indian J Med Res.* 2019;149:119-28.
37. Wu Z. Antibiotic Use and Antibiotic Resistance in Food-Producing Animals in China. OECD Food, Agriculture and Fisheries Papers, No. 134, Paris: OECD Publishing; 2019.
38. Sulakvelidze A, Barrow P. Phage therapy in animals and agribusiness. In: Kutter E, Sulakvelidze A, editors. Bacteriophages, Biology and Applications. Boca Raton, FL: CRC Press; 2005. p. 335-80.
39. Majewska J, Beta W, Lecion D, Hodyra-Stefaniak K, Kłopot A, Kaźmierczak Z, et al. Oral application of T4 phage induces weak antibody production in the gut and in the blood. *Viruses.* 2015;7:4783-99.
40. Silme RS. Repurposing Pheophorbide a as an Antiviral Molecule for Targeting a Stable Region in the Human Papillomavirus Type 16 Genome. Geneva: Zenodo; 2024.
41. Sweere JM, Van Belleghem JD, Ishak H, Bach MS, Popescu M, Sunkari V, et al. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. *Science.* 2019;363:eaat9691.
42. Parker EN, Cain BN, Hajian B, Ulrich RJ, Geddes EJ, Barkho S, et al. An iterative approach guides discovery of the fabi inhibitor fabimycin, a late-stage antibiotic candidate with *in vivo* efficacy against drug-resistant gram-negative infections. *ACS Cent Sci.* 2022;8:1145-58. Erratum in: *ACS Cent Sci.* 2022;8:1362.
43. Yao J, Rock CO. Resistance mechanisms and the future of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FAB) antibiotics. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6:a027045.
44. Baysal Ö, Abdul Ghafoor N, Silme RS, Ignatov AN, Kniazeva V. Molecular dynamics analysis of N-acetyl-D-glucosamine against specific SARS-CoV-2's pathogenicity factors. *PLoS One.* 2021;16:e0252571.
45. Baysal Ö, Silme RS. Utilization from computational methods and omics data for antiviral drug discovery to control of SARS-CoV-2. In: Kumar V, editor. Origin and Impact of COVID-19 Pandemic Originating from SARS-CoV-2 Infection across the Globe. London: IntechOpen Limited; 2021. p. 1-15.
46. Ghafoor NA, Kirboğa KK, Baysal Ö, Süzek BE, Silme RS. Data mining and molecular dynamics analysis to detect HIV-1 reverse transcriptase RNase H activity inhibitor. *Mol Divers.* 2024;28:1869-88.
47. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399:629- 55. Erratum in: *Lancet.* 400:1102.
48. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:56-66.
49. Aslam B, Asghar R, Muzammil S, Shafique M, Siddique AB, Khurshid M, et al. AMR and sustainable development goals: at a crossroads. *Glob Health.* 2024;20:73.
50. Pfeifer E, Bonnin RA, Rocha EP. Phage-plasmids spread antibiotic resistance genes through infection and lysogenic conversion. *mBio.* 2022; 13:e0185122.

Impacto económico y caracterización epidemiológica de la sífilis congénita en un hospital público de tercer nivel en Monterrey: análisis 2017-2024

José I. Castillo-Bejarano,¹  Denisse N. Vaquera-Aparicio,¹  Marcela L. Morales-López,¹ 
Mónica E. Hodoyán-Leal,¹  Sara P. Rosales-González,¹  María F. Cid-Ramírez,¹ 
Diego A. Alvarado-Lara,¹  Samantha Pérez-Cavazos,²  Keila Y. Mendoza-Martínez³ 
y Abiel H. Mascareñas-de los Santos^{1*} 

¹Servicio de Infectología Pediátrica; ²Departamento de Infectología; ³Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Nuevo León, Monterrey, México

Resumen

Antecedentes: La sífilis congénita ha aumentado en prevalencia desde 2001, especialmente en países de ingresos bajos y medianos, constituyendo un problema de salud pública. **Objetivo:** Analizar la carga económica y la caracterización epidemiológica de la sífilis congénita en un hospital público de tercer nivel de Monterrey. **Material y métodos:** Se incluyeron menores de 2 años hijos de madres con VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) o TP-PA (aglutinación de partículas para *Treponema pallidum*) positivos, de enero de 2017 a diciembre de 2024, en un hospital público de tercer nivel. Se clasificaron de acuerdo con los escenarios de los Centers for Disease Control and Prevention. Se recolectaron variables clínicas y demográficas maternas e infantiles, desenlaces clínicos, costos de hospitalización y tipo de cobertura de salud federal. **Resultados:** Se analizaron 321 pacientes. La mediana de hospitalización fue de 4 días, con una mediana de costos de \$1533.15 USD. Se observaron costos superiores en sífilis congénita probada (\$4221.58 USD) en comparación con otros escenarios clínicos. Se reportó una diferencia estadística entre los tres periodos de cobertura de salud federal (\$370.88 vs. \$2801.38 vs. \$1,532.82 USD; $p < 0.001$). El 48% de los casos se diagnosticaron posterior al nacimiento. **Conclusiones:** Los resultados reflejan la alta carga económica y las tendencias crecientes de la sífilis congénita, con diagnósticos mayormente tardíos.

PALABRAS CLAVE: Sífilis congénita. Costos. Hospitalización. Centers for Disease Control and Prevention.

Economic impact and epidemiological characterization of congenital syphilis in a tertiary public hospital in Monterrey: analysis 2017-2024

Abstract

Background: Congenital syphilis has increased in prevalence since 2001, especially in low- and middle-income countries, constituting a public health problem. **Objective:** To analyze the economic burden and epidemiological characterization of congenital syphilis in a tertiary public hospital in Monterrey. **Materials and methods:** Children under 2 years of age born to mothers with positive VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) or TP-PA (particle agglutination for *Treponema pallidum*), from January 2017 to December 2024, in a public tertiary hospital were included. They were classified according to Centers for Disease Control and Prevention scenarios. Maternal and infant clinical and demographic variables, clinical outcomes, hospitalization costs and type of federal health coverage were collected. **Results:** A total of 321 patients were analyzed, and the median hospital stay was 4 days with median costs of \$1533.15 USD. Higher costs were observed in proven congenital

*Correspondencia:

Abiel H. Mascareñas-de los Santos
E-mail: a_mascarenas@hotmail.com

Fecha de recepción: 13-01-2025

Fecha de aceptación: 31-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000009

Gac Med Mex. 2025;161:382-388

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/>).

syphilis (\$4221.58 USD) compared to other clinical scenarios. A statistical difference was reported between the costs of the three periods of federal health coverage (\$370.88 vs. \$2801.38 vs. \$1,532.82 USD; $p < 0.001$). 48% of the cases were diagnosed after birth. **Conclusions:** The results reflect the high economic burden and increasing trends of congenital syphilis, with mostly late diagnosis.

KEYWORDS: Congenital syphilis. Costs. Hospitalization. Centers for Disease Control and Prevention.

Introducción

La sífilis congénita es una enfermedad infecciosa causada por el microorganismo *Treponema pallidum*, asociada a la transmisión transplacentaria durante el embarazo.^{1,2} Su prevalencia ha mostrado un incremento significativo y constante en el número de casos desde 2001, principalmente en países de ingresos bajos y medianos. Esta tendencia ha colocado a la sífilis congénita como un problema importante de salud pública, debido a su morbilidad, las secuelas asociadas y los costos relacionados con la hospitalización.^{1,3,4}

La sífilis congénita puede tener diversas complicaciones dependiendo del estadio de infección materna durante el embarazo: abortos tardíos, espontáneos y parto pretérmino, así como neonatos con infección congénita. Esto destaca la importancia crítica de la detección y el tratamiento oportuno de la sífilis durante el embarazo.^{1,5} Actualmente, el resurgimiento de la sífilis congénita ocurre en el contexto de un incremento en la incidencia y una baja adherencia a los programas de prevención y tratamiento de la sífilis.^{1,6,7}

Estudios previos han resaltado la carga económica de la sífilis congénita para la salud pública. Un estudio realizado en 1994 en Nueva York describió un costo anual de atención de casos de sífilis congénita de 18.4 millones de dólares estadounidenses (USD). Estos resultados se convirtieron en un punto de referencia para crear estrategias costo-efectivas para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad.⁴ Otro estudio más reciente, realizado en 2013, reportó un costo promedio de hospitalización de \$1689 USD por neonato sin complicaciones, mientras que en neonatos con sífilis congénita confirmada los costos aumentaron a \$25,659 USD, con una estancia hospitalaria promedio de 8.1 días más.⁸

A pesar del incremento significativo de los casos de sífilis congénita en México en los últimos 10 años, que nos llevó a cerrar 2024 con 607 casos confirmados, en la semana 52 del Boletín Epidemiológico, no se cuenta con estudios que analicen la carga económica

que representa. El objetivo principal de nuestro estudio es analizar el impacto económico y, de forma secundaria, la caracterización epidemiológica de los casos de sífilis congénita atendidos en un hospital público de tercer nivel en Monterrey.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en un hospital público de tercer nivel en Monterrey, durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2024. La población del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González está compuesta por personas que no cuentan con seguridad social. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional con número PE23-00020 y se adhiere a las guías internacionales STROBE para estudios observacionales.

Se revisaron los expedientes clínicos de madres y menores de 2 años con prueba treponémica (ensayo de aglutinación de partículas de *T. pallidum* [TP-PA]) o prueba no treponémica (*Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL]) reactiva, para establecer el escenario neonatal de la sífilis de acuerdo con los criterios propuestos en 2021 por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que establecen cuatro escenarios clínicos: 1) sífilis confirmada, 2) sífilis probable, 3) sífilis improbable y 4) sífilis descartada¹. Se estableció que la muestra tuviera como límite de edad los 2 años, siendo este el punto de corte para poder diagnosticar sífilis congénita. Solo se incluyeron neonatos diagnosticados y con seguimiento en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Los resultados se expresaron en dólares estadounidenses, con divisa de cambio del año 2024. Se realizó un ajuste inflacionario para la comparación de costos con respecto a los años previos. Para ajustar valores económicos por inflación, se ha empleado el método basado en el índice de precios al consumidor (IPC), el cual permite actualizar los precios en función de la variación del poder adquisitivo de la moneda en un periodo determinado. La fórmula es la siguiente:

$$P_{\text{ajustado}} = P_{\text{inicial}} \times (\text{IPC final}/\text{IPC inicial})$$

donde P_{ajustado} representa el valor actualizado considerando la inflación, P_{inicial} corresponde al precio original en el periodo base, IPC final es el índice de precios al consumidor en el periodo actual e IPC inicial es el índice de precios al consumidor en el periodo base.

En el proceso, primero se recopilan los valores del IPC correspondientes al periodo de referencia y al periodo de ajuste; estos datos pueden obtenerse de fuentes oficiales, como el Instituto Nacional de Estadística o el Banco Central. El segundo paso es la aplicación de la fórmula, donde se sustituye cada valor en la ecuación y se calcula el precio ajustado. Finalmente, la interpretación de los resultados es que el nuevo valor refleja el precio actualizado considerando la inflación acumulada.

Dentro de los gastos se incluyeron los estudios de laboratorio y gabinete iniciales, como biometría hemática, pruebas de función hepática, prueba de Coombs directa, VDRL, análisis citoquímico de líquido cefalorraquídeo, VDRL en líquido cefalorraquídeo, radiografía de huesos largos y ultrasonido transfontanelar. También se incluyeron el esquema y el número de días de antibioticoterapia, así como los días de estancia hospitalaria, las complicaciones, las coinfecciones y la mortalidad. Los casos se clasificaron en tres grupos según el tipo de sistema de cobertura de salud: 1) Seguro Popular, 2) Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI) y 3) Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) - Bienestar. De forma secundaria, se analizaron las características clínicas y epidemiológicas del binomio madre-hijo.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 26.0 (IMB, Armonk, NY, EUA). La normalidad de la distribución de las variables fue evaluada mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. El intervalo de confianza se evaluó para la estadística inferencial. Los datos numéricos se expresan como media y desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje. Para analizar la tendencia económica a través de los años, se realizó un análisis de regresión lineal. Para comparar los costos de atención de acuerdo con el año de internamiento, el escenario clínico y el tipo de sistema de cobertura, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis considerando significativo un resultado de $p \leq 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 321 expedientes de pacientes menores de 2 años cuyas madres tuvieron pruebas positivas para sífilis

en el análisis de resultados. La muestra de pacientes mostró una distribución no normal, con un intervalo de confianza del 95%. En el hospital hubo un promedio de 5810.75 nacimientos al año. En el año 2017 se reportaron 9268 nacimientos, 9124 en el año 2018, 8458 en el año 2019, 4118 en el año 2020, 3600 en el año 2021, 4002 en el año 2022, 4083 en el año 2023 y 3833 en el año 2024. La distribución anual de la muestra total fue del 6.5% ($n = 21$) en el año 2017, el 9% ($n = 29$) en el año 2018, el 7.5% ($n = 24$) en el año 2019, el 11.8% ($n = 38$) en el año 2020, el 18.1% ($n = 58$) en el año 2021, el 18.1% ($n = 58$) en el año 2022, el 17.8% ($n = 57$) en el año 2023 y el 11.2% ($n = 36$) en el año 2024. En la evaluación materna, se reportó una edad media de 23 años (desviación estándar: 5.45 años). Se reportaron antecedentes de riesgo positivos en el 35.8% ($n = 115$) de las mujeres y presencia de toxicomanías en el 11.5% ($n = 37$) de los casos. El 8.4% ($n = 27$) de las madres presentaron una segunda infección de transmisión sexual, dentro de las cuales destaca un 0.6% ($n = 2$) de coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Tabla 1).

El diagnóstico de sífilis materna se realizó posterior al nacimiento en el 48% ($n = 154$) de los casos, y en el tercer trimestre del embarazo en el 26.5% ($n = 85$). En nuestra muestra se reportó un 100% ($n = 321$) de uso de pruebas de VDRL y un 88.8% ($n = 285$) de pruebas treponémicas. En cuanto a las características clínicas asociadas con la sífilis materna, se reportaron síntomas en el 9% ($n = 29$) de las madres, correspondiendo el chancro al 5.9% ($n = 19$), el exantema al 2.5% ($n = 8$) y manifestaciones tardías al 0.6% ($n = 2$). El estadio de sífilis más común al momento del diagnóstico fue el de latente tardía, en el 44.5% ($n = 143$) de los casos, seguido de la sífilis latente temprana en el 40.5% ($n = 130$). El tratamiento con penicilina G se reportó solo en el 39.6% ($n = 127$) de las pacientes, mientras que únicamente el 1.2% ($n = 4$) reportaron alergia a la penicilina (Tabla 1).

De acuerdo con la clasificación de los casos de sífilis congénita de los CDC, el escenario 2 de «sífilis congénita posible» fue el más común, con un 65.4% ($n = 210$) de los casos, seguido del escenario clínico 1 de «sífilis congénita probada» con un 23% ($n = 74$) (Tabla 1). Del total de los casos incluidos, al 75.4% ($n = 242$) se les realizaron hemogramas, al 65.1% ($n = 209$) pruebas de función hepática, al 66.4% ($n = 213$) radiografías de huesos largos, al 53.9% ($n = 173$) análisis citoquímicos de líquido cefalorraquídeo, al 51.4% ($n = 165$) ultrasonido transfontanelar, al

Tabla 1. Características clínicas de 321 madres con prueba VDRL positiva

Características	n
Edad materna (años ± DE)	23 ± 5.45
Número de gesta	2 (1-3)
APP maternos	115 (35.8%)
APNP maternos	113 (35.2%)
Tabaquismo	20 (6.2%)
Consumo de alcohol	10 (3.1%)
Toxicomanías	37 (11.5%)
Tatuajes	45 (14%)
RH negativo	1 (0.3%)
Número de parejas sexuales	3 (2-4)
Trimestre al diagnóstico	
Primero	16 (5%)
Segundo	36 (11.2%)
Tercero	85 (26.5%)
Previo a embarazo	12 (3.7%)
Posterior a nacimiento	154 (48%)
Desconocido	18 (5.6%)
Sintomatología materna	29 (9%)
Chancro	19 (5.9%)
Exantemas	8 (2.5%)
Manifestaciones tardías	2 (0.6%)
Estadio de sífilis	
Primaria	9 (2.8%)
Secundaria	39 (12.1%)
Latente temprana	130 (40.5%)
Latente tardía	143 (44.5%)
Tratamiento materno	
Penicilina G benzatínica	127 (39.6%)
Ceftriaxona	1 (0.3%)
Otros	24 (7.5%)
Sin tratamiento	136 (42.4%)
Desconocido	33 (10.3%)
Alergia a penicilina materna	4 (1.2%)
Seropositividad VIH materna	2 (0.6%)
Condilomatosis	24 (7.5%)
Otras ITS	27 (8.4%)
Características neonatales n = 321	
Escenario clínico (CDC, 2021)	
1 Sífilis probada	74 (23%)
2 Sífilis posible	210 (65.4%)
3 Sífilis menos probable	26 (8.1%)
4 Sífilis improbable	11 (3.4%)
Costos de la atención hospitalaria	
Costo de internamiento, pesos mexicanos	31,148.99 (Q ₁ 9734.38-Q ₃ 87,887.18)
Costo de internamiento, dólares estadounidenses	1533.15 (Q ₁ 478.73-Q ₃ 4346.65)

APNP: antecedentes personales no patológicos; APP: antecedentes personales patológicos; DE: desviación estándar; ITS: infecciones de transmisión sexual; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

49.2% (n = 158) VDRL en líquido cefalorraquídeo y al 26.8% (n = 86) prueba de Coombs.

El tratamiento neonatal con penicilina G benzatínica en dosis única se documentó en el 51.4% (n = 165) de los casos, seguido de tratamiento por 10 días en el 32.4% (n = 104) y por 14 días en el 5% (n = 16). El 10.6% (n = 34) de los neonatos no recibieron tratamiento. El 53.3% (n = 171) de los casos presentaron complicaciones, el 12.1% (n = 39) tuvieron una coinfección y se documentó una letalidad del 5% (n = 16) entre los años 2017 y 2024.

La mediana de hospitalización fue de 4 días (Q₁ 2-Q₃ 12 días), con una mediana de costo de internamiento por paciente de \$1,533.15 USD (Q₁ 478.73-Q₃ 4346.65). Se comparó el costo de internamiento de acuerdo con el escenario clínico de los CDC, encontrando una mediana de costo significativamente mayor en los casos de sífilis probada, con \$4221.58 USD (Q₁ 2415.68-Q₃ 9004.1), en comparación con los casos de sífilis posible, con \$1469.26 USD (Q₁ 741.52-Q₃ 4038.2) (p < 0.0001). Por otra parte, se comparó la mediana del costo de internamiento según el año, encontrándose una tendencia ascendente de 2017 a 2021 (\$146.52 vs. \$3,018.81 USD) y descendente de 2022 a 2024 (\$2233.14 vs. \$1352.48 USD). Al comparar los costos de atención de acuerdo con el programa federal en turno, se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p < 0.001) entre los costos reportados con el Seguro Popular en comparación con el INSABI y el IMSS - Bienestar (\$370.88 vs. \$2801.38 vs. \$1532.82 USD) (Tabla 2). En las comparaciones por pares, se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p < 0.001) entre el Seguro popular y el IMSS - Bienestar, al igual que entre el Seguro Popular y el INSABI. La comparación entre IMSS - Bienestar e INSABI fue la única que no mostró una diferencia significativa (p = 0.076).

Discusión

Encontramos un costo promedio de hospitalización por sífilis congénita en nuestra institución de \$4,811.84 USD. Esta cifra contrasta con los hallazgos de un estudio realizado en 2013, en el cual se identificó un costo promedio de \$11,377 USD en hospitales con cobertura privada en los Estados Unidos de América.⁸ Otro estudio realizado por Hong et al.⁹ en China reportó un costo total de atención hospitalaria de \$636,748 USD. Esta disparidad en los costos pudiera atribuirse a diversas variables, como las diferencias

Tabla 2. Costo del internamiento de acuerdo con distintas variables (USD)

	Costo del internamiento ajustado	Costo del internamiento real	p
Escenario clínico (CDC, 2021)			
Sífilis probada	4221.58 (Q ₁ 2415.68-Q ₃ 9004.1)	4028.83 (Q1 2307.49-Q3 8601.86)	< 0.0001
Sífilis posible	1469.26 (Q ₁ 741.52-Q ₃ 4038.2)	1410.27 (Q1 707.78-Q3 3912.23)	
Sífilis menos probable	187.47 (Q ₁ 105.73-Q ₃ 1000.17)	178.96 (Q1 102.1-Q3 967.63)	
Sífilis improbable	150.01 (Q ₁ 95.03-Q ₃ 177.56)	149.96 (Q1 90.72-Q3 169.8)	
Año			< 0.0001
2017	146.52 (Q ₁ 107.48-Q ₃ 449.79)	139.97 (Q1 102.69-Q3 429.70)	
2018	735.03 (Q ₁ 71.2-Q ₃ 2150.34)	702.75 (Q1 69.60-Q3 2055.17)	
2019	994.54 (Q ₁ 146.5-Q ₃ 2261.99)	950.95 (Q1 141.72-Q3 2162.67)	
2020	1305.93 (Q ₁ 179.19-Q ₃ 5016.48)	1247.2 (Q1 171.11-Q3 4791.54)	
2021	3018.81 (Q ₁ 1359.86-Q ₃ 5838.67)	2945.13 (Q1 1298.26-Q3 5576.17)	
2022	2233.14 (Q ₁ 1513.55-Q ₃ 4359.42)	2131.19 (Q1 1446.21-Q3 4160.51)	
2023	1403.4 (Q ₁ 752.2-Q ₃ 5534.15)	1407.41 (Q1 717.85-Q3 5531.26)	
2024	1352.48 (Q ₁ 839-Q ₃ 4539.3)	1352.48 (Q ₁ 839-Q ₃ 4539.3)	
Cobertura médica			< 0.0001
INSABI	2801.38(Q ₁ 1286.86-Q ₃ 5385.9)	2674.84 (Q1 1228.88-Q3 5144.13)	
Seguro Popular	370.88 (Q ₁ 102.47-Q ₃ 1683.44)	354.31 (Q1 97.96-Q3 1609.34)	
IMSS-Bienestar	1532.82 (Q ₁ 832.2-Q ₃ 4404.34)	1463.15 (Q1 822.25-Q3 4403.69)	

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; INSABI: Instituto de Salud para el Bienestar.
Prueba estadística de Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney.

en los sistemas de salud, los costos operativos hospitalarios, las políticas de salud pública y las características demográficas de las poblaciones atendidas. Esta carga económica impacta en los sistemas de salud en los ámbitos regional y nacional. A lo largo de los años de estudio se han observado cambios en los modelos de los sistemas de salud federales. El Seguro Popular estuvo vigente de 2004 a 2019, seguido por el INSABI que operó entre 2020 y 2022, y el sistema actual, IMSS - Bienestar, que está en funcionamiento desde 2022.

La identificación de factores vinculados a mayores costos, como la presencia de sífilis probada y las hospitalizaciones ocurridas en los años 2021 y 2022, así como durante la implementación del sistema de salud INSABI, ofrece una valiosa perspectiva para la planificación estratégica en salud. Estos datos muestran los elementos críticos que contribuyen a los elevados costos de atención y señalan áreas específicas que requieren atención prioritaria y recursos adicionales. Además, permiten una adaptación más precisa de las estrategias de asignación de recursos según las necesidades del sistema de salud.

Por su parte, la sífilis probada contribuye al aumento de los costos al demandar mayor uso de medicamentos y tener más riesgo de complicaciones. Los años 2021 y 2022, que coinciden con la vigencia del INSABI, fueron años en los que la pandemia pudo haber dificultado el control prenatal, lo que resultó

teniendo consecuencias en la identificación temprana de la enfermedad. Ambos factores respaldan que un buen control prenatal y una identificación temprana de la sífilis durante el embarazo pueden reducir los costos y el tiempo de hospitalización.

Se encontró un alto porcentaje de antecedentes no patológicos maternos, asociados al consumo de sustancias nocivas para la salud en el 35.2% de los casos, en sintonía con los hallazgos reportados en otros estudios en los que se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de sífilis.¹⁰ En coincidencia con lo anterior, un estudio realizado por Miramontes-Buiza et al.¹¹ mostró una relación del 22.6% entre el uso de drogas ilícitas y la sífilis congénita. Estos resultados muestran la relevancia de implementar estrategias de atención prenatal que se enfoquen específicamente en la identificación y la intervención temprana.

De acuerdo con los resultados, hasta el 48% de los casos se diagnostican posterior al periodo prenatal, indicando una ineficacia en la detección durante el embarazo. Los estudios realizados en otras regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revelan que solo el 39% de las mujeres de comunidades rurales tienen acceso a un control prenatal adecuado, en comparación con un 84% en los países desarrollados.¹² Aunque se incrementa el acceso a controles prenatales adecuados, la realización de pruebas de tamizaje para sífilis tiene variaciones regionales. Un estudio realizado en África reportó que solo en 17 de 22 países

se encuentra establecida como política de salud la realización de tamizajes para sífilis en el embarazo.¹³

Según la revisión epidemiológica de la sífilis de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), solo al 59% de las embarazadas en América Latina se les ofreció una prueba para detectar la sífilis en 2020. En México, la realización de pruebas de sífilis está establecida en la NOM-007-SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, así como del recién nacido, y en la NOM-039-SSA2-2014, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual. Estas normas oficiales establecen que las pruebas se debieran realizar en el momento en que se capta a la embarazada en consulta prenatal.¹⁴

La magnitud del problema se incrementa cuando observamos que hasta el 53.3% de los pacientes experimentaron complicaciones, las cuales demandaron la atención especializada de la unidad de cuidados intensivos neonatales, y tuvieron una tasa de letalidad del 5%. Esta cifra es mayor que la reportada en los Estados Unidos de América, donde la letalidad atribuible a sífilis congénita es del 0.54% en una población de pacientes menores de 1 año y con registro de nacimiento en el hospital.¹⁵

La naturaleza retrospectiva de nuestro estudio representa una limitación, así como las posibles diferencias en la calidad de la información registrada en los expedientes clínicos. Adicionalmente, existe la posibilidad de que algunos niños no hayan retornado al hospital, con lo cual podrían no haberse diagnosticado. Los costos encontrados en nuestro estudio pueden estar sobrerrepresentados porque el hospital no formó parte de los programas federales de 2018 a la fecha; sin embargo, esto podría reflejar una mejor visibilidad del problema. Por otro lado, nuestro estudio se enfoca en los costos de atención directa, sin tomar en cuenta los costos de seguimientos y la gravedad de la enfermedad, por lo que representarían un gasto aún mayor que lo reportado por nuestro equipo. Finalmente, existen otros limitantes, como el efecto de las tecnologías empleadas en las distintas temporadas, que son sesgos que representan un cambio en el precio de los procesos estándar.

Ampliar la disponibilidad de pruebas es fundamental para controlar la sífilis. La OPS y la OMS recomiendan el uso de pruebas rápidas en el punto de atención con las gestantes, que incluyan la detección simultánea de VIH y sífilis, para mejorar las oportunidades de diagnóstico y tratamiento; sin embargo, solo siete países en las Américas (Costa Rica, Colombia,

Perú, Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina) las utilizan actualmente.

Conclusiones

Nuestro trabajo ofrece una visión sobre la carga económica que representa la sífilis congénita en un hospital de tercer nivel en Monterrey. Además, documenta una alta prevalencia de diagnóstico tardío, acompañada de un bajo apego al tratamiento de primera línea con penicilina G, así como una alta prevalencia del estadio de sífilis latente tardía, una elevada tasa de toxicomanías y una deficiencia en el control prenatal adecuado. Esto resalta la necesidad de implementar intervenciones para mejorar el proceso de atención, desde la detección prenatal hasta el seguimiento postratamiento.

Financiamiento

No hubo financiamiento para este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. 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. Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: a contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1703-14.
2. Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet.* 2017;389(10078):1550-57. Erratum in: *Lancet.* 2019;393(10175):986.
3. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143304.

4. Bateman DA, Phibbs CS, Joyce T, Heagarty MC. The hospital cost of congenital syphilis. *J Pediatr*. 1997;130(5):752-8.
5. Rodríguez-Cerdeira C, Silami-Lopes VG. Congenital syphilis in the 21st century. *Actas Dermosifilogr*. 2012;103(8):679-93.
6. Thean L, Moore A, Nourse C. New trends in congenital syphilis: epidemiology, testing in pregnancy, and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35(5):452-60.
7. Bowen V, Su J, Torrone E, Kidd S, Weinstock H. Increase in incidence of congenital syphilis — United States, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(44):1241-5.
8. Owusu-Edusei K Jr, Introcaso CE, Chesson HW. Hospitalization cost of congenital syphilis diagnosis from insurance claims data in the United States. *Sex Transm Dis*. 2013;40(3):226-9.
9. Hong FC, Liu JB, Feng TJ, Liu XL, Pan P, Zhou H, et al. Congenital syphilis: an economic evaluation of a prevention program in China. *Sex Transm Dis*. 2010;37(1):26-31.
10. Dobson S. Congenital syphilis resurgent. *Adv Exp Med Biol*. 2004;549:35-40.
11. Miramontes-Buiza L, Lona-Reyes JC, Pérez-Ramírez RO, Magallón-Picazo D, Cordero-Zamora A, Gómez-Ruiz LM, et al. Asociación del consumo de drogas ilícitas en mujeres embarazadas y sífilis congénita en un Hospital Público de México. *Rev Argent Microbiol*. 2024;56(1):69-73.
12. Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Organ*. 2004;82(6):402-9.
13. Gloyd S, Chai S, Mercer MA. Antenatal syphilis in sub-Saharan Africa: missed opportunities for mortality reduction. *Health Policy Plan*. 2001;16(1):29-34.
14. Herrera-Ortiz A, López-Gatell H, García-Cisneros S, Cortés-Ortiz MA, Olamendi-Portugal M, Hegewisch-Taylor J, et al. Sífilis congénita en México. Análisis de las normas nacionales e internacionales desde la perspectiva del diagnóstico de laboratorio. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):464-72.
15. Umaphathi KK, Thavamani A, Chotikanatis K. Incidence trends, risk factors, mortality and healthcare utilization in congenital syphilis-related hospitalizations in the United States: a nationwide population analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(11):1126-30.

Neumonía asociada a los cuidados de salud en pacientes con síndrome de Guillain-Barré: factores de riesgo y principales microorganismos aislados

Juan C. López-Hernández,^{1,2*} Raúl Medina-Rioja,² José L. Soto-Hernández,³ Luis E. Ramírez-González,³ Karen Flores-Moreno,^{3,4} Edwin S. Vargas-Cañas² y Malvina Salas-de la Cruz¹

¹Departamento de Urgencias Neurológicas; ²Clínica de Enfermedades Neuromusculares; ³Departamento de Infectología; ⁴Laboratorio de Microbiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Existe escasa información sobre los factores de riesgo y los microorganismos relacionados con la neumonía asociada a los cuidados de la salud en pacientes con síndrome de Guillain-Barré (SGB). **Objetivo:** Analizar los factores clínicos relacionados con la neumonía asociada a los cuidados de la salud e identificar los principales microorganismos. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles de pacientes con SGB atendidos en el periodo de marzo de 2020 a junio de 2022. Se definió neumonía asociada a los cuidados de la salud como hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio de neumonía tras 48 horas de hospitalización. Los factores de riesgo se analizaron con un modelo multivariable, expresados en razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%); el rendimiento del modelo se evaluó mediante análisis del área bajo la curva (AUC). **Resultados:** Se incluyeron 134 pacientes, el 75.4% hombres, con una edad promedio de 44.7 años. El 28.4% requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI) y el 18.6% presentaron neumonía nosocomial. Se encontraron como factores de riesgo significativos una puntuación MRC ≤ 20 (RM: 5.5; IC 95%: 1.5-20.1; $p = 0.009$) y el uso de VMI (RM: 95; IC 95%: 12-749; $p < 0.001$). El modelo mostró un AUC de 0.94 (IC 95%: 0.90-0.98; $p < 0.001$). Los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* (52%) y *Pseudomonas aeruginosa* (13%). **Conclusiones:** La puntuación MRC ≤ 20 y el uso de VMI son factores de riesgo para neumonía asociada a los cuidados de la salud en pacientes con SGB. *S. aureus* fue el microorganismo predominante.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Guillain-Barré. Neumonía asociada a los cuidados de la salud. Factores de riesgo.

Healthcare-associated pneumonia in patients with Guillain-Barré syndrome: risk factors and main isolated microorganisms

Abstract

Background: Limited information is available regarding the risk factors and microorganisms associated with healthcare-associated pneumonia (HCAP) in patients with Guillain-Barré syndrome (GBS). **Objective:** To analyze the clinical factors related to HCAP and identify the predominant microorganisms. **Materials and methods:** A cross-sectional study was conducted on patients with GBS treated between March 2020 and June 2022. HCAP was defined based on clinical, radiological, or laboratory findings after 48 hours of hospitalization. Risk factors were analyzed using a multivariable model, expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). Model performance was evaluated using the area under the curve (AUC) analysis. **Results:** A total of 134 patients were included, 75.4% of whom were male, with a mean age of 44.7 years. Mechanical invasive ventilation (MIV) was required in 28.4% of cases, and 18.6% developed nosocomial pneumonia. Significant risk

*Correspondencia:

Juan C. López Hernández
E-mail: juanca9684@hotmail.com
0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20-01-2025

Fecha de aceptación: 11-04-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000019

Gac Med Mex. 2025;161:389-396

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

factors included an MRC score ≤ 20 (OR: 5.5; 95% CI: 1.5-20.1; $p = 0.009$) and the use of MIV (OR: 95; 95% CI: 12-749; $p < 0.001$). The model demonstrated an AUC of 0.94 (95% CI: 0.90-0.98; $p < 0.001$). The most frequently isolated microorganisms were *Staphylococcus aureus* (52%) and *Pseudomonas aeruginosa* (13%). **Conclusions:** An MRC score ≤ 20 and the use of MIV are risk factors for HCAP in patients with GBS. *S. aureus* was the predominant microorganism.

KEYWORDS: Guillain-Barré syndrome. Healthcare-associated pneumonia. Risk factors.

Introducción

La neumonía asociada a los cuidados de la salud es la infección más frecuente adquirida en el entorno hospitalario. Su presencia incrementa significativamente la morbimortalidad intrahospitalaria y representa un aumento considerable en los costos para los sistemas de salud. Este tipo de neumonía incluye tanto la neumonía adquirida en el hospital en pacientes no intubados (NAH) como la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).¹ La neumonía asociada a los cuidados de la salud prolonga la estancia hospitalaria y el tiempo de requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI). Además, con frecuencia está relacionada con patógenos multidrogosresistentes, lo que resalta la importancia de un diagnóstico oportuno y del inicio inmediato de tratamiento antibiótico adecuado.^{1,2}

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de neumonía asociada a los cuidados de la salud se encuentran el uso de VMI, la edad avanzada, las alteraciones en la deglución y la presencia de enfermedades crónicas o condiciones agudas graves, entre otros.^{2,3}

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) tiene una incidencia estimada de 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes y afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres, con una relación de 2:1.⁴ En algunas poblaciones, este síndrome se presenta predominantemente en individuos en edad productiva, con un promedio de 46.6 ± 16.6 años.⁵ El 30% de los pacientes con SGB requieren VMI debido a debilidad diafragmática o compromiso de la musculatura orofaríngea, por lo que es frecuente que presenten neumonía asociada a los cuidados de la salud. Sin embargo, existe poca información sobre los factores clínicos implicados con el riesgo de neumonía asociada a los cuidados de la salud en pacientes con SGB.⁶ El objetivo del presente estudio fue analizar los factores clínicos asociados con el riesgo de neumonía asociada a los cuidados de la salud en una población mexicana de pacientes con SGB, así como identificar los principales microorganismos aislados en secreciones bronquiales.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva de pacientes consecutivos hospitalizados con diagnóstico de SGB según los criterios de Asbury, entre los años 2018 y 2023, de un solo centro de tercer nivel en México. El objetivo de esta cohorte prospectiva de pacientes con SGB es describir y analizar los factores clínicos de pobre pronóstico funcional a corto y largo plazo. Previamente ya se han publicado resultados de esta cohorte.⁷ Con finalidad del presente estudio, solo se incluyeron los pacientes atendidos entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de junio de 2022, periodo que corresponde a la pandemia de COVID-19. Como parte del protocolo de atención del departamento de urgencias en este tiempo, a todos los pacientes hospitalizados se les realizó una tomografía computarizada de tórax al ingreso. Estos estudios fueron evaluados por especialistas en radiología e infectología para identificar infiltrados neumónicos sugestivos de infección por SARS-CoV-2, utilizando la escala CO-RADS.⁸ El diagnóstico de caso sugestivo de infección por SARS-CoV-2 estuvo a cargo del departamento de infectología, conformado por dos infectólogos del instituto, en conjunto con el departamento de radiología, responsable de emitir los reportes de la escala CO-RADS de cada paciente. Es importante aclarar que no se realizó análisis de variabilidad interobservador en la evaluación de los estudios tomográficos. Debido a que nuestra institución es un centro de alta especialización en enfermedades neurológicas, neuroquirúrgicas y psiquiátricas, los pacientes con hallazgos clínicos o tomográficos sugestivos de infección por SARS-CoV-2 (CO-RADS ≥ 3) fueron manejados de acuerdo con su condición de gravedad. Algunos fueron referidos o trasladados a otras instituciones para recibir tratamiento especializado, mientras que otros fueron tratados dentro de nuestra unidad.

Los pacientes se clasificaron como casos de neumonía asociada a los cuidados de la salud si presentaban infiltrados pulmonares nuevos o progresivos posterior a 48 horas de hospitalización, acompañados

de al menos uno de los siguientes criterios: temperatura corporal ≥ 38.2 °C, leucocitos $< 400/\mu\text{l}$ o $\geq 12,000/\mu\text{l}$; además de la presencia de al menos dos de los siguientes: esputo purulento, tos o disnea, disminución de la oxigenación, aumento en los requerimientos de oxígeno o necesidad de soporte respiratorio.¹ Los controles fueron pacientes con SGB que no presentaron neumonía asociada a los cuidados de la salud en ese periodo de tiempo.

Se recopiló información sobre las siguientes variables clínicas: edad, sexo, antecedente de infección y fuerza muscular evaluada mediante la escala Medical Research Council (MRC) al momento del diagnóstico. El rango de puntuación de la escala MRC es de 0-60 puntos, correspondiendo una menor puntuación a mayor debilidad. Se obtiene sumando la puntuación en la fuerza muscular (0-5 puntos) de cada uno de los siguientes músculos (evaluados de manera bilateral): deltoides, bíceps, extensor del carpo, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior. También se recabó información de las puntuaciones de las escalas de discapacidad de SGB y la escala EGRIS (*Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score*) al ingreso, así como de afectación de nervios craneales (VII, IX o X), requerimiento de VMI al ingreso o durante la primera semana de estancia hospitalaria, y duración de la estancia hospitalaria (días).

Se recolectaron los resultados de estudios paraclínicos, incluyendo citoquímico de líquido cefalorraquídeo, biometría hemática (recuento de leucocitos, linfocitos y neutrófilos) y química sanguínea (niveles de albúmina, sodio y glucosa). Se registraron los estudios de neuroconducción y los pacientes fueron clasificados en variantes electrofisiológicas según los criterios de Uncini.⁹

En los casos de neumonía asociada a los cuidados de la salud, se obtuvieron los resultados de los cultivos de aspirado bronquial realizados al ingreso y durante los primeros 7 días de estancia hospitalaria. Las muestras de secreción bronquial fueron obtenidas por el equipo de enfermería siguiendo estrictas medidas de asepsia, incluyendo el lavado de manos del personal y el uso de material estéril, con el fin de evitar la contaminación de las muestras. La recolección se llevó a cabo mediante una sonda de aspiración estéril conectada a un sistema de succión. La sonda, previamente lubricada, fue introducida a través de una de las fosas nasales hasta alcanzar una profundidad adecuada. A continuación, se aplicó succión mientras se realizaban movimientos rotatorios durante 10 segundos, permitiendo la obtención de la muestra, la cual fue colocada en un recipiente estéril. Las muestras de aspirado bronquial fueron transportadas

al laboratorio de microbiología dentro de la primera hora posterior a su obtención, para su procesamiento. En el laboratorio, las muestras se sembraron en agar sangre de carnero, agar chocolate y agar MacConkey para la búsqueda de patógenos. Los cultivos fueron incubados a 36.5 °C durante 24 horas y evaluados posteriormente. En caso de crecimiento de un microorganismo patógeno, se procedió a su identificación y prueba de susceptibilidad antimicrobiana mediante tinción de Gram, pruebas bioquímicas convencionales o el sistema automatizado VITEK. Si no se evidenció crecimiento de microorganismos patógenos en la evaluación inicial, el cultivo en agar chocolate se mantuvo en incubación a 36.5 °C por un periodo adicional de 48 horas para la detección de patógenos de crecimiento lento. Ante la presencia de un microorganismo patógeno en este periodo, se realizó su identificación y prueba de sensibilidad antimicrobiana correspondiente.

Para reportar el presente estudio se han seguido las recomendaciones STROBE para estudios observacionales de tipo casos y controles.

Análisis estadístico

La distribución de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, y se describieron como promedios con desviación estándar o medianas con rango intercuartílico (RIQ), según su distribución. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Para analizar las diferencias entre variables categóricas se utilizaron la prueba χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Las diferencias en medias se evaluaron mediante la prueba t de Student, y las medianas se compararon con la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Seguimos las recomendaciones del consenso TRIPOD¹⁰ para realizar un modelo multivariable para analizar factores clínicos de riesgo relacionados con neumonía en pacientes con SGB. Se decidió introducir solo variables dicotómicas en el modelo multivariable (MRC < 20 puntos, afección de nervios craneales IX y X, y requerimiento de VMI), y no introducir la puntuación en la escala EGRIS debido a que valora el riesgo de requerimiento de VMI en pacientes con SGB. Los resultados se expresaron como razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se utilizaron la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo y la prueba del área bajo la curva para evaluar el rendimiento.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* SPSS versión 25.0.

Resultados

Características clínicas y paraclínicas de la población

Fueron incluidos 134 pacientes, de los cuales el 75.4% eran hombres, con una edad promedio de 44.7 ± 15.6 años. La puntuación en la escala MRC al ingreso fue de 30.3 ± 16.6 puntos. El 35.8% tenían antecedente de diarrea y el 18.7% antecedente de infección de vías respiratorias altas. El 63.4% presentaron afectación de nervios craneales, siendo los más comprometidos los nervios craneales bajos (IX y X), en el 44% de los casos. La variante clínica más frecuente fue la sensitivomotora (62.7%), seguida de la motora pura (27%) y el síndrome de Miller Fisher (11%). El 28.4% requirieron VMI y el 18.6% presentaron neumonía asociada a los cuidados de la salud.

Análisis comparativo entre grupos

Los pacientes con SGB que presentaron neumonía asociada a los cuidados de la salud obtuvieron puntuaciones menores en la escala MRC (14 ± 10 vs. 34 ± 16 ; $p = 0.001$), mayor puntuación en la escala EGRIS (5 [RIQ: 4-6] vs. 4 [RIQ: 3-5]; $p < 0.001$), mayor frecuencia en la escala MRC ≤ 20 puntos (95% vs. 20%; $p < 0.001$), más afectación de nervios craneales bajos (80% vs. 59.6%; $p = 0.003$), mayor requerimiento de VMI (92% vs. 13.7%; $p < 0.001$) y más días estancia hospitalaria (31 [RIQ: 19-50] vs. 28 [RIQ: 19-66]; $p < 0.001$) (Tabla 1).

Dentro los resultados paraclínicos, los pacientes con SGB y neumonía presentaron en la biometría hemática mayor recuento de leucocitos ($13.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ [RIQ: 11.5-16.0] vs. $9.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ [RIQ: 7.7-10.9]; $p < 0.001$), linfocitos ($1.7 \pm 0.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ vs. $2.2 \pm 0.9 \times 10^3/\mu\text{l}$; $p = 0.012$) y neutrófilos ($10.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ [RIQ: 8.8-13.6] vs. $6.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ [RIQ: 5.1-7.4]; $p < 0.001$) (Tabla 2).

Factores clínicos asociados a neumonía en pacientes con SGB

Se analizaron los factores de riesgo clínicos asociados a neumonía en pacientes con SGB. En el análisis univariado resultaron estadísticamente significativas las siguientes variables: puntuación en la escala MRC

Tabla 1. Características clínicas al ingreso y durante la hospitalización de pacientes con síndrome de Guillain-Barré con y sin neumonía asociada a los cuidados de la salud

Variables	Neumonía (n = 25)		No neumonía (n = 109)		p
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	
Edad (años)	44.7 ± 15.6		44 ± 14.4		0.29
Escala MRC (puntuación)	14 ± 10		34 ± 16		< 0.001
	n	%	n	%	
Sexo (masculino)	19	76	82	75.2	0.99
Diarrea previa	12	48	36	33	0.17
IVRA previa	4	16	21	19.2	> 0.99
Escala MRC ≤ 20 puntos	18	94.7	22	20	< 0.001
Afección de NC	20	80	65	59.6	0.067
Afección de NC VII	16	64	50	45.8	0.12
Afección de NC IX y X	18	72	41	37.6	0.003
Requerimiento de VMI	23	92	15	13.7	< 0.001
Tratamiento con inmunoglobulina	21	84	7	6.5	0.06
Tratamiento con recambios plasmáticos	4	16	19	17.4	
Defunción	2	8	0	0	0.034
		Mediana (RIQ)		Mediana (RIQ)	
Tiempo de inicio de los síntomas al ingreso (días)		3 (2-8)		4 (2-8)	0.015
Escala EGRIS (puntuación)		5 (4-6)		4 (3-5)	< 0.001
Días de VMI		17 (13-27)		19 (8-42)	0.59
Estancia hospitalaria (días)		31 (19-50)		28 (19-66)	< 0.001

DE: desviación estándar; IVRA: infección de vías respiratorias altas; NC: nervios craneales; RIQ: rango intercuartílico; VMI: ventilación mecánica invasiva.

(RM: 0.9; IC 95%: 0.8-0.9; $p < 0.001$), escala MRC ≤ 20 puntos (RM: 10.1; IC 95%: 3.7-27.3; $p < 0.001$), mayor puntuación en la escala EGRIS (RM: 2.6; IC 95%: 1.7-4.1; $p < 0.001$), afectación de nervios craneales IX y X (RM: 4.2; IC 95%: 1.6-11.0; $p = 0.003$) y requerimiento de VMI (RM: 72; IC 95%: 15-337; $p < 0.001$). En el análisis multivariado resultaron significativas las siguientes variables: escala MRC ≤ 20 puntos (RM: 5.5; IC 95%: 1.5-20.1; $p = 0.009$) y requerimiento de VMI (RM: 95; IC 95%: 12-749; $p < 0.001$); la afectación de nervios craneales IX y X no fue

Tabla 2. Variantes electrofisiológicas y resultados de laboratorio al ingreso de pacientes con síndrome de Guillain-Barre con y sin neumonía asociada a los cuidados de la salud

Variables	Neumonía (n = 25)		No neumonía (n = 109)		p
	n	%	n	%	
AIDP	9/23	39	47/89	53	0.35
AMAN	8/23	36	24/89	27	0.45
AMSAN	3/23	13	4/89	4.5	0.15
Inexcitable	2/23	9	4/89	4.5	0.60
Equívoco	1/23	4	10/89	11	0.45
Citoquímico de LCR con DPC	7/115	47	44/85	52	0.74
	Media ± DE		Media ± DE		
Linfocitos (× 10 ³ /μl)	1.7 ± 0.5		2.2 ± 0.9		0.012
	Mediana (RIQ)		Mediana (RIQ)		
Proteínas en LCR (mg/dl)	34 (30-70)		46 (32-80)		0.31
Leucocitos (× 10 ³ /μl)	13.4 (11.5-16.0)		9.2 (7.7-10.9)		< 0.001
Neutrófilos (× 10 ³ /μl)	10.5 (8.8-13.6)		6.4 (5.1-7.4)		< 0.001
Glucosa (mg/dl)	118 (105-129)		105 (93-120)		0.36
Sodio (mEq/l)	138 (136-139)		138 (136.5-140)		0.94
Albúmina (g/l)	4.4 (4.2-4.5)		4.2 (3.9-4.4)		0.64

AIDP: polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; AMAN: neuropatía axonal motora aguda; AMSAN: neuropatía axonal motora sensitiva aguda; DE: desviación estándar; DPC: disociación proteico-citológica; LCR: líquido cefalorraquídeo; RIQ: rango intercuartilico.

significativa (Tabla 3). El rendimiento del modelo multivariado, a través de análisis del área bajo curva, fue de 0.94 (IC 95%: 0.90-0.98; p < 0.001) (Fig. 1).

Cultivos de secreción bronquial

De los 25 pacientes que presentaron neumonía, en 23 se reportó crecimiento en los cultivos de secreción bronquial. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Staphylococcus aureus* (52%) y *Pseudomonas aeruginosa* (13%) (Tabla 4).

Defunciones intrahospitalaria

Se presentaron dos defunciones en el grupo de pacientes con SGB con neumonía asociada a los

cuidados de la salud, lo cual fue estadísticamente significativo (8% vs. 0%; p = 0.046). Las características de estos pacientes fueron las siguientes:

- 1) Varón de 67 años con escala MRC de 6 puntos al ingreso, que requirió VMI y presentó variante AIDP (polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda). Al día 6 de estancia hospitalaria se reportó el cultivo de secreción bronquial con crecimiento de *Klebsiella* spp., con el siguiente antibiograma: amikacina sensible (S), ceftriaxona resistente (R), imipenem S, meropenem S, piperacilina-tazobactam S, ceftazidima S y levofloxacino S. El paciente recibió tratamiento con ceftriaxona 2 g/12 h por vía intravenosa, pero lamentablemente falleció al día 10 de estancia hospitalaria.
- 2) Varón de 46 años con escala MRC de 12 puntos al ingreso, que requirió VMI y presentó variante AMAN (neuropatía axonal motora aguda). Al día 8, los cultivos de secreción bronquial se reportaron con *Klebsiella* productora de betalactamasas de espectro extendido (antibiograma: ceftriaxona R, imipenem S, meropenem S, piperacilina-tazobactam R, ceftazidima I y levofloxacino R) y *S. aureus* (antibiograma: penicilina R, oxacilina R, trimetoprima-sulfametoxazol S, doxiciclina S, clindamicina S y vancomicina S). El paciente recibió tratamiento antibiótico con vancomicina 1 g/12 h e imipenem 1 g/8 h, ambos por vía intravenosa, pero lamentablemente falleció al día 15 de estancia hospitalaria.

Discusión

Primeramente, cabe aclarar que el presente estudio incluyó pacientes con SGB que presentaron neumonía asociada a los cuidados de salud durante el periodo correspondiente a la pandemia de COVID-19. Como ya se ha mencionado, por las características de nuestro hospital, algunos pacientes que presentaban neumonía grave por SARS-CoV-2 fueron trasladados a otras instituciones públicas con capacidad para su atención. Por lo anterior, reconocemos que en nuestro estudio existe un sesgo de selección de pacientes con SGB en este periodo de tiempo, y por lo tanto los resultados deben tomarse con reserva. Estudios previos han reportado varias manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2, como alteraciones en el olfato, enfermedad vascular cerebral y SGB, entre otras.¹¹ En el caso del SGB, está descrito que tanto la presentación clínica como el tratamiento y el pronóstico funcional no varían en comparación con los casos de SGB no asociados a SARS-CoV-2.¹²

Tabla 3. Factores clínicos de riesgo relacionados con neumonía asociada a los cuidados de la salud en pacientes con síndrome de Guillain-Barré

	Análisis univariado				Análisis multivariado			
	Neumonía (n = 25)		No neumonía (n = 109)		RM (IC 95%)	p		
	Media ± DE		Media ± DE					
Escala MRC (puntuación)	16 ± 12.6		34.3 ± 14.4		0.9 (0.8-0.9)	< 0.001		
Escala EGRIS (puntuación)	5 (4-6)		4 (3-5)		2.6 (1.7-4.1)	< 0.001		
	Mediana (RIQ)		Mediana (RIQ)					
	n	%	n	%				
Escala MRC ≤ 20 puntos	20	69	20	19	10.1 (3.7-27.3)	< 0.001	5.5 (1.5-20.1)	0.009
Afección de NC IX y X	20	69	29	28	4.2 (1.6-11)	0.003	0.38 (1-2.3)	0.30
VMI	23	92	15	13.7	72 (15-337)	< 0.001	95 (12-749)	< 0.001

Modelo: χ^2 66.963, GL 3, p < 0.001.

Hosmer-Lemeshow: χ^2 1.69, GL 3, p = 0.63.

AUC 0.94, IC 95%: 0.90-0.98, p < 0.001.

AUC: área bajo la curva; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; GL: grados de libertad; NC: nervios craneales; RIQ: rango intercuartílico; RM: razón de momios; VMI: ventilación mecánica invasiva.

Tabla 4. Frecuencia de los principales microorganismos aislados en cultivos de secreción bronquial en pacientes con síndrome de Guillain-Barré que presentaron neumonía asociada a los cuidados de la salud

Microorganismos	Total = 23	
	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	13
<i>Klebsiella</i> spp.	2	8.7
<i>Enterococcus</i> spp.	2	8.7
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	4.3
<i>Enterobacter</i> spp.	1	4.3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	4.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	4.3

La neumonía es la principal infección asociada con los servicios de atención en salud,¹³ e incluye tanto la NAH como la NAV, las cuales representan el 22% de las infecciones adquiridas en los hospitales. Se estima que el 10% de los pacientes que requieren VMI desarrollarán NAV, lo que incrementa la mortalidad en un 13%.¹⁴ En el presente estudio de pacientes hospitalizados con diagnóstico de SGB, la neumonía asociada a los cuidados de la salud se presentó en el 18.6%.

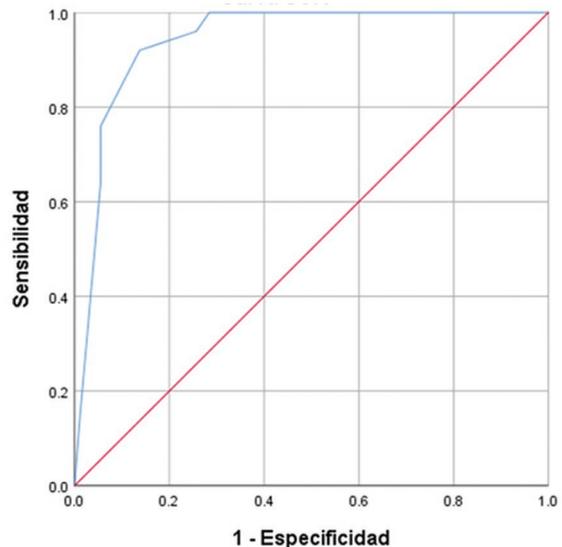


Figura 1. Rendimiento del modelo multivariable a través del análisis del área bajo la curva (AUC). El modelo multivariable presentó un rendimiento del AUC de 0.94 (intervalo de confianza del 95%: 0.90-0.98).

El uso de VMI, junto con el manejo inadecuado de las secreciones orofaríngeas debido a enfermedades neurológicas, son los principales factores de riesgo para NAV.² En los pacientes con enfermedad vascular cerebral se estima que entre el 3.9% y el 12% desarrollan neumonía, siendo la alteración de la deglución uno de los factores de riesgo más relevantes.¹⁵ En el caso del SGB, se reporta que el 30% de los pacientes

requieren VMI, y de estos, el 78% desarrollan NAV. En el presente estudio, el 28.4% de los pacientes con diagnóstico de SGB requirieron VMI, y de estos, el 92% desarrollaron NAV.¹⁶

En nuestro estudio, las características clínicas asociadas a neumonía en pacientes con SGB incluyeron menor tiempo entre el inicio de los síntomas y la búsqueda de atención médica, afectación de los nervios craneales bajos (IX o X) y puntuaciones más bajas en la escala MRC. Sin embargo, es importante destacar que estas variables están asociadas principalmente con la necesidad de VMI, que es el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de neumonía nosocomial. De hecho, estas variables forman parte de la escala EGRIS, la herramienta clínica más utilizada para predecir el riesgo de requerimiento de VMI en pacientes con SGB.¹⁷

Como se mencionó anteriormente, las alteraciones en la deglución y el manejo inadecuado de secreciones son importantes factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en pacientes hospitalizados.² En el contexto del SGB, la afectación de los nervios craneales IX y X se manifiesta clínicamente con ausencia o disminución del reflejo nauseoso, caída del velo del paladar y disminución o ausencia del reflejo tusígeno. Estas alteraciones conducen a trastornos de la deglución y un alto riesgo de broncoaspiración, características que indican gravedad y justifican la necesidad de tratamiento hospitalario.¹⁸ En nuestra población, el 72% de los pacientes con SGB que desarrollaron neumonía presentaron estas características.

Electrofisiológicamente, el SGB se clasifica en dos variantes principales: la desmielinizante (AIDP, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda) y la axonal (AMAN, neuropatía axonal motora aguda; y AMSAN, neuropatía axonal sensitivo-motora aguda).⁴ Aunque la variante axonal es la más frecuente en los pacientes con SGB que requieren VMI, en el actual estudio no se observó una asociación significativa entre alguna de las variantes y el riesgo de neumonía.¹⁹ De manera interesante, los pacientes con neumonía presentaron al ingreso un aumento significativo en el recuento de leucocitos, una disminución en el recuento de linfocitos y un incremento en el recuento de neutrófilos. Proponemos que estos hallazgos reflejan una respuesta inflamatoria sistémica secundaria al distrés respiratorio agudo.²⁰

En el presente estudio, los pacientes con SGB y neumonía asociada a los cuidados de la salud tuvieron una mayor mortalidad y una estancia intrahospitalaria prolongada, en concordancia con lo reportado en la

literatura.^{1,2} Durante el periodo de estudio se registraron dos defunciones (8%), ambas en pacientes con SGB y neumonía. Está documentado que la neumonía asociada a los cuidados de la salud incrementa significativamente la mortalidad en pacientes hospitalizados, alcanzando un 35% la NAV y un 27% la NAH.²¹

Los microorganismos implicados en la neumonía asociada a los cuidados de la salud difieren de los encontrados en la neumonía adquirida en la comunidad; en esta, *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente etiológico. En el caso de la neumonía asociada a los cuidados de la salud, el 80% de las infecciones son causadas por algunos de los siguientes agentes: *S. aureus* (28%), *P. aeruginosa* (21.8%), *Klebsiella* spp. (9.8%), *Escherichia coli* (6.9%), *Acinetobacter* spp. (6.8%) y *Enterobacter* spp. (6.3%).² En nuestra población, *S. aureus* fue identificado en el 52% de los pacientes con SGB que desarrollaron neumonía.

En pacientes neurológicos y no neurológicos, la VMI constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de neumonía asociada a los cuidados de la salud.^{2,15} En el presente estudio, tanto el análisis univariado como el multivariado confirmaron que la VMI es el factor de riesgo predominante para neumonía asociada a los cuidados de la salud en pacientes con SGB. Otros factores clínicos significativos son una puntuación baja en la escala MRC, la afectación de los nervios craneales IX y X, y una puntuación alta en la escala EGRIS; estos se asociaron con mayor riesgo de VMI. Debido a ello, algunas de estas variables, como las puntuaciones de las escalas MRC y EGRIS, no fueron incluidas en el modelo multivariado.^{6,17} La afectación de los nervios craneales bajos (IX y X), que clínicamente se asocia con alteraciones en la deglución y un mayor riesgo de broncoaspiración, fue significativa en el análisis univariado, pero no en el modelo multivariado.

La escala MRC evalúa seis grupos musculares de forma bilateral (deltoides, bíceps, extensores de la mano, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior) y tiene una puntuación máxima de 60 puntos, siendo una puntuación más baja reflejo de mayor debilidad muscular. Orlikowski et al.¹⁶ reportaron que una puntuación > 20 en la escala MRC era un factor de riesgo para neumonía, pero nuestros hallazgos no respaldan esta asociación. En la población del presente estudio, una puntuación MRC < 20, que clínicamente corresponde a pacientes postrados en cama o en silla de ruedas, fue un factor de riesgo independiente para neumonía. Además, esta puntuación otorga 4 puntos en la escala EGRIS, utilizada para predecir el riesgo de VMI.¹⁷

Limitaciones

Consideramos que el presente estudio tiene varias limitaciones, por lo que los resultados deben tomarse con reserva. Primeramente, como ya se ha mencionado, muestra un sesgo de selección de pacientes al no incluir posibles casos de SGB asociados con infección por SARS-CoV-2. Otra limitación es que, por las características de equipamiento y personal del laboratorio de microbiología de nuestro hospital, no se cuenta con información sobre el número de unidades formadoras de colonias de las muestras de secreción bronquial procesadas. Por último, el presente estudio reporta información de un solo centro y la muestra de pacientes incluidos es reducida.

Conclusiones

La neumonía asociada a los cuidados de la salud es la principal infección en pacientes hospitalizados; en el presente estudio de pacientes con SGB ocurrió en el 18.6% de los casos. La VMI es el principal factor de riesgo para neumonía asociada a los cuidados de la salud; sin embargo, una puntuación < 20 en la escala MRC fue identificada como un factor de riesgo independiente. *S. aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en secreciones bronquiales en pacientes con SGB que desarrollaron neumonía asociada a los cuidados de la salud, con una prevalencia del 52%.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han 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. Koulenti D, Zhang Y, Fragkou PC. Nosocomial pneumonia diagnosis revisited. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(5):442-9.
2. Nair GB, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: lessons learned. *Crit Care Clin.* 2013;29(3):521-46.
3. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
4. Galnares-Olalde JA, López-Hernández JC, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Briseño-Godínez ME, de-Sarachaga AJ, et al. Guillain-Barré syndrome in Mexico: an updated review amid the coronavirus disease 2019 era. *Rev Invest Clin.* 2022;74(3):121-30.
5. López-Hernández JC, Colunga-Lozano LE, García-Trejo S, Gómez-Figueroa E, Delgado-García G, Bazán-Rodríguez L, et al. Electrophysiological subtypes and associated prognosis factors of Mexican adults diagnosed with Guillain-Barré syndrome, a single center experience. *J Clin Neurosci.* 2020;80:292-7.
6. Shang P, Zhu M, Baker M, Feng J, Zhou C, Zhang HL. Mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(11):1053-64.
7. López-Hernández JC, Vargas-Cañas ES, Estrada SA, Galnares-Olalde J. Guillain-Barre syndrome before and during the COVID-19 pandemic in a referral center of Mexico. *Gac Med Mex.* 2023;159(4):315-21.
8. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19 — definition and evaluation. *Radiology.* 2020;296(2):E97-104.
9. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: where do we stand? *Clin Neurophysiol.* 2018;129(12):2586-93.
10. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):55-63.
11. Garg RK. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review. *Neurol India.* 2020;68(3):560-72.
12. Zuberbühler P, Conti ME, León-Cejas L, Maximiliano-González F, Bonardo P, Miquelini A, et al. Guillain-Barre syndrome associated to COVID-19 infection: a review of published case reports. *Rev Neurol.* 2021;72(6):203-12.
13. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. hospitals. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1732-44.
14. Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(10):633-9.
15. Li D, Yuan L, Wang T, Rong Y, Li C, You M, et al. Risk factors for stroke-related pneumonia in patients with ischaemic stroke: a systematic evaluation and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024;246:108593.
16. Orlikowski D, Sharshar T, Porcher R, Annane D, Raphael JC, Clair B. Prognosis and risk factors of early onset pneumonia in ventilated patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):1962-9.
17. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2010;67(6):781-7.
18. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):346-52.
19. Michel-Chávez A, Chiquete E, Gullías-Herrero A, Carrillo-Pérez DL, Olivas-Martínez A, Macías-Gallardo J, et al. Predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome with axonal subtypes. *Can J Neurol Sci.* 2023;50(2):221-7.
20. Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):273-82.
21. Motowski H, Ilges D, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Determinants of mortality for ventilated hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Explor.* 2023;5(3):e0867.

Lo raro en lo común: enfermedad de Fabry no sospechada en una familia con enfermedades comunes

Silvina N. Contreras-Capetillo,^{1,2*} Doris Pinto-Escalante,² Jorge A. Rangel-Méndez,² Ricardo E. Pech-George,³ Edwin Bacelis-Campo,⁴ Fabiola Solís-Baeza,⁵ Mirian Gutiérrez-Flores,⁶ Mathia Aguiar-Castellanos,⁷ Ruy D. Arjona-Villicaña,⁸ Alejandro Gaviño-Vergara,⁹ Héctor G. Cámara Castillo,¹⁰ Manlio Graniel-Sabido¹¹ y Lizbeth González-Herrera²

¹Servicio de Genética, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatan, Merida, Yucatan; ²Laboratorio de Salud Reproductiva y Genética, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatan; ³Servicio de Psiquiatría, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Merida, Yucatan, Mexico; ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatan, Merida, Yucatan; ⁵Servicio de Pediatría, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatan, Merida, Yucatan; ⁶Servicio de Endocrinología, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatan, Merida, Yucatan; ⁷Servicio de Reumatología, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Secretaría de Salud de Yucatán, Yucatan; ⁸Servicio de Endocrinología, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Merida, Yucatan; ⁹Servicio de Genética, Centro de Rehabilitación CRIT Quintana Roo, Cancun, Quintana Roo; ¹⁰Servicio de Oftalmología, Clínica de Merida, Merida, Yucatan; ¹¹Laboratorio de Química Clínica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán. Mexico

Resumen

Antecedentes: La enfermedad de Fabry es una enfermedad de almacenamiento lisosomal ligado al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A. Los individuos afectados cursan con hipertensión, acroparestesias y daño cardiovascular. **Objetivo:** En este artículo se presenta una familia de cinco generaciones afectadas por la Enfermedad de Fabry con diagnóstico tardío debido a que la patología fue enmascarada por diagnósticos comunes como diabetes mellitus, obesidad, esquizofrenia e hipertensión esencial. **Material y métodos:** La información clínica se obtuvo de 71 miembros de la familia y se realizó prueba molecular en 40 de ellos. **Resultados:** La secuenciación Sanger reportó la variante NM_000169.2: c.166T > C p.(Cys56Arg) en el gen GLA en 21 pacientes. En algunos pacientes positivos, se encontró co-ocurrencia de diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide y enfermedad de Graves. Por el momento, no se conoce la relación que exista entre las enfermedades inmunológicas y la enfermedad de Fabry. **Conclusiones:** La importancia de este conocimiento radica en que sospechar una enfermedad rara solamente cuando otras enfermedades comunes han sido descartadas retrasa el diagnóstico y tratamiento de las personas afectadas. Se requiere médicos bien entrenados para identificar en forma precisa los diferentes síntomas asociados a la enfermedad de Fabry.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión. Diabetes mellitus. Enfermedad de Fabry. Angioqueratomas. Artritis reumatoide. Crisis de dolor.

The rare in the common: unsuspected Fabry disease in a large family with common diseases

Abstract

Background: Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disease caused by a deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A (encoded by the GLA gene). Affected individuals present hypertension (HT), acroparesthesias, and cardiovascular damage. **Objective:** Here we describe the clinical presentation of a 5-generation family affected by FD with a late

*Correspondencia:

Silvina N. Contreras-Capetillo

E-mail: silvina.contreras@correo.uady.mx

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

Fecha de recepción: 24-01-2025

Fecha de aceptación: 22-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001010

Gac Med Mex. 2025;161:397-403

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

diagnosis because their pathology was masked by common diagnoses such as diabetes mellitus (DM), obesity, schizophrenia, and essential HT. **Materials and methods:** Clinical information was obtained from 71 family members, and molecular testing was performed on 40 of them. **Results:** In twenty-one patients, Sanger sequencing identified the *GLA* gene variant NM_000169.2: c.166T > C p.(Cys56Arg). In positive patients, DM, rheumatoid arthritis, and Graves' disease were observed concurrently. Hence, a possible relationship between immunological diseases and FD cannot be ruled out. **Conclusion:** Suspecting a rare disease only after ruling out common diseases can lead to diagnostic and treatment delays. Well-trained clinicians are required to accurately identify the myriad symptoms of FD.

KEYWORDS: Hypertension. Diabetes mellitus. Fabry disease. Angiokeratomas. Rheumatoid arthritis. Pain crises.

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF, OMIM #301500) es un trastorno de almacenamiento lisosomal hereditario ligado al cromosoma X, provocado por una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A (α -Gal A) (E.C. 3.2.1.22), que conduce a la acumulación de glicoesfingolípidos tales como la globotriaosilceramida y la globotriaosilesfingosina (Lyso-Gb3) en células endoteliales, periteliales, glomerulares, tubulares, musculares lisas de vasos sanguíneos, ganglios de la raíz dorsal y otras estructuras del sistema nervioso central y periférico¹. Dependiendo de la actividad enzimática residual y las características clínicas, la EF puede clasificarse como clásica o no clásica (de inicio tardío)².

La EF es una afección crónica, multisistémica y progresiva que deteriora la calidad de vida y reduce la supervivencia del paciente en aproximadamente 20 años en varones y 10 años en mujeres³. Los signos clínicos pueden comenzar en la infancia, la adolescencia o incluso en la edad adulta, y tanto varones como mujeres pueden verse afectados de manera variable. La causa más frecuente de muerte es cardiovascular, seguida de las causas renales⁴.

Las pruebas genéticas para la EF deben realizarse tanto en los varones como en mujeres. El diagnóstico definitivo de la EF en los varones se establece demostrando la deficiencia o ausencia de actividad de α -Gal A en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos. En los varones, el diagnóstico se confirma mediante una deficiencia casi completa de la actividad de α -Gal A en leucocitos, muestras de sangre seca o plasma, junto con la confirmación de una variante patogénica en el gen *GLA*^{3,4}. Sin embargo, en mujeres, el diagnóstico es más complejo debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X (lionización), que en heterocigotas puede resultar en niveles de α -Gal A solo parcialmente deficientes o incluso subnormales en leucocitos y plasma. En este

sentido, el diagnóstico de EF en mujeres siempre debe confirmarse mediante la identificación de una variante patogénica en *GLA*⁵.

Las dianas terapéuticas en la EF son necesariamente individualizadas debido a la variedad de fenotipos, las características específicas del paciente y el amplio espectro de la gravedad de la enfermedad. En 2001, la Agencia Europea del Medicamento aprobó 2 formas de terapia de reemplazo enzimático (TRE): la agalsidasa alfa (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies AB, miembro del grupo de empresas Takeda, Estocolmo, Suecia, autorizada por primera vez el 3 de agosto de 2001), aprobada para niños y adolescentes a partir de los 7 años en dosis de 0,2 mg/kg y la agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation, una compañía de Sanofi, Cambridge, MA, EE.UU. y Fabagal®, ISU Abxis Co, Ltd., Seúl, República de Corea), aprobada para niños y adolescentes a partir de los 8 años endosis de 1,0 mg/kg⁴. En México, la Comisión Federal para la Protección frente a Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aprobó el uso de moléculas huérfanas, agalsidasa alfa (Replagal® Shire Pharmaceuticals/Takeda) en 2010 y agalsidasa β (Fabrazyme® Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.) en 2011. Ambas formas de TRE son tratamientos de por vida y se administran mediante infusión IV cada 2 semanas⁶⁻⁸. Varios estudios abiertos han demostrado la eficacia y seguridad de la TRE tanto en varones como en mujeres: el tratamiento con TRE reduce la acumulación de Gb3 en tejidos, plasma y orina, mejora el dolor y los síntomas gastrointestinales y la calidad de vida, la energía y la salud. Entre las terapias en diversas fases de estudio, además de nuevas TREs, se encuentran la terapia con chaperonas farmacológicas, las terapias estabilizadoras de enzimas, las terapias de reducción de sustrato y, las más recientes, la terapia génica/ARN¹.

A pesar de los avances en la comprensión de las enfermedades raras (ER) y sus tratamientos específicos a nivel molecular, la oportunidad de éxito diagnóstico para los pacientes tiene al menos 3

limitaciones: (1) la falta de profesionales sanitarios capacitados en el diagnóstico temprano de las ER, (2) la discrepancia en el acceso a pruebas de cribado metabólico ampliadas entre Estados e Instituciones y (3) las diferencias socioeconómicas entre países. Entre estas causas, podemos influir como profesionales sanitarios en la capacitación para reconocer tempranamente las ER, como la EF.

Materiales y métodos

A partir de un caso índice, se registraron el seguimiento clínico y diagnóstico molecular en la familia extendida, en la que se identificaron varios pacientes afectados de EF. Toda la información se recopiló en una base de datos donde se analizaron las medidas de tendencia central. Se obtuvo el consentimiento informado de cada miembro de la familia o tutor. Los pacientes con resultados positivos fueron seguidos en diferentes hospitales según sus servicios de salud, en el Hospital General Dr. Agustín O'Horán y/o el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados

En la evaluación oftalmológica del caso índice (Mujer, IV-4) (Fig. 1), se detectó córnea verticillata. En ausencia de cualquier antecedente de uso de fármaco conocido como causante de este hallazgo, se sospechó EF. Tras la derivación a la unidad de genética, se construyó un árbol genealógico de 5 generaciones y se recopiló información de 71 individuos, de los cuales 4 varones habían fallecido por insuficiencia renal crónica y referían "dolor crónico en las extremidades" (III-6, III-7, III-9, III-14); un varón y una mujer con diagnóstico de artritis reumatoide que refirieron dolor crónico (IV-3, hermano del caso índice y III-5, respectivamente) y un varón con insuficiencia renal crónica con un informe histopatológico de biopsia renal de nefropatía por deficiencia de IgA (IV-24; Material adicional). Otros diagnósticos clínicos distribuidos en la familia fueron esquizofrenia (hombre, III-9), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (mujer II-1; mujer III-2) (Fig. 1), hipertensión esencial (HT), artritis reumatoide (mujer III-5) (material adicional) y secuelas de polio (III-10), todos bajo seguimiento médico.

Debido a la sospecha clínica de EF, se realizaron pruebas moleculares al caso índice, a su hermano (previamente diagnosticado de artritis reumatoide, paciente IV-3) y a su madre. Estos análisis estuvieron patrocinados por Shire Pharmaceuticals/Takeda. La

variante patogénica *GLA* NM_000169.2.166T > C p.(Cys56Arg) en *GLA* pudo identificarse en los 3 pacientes. El paciente IV-3 presentó una actividad de α -Gal ácida de < 2.8 μ mol/l/h y Lyso-Gb3 de 64,6 ng/ml (referencia: < 1.8 ng/ml). Estos estudios se ofrecieron al resto de la familia en riesgo.

De los 71 individuos en la genealogía, se realizó análisis enzimático y/o molecular a 40 (56.3%), 21 de los cuales presentaron la variante patogénica NM_000169.2 c.166T > C p.(Cys56Arg) en *GLA* (15 mujeres y 6 varones). Tras la detección de EF en estos pacientes, 10/21 (47.6%) tuvieron un diagnóstico de HT, 1/21 (4.7%) de artritis reumatoide (Fig. 2), 2/21 (9.5%) de depresión crónica, 2/21 (9.5%) de DM2 y 1/21 (4.7%) de nefropatía por deficiencia de inmunoglobulina A (IgA). De los 21 pacientes con resultados negativos, 1/21 (4.7%) presentaba HT. De los 33/71 (46.4%) individuos que no se sometieron a estudios bioquímicos o moleculares, 4 mujeres fueron identificadas como portadoras obligadas (II-1, II-5, II-6 y IV-8), y una mujer fue identificada como portadora probable (II-2).

En el momento del diagnóstico, las características clínicas más frecuentes fueron HT en 11/21 (52.3%), dolor acral y/o acroparestesias en 13/21 (61.9%), cierto grado de insuficiencia renal en 4/21 (19%), y angioqueratomas en 4/21 (19%) (Fig. 2). Según el historial familiar, aunque otros miembros de la familia presentaban síntomas compatibles con EF, estos fallecieron antes de recibir un diagnóstico específico (Tabla 1).

Durante el seguimiento clínico de los pacientes afectados, 8 años después del diagnóstico, una mujer (IV-9) desarrolló enfermedad de Graves y sufrió una interrupción del embarazo en el primer trimestre (Fig. adicional 1). Otra mujer (III-5) desarrolló cálculos biliares y se sometió a colecistectomía. En una mujer se confirmó el diagnóstico de artritis reumatoide (III-5). Dos mujeres (III-2 y III-5) fueron diagnosticadas de DM2 y 7 (III-2, III-3, III-5, III-10, III-16, IV-3 y IV-27) de obesidad.

Desde el diagnóstico de esta familia con EF en 2013, 1 paciente (IV-10) inició TRE (agalsidasa alfa, Replagal® Shire Pharmaceuticals/Takeda) en 2014. Otro paciente (IV-26) comenzó TRE en 2016 con agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation, una compañía de Sanofi) y 6 pacientes (III-2, III-5, IV-3, IV-4, IV-9 y V-2) comenzaron tratamiento en 2023, 4 con agalsidasa beta y 2 con agalsidasa alfa[®]. El más joven comenzó a los 9 años; curiosamente, cursó con dolor acral tras la TRE.

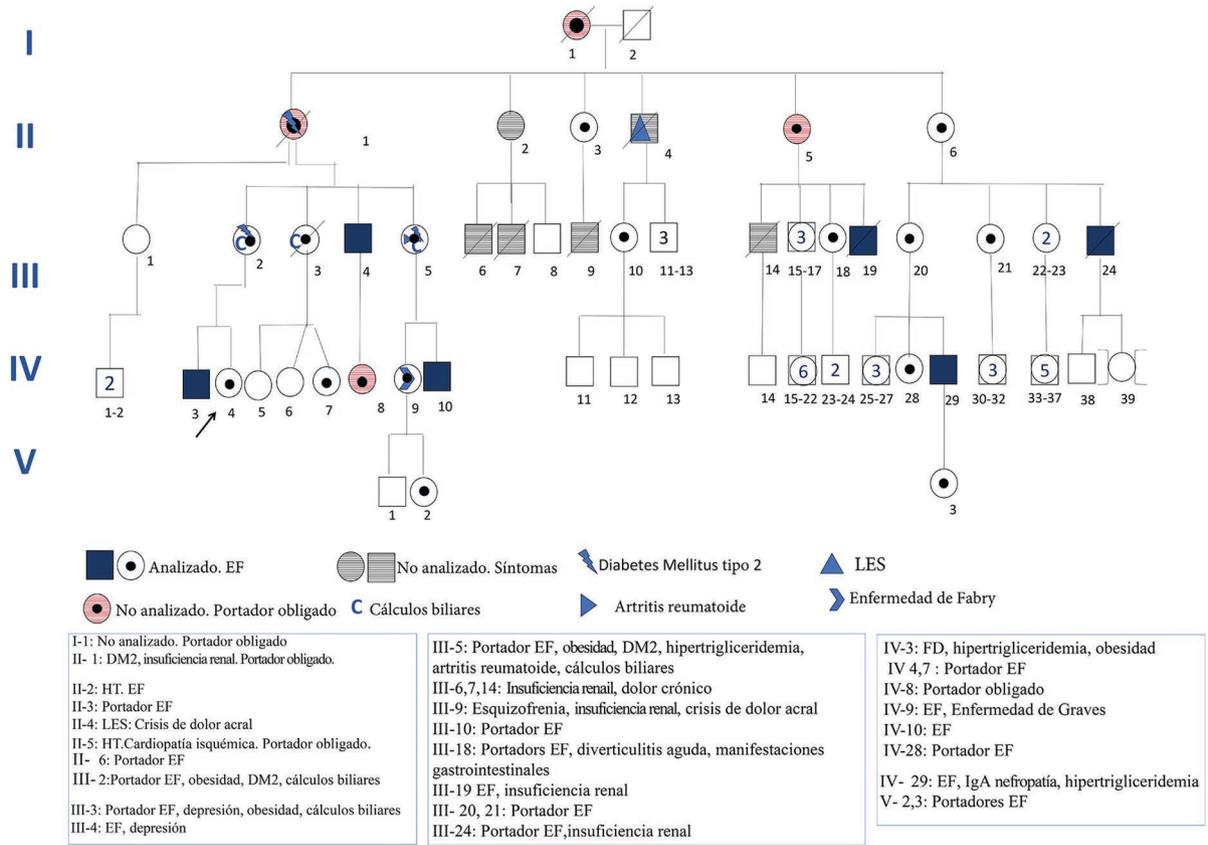


Figura 1. Árbol genealógico que muestra la distribución de los individuos afectados dentro de la familia. Las generaciones se organizan verticalmente, de arriba hacia abajo, y se etiquetan con números romanos. El posicionamiento horizontal de izquierda a derecha indica relaciones de hermanos. Las mujeres están representadas por círculos y los varones por cuadrados. DMT2: Diabetes mellitus tipo 2; EF: Enfermedad de Fabry; HT: Hipertensión; LES: Lupus eritematoso sistémico.

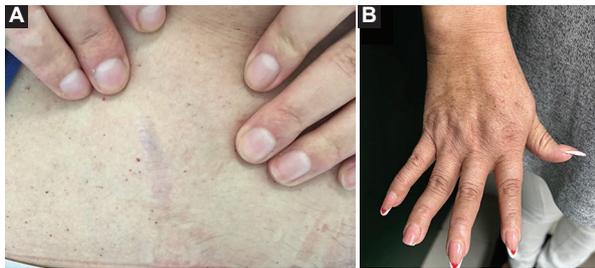


Figura 2. A: angioqueratomas. B: dedos con deformidad en cuello de cisne.

Discusión

Cuando una enfermedad en la población general tiene una prevalencia < 1:2000, se utiliza el término enfermedad rara. Una ER tiende a sospecharse solo cuando se han descartado otras enfermedades comunes. Por ejemplo, la frecuencia global de la HT sistémica es del 35-45% en adultos;

en este sentido, se considera una enfermedad común. Los pacientes con HT pueden tener una plétora de síntomas debido a daños en la retina, el corazón, las arterias, los vasos sanguíneos, el cerebro y los riñones. Cuando la HT es el principal signo de una ER, la enfermedad subyacente puede permanecer sin diagnosticar. El desafío diagnóstico es aún mayor cuando otras enfermedades comunes, como la DM y la obesidad, convergen en el mismo individuo. En México, la EF es reconocida oficialmente como una de las 20 ER que requieren atención en el país, según la lista publicada por el Consejo de Salubridad General en 2018. Con una prevalencia global de hasta 1:8500 en varones en todo el mundo, 125 años después de ser descrita por primera vez y con más de 8.000 individuos registrados en el Registro de EF, sigue estando infra-diagnostica o mal diagnosticada^{9,10}.

La frecuencia de la EF ha pasado de 1/40.000 a 1/3.000 individuos debido a la inclusión de la EF en

Tabla 1. Información bioquímica y clínica de individuos con enfermedad de Fabry y variante patogénica confirmada c.166T>C p.Cys56Arg en el gen GLA

Sexo	Lugar en el árbol familiar	Edad al diagnóstico (años)	Nivel de Liso-GB3 (ng/mL)	Nivel de β -galactosidasa A (μ mol/L/h)	HT	Insuficiencia renal	Acroparestesias	Dolor acral	Angioqueratomas	Hiperhidrosis	Otros
Mujer	II-3	60	5.4	+	-	-	-	-	-	-	-
Mujer	II-6	73	NO	+	-	-	-	-	-	-	-
Mujer	III-2	45	4.3	+	-	+	-	-	-	-	DMT2, obesidad
Mujer	III-3	42	5.6	+	+	+	-	-	-	-	Obesidad
Varón	III-4	44	57.9	5.9	+	-	+	+	-	-	Depresión
Mujer	III-5	35	2.7	-	+	+	+	-	-	-	Artritis reumatoide, obesidad, DM2
Mujer	III-10	41	3.4	+	-	-	-	-	-	-	Obesidad
Mujer	III-16	58	3.2	-	-	-	NO	-	-	-	Obesidad
Varón	III-17	43	84.1	<0.8	+	+	NO	+	+	+	-
Mujer	III-18	56	4.8	+	-	+	-	-	-	-	-
Mujer	III-19	54	NO	-	+	-	-	-	-	-	-
Varón	III-22	25	64.6	2.8	+	+	+	+	-	-	-
Varón	IV-3	21	4.7	NO	-	-	+	+	+	-	Obesidad, hipertrigliceridemia, depresión
Mujer	IV-4	13	4.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Mujer	IV-7	10	NO	-	-	-	-	-	-	-	-
Mujer	IV-9	17	3.7	-	-	-	-	-	-	-	Enfermedad de Graves
Varón	IV-10	9	7.1	<0.8	-	+	+	+	+	-	-
Mujer	IV-26	27	7.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Varón	IV-27	31	81.2	<0.8	+	+	+	+	+	-	Obesidad, hipertrigliceridemia, nefropatía IgA
Mujer	V-2	4	NO	-	-	+	-	-	-	-	-
Mujer	V-3	2	NO	-	-	-	-	-	-	-	-

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2; HT: Hipertensión; NO: No obtenido; IV: Intravenoso.

el cribado metabólico en algunos países. Los pacientes se consideran positivos cuando se detecta una deficiencia de α -Gal A y/o variantes patogénicas en *GLA* utilizando muestras de sangre seca, plasma y ensayos enzimáticos de leucocitos¹⁰. No obstante, las variantes genéticas de inicio tardío de la EF en el cribado neonatal plantean nuevos desafíos sobre cuál es el mejor momento para el diagnóstico y el tratamiento. Los expertos en EF están de acuerdo con, como mínimo, 2 recomendaciones: (1) el diagnóstico temprano es esencial para un tratamiento adecuado y (2) una búsqueda obligatoria e intencional de miembros de la familia afectados con EF cuando se detecta un caso índice. En México, la detección de EF a través del cribado metabólico se limita actualmente a los individuos nacidos en instituciones afiliadas a PEMEX y a determinados centros médicos privados.

En consecuencia, muchas otras ER suelen permanecer sin diagnosticar en su inici, y con el tiempo, los pacientes pueden presentar la forma clásica o de inicio tardío. Dada su marcada heterogeneidad clínica, la experiencia médica especializada es esencial para un reconocimiento y diagnóstico oportunos. En la forma clásica, los varones suelen presentar acroparestesias periódicas, angioqueratomas, disquidrosis, córnea verticillata, síntomas gastrointestinales, linfedema y afectación progresiva de órganos. Específicamente, los angioqueratomas *corporis diffusum* son a menudo el sello distintivo de la EF y el linfedema de las extremidades pélvicas suele ser una presentación atípica de la enfermedad. En la familia aquí descrita, las acroparestesias estuvieron presentes en la mayoría de los pacientes, descritas como dolor urente principalmente en varones. De las 4 mujeres que refirieron acroparestesias, una tenía dolor articular generalizado concomitante con artritis reumatoide diagnosticada y dijo haber mejorado con tratamiento reumatológico. No obstante, los angioqueratomas no fueron un sello distintivo clásico en la mayoría de estos pacientes de origen latinoamericano.

La presentación clínica en esta familia con EF concuerda con lo descrito en cohortes más grandes, donde los varones hemocigotos muestran síntomas más pronunciados que las mujeres heterocigotas. La EF conduce progresivamente a enfermedad cardio/cerebrovascular y/o insuficiencia renal en la edad adulta. Durante los 10 años de seguimiento de esta familia, un varón y una mujer fallecieron por insuficiencia renal crónica sin recibir tratamiento dirigido contra la EF. Los angioqueratomas *corporis diffusum* se detectaron solo en dos varones que tuvieron la presentación

clásica de la EF y en una mujer con diagnóstico de artritis reumatoide. Uno de estos pacientes fue diagnosticado de nefropatía por IgA y recibió un trasplante de riñón. En la actualidad está a tratamiento con TRE. Con frecuencia se describen síntomas atípicos de la EF, como la pseudo-obstrucción intestinal crónica o el linfedema aislado. Sin embargo, otras enfermedades multifactoriales como la DM, la hipertrigliceridemia y la obesidad rara vez se describen en la EF. Las patologías identificadas en esta familia, como DM2, artritis reumatoide y enfermedad de Graves, avalan la posible coexistencia de todas estas enfermedades raras. En este sentido, no se puede descartar una posible relación entre las enfermedades inmunológicas y la EF.

En México, la COFEPRIS aprobó el uso de moléculas huérfanas, agalsidasa alfa (Replagal® Shire Pharmaceuticals/Takeda) en 2010, y agalsidasa beta (Fabrazyme® Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.) en 2011. Ambas formas de TRE son tratamientos de por vida administrados mediante infusión IV cada 2 semanas^{8,11}. No obstante, en México, recibir tratamiento es una odisea por la segmentación de los servicios sanitarios y el coste de los fármacos. Hasta la fecha, 2 personas han recibido TRE de forma intermitente y 6 tratamiento solo durante 6 meses.

Conclusiones

La construcción de un árbol genealógico resultó clave para abordar con éxito a esta familia ya que reveló el espectro clásico de afectación cardiovascular, cerebrovascular y renal en los individuos afectados, comenzando con la detección incidental de la córnea verticillata en el caso índice. Una red profesional multidisciplinaria facilitó el acceso a otros miembros de la familia para una evaluación clínica individual. El diagnóstico preciso de las ER requiere la participación de clínicos bien capacitados, como los genetistas médicos que deberían participar activamente en programas educativos dirigidos a otras especialidades médicas. En este sentido, evaluar el impacto de incorporar a los genetistas médicos en la atención primaria en la tasa de detección de ER podría llegar a ser un área de estudio valiosa.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, privado o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos 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 han seguido 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 según 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.

Referencias

1. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JM, Artola M. Fabry disease: molecular basis, pathophysiology, diagnostics and potential therapeutic directions. *Biomolecules*. 2021;11:271.
2. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson AT, et al. Characterization of classical and nonclassical fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1631-41.
3. Palaiodimou L, Kokotis P, Zompola C, Papagiannopoulou G, Bakola E, Papadopoulou M, et al. Fabry disease: current and novel therapeutic strategies. A narrative review. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21:440456.
4. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta A, et al. Twenty years of the fabry outcome survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:238.
5. Wagenhäuser L, Rickert V, Sommer C, Wanner C, Nordbech P, Rost S, et al. X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10:e2029.
6. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de fabry. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:482-94.
7. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, Mignani R, Pawlaczek K, Pieruzzi F, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2022;137:49-61.
8. Barrera Cruz A, Belmont Martínez L, Delgado González E, Florenzano García A, Luna Sánchez Y, Márquez Gutiérrez MA, et al. Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento Multidisciplinario en Enfermedad de Fabry en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2017. Available from: <https://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
9. Wanner C, Ortiz A, Wilcox WR, Hopkin RJ, Johnson J, Ponce E, et al. Global reach of over 20 years of experience in the patient-centered fabry registry: advancement of Fabry disease expertise and dissemination of real-world evidence to the Fabry community. *Mol Genet Metab*. 2023;139:107603.
10. Monda E, Diana G, Graziani F, Rubino M, Bakalakos A, Linhart A, et al. Impact of GLA variant classification on the estimated prevalence of fabry disease: a systematic review and meta-analysis of screening studies. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16:e004252.
11. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123:416-27.

Repercusión de la kinesiofobia en la espondilitis anquilosante: un estudio de casos y controles

Antonio Cortés-Rodríguez,¹ Lisa Alves-Gomes,^{2,3} Marta E. Losa-Iglesias,⁴ Juan Gómez-Salgado,^{5,6*} Ricardo Becerro-de-Bengoa-Vallejo,⁷ Miguel A. Saavedra-García,⁸ Daniel López-López¹ y Ana M. Jiménez-Cebrián⁹

¹Grupo de Investigación, Salud y Podología, Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Enfermería y Podología, Campus Industrial de Ferrol, Universidade da Coruña, Ferrol, España; ²Escuela de Enfermería, Universidad de Minho, Braga, Portugal; ³Centro de Investigación en Enfermería (CIEnf), Universidad del Minho, Unidad de Investigación en Ciencias de la Salud, Enfermería (UICISA: E), Coimbra, Portugal; ⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, España; ⁵Departamento de Sociología, Trabajo Social y Salud Pública, Facultad de Ciencias del Trabajo, Universidad de Huelva, Huelva, España; ⁶Programa de Posgrado en Seguridad y Salud, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador; ⁷Escuela de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; ⁸Departamento de Educación Física y Deportes, Grupo INCIDE, Universidade da Coruña, A Coruña, España; ⁹Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Departamento de Enfermería y Podología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga, Málaga, España

Resumen

Antecedentes: La cinesiofobia, o el miedo al movimiento, está estrechamente relacionada con la espondilitis anquilosante (EA). Este miedo puede dificultar profundamente el alivio de los síntomas al desalentar la participación en ejercicios terapéuticos. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar y contrastar los niveles percibidos de seguridad y confianza durante las tareas de movimiento. **Materiales y métodos:** Se reclutaron un total de 104 individuos. Este grupo se dividió en casos y controles, asegurando la alineación en términos de edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Se recopiló información demográfica y se registraron las puntuaciones en el cuestionario de la Escala de Tampa para la Cinesiofobia (TSK-11) para su posterior comparación. **Resultados:** Todos los individuos con EA padecían algún grado de cinesiofobia, y el 77% presentó puntuaciones moderadas a máximas. En contraste, en el grupo control, sin EA, ninguno presentó niveles máximos, y el 76.9% presentó puntuaciones con niveles leves o nulos de cinesiofobia. La comparación entre grupos mostró una diferencia estadísticamente significativa. **Conclusiones:** La cinesiofobia fue significativamente mayor en los pacientes con EA en comparación con los individuos sanos, lo que enfatiza la necesidad de intervenciones específicas para controlar esta condición en los planes de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Espondilitis anquilosante. Cinesiofobia. Escala de Tampa. Miedo al movimiento. Salud de los pies.

Repercussion of kinesiophobia in ankylosing spondylitis: a case-control study

Abstract

Background: Kinesiophobia, or fear of movement, is closely related to ankylosing spondylitis. This fear can make it profoundly difficult to relieve symptoms by discouraging participation in therapeutic exercises. **Objective:** The aim of this study was to assess and contrast the perceived levels of safety and confidence during movement tasks. **Materials and methods:** A total of 104 individuals were recruited. This group was divided into cases and controls, ensuring alignment in terms of age, sex, and body mass index. Demographic information was collected and scores on the Tampa Scale for Kinesiophobia -11 questionnaire were recorded for further comparison. **Results:** All individuals with Alzheimer's disease (AD) suffered from some degree of kinesiophobia, and 77% had moderate to maximum scores. In contrast, in the control group, without AEs, none presented

*Correspondencia:

Juan Gómez-Salgado
E-mail: salgado@uhu.es

Fecha de recepción: 28-01-2025

Fecha de aceptación: 31-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001006

Gac Med Mex. 2025;161:404-410

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/>).

maximum levels, and 76.9% presented scores with mild or no levels of kinesiophobia. The comparison between groups showed a statistically significant difference. **Conclusion:** Kinesiophobia was significantly higher in AD patients compared to healthy individuals, emphasizing the need for specific interventions to manage this condition in treatment plans.

KEYWORDS: Ankylosing spondylitis. Kinesiophobia. Tampa scale. Fear of movement. Foot health.

Introducción

La kinesiofobia se definió como un miedo irracional, debilitante y excesivo al movimiento y la actividad, originado por la creencia en la fragilidad y la susceptibilidad a una nueva lesión.¹ Además del miedo al dolor, la kinesiofobia también implica miedos tales como la fatiga o el agotamiento,² todo lo cual puede llevar a los pacientes a evitar o limitar su movimiento.³

Se han publicado varios estudios que relacionan la kinesiofobia con otras enfermedades sistémicas, y su prevalencia varía según la población de estudio. En pacientes con lupus eritematoso, la prevalencia fue del 66,6%;⁴ en la esclerosis múltiple fue del 80,6%;⁵ e incluso en un estudio de casos y controles sobre la enfermedad de Parkinson, todos los participantes del grupo de casos exhibieron algún grado de kinesiofobia, según la medición del cuestionario de la escala de Tampa de Kinesiofobia (TSK-11).⁶

La espondilitis anquilosante (EA) se considera una enfermedad crónica e inflamatoria que afecta principalmente la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Se caracteriza por dolor crónico y rigidez progresiva, lo que puede conducir a una limitación significativa del movimiento.⁷ La actividad física dirigida por un terapeuta se considera el tratamiento no farmacológico más importante en la EA.⁸⁻¹⁰

Varios estudios han evaluado la kinesiofobia en individuos con EA. Un estudio analizó los niveles de kinesiofobia en individuos con EA (n = 163), y encontró que la kinesiofobia era un hallazgo habitual en el 66,6% de los casos.¹¹ Otro estudio analizó la relación entre la kinesiofobia y la movilidad espinal en pacientes con EA, concluyendo que la kinesiofobia puede afectar negativamente el pronóstico de la EA al limitar la actividad física y el ejercicio.¹²

En este sentido, consideramos vital evaluar la kinesiofobia en pacientes con EA debido a la importancia del ejercicio como elemento esencial para el tratamiento, no solo para la mejora de sus síntomas, sino también para abordar el componente psicológico de la enfermedad. Tras una revisión de la literatura científica publicada, no se hallaron estudios que

relacionaran el factor psicológico de la kinesiofobia en la EA frente a sujetos sanos. Nuestro objetivo fue llenar este vacío comparando una muestra de sujetos con EA con sujetos sanos, analizando los niveles de kinesiofobia.

Materiales y métodos

Diseño de la muestra

En esta investigación, se seleccionó a un total de 104 individuos como muestra. Los participantes se clasificaron en dos cohortes: un grupo que comprendía 52 individuos diagnosticados con EA y un grupo de control de 52 individuos sin EA. El período de reclutamiento abarcó desde diciembre de 2022 hasta junio de 2023, empleando un abordaje de muestreo consecutivo y no aleatorio. Los individuos con EA fueron seleccionados de asociaciones de pacientes en dos provincias con cobertura total para recibir atención médica relacionadas con la enfermedad, así como para la identificación de complicaciones que pudieran surgir durante el avance de la enfermedad, una de las cuales es la kinesiofobia. Por el contrario, el grupo de control estuvo compuesto por individuos de los departamentos de podología de dos centros médicos. Los criterios de inclusión del estudio requerían la mayoría de edad legal y una clara diferenciación entre sujetos con y sin EA. Los criterios de exclusión fueron no dar el consentimiento informado o ser incapaz de comprender y adherirse a las directrices del estudio. La investigación se llevó a cabo en consonancia con los principios descritos por el Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology.¹³

Cálculo del tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño de la muestra adecuado para este estudio de casos y controles, se empleó el *software* Epidat versión 4.2. Este *software* es un producto de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, España, y fue desarrollado en colaboración con la Organización Panamericana de

la Salud – Organización Mundial de la Salud y la Universidad CES de Colombia. El cálculo incorporó factores como el nivel de confianza, la potencia estadística y la necesidad de tamaños de grupo equivalentes. La determinación de este tamaño de muestra se basó en la suposición de un nivel de confianza del 75%, una potencia estadística de 0.80, un *odds ratio* anticipada de 2.0 y una tasa de exposición presunta del 50% en el grupo de casos y del 33,3% en el grupo de control. Así, se estableció un tamaño de muestra de 104 participantes, con una distribución equitativa de 52 individuos por grupo.

Procedimiento

Todos los participantes respondieron inicialmente a una serie de preguntas generales asociadas a variables antropométricas tales como la edad, el género, la altura, el peso y se calculó el índice de masa corporal (IMC). También se consultaron datos relacionados con la historia médica, incluidos los años de avance de la enfermedad, patologías de pie diagnosticadas y la frecuencia de las consultas podológicas. También se plantearon preguntas generales sobre la actividad ocupacional y el nivel educativo. Posteriormente, se administró la versión en español del TSK-11.¹⁴⁻¹⁵ Esta herramienta psicométrica se utiliza en la evaluación diagnóstica, la prognostificación, el seguimiento y la orientación clínica, con el objetivo de cuantificar el miedo de un paciente a experimentar una lesión recurrente debido al movimiento.¹⁶ La escala, estructurada en formato Likert, va de 1 (totalmente en desacuerdo) a 4 (totalmente de acuerdo), lo cual permite a los individuos expresar su nivel de acuerdo con cada afirmación. Se ha demostrado que esta edición de 11 ítems es la más efectiva para capturar estos dos factores y se presenta como una alternativa en el diagnóstico del dolor.

Las puntuaciones obtenidas en la TSK-11 fueron entre 11 y 44, donde una puntuación más alta indica un aumento en el miedo al dolor asociado con el movimiento. Las puntuaciones totales se clasificaron del siguiente modo: 11-17 puntos, lo cual indica una ausencia de miedo al movimiento; 18-24 puntos, un miedo leve; 25-31 puntos, un miedo moderado; 32-38 puntos, un miedo severo; y 39-44 puntos, el nivel más alto de miedo al movimiento.

La selección de la versión en español de la TSK-11 se basó en su validez, fiabilidad y uso generalizado probados en poblaciones con trastornos musculoesqueléticos

crónicos, como se demostró previamente en estudios de investigación similares.^{5,6,15,17,18}

Consideraciones éticas

El estudio recibió autorización del Comité de Ética para la Investigación Experimental de la Universidad de Málaga (Málaga, España) y se le asignó el número de identificación 122-2022-H. Todos los métodos y procedimientos utilizados en este estudio cumplieron estrictamente con los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.¹⁷

Análisis estadístico

Para evaluar la normalidad de la muestra en nuestro estudio, empleamos la prueba de Shapiro-Wilk. Para las comparaciones entre grupos, se utilizó la prueba de la χ^2 . Para las variables que presentaron una distribución normal, se utilizó la prueba t de Student, y para aquellas que presentaron una distribución no normal, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* Statistical Packages for the Social Sciences v27.0.1.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE.UU.).

Resultados

Descripción y datos comparativos

El estudio incluyó 104 participantes, divididos equitativamente entre individuos con (52 en el grupo de casos) y sin EA (52 en el grupo de control), garantizando la igualdad en términos de edad, sexo e IMC. Las variables descriptivas de Edad y Altura presentan una distribución normal ($p > 0.05$) mientras que las variables descriptivas de peso, altura y tiempo desde el diagnóstico presentan una distribución no normal ($p < 0,05$) y se detallan en la tabla 1.

De la muestra, el 29,4% ($n = 30$) eran hombres y el 70,6% ($n = 72$) eran mujeres. La media de edad de los sujetos era 47 años (desviación estándar [DE]: 10.6), con edades que iban de los 24 a los 70 años. Según la tabla 1, no se observaron diferencias significativas ($p > 0.01$) en los datos demográficos y descriptivos de los participantes del estudio. La investigación también señaló que la duración promedio de la enfermedad fue de 11.4 años (DE = 11.5).

Tabla 1. Datos descriptivos y comparativos

Dato descriptivo	Media (DE)			p
	Total (n = 104)	EA (n = 52)	Control (n = 52)	
Edad (años)	47 ± 10.6 (24-70)	47,3 ± 11,3 (24-70)	46.8 ± 9.9 (28-68)	0.471 [†]
Peso (kg)	70.1 ± 14.7 (49.0-115.0)	71.1 ± 16,3 (49.0-115.0)	69.1 ± 12.9 (52.0-102.0)	0.738 [‡]
Talla (m)	1.7 ± 0,1 (1.5-1.9)	1.7 ± 0,1 (1.5-1.86)	1.7 ± 0,1 (1.52-1.88)	0.780 [†]
IMC (kg/m ²)	25.3 ± 4.8 (17-44.4)	25.8 ± 5.4 (17-44.4)	25.1 ± 4.3 (19.33-39.84)	0.402 [‡]
Sexo				
Masculino	30 (29.4%)	15 (29.4%)	15 (29.4%)	1*
Femenino	72 (70.6%)	36 (70.6%)	36 (70.6%)	
Tiempo desde el diagnóstico de EA (años)	ND	11.4 ± 11.5 (0.3-50)	ND	< 0.01 [‡]

En todos los análisis, se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$ (con un intervalo de confianza del 95%).

Se utilizaron frecuencias (porcentajes) y la prueba de Chi-cuadrado (χ^2).

[†] Se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes.

[‡] Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

IMC: Índice de masa corporal; M: masculino; F: femenino.

Tabla 2. Descripción y comparativa de datos sociodemográficos

Datos sociodemográficos	Total (n = 104) (%)	EA (n = 52) (%)	Control (n = 52) (%)	p
Nivel educativo				*0.925
Educación primaria incompleta	3 (2.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	
Educación primaria completa	16 (15.4)	9 (17.3)	7 (13.5)	
Educación secundaria	23 (22.1)	11 (21.1)	12 (23.1)	
Educación de tercer ciclo	38 (36.5)	20 (38.5)	18 (34.6)	
Educación superior	24 (23.1)	11 (21.1)	13 (25.0)	
Situación laboral				*0.174
Estudiante	2 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	
Trabajador autónomo	10 (9.6)	5 (9.6)	5 (9.6)	
Empleado	65 (62.5)	33 (63.5)	32 (61.5)	
Desempleado	13 (12.5)	3 (5.77)	10 (19.2)	
Jubilado	14 (13.5)	10 (19.2)	4 (7.7)	
Estado civil				*0.149
Soltero/a	13 (12.5)	10 (19.2)	3 (5.8)	
Separado/a o divorciado/a	12 (11.5)	7 (13.5)	5 (9.6)	
Viudo/a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
En convivencia	20 (19.2)	8 (15.4)	12 (23.1)	
Casado/a	59 (56.7)	27 (51.9)	32 (61.5)	

En todos los análisis, se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$ (con un intervalo de confianza del 95%).

Se utilizaron frecuencias (porcentajes) y la prueba de la χ^2 .

La tabla 2 contrasta los datos sociodemográficos entre individuos diagnosticados con EA y un grupo de control, derivados de una muestra total de 104 participantes. En cuanto al nivel educativo, una pequeña fracción de la muestra total dijo no haber acabado educación primaria (2.9%), mientras que la mayoría tenía formación educativa de tercer ciclo (36.5%) o formación superior (23.1%). En cuanto a la situación laboral, la mayoría estaban empleados (62.5%), otros eran desempleados (12.5%) y, por último, jubilados (13.5%). En cuanto al estado civil, la mayoría estaban casados (56.7%) y la

minoría, solteros (12.5%) o separados/divorciados (11.5%). No se informaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles educativos ni en las situaciones laborales y maritales entre los individuos con EA y el grupo de control, lo que indica composiciones sociodemográficas comparables en ambos grupos.

Medidas de resultado

La tabla 3 del estudio ofrece un análisis de las medidas de resultado relacionadas con los niveles de

Tabla 3. Medidas de resultado

Medidas de resultado	Grupo total (n = 104) (%)	Casos media ± DE (n = 52) (%)	Controles media ± DE (n = 52) (%)	p (casos frente a controles)
Ninguno	13 (12.5)	0 (0)	13 (25)	< 0.01*
Leve	39 (37.5)	12 (23.1)	27 (51.9)	
Categoría TSK-11 · Miedo al movimiento				
Moderado	27 (25.9)	16 (30.8)	11 (21.1)	
Grave	21 (20.2)	20 (38.5)	1 (1.9)	
Máximo	4 (3.8)	4 (7.7)	0 (0)	
Puntuaciones TSK	ND	30.6 ± 6.4 (18-40)	20.5 ± 5.1 (11-35)	< 0.01†

Frecuencia, porcentaje (%), y se utilizaron pruebas de la χ^2 (-2).

†Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. En todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (con un intervalo de confianza del 95%) (en negrita). Los niveles de cinesiofobia por miedo al movimiento incluyen: ningún miedo al movimiento (11-17 puntos), miedo leve al movimiento (18-24 puntos), miedo moderado al movimiento (25-31 puntos), miedo grave al movimiento (32-38 puntos) y miedo máximo al movimiento (39-44 puntos).

TSK-11: Escala de Cinesiofobia de Tampa; ND: no disponible.

cinesiofobia, empleando el TSK-11, entre los casos (sujetos con EA) y los controles (sujetos sin EA). Se identificaron 5 categorías de cinesiofobia: sin miedo al movimiento, miedo leve, miedo moderado, miedo grave y miedo máximo. Los hallazgos revelan diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles ($p < 0.01$), destacando una mayor prevalencia de niveles graves y máximos de cinesiofobia (TSK-11 > 32) en el 46.2% del grupo de casos. En cambio, el 76.9% de los controles mostraban niveles leves de cinesiofobia (TSK-11 < 24). Además, la puntuación media obtenida en la TSK-11 fue mucho mayor en los casos (30.6 ± 6.4) que en los controles (20.5 ± 5.1), lo cual pone de manifiesto la importante diferencia que existe en la percepción del miedo al movimiento.

Discusión

El objetivo de este estudio fue evaluar y contrastar los niveles de seguridad y confianza auto-percibidos durante la realización de tareas de movimiento, según la medición del TSK-11, entre adultos con y sin EA, lo cual implicó una comparativa con una muestra de características similares (edad, sexo e IMC). La hipótesis al inicio de este estudio es que los individuos con EA sufren de cinesiofobia con más frecuencia que los individuos sanos.

Se compararon las puntuaciones de cinesiofobia de 52 sujetos con EA y 52 controles sanos. Los hallazgos indican que todos los sujetos con EA sufrieron de cinesiofobia en 1 de los 4 niveles (leve, moderado, grave y máximo). El 46,15% de los sujetos con EA experimentaron cinesiofobia en nivel grave o máximo (≥ 32).

Con los datos obtenidos, podemos sugerir que estos resultados avalan la hipótesis de que las puntuaciones de cinesiofobia entre individuos con EA podrían ser parecidas a las de los controles sanos. Nuestro estudio se destaca por proporcionar una comparación con un grupo de sujetos sin EA, de los cuales el 76,92% informó niveles leves o nulos de cinesiofobia.

De este modo, nuestros resultados se alinean con otros estudios que analizaron la cinesiofobia en la EA,^{11,12-18} los cuales demostraron una alta prevalencia. Oskay et al. hallaron una correlación positiva entre la cinesiofobia y el dolor, la calidad de vida y la depresión; sin embargo, no se observó una relación con la actividad de la enfermedad (BASDAI) ni con la movilidad (BASMI)¹¹. Sari et al. analizaron la cinesiofobia en relación con la movilidad espinal, utilizando el BASMI, y concluyeron que la movilidad espinal limitada era el factor más significativo para una alta cinesiofobia¹²; no obstante, estos resultados no coinciden con los hallazgos del estudio de Oskay et al.

Además, Sari et al. añadieron una correlación positiva entre la cinesiofobia y variables tales como la edad o la duración del diagnóstico de la enfermedad y esto es algo que analizamos en nuestro estudio, si bien no hallamos diferencias estadísticamente significativas al comparar estas variables.

Otro estudio realizado por Goktug et al. evaluó la cinesiofobia en pacientes con EA y concluyó que esta podría influir negativamente la función respiratoria, ya que niveles elevados de cinesiofobia pueden impedir la práctica de actividad física¹⁸.

Aunque existen pocos estudios que analicen la cinesiofobia en personas con EA, aún no se ha

establecido evidencia clara sobre los factores que podrían estar asociados a su alta incidencia en esta enfermedad.

En un estudio que investigó la kinesiofobia en pacientes con artritis reumatoide, evaluando también el dolor (escala visual analógica) y el índice de función del pie, se halló una correlación positiva. Asimismo, se concluyó que un menor nivel educativo se asocia con mayores niveles de kinesiofobia¹⁹. No obstante, en nuestro estudio no se hallaron diferencias significativas entre el nivel educativo y el grado de kinesiofobia.

Es un hallazgo constante que existe una alta prevalencia de kinesiofobia entre personas con enfermedades crónicas. Un estudio de casos y controles analizó los niveles de kinesiofobia en personas con enfermedad de Parkinson y encontró que hasta el 77,3 % de los pacientes con Parkinson presentaban altos niveles de kinesiofobia⁶. Otro estudio sobre esclerosis múltiple determinó que el 65,6 % de los afectados obtuvo puntuaciones entre 11 y 25 en la TSK-11⁵, con resultados similares a los encontrados en investigaciones que mostraron que hasta el 66,6 % de los pacientes con lupus eritematoso presentaban altos niveles de kinesiofobia⁴.

La entesitis del tendón de Aquiles o de la fascia plantar es una de las manifestaciones periféricas más frecuentes en la EA²⁰, lo cual puede llevar incluso a limitaciones en la actividad física²¹. No obstante, la práctica deportiva se considera el tratamiento no farmacológico más eficaz para la EA⁸, en este sentido, el tratamiento de la kinesiofobia en pacientes con EA debería considerarse una prioridad.

Teniendo en cuenta estos resultados, creemos que nuestro estudio es significativo, ya que es un estudio novedoso que evalúa los niveles de kinesiofobia en pacientes con EA frente a un grupo control. No obstante, este estudio presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, sería beneficioso considerar la variabilidad en los niveles de actividad, el estado de remisión de la enfermedad y los criterios específicos de EA para mejorar la evaluación de las subcategorías. En segundo lugar, aunque se utilizó un muestreo consecutivo, futuros estudios podrían mejorar la aplicabilidad de los hallazgos empleando una estrategia de muestreo aleatorio simple para reforzar la validez del estudio. En tercer lugar, el papel del apoyo social en la kinesiofobia podría ser un factor crítico que influya en esta patología. Los estudios que se realicen en el futuro deberían explorar cómo el apoyo de la familia, colegas o profesionales

sanitarios puede llegar a influir en el desarrollo o manejo de la kinesiofobia en personas con EA. Investigar estos factores puede ofrecer información valiosa sobre posibles intervenciones para mejorar los resultados en esta población de pacientes. Por último, una muestra más grande y diversa (individuos de varios países) habría sido beneficiosa para fortalecer el estudio y haber ayudado a identificar si existe alguna cultura donde esta asociación no se presenta e identificar los mecanismos involucrados.

Conclusiones

La kinesiofobia es mayor en individuos con EA que en un grupo de control sano, lo cual es indicativo de que los individuos con EA deben ser evaluados y vigilados para diagnosticar los niveles iniciales de kinesiofobia, lo cual facilitará la toma de medidas al respecto y planificación del tratamiento.

Financiamiento

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido 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 según 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.

Referencias

1. Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Manage.* 1990;3:35-43.
2. Knapik A, Saulicz E, Gnat R. Kinesiophobia - introducing a new diagnostic tool. *J Hum Kinet.* 2011;28:25-31.
3. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain.* 2000;85:317-32.

4. Bağlan Yentür S, Karatay S, Oskay D, Tufan A, Küçük H, Haznedaroğlu Ş. Kinesiophobia and related factors in systemic lupus erythematosus patients. *Turk J Med Sci.* 2019;49:1324-31.
5. Ruiz-Sánchez FJ, Martins MD, Soares S, Romero-Morales C, López-López D, Gómez-Salgado J, et al. Kinesiophobia levels in patients with multiple sclerosis: A case-control investigation. *Biology (Basel).* 2022;11:1428.
6. Jiménez-Cebrián AM, Becerro-De-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, De Labra C, Calvo-Lobo C, Palomo-López P, et al. Kinesiophobia levels in patients with Parkinson's disease: a case-control investigation. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4791.
7. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing spondylitis. *Med Nurs.* 2023;431-4.
8. Líška D. Exercise in the treatment of ankylosing spondylitis. *Vnitř Lek.* 2022;68:16-21.
9. Oksüz S, Unal E. Comparison of the effects of aerobic training alone versus aerobic training combined with clinical Pilates exercises on the functional and psychosocial status of patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2023;39:61-71.
10. Durmus D, Alayli G, Cil E, Canturk F. Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009;29:673-7.
11. Oskay D, Tuna Z, Düzgün İ, Elbasan B, Yakut Y, Tufan A. Relationship between kinesiophobia and pain, quality of life, functional status, disease activity, mobility, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci.* 2017;47:1340-7.
12. Sari IF, Tattli S, İlhanlı I, Er E, Kasap Z, Çilesizoğlu Yavuz N, et al. Spinal mobility limitation can be the main reason of kinesiophobia in ankylosing spondylitis. *Cureus.* 2023;15:e42528.
13. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014;12:1500-24.
14. Miller RP, Kori SH, Todd DD. The Tampa scale: a measure of kinesiophobia. *Clin J Pain.* 1991;7:51-2.
15. Gómez-Pérez L, López-Martínez AE, Ruiz-Párraga GT. Psychometric properties of the spanish version of the Tampa scale for kinesiophobia (TSK). *J Pain.* 2011;12:425-35.
16. Woby SR, Roach NK, Urmston M, Watson PJ. Psychometric properties of the TSK-11: a shortened version of the Tampa scale for kinesiophobia. *Pain.* 2005;117:137-44.
17. Manzini JL. Declaración de helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioeth.* 2000;6:321-34.
18. Goktug E, Angin E. Determining the relationship of kinesiophobia with respiratory functions and functional capacity in ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7486.
19. Reinoso-Cobo A, Ortega-Avila AB, Ramos-Petersen L, García-Campos J, Banwell G, Gijon-Nogueron G, et al. Relationship between kinesiophobia, foot pain and foot function, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Medicina (Kaunas).* 2023;59:147.
20. Khanna I, Tassioulas I. Ankylosing spondylitis. In: *Rheumatology for Primary Care Providers: A Clinical Casebook.* 2023. p. 371-403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk470173> [Last accessed on 2023 Dec 06].
21. Dagfinrud H, Kjøken I, Mowinckel P, Hagen KB, Kvien TK. Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. *J Rheumatol.* 2005;32:516-23.

Hallazgos iniciales en la resonancia magnética cerebral como predictores de la progresión de la demencia: perspectivas de una clínica de memoria en México

Luis E. Martínez-Bravo,¹ Sara G. Aguilar-Navarro,^{1,2} Mauricio Vazquez-Guajardo,¹ Lidia A Gutiérrez-Gutiérrez,³ Teresa Juarez-Cedillo⁴ y Alberto J. Mimenza-Alvarado^{1,2*}

¹Programa de Subespecialización en Medicina Geriátrica y Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ²Departamento de Medicina Geriátrica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ³Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ⁴Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La demencia es un síndrome caracterizado por deterioro cognitivo progresivo. La atrofia cerebral se ha asociado con la progresión de la enfermedad, pero su valor predictivo en poblaciones latinoamericanas ha sido poco estudiado. **Objetivo:** Evaluar la relación entre la atrofia cerebral, medida por escalas de valoración visual, y la progresión de la demencia leve a moderada en un seguimiento de un año mediante CDR-SB. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en una clínica de memoria con 73 participantes ≥ 65 años con demencia leve y resonancia magnética cerebral basal. Se evaluó la atrofia temporal y parietal con las escalas de Scheltens y Koedam, y las hiperintensidades de sustancia blanca con Fazekas. Se emplearon modelos de regresión logística para analizar la asociación entre neuroimagen y progresión a demencia moderada. **Resultados:** La progresión a demencia moderada ocurrió en 15 participantes (21%). La atrofia moderada-severa en lóbulos parietal (OR 6.84, IC 95%, 1.29-36.2, $p = 0.024$) y temporal (OR 6.33, IC 95%, 1.23-32.43, $p = 0.027$) fueron predictores significativos en los modelos multivariados. **Conclusiones:** En el seguimiento a un año, la atrofia moderada a severa en los lóbulos temporal y parietal se asoció con la progresión de la demencia, lo que respalda la posible utilidad clínica de las escalas de clasificación visual para monitorear la progresión de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Demencia. Adultos mayores. Neuroimagen.

Baseline brain magnetic resonance imaging findings as predictors of dementia progression: insights from a Mexican memory clinic

Abstract

Background: Dementia is a progressive syndrome characterized by cognitive decline. Brain atrophy has been associated with disease progression, but its predictive value in Latin American populations remains underexplored. **Objective:** To assess whether brain atrophy, evaluated through visual rating scales, predicts progression from mild to moderate dementia over one year, using the CDR-SB. **Materials and methods:** A retrospective cohort study was conducted in a memory clinic with 73 participants aged ≥ 65 years with mild dementia and baseline brain magnetic resonance imaging. Temporal and parietal atrophy were assessed using Scheltens and Koedam scales, and white matter hyperintensities were evaluated with Fazekas. Logistic regression models adjusted for age, education, depression, and vitamin D/B12 deficiencies were used to estimate the risk of progression. **Results:** Fifteen participants (21%) progressed to moderate dementia. Moderate-to-severe atrophy in the

*Correspondencia:

Alberto J. Mimenza-Alvarado
E-mail: a.mimenza@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-02-2025

Fecha de aceptación: 09-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001012

Gac Med Mex. 2025;161:411-418

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/>).

parietal (OR: 6.84; 95% CI: 1.29-36.2; $p = 0.024$) and temporal lobes (OR: 6.33; 95% CI: 1.23-32.43; $p = 0.027$) significantly increased the odds of progression. **Conclusions:** At one-year follow-up, moderate-to-severe atrophy in the parietal and temporal lobes was associated with dementia progression, supporting the potential clinical utility of visual rating scales for monitoring disease progression.

KEYWORDS: Dementia. Aged. Neuroimaging.

Introducción

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro significativo de la función cognitiva, que afecta la capacidad de un individuo para vivir de forma independiente.¹ En la actualidad, se calcula que 55 millones de personas en todo el mundo viven con demencia y se espera que su prevalencia pase del 6,1 al 13,8% en 2060.² En América Latina, las tasas de prevalencia se sitúa entre el 4,1 y el 12,2% y la enfermedad de Alzheimer afecta al 7,8% de los adultos mayores en México.³

La resonancia magnética (RM) desempeña un papel clave no solo en la exclusión de causas secundarias de demencia, sino también en la provisión de información crítica sobre cambios estructurales en el cerebro, en especial, la atrofia cerebral y la enfermedad de pequeños vasos capaces de contribuir al avance de la enfermedad. Las escalas de calificación visual, como la escala de Scheltens para la atrofia del lóbulo temporal medial y la escala de Koedam para la atrofia parietal, han mostrado asociaciones consistentes con la gravedad de la demencia y el rendimiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer.⁴ Los estudios neuropatológicos avalan, más si cabe, la existencia de una relación directa entre la gravedad de la atrofia cerebral y el empeoramiento clínico a lo largo del tiempo, según lo medido por la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR).⁵ Asimismo, la carga de la enfermedad de pequeños vasos, cuantificada por la escala de Fazekas, se ha asociado de forma independiente con una mayor gravedad de la demencia y peores resultados cognitivos.^{6,7}

A pesar de la creciente evidencia que avala el valor pronóstico de los marcadores basados en la RM, la mayoría de las investigaciones se han realizado en países con un nivel alto de ingresos. Existe una escasez de datos específicos de la población en América Latina, y particularmente en México, donde los factores demográficos, genéticos y ambientales podrían influir en las trayectorias de la enfermedad. Aunque estudios nacionales previos se han centrado principalmente en la prevalencia y los factores de riesgo,³ el papel que

juega la neuroimagen estructural en la predicción del avance de la enfermedad todavía está por explorar.

Comprender cómo la atrofia cerebral basal y la enfermedad de pequeños vasos contribuyen al avance clínico podría mejorar la estratificación del riesgo y guiar la planificación del tratamiento. Específicamente, la integración de marcadores de RM en la evaluación de rutina puede ayudar a identificar a los individuos con mayor riesgo de un avance más rápido, lo cual permite realizar intervenciones más tempranas y decisiones clínicas mejor informadas.

Este estudio aborda la brecha existente al evaluar el valor predictivo de la atrofia cerebral, evaluada mediante escalas de calificación visual, en el avance de la demencia de leve a moderada en 1 año. También estudia la relación que existe acción entre los cambios estructurales cerebrales basales y el empeoramiento clínico medido por la escala *Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes* (CDR-SB).

Asimismo, se plantea la hipótesis de que las variables demográficas y clínicas, tales como la edad avanzada, el sexo femenino y la presencia de comorbilidades, modulan significativamente esta relación, influyendo potencialmente en el avance de la demencia.

Material y métodos

Diseño del estudio

Este estudio de cohorte observacional retrospectivo, de un único centro, se realizó en una clínica universitaria de memoria ambulatoria. Se revisaron los historiales clínicos desde enero de 2021 hasta diciembre de 2023 de participantes sometidos a una evaluación cognitiva inicial con una resonancia magnética cerebral basal realizada dentro de los 2 meses previos a la consulta, seguida de una reevaluación cognitiva trascurrido 1 año.

Población

El estudio incluyó a adultos de 65 o más años diagnosticados de demencia leve según los criterios

descritos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª Edición*⁸. Los participantes se sometieron a evaluaciones clínicas y cognitivas estandarizadas integrales por parte de un geriatra y un neurólogo. Por su parte, la gravedad de la demencia se evaluó utilizando la CDR-SB. Los subtipos de demencia considerados fueron Alzheimer, demencia vascular y demencia mixta. La demencia tipo Alzheimer se diagnosticó según los criterios establecidos por el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINDS-ADRDA);⁹ la demencia vascular según el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* y la *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN)¹⁰ y la demencia mixta según los criterios establecidos por la *International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders* (VASCOG).¹¹

Se excluyó a aquellos participantes que se perdieron durante el seguimiento, con déficits sensoriales graves, historiales clínicos incompletos o diagnosticados de otras formas de demencia, tales como demencia frontotemporal o demencia de avance rápido, así como aquellos con trastornos psiquiátricos o patologías metabólicas no controladas.

Durante el seguimiento, se excluyeron a todos aquellos participantes que hubiesen sido hospitalizados o hubiesen sufrido accidente cerebrovascular, encefalopatía aguda o cualquier evento asociado a un deterioro cognitivo.

Variables

El resultado principal fue el avance de demencia de leve a moderada, cuantificada por una mayor puntuación CDR-SB de 4.5-9.0 (demencia leve) a 9.5-15.5 (demencia moderada). Además, los diagnósticos cognitivos fueron apoyados por el Mini-Examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*), el Test de las 5 Palabras (*Five-Word Test*), la Batería de Evaluación Frontal (*Frontal Assessment Battery*) y el Test del Dibujo del Reloj (*Clock Drawing Test*). Los resultados de estas pruebas se han estandarizado entre adultos mayores mexicanos.¹²⁻¹⁴ El avance de la enfermedad se evaluó durante la evaluación de seguimiento en la clínica de memoria un año después.

Se realizó una resonancia magnética cerebral basal (1,5 Tesla SIEMENS), incluidas secuencias T1, T2, eco de gradiente, T2* y T2 FLAIR.

Las escalas de calificación visual se aplicaron utilizando un protocolo de RM estandarizado para la evaluación del deterioro cognitivo, desarrollado en colaboración con el Departamento de Imagen para minimizar el sesgo de evaluación. Todas las imágenes fueron revisadas por un neurorradiólogo certificado por la junta que desconocía los datos clínicos.

Los factores de neuroimagen evaluados incluyeron la atrofia de los lóbulos temporal medial y parietal, que se evaluaron visualmente utilizando las escalas de Scheltens y Koedam y las lesiones de la sustancia blanca, que se evaluaron utilizando la escala de Fazekas. La escala de Scheltens se evaluó en imágenes coronales potenciadas en T1 orientadas perpendicularmente al eje largo del hipocampo, con la puntuación centrada en el hipocampo, el giro parahipocampal y el asta temporal del ventrículo lateral. La escala de Koedam se evaluó utilizando imágenes sagitales, axiales y coronales potenciadas en T1, evaluando la atrofia del surco cingulado posterior, el surco parieto-occipital, el precúneo y los lóbulos parietales. La escala de Fazekas se aplicó a imágenes axiales potenciadas en T2 y T2-FLAIR para calificar las hiperintensidades de la sustancia blanca en las regiones periventricular y profunda de la sustancia blanca.¹⁵⁻¹⁷

Estas escalas se dicotomizaron para el análisis estadístico de la siguiente manera: para la puntuación de Scheltens, las puntuaciones de 0-1 fueron indicativas de atrofia leve y las puntuaciones de 2-4, de atrofia moderada a grave; para la escala de Koedam, las puntuaciones de 0-1 fueron indicativas de atrofia leve y las puntuaciones de 2-3, de atrofia moderada a grave; para la escala de Fazekas, las puntuaciones de 0-1 fueron indicativas de hiperintensidades bajas de la sustancia blanca, y las puntuaciones de 2-3, de hiperintensidades altas de la sustancia blanca.¹⁸

Los factores clínicos registrados fueron el sexo, la edad, los años de educación, el índice de masa corporal y los antecedentes de tabaquismo; la demencia familiar; la depresión; la enfermedad cardiovascular; la hipertensión; el accidente cerebrovascular; la dislipidemia; la diabetes *mellitus*; el hipotiroidismo; la deficiencia de vitamina B12; la deficiencia de vitamina D y el uso de fármacos antidemencia.

Métodos estadísticos

Se calculó un tamaño de muestra de 92 pacientes para detectar una tasa de avance de la enfermedad del 40% en individuos con demencia de leve a

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de neuroimagen con un año de seguimiento en participantes con demencia leve que progresaron a demencia moderada

Variable	Total	Sin avance	Con avance	p
N (%)	73	58 (79)	15 (21)	-
Edad (mediana, IQR)	80 (74-85)	78 (74-84)	84 (80-86)	0.1
Mujeres (n, %)	56 (77)	44 (76)	12 (80)	1
Educación, años (media ± DE)	9 (6)	9 (5)	8 (5)	0.2
IMC kg/m ² (media ± DE)	25 (5)	24.7 (5)	24.5 (4.7)	0.2
Antecedentes (n, %)				
Hipertensión	51 (70)	41 (71)	10 (67)	0.7
Depresión	42 (58)	31 (53)	11 (73)	0.1
Dislipemia	35 (48)	29 (50)	6 (40)	0.4
Déficit de vitamina D	26 (36)	17 (29)	9 (60)	0.02
Déficit de vitamina B12	11 (15)	6 (10)	5 (33)	0.05
Diabetes	30 (41)	22 (38)	8 (53)	0.2
Hipotiroidismo	25 (34)	21 (36)	4 (27)	0.4
Enfermedad cardiovascular	21 (29)	16 (28)	5 (33)	0.7
Tabaquismo	19 (26)	16 (28)	3 (20)	0.7
Accidente cerebrovascular	15 (21)	13 (22)	2 (13)	0.7
Antecedentes familiares de demencia	8 (11)	6 (10)	2 (13)	0.6
Funcionalidad (puntuación ± DE)				
KATZ	6 (1)	6 (1)	6 (1)	0.7
Lawton & Brody	4 (4)	4 (14)	3 (3)	0.2
Evaluación cognitiva				
MMSE (puntuación ± DE)	22 (5)	23 (7)	20.5 (4)	0.1
Fármacos anti-demencia (n, %)	14 (19)	11 (19)	3 (20)	1
Diagnóstico cognitivo (n, %)				
Demencia tipo Alzheimer	31 (42)	23 (40)	9 (60)	0.081
Demencia mixta	25 (34)	19 (34)	5 (33)	0.48
Demencia vascular	17 (23)	16 (28)	1 (7)	0.012
Neuroimagen (n, %)				
Atrofia temporal moderada-severa	33 (45)	21 (36)	12 (80)	0.002
Atrofia parietal moderada-severa	33 (45)	21 (36)	12 (80)	0.002
Hiperintensidades mayores	34 (47)	26 (45)	8 (53)	0.5

Valores presentados como mediana (IQR) o media ± desviación estándar, según corresponda.

Mann-Whitney U test para variables continuas con distribución no normal (mediana e IQR).

p ≤ 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

[†]Prueba t de Student para variables continuas con distribución normal (media ± DE).

[§]Prueba de la X² para variables categóricas.

moderada con un margen de error del 10% y un nivel de confianza del 95%. Este tamaño de muestra permitió calcular la tasa de avance y explorar la relación entre dicha tasa y las escalas de calificación visual de RM de atrofia cerebral.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de los datos. Las variables continuas se expresan como medias (± DE) o medianas con rangos intercuartílicos (RIC), dependiendo de la distribución. Las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre aquellos participantes con demencia leve que avanzaron a demencia moderada y los que no, se analizaron

utilizando la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas no distribuidas normalmente (informadas como mediana y RIC), la prueba t de Student para variables continuas distribuidas normalmente (informadas como media ± DE), y la prueba de la X² para las variables categóricas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p ≤ 0.05.

Se empleó un modelo de regresión logística binaria univariada para evaluar la asociación entre los predictores de neuroimagen y el avance de la demencia de leve a moderada. Esto fue seguido por un modelo de regresión logística binaria multivariada, ajustado por edad, años de educación y otras variables

significativas. Se calcularon los *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS versión 29 para Windows® (Chicago, IL, EE.UU.).

Declaración de aprobación ética

El protocolo del estudio recibió la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), bajo el N° de aprobación [GER-5190-24-25-1] el 13 de septiembre de 2024. Teniendo en cuenta el diseño retrospectivo y el uso de datos clínicos anonimizados, no se hizo necesario el consentimiento informado de los participantes. La seguridad de los datos se garantizó a través de REDCap, que mantuvo el anonimato de los participantes garantizando su información personal. Todos los procedimientos de investigación se llevaron a cabo de conformidad con los principios éticos descritos en la Declaración de Helsinki (1975) y sus revisiones posteriores, así como a las directrices establecidas por la junta de revisión institucional.

Resultados

Se revisaron 265 historiales clínicos, excluidos 151 participantes por falta de seguimiento transcurrido 1 año y 11 por eventos asociados a deterioro cognitivo. Tras estas exclusiones, quedaron un total de 103 participantes, 30 de los cuales fueron, también, excluidos por la ausencia de RM. La aplicación de los criterios de inclusión y exclusión resultó en una cohorte final de 73 participantes que cumplieron los criterios (Tabla 1). La media de edad de los participantes fue de 79 (± 7) años (el 77% de mujeres y una media de de 9 [± 6] años de formación). Las comorbilidades más habituales fueron la hipertensión, la depresión, la dislipemia, la diabetes y el déficit de vitamina D. La mayoría de los participantes eran independientes en las actividades básicas de la vida diaria y realizaban una media de 4 actividades instrumentales, según lo evaluado por la escala de Lawton y Brody. Entre los subtipos de demencia, la enfermedad de Alzheimer fue la más habitual, diagnosticada en el 44% de los participantes, seguida de la demencia mixta (34% de los participantes) y la demencia vascular (23% de los participantes).

Durante el seguimiento de un año de duración, 15 participantes con demencia leve avanzaron a

Tabla 2. Modelos de regresión logística de predictores clínicos y de neuroimagen en participantes con demencia leve que progresaron a demencia moderada (seguimiento de un año).

Variable	Univariante OR (IC 95%), p	Multivariante OR (IC 95%), p
Atrofia parietal moderada a severa	7.04 (1.78-27.84), 0.005	6.84 (1.29-36.2), 0.024
Atrofia temporal moderada a severa	7.04 (1.78-27.84), 0.005	6.33 (1.23-32.43), 0.027
Deficiencia de vitamina D	3.61 (1.11-11.74), 0.032	4.46 (0.91-21.88), 0.06
Deficiencia de vitamina B12	4.33 (1.105-16.99), 0.035	2.79 (0.39-19.89), 0.3

OR: razón de momios; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; $p \leq 0.05$ se considera significativo.

Modelo multivariante ajustado por: edad, educación, antecedentes de depresión, deficiencia de vitamina D, deficiencia de vitamina B12, diagnóstico inicial de demencia, atrofia temporal y parietal moderada a severa.

R^2 de Nagelkerke = 0.452 para el modelo multivariante.

demencia moderada. Este avance fue más habitual en participantes con antecedentes de déficit de vitamina D (29 frente al 60%, $p < 0.020$) y vitamina B12 (10 frente al 33%, $p = 0.003$). Se debe mencionar que la demencia vascular fue significativamente menos habitual entre aquellos que avanzaron a demencia moderada (28 frente al 7%, $p = 0.012$), mientras que se observó una tendencia hacia dicho avance en los participantes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer (40 frente al 60%, $p = 0.081$).

También se observó una tendencia que sugiere que los participantes de mayor edad (82 frente a 78 años, $p = 0.06$) y una mayor dependencia en actividades instrumentales (4 frente a 3 actividades, $p = 0.08$) se asociaron a una mayor probabilidad de avance de la enfermedad.

Los hallazgos significativos en las neuroimágenes asociados al avance de la enfermedad incluyeron una mayor atrofia en la región temporal ($p = 0.017$) y parietal ($p = 0.04$). No obstante, las hiperintensidades más altas no se asociaron a dicho avance.

En el análisis de regresión logística binaria univariante (Tabla 2), la atrofia temporal moderada a grave se asoció a un OR de 7.04 (IC 95%, 1.78-27.84, $p = 0.005$) y la atrofia parietal moderada a grave arrojó un OR similar de 7.04 (IC 95%, 1.78-27.84, $p = 0.005$). El déficit vitamina D se asoció a un OR de 3,61 (IC 95%, 1.11-11.74, $p = 0.032$) y el de vitamina B12 a un OR de 4,33 (IC 95%, 1.10-16.99, $p = 0.035$) para el avance de la demencia de leve a moderada en 1 año.

En el modelo de regresión logística binaria multivariante, ajustado por edad, formación, antecedentes de

depresión, déficit de vitamina D, déficit de vitamina B12 y atrofia temporal y parietal moderada a grave, se observaron asociaciones significativas para los predictores de neuroimagen. La atrofia temporal de moderada a grave se asoció, independientemente, al avance de la enfermedad (OR = 6.33; IC 95%, 1.23–32.43, $p = 0.027$), así como la atrofia parietal moderada a grave (OR = 6.84; IC 95%, 1.29–36.2, $p = 0.024$). Ni el déficit de vitamina D ni el de B12 mantuvieron la significación estadística en el modelo ajustado.

Discusión

Este estudio identificó marcadores de neuroimagen, sobre todo, atrofia moderada a grave en los lóbulos parietal y temporal, como posibles predictores de avance de la demencia de leve a moderada durante un seguimiento de 1 año, según lo evaluado por la CDR-SB. Aunque los déficits de vitamina D y B12 mostraron asociaciones con los análisis univariados, estas no se mantuvieron significativas en los modelos ajustados, destacando el valor predictivo más fuerte de las características estructurales de neuroimagen.

La atrofia de los lóbulos temporal medial y parietal desempeña un papel crítico en el avance de la demencia desde etapas leves a moderadas, reflejando mecanismos neurodegenerativos subyacentes. Esta atrofia se mide utilizando la escala de Scheltens, que evalúa el hipocampo, el asta temporal y la fisura coroidea. El lóbulo temporal medial, particularmente el hipocampo, se reconoce cada vez más como un signo importante de degeneración neuronal.¹⁹ El hipocampo, ubicado dentro del lóbulo temporal medial, es esencial para la recuperación de la memoria y el almacenamiento de información. Esta región se ve particularmente afectada en la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia.²⁰ Además, la atrofia hipocampal se asocia al deterioro de la memoria.^{21,22} Tanto el asta temporal como la fisura coroidea suelen considerarse medidas anatómicas de la atrofia hipocampal gracias a su proximidad y relación estructural con la formación hipocampal.²³ La acumulación de proteínas anormales, tales como las placas de beta-amiloide y la tau hiperfosforilada, es un factor importante que contribuye tanto a la neurodegeneración como a la atrofia cerebral. El beta-amiloide suele acumularse en las primeras etapas, lo cual acarrea disfunción sináptica y facilita el avance de la patología asociada a tau. A medida que las proteínas tau van formando ovillos neurofibrilares, se extienden por el lóbulo temporal medial, alterando las redes de memoria y acelerando

el deterioro cognitivo.^{24,25} La pérdida sináptica y neuronal temprana en el hipocampo suele preceder a la atrofia cerebral estructural detectable y está íntimamente relacionada con el deterioro cognitivo.²⁶

La atrofia del lóbulo parietal, particularmente en regiones como la corteza cingulada posterior y el precúneo, se ha asociado a déficits en el procesamiento visoespacial y la atención, funciones que con frecuencia disminuyen a medida que avanza la demencia.^{4,5} Una reducción en el lóbulo parietal suele ser indicativa de deterioro cognitivo causado por alteraciones en la conectividad de la red cerebral.⁵ Con el tiempo, esta atrofia parece ser un predictor fiable del avance de la enfermedad de Alzheimer.⁶

Además, las funciones ejecutivas y el control atencional se ven afectados por la atrofia parietal, lo cual influye en la conectividad funcional entre los circuitos fronto-parietales.²⁷ La hipoperfusión del lóbulo parietal se ve comprometida y, con frecuencia, se manifiesta antes de la atrofia estructural observable. Esta reducción temprana del flujo sanguíneo cerebral está fuertemente asociada a la trayectoria del deterioro cognitivo, particularmente en dominios tales como el procesamiento visoespacial, la atención y la función ejecutiva.²⁸ La atrofia se ve más agravada por la neuroinflamación y el estrés oxidativo que crean un ambiente neurotóxico debido a la activación microglial en respuesta al acúmulo de proteínas patológicas.²⁹

Las calificaciones visuales de la atrofia en la RM son herramientas simples y efectivas para distinguir a los individuos cognitivamente sanos de aquellos con demencia.^{16,17} Ampliamente utilizadas en la práctica clínica, estas escalas ofrecen una sensibilidad y especificidad comparables a las logradas por métodos automatizados para la medición volumétrica y el cálculo del grosor cortical.³⁰ Puntuaciones más altas en las escalas de calificación visual, como las escalas de Scheltens y Koedam, se asocian a una peor función cognitiva en participantes con demencia.²³

La correlación entre las escalas de calificación visual y los patrones neurodegenerativos se ha validado a través de estudios de morfometría basada en vóxeles, lo cual viene a confirmar que las áreas de mayor correlación corresponden a las regiones esperadas de atrofia.³¹ Esto sugiere que las escalas de calificación visual pueden servir como alternativas prácticas a análisis de imagen más complejos en entornos clínicos.

Nuestro análisis univariado reveló la existencia de una asociación; no obstante, el déficit de vitaminas dejó de ser un factor significativo en el análisis multivariado. A pesar de esto, la evaluación de las

deficiencias vitamínicas sigue siendo clínicamente relevante, ya que representan contribuyentes potencialmente reversibles al deterioro cognitivo.

La vitamina D desempeña un papel vital en la función cerebral incluida la plasticidad sináptica, la integridad de las redes perineuronales y ejerciendo efectos antioxidantes. Aunque algunos estudios han descrito la relación que existe entre el déficit de vitamina D y un mayor riesgo de avance de la demencia, los hallazgos no son consistentes.^{32,33}

Asimismo, la vitamina B12 es esencial para el desarrollo cerebral y está implicada en varios procesos clave, incluida la síntesis de neurotransmisores, la neuroprotección y las propiedades antioxidantes. El déficit de dicha vitamina está asociado con un peor rendimiento cognitivo.³⁴

Este estudio identifica la atrofia moderada a grave en las regiones temporal y parietal, según lo evaluado por escalas de calificación visual, como un predictor probable de avance clínico en individuos con demencia leve durante un seguimiento de 1 año. Estos hallazgos contribuyen al creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la atrofia de la sustancia gris en regiones cerebrales específicas refleja las consecuencias a largo plazo de la desconexión de la red.³⁵

Fortalezas y limitaciones

Este estudio presenta fortalezas metodológicas, notablemente a través de un abordaje multidisciplinario que incorpora tanto a geriatras como a neurólogos, ofreciendo así una perspectiva clínica integral. La inclusión de datos de neuroimagen, evaluados utilizando escalas validadas, impulsó la fiabilidad de los hallazgos. El estudio se benefició de un seguimiento estandarizado de 1 año, fortaleciendo la consistencia de los resultados. Sin embargo, deben reconocerse limitaciones significativas. El diseño retrospectivo del estudio presenta un riesgo de sesgo de selección, especialmente dada la exclusión de participantes cuyos eventos podrían haber influido en los resultados de su seguimiento. El tamaño final de la muestra, particularmente en los subgrupos con datos de neuroimagen disponibles, no alcanzó el tamaño de muestra predeterminado, lo cual podría limitar la potencia estadística y la robustez de los hallazgos del estudio. La evaluación de imágenes la realizó un único neurorradiólogo con 12 años de experiencia. Aunque no se evaluó la concordancia interobservador, lo cual introduce un riesgo de sesgo

del observador, estudios previos han descrito una fiabilidad interobservador que entre 0.6 y 0.8.^{14,35}

El uso de escalas visuales para evaluar la atrofia cerebral podría, asimismo, haber mostrado una menor precisión frente al análisis volumétrico automatizado, lo cual limita la exactitud de las evaluaciones. Futuros estudios deberían incorporar métodos automatizados para mejorar la robustez y la precisión. Es esencial reconocer que los resultados de este estudio podrían no ser del todo extrapolables a otras poblaciones o contextos clínicos.³⁶

Conclusiones

Este estudio demostró que la atrofia moderada a grave en los lóbulos temporal medial y parietal son predictores probables de avance de la demencia leve a moderada dentro de un período de seguimiento de un año.

La atrofia de los lóbulos temporal medial y parietal es un sello distintivo del avance de la demencia, impulsada por mecanismos biológicos complejos tales como la agregación de proteínas, la pérdida sináptica y la neuroinflamación.

Desde un punto de vista clínico, estos hallazgos sugieren que la evaluación visual por RM podría ser una herramienta útil para identificar a individuos con demencia leve que tienen un mayor riesgo de avance a corto plazo. Aunque se necesita más investigación para confirmar estos resultados en poblaciones más grandes, la incorporación de escalas de calificación visual en la práctica rutinaria podría ayudar a identificar, de manera temprana, a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de una monitorización más estrecha en nuestra población. En la actualidad, el diagnóstico de demencia se apoya en biomarcadores. Entre estos, el PET de Tau se considera el biomarcador más relevante para el seguimiento del avance de la demencia. No obstante, todavía no está disponible en México. Futuros estudios podrían explorar la RM y el PET de Tau para evaluar la progresión de la enfermedad en nuestra población.³⁶

Dadas estas consideraciones, las escalas de calificación visual proporcionan un método potencial y accesible para evaluar estos cambios, apoyando el diagnóstico temprano y el seguimiento de la progresión de la enfermedad.

Agradecimientos

Para A.M. Sánchez-Rodríguez, X. Vidrio-López y M.E. Morales-Salazar, por sus contribuciones a la recopilación de datos.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguna.

Consideraciones éticas

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

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

Referencias

- Lopera F, Custodio N, Rico-Restrepo M, Allegri RF, Barrientos JD, García Batres E, et al. A task force for diagnosis and treatment of people with Alzheimer's disease in Latin America. *Front Neurol.* 2023; 11(14):1198869.
- Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther.* 2022;11(2):553-69
- Juarez-Cedillo T, Gonzelez-Figueroa E, Gutierrez-Gutierrez L, Aguilar-Navarro SG, García-Cruz JC, Escobedo de la Peña J, et al. Prevalence of Dementia and Main Subtypes in Mexico: The Study on Aging and Dementia in Mexico (SADEM). *J Alzheimers Dis.* 2022; 89(3):931-41
- Jacobs HI, Van Boxtel MP, Uylings HB, Gronenschild EH, Verhey FR, Jolles J. Atrophy of the parietal lobe in preclinical dementia. *Brain Cogn.* 2011;75(2):154-63.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1124:1-38.
- Wahlund LO, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights Imaging.* 2017;8(1):79-90.
- Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron.* 2009;62(1):42-52.
- Reisberg B. Diagnostic criteria in dementia: a comparison of current criteria, research challenges, and implications for DSM-V. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2006;19(3):137-46.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):263-9.
- Davis M, O'Connell T, Johnson S, Cline S, Merikle E, Martenyi F, et al. Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(8):777-88.
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206-18.
- Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Martínez-Sánchez R, Mejía-Arango S, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA. Spanish validation and cultural adaptation of the Five-Word Test for the detection of the neurocognitive disorder in older adults. *Salud Mental.* 2019;42(6):281-7
- Mimenza-Alvarado AJ, Duarte-Flores JO, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Suing-Ortega MJ, Aguilar-Navarro SG. Validation of the frontal assessment battery in Mexican older adults with cognitive impairment. *J Lat Am Geriatr Med.* 2021;7:29-35.
- Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Samudio-Cruz MA, Hernández-Contreras FJ, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ramírez-González F, et al. Validation of the Clock Drawing Test Scoring Method in older adults with neurocognitive disorder. *Salud Mental.* 2018;41(4):179-86.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(10):967-72.
- Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2618-25.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6.
- Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(11):1225-33.
- Maccdonald KE, Bartlett JW, Leung KK, Ourselin S, Barnes J; ADNI investigators. The value of hippocampal and temporal horn volumes and rates of change in predicting future conversion to AD. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013;27(2):168-73.
- Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain.* 2014;137(Pt 1):12-32.
- Westman E, Cavallin L, Muehlboeck JS, Zhang Y, Mecocci P, Vellas B, et al. Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011;6(7):e22506.
- Susianti NA, Prodjohardjono A, Vidyanti AN, Setyaningsih I, Gofir A, Setyaningrum CTS, et al. The impact of medial temporal and parietal atrophy on cognitive function in dementia. *Soc Rep.* 2024;14(1):5281.
- Zhang XX, Wang HR, Meng-Wei, Hu YZ, Sun HM, Feng YX, et al. Association of Vitamin D Levels with Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Alzheimers Dis.* 2024;98(2):373-85.
- Marks SM, Lockhart SN, Baker SL, Jagust WJ. Tau and β -Amyloid Are Associated with Medial Temporal Lobe Structure, Function, and Memory Encoding in Normal Aging. *J Neurosci.* 2017;37(12):3192-201.
- Song Z, Insel PS, Buckley S, Yohannes S, Mezher A, Simonson A, et al. Brain amyloid- β burden is associated with disruption of intrinsic functional connectivity within the medial temporal lobe in cognitively normal elderly. *J Neurosci.* 2015;35(7):3240-7.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2006;27(10):1372-84.
- Lehmann M, Rohrer JD, Clarkon MJ, Ridgway GR, Scahill RI, Modat M, et al. Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(2):587-98.
- Binnewijzend MA, Benedictus MR, Kuijter JP, van der Flier WM, Teunissen CE, Prins ND, et al. Cerebral perfusion in the prodromal stages of Alzheimer's disease. *Eur Radiol.* 2016;26(2):506-14
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405.
- Westman E, Cavallin L, Muehlboeck JS, Zhang Y, Mecocci P, Vellas B, et al. Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011;6(7):e22506.
- Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain.* 2016;139(Pt 4):1211-25.
- Zhang XX, Wang HR, Meng-Wei, et al. Association of Vitamin D Levels with Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Alzheimers Dis.* 2024;98(2):373-385. doi: 10.3233/JAD-231381.
- Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Jiménez-Castillo GA, Bracho-Vela LA, Yeverino-Castro SG, Ávila-Funes JA. Association of vitamin D with mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia in older Mexican adults. *Rev Invest Clin.* 2019;71(6):381-386. doi: 10.24875/RIC.19003079
- Aguilar-Navarro SG, Carbajal-Silva JC, Palacios-Hernández MGI, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA, Mimenza-Alvarado AJ. Association between vitamin B12 levels and cognitive impairment in older adults. *Gac Med Mex.* 2023;159(1):32-37. English. doi: 10.24875/GMM.M22000733.
- Gill T, Cercignani M, Serra L, Perri R, Giove F, Maraviglia B, et al. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(1):58-66.
- Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024;20(8):5143-69.

Prevalencia de la sospecha de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes pediátricos

José de J. Méndez-Castro,¹ Juan M. Méndez-Castro,² Martin Yudovich-Virsub,³ Irvin A. Sosa-Farias,¹ Jacqueline Lezama-González,¹ Roberto Méndez-Olivares,⁴ Flor A. Serrano-Campos,⁵ Mónica Rugerio-Tellez,⁶ Jorge Ayón-Aguilar,⁷ Máximo A. García-Flores⁷ y Socorro Méndez-Martínez^{7*}

¹Departamento de Investigación en Salud del Servicio Social, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, División de Investigación en Salud, Puebla, Puebla, México; ²Departamento de Investigación en Salud del Servicio Social, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla, México; ³Departamento de Pediatría, Baylor College of Medicine, División de Enseñanza Clínica, Houston, Texas, Estados Unidos de América; ⁴Departamento de Investigación en Salud, Universidad San Ángel, Puebla, Puebla, México; ⁵Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médico Familiar No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla, Puebla, México; ⁶Departamento de Laboratorio, Unidad Médico Familiar No. 2, IMSS, Puebla, Puebla, México; ⁷Coordinación de Planeación y Enlace Institucional, IMSS, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal, Puebla, Puebla, México

Resumen

Antecedentes: La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) afecta al 9-18% de la población pediátrica general y al 41-53% de los obesos, con mayor riesgo en la población hispana. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de la sospecha de EHGNA en pacientes pediátricos. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de expedientes pediátricos, que incluyó datos somatométricos y bioquímicos. La sospecha de EHGNA se realizó por el índice de masa corporal (IMC) para la edad, el índice de triglicéridos y glucosa (TyG), y el índice de esteatosis hepática (IEH). **Resultados:** Se analizaron 240 expedientes. La prevalencia de sospecha de EHGNA por el IMC fue del 68.3%, por TyG del 62.5% y por IEH, evaluado en 32 pacientes con laboratorios completos, del 31%. La edad media era de 14 años (11-16), el 59.6% eran del sexo femenino, el peso era de 61 ± 17.4 kg, la altura de 156.0 ± 11.7 cm, el IMC de 24.7 ± 5.4 kg/m² y el IMC/edad del 92.6% (69.5-97.1%). El 2.5% de los pacientes tuvieron bajo peso, el 34.2% peso normal, el 22.9% sobrepeso, el 25.4% obesidad y el 15% obesidad grave. **Conclusiones:** Las prevalencias de sobrepeso y obesidad fueron del 22.9% y el 40.4%, respectivamente. La sospecha de EHGNA fue más alta que en otras cohortes.

PALABRAS CLAVE: Hígado graso. Prevalencia. Pediatría. Tamizaje.

Prevalence of suspected non-alcoholic fatty liver disease in pediatric patients

Abstract

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects 9-18% of the general pediatric population, and 41-53% of obese children, with a higher risk in the Hispanic population. **Objective:** To determine the prevalence of suspected NAFLD in pediatric patients. **Material and methods:** A retrospective study of pediatric medical records, including anthropometric and biochemical data. Suspicion of NAFLD was assessed using body mass index (BMI) for age, the triglyceride-glucose (TyG) index, and the hepatic steatosis index (HSI). **Results:** 240 medical records were analyzed. The prevalence of suspected NAFLD based on BMI was 68.3%, using TyG was 62.5%, and using HSI, evaluated in 32 patients with complete laboratory data, was 31%. The age was of 14 years-old (11-16), with 59.6% female patients, weight 61 ± 17.4 kg, height 156.0 ± 11.7 cm, BMI 24.7 ± 5.4 kg/m², and BMI-for-age 92.6% (69.5-97.1%). 2.5% patients were underweighted, 34.2% had normal weight,

*Correspondencia:

Socorro Méndez-Martínez
E-mail: socorro.mendez@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 19-12-2024

Fecha de aceptación: 09-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000441

Gac Med Mex. 2025;161:419-425

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/>).

22.9% were overweight, 25.4% had obesity, and 15% had severe obesity. **Conclusions:** The prevalence of overweight and obesity was 22.9% and 40.4%, respectively. The suspicion of NAFLD was higher than other cohorts.

KEYWORDS: Fatty liver. Prevalence. Pediatrics. Screening.

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una de las patologías hepáticas comunes en todo el mundo, con una prevalencia en aumento tanto en adultos como en población pediátrica.¹⁻³ Las enfermedades hepáticas, en conjunto, causan aproximadamente 2 millones de muertes anuales, representando un 4% de las muertes globales.⁴ En la infancia, la EHGNA es la enfermedad hepática de mayor prevalencia. Según la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN), la EHGNA se refiere a la infiltración de tejido adiposo en > 5% en el hígado con ausencia de factores como ingesta significativa de alcohol, desórdenes genéticos o metabólicos, malnutrición o fármacos que causen esteatosis.⁵ La EHGNA es una enfermedad de alta prevalencia mundial, siendo más alta en Latinoamérica con un 44.37% (95% IC: 30.66-59%) del total de la población adulta.¹ En la población pediátrica en general ha reportado ser de un 13% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 9-18), mientras que en los niños obesos aumenta al 47% (IC 95%: 41-53).² La EHGNA es frecuente en niños con sobrepeso u obesidad. México tiene una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil, acorde al Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) y el gobierno de México. En Puebla, las prevalencias de sobrepeso y de obesidad en el año 2020 fueron, respectivamente, del 17% y el 14% en niños de 5 a 11 años, y del 21% y el 15% en jóvenes de 12 a 19 años.⁶

Esta enfermedad se ha asociado a factores como una dieta alta en azúcares y grasas, baja actividad física, obesidad, diabetes *mellitus*, dislipidemia, síndrome metabólico y etnicidad (principalmente hispana y japonesa), entre muchas otras condiciones metabólicas.⁷⁻¹⁰ La EHGNA tiene una estrecha relación con la alteración en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina. En el tejido adiposo, se vuelve resistente al efecto antilipolítico de la insulina y se incrementa la liberación de ácidos grasos, que se agrava con el aumento del consumo de grasas y, por ende, una promoción de la síntesis hepática de triglicéridos.¹¹

La sospecha de EHGNA, acorde a la NASPGHAN,⁵ se debe realizar como tamizaje a niños de entre 9 y

11 años de edad obesos o con sobrepeso y con factores de riesgo. La obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) con un percentil mayor del 95% según las tablas percentilares de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), y el sobrepeso como un IMC entre los percentiles 85 y 94. Los factores de riesgo son adiposidad central, resistencia a la insulina, prediabetes, diabetes, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño e historia familiar de EHGNA. La sospecha de EHGNA se establece con herramientas como el índice de triglicéridos y glucosa (TyG) propuesto por Simental et al.¹² en 2008, originalmente formulado para predecir la resistencia a la insulina de forma barata y accesible, pero que ahora es usado para la EHGNA en población tanto adulta como pediátrica,¹³⁻¹⁵ y el índice de esteatosis hepática (IEH) propuesto por Lee et al.¹⁶ en 2010, el cual ha sido aceptado para el diagnóstico presuntivo de EHGNA en adultos y niños.^{13,17,18} El IMC para la edad puede predecir EHGNA, acorde al valor de corte, sobre todo en niños con sobrepeso y obesidad.¹⁹⁻²¹ Estas herramientas se acercan al diagnóstico preciso para la detección de EHGNA y resultan efectivas al ser comparadas con métodos diagnósticos de imagen o patología, además de representar un costo accesible en contextos con bajos recursos. Dos estudios epidemiológicos en México han reportado de forma indirecta la prevalencia de la EHGNA en pacientes pediátricos.^{22,23} El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de la sospecha de EHGNA en pacientes pediátricos.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en la Unidad Médica Familiar No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el Estado de Puebla, de pacientes atendidos entre mayo de 2023 y octubre de 2024, aprobado por el comité local de investigación con número de registro R-2024-2108-083. Se incluyeron los datos de los expedientes de pacientes pediátricos de entre 8 y 18 años de edad, de las plataformas de iLab y SIMF, identificando medidas antropométricas y laboratorios como biometría hemática, perfil lipídico, química sanguínea, pruebas de función hepática y valores de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Se

excluyeron los expedientes de pacientes con consumo de sustancias prohibidas, ingesta de fármacos que alteren las pruebas de función hepática de manera significativa, enfermedades infecciosas agudas o crónicas, y enfermedades crónicas degenerativas en tratamiento en las últimas 3 semanas. También se excluyeron aquellos con valores de laboratorios alterados, como hemoglobina < 10 g/dl, leucocitos < 3500 células/mm³, conteo plaquetario < 130,000 células/mm³ o bilirrubina total > 3.0 mg/dl.

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para determinar una proporción (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>), con la prevalencia reportada por Lee et al.² en 2024, del 13% de la población en general. El muestreo se hizo por conveniencia.

Se calculó el IMC para la edad (IMC/edad) y se clasificó el estado nutricional en cinco grupos de acuerdo a la CDC: peso bajo (< 5%), peso normal (5-85%), sobrepeso (85-95%), obesidad (\geq 95%) y obesidad grave (\geq 120% del percentil 95% o IMC > 35 kg/m²). Para el cálculo del índice de TyG y el IEH se utilizaron las fórmulas mencionadas por Fedchuk et al.¹³, y se tomaron como valores de corte 8.38 y 36, respectivamente, para establecer la sospecha de EHGNA.

El análisis estadístico se hizo con el *software* SPSS versión 25.0, utilizando pruebas de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de la distribución de los datos cuantitativos. Para la asociación de la sospecha de EHGNA con las distintas herramientas utilizadas se utilizaron pruebas de χ^2 con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$. Se realizaron pruebas U de Mann-Whitney para comparar los valores de alanina aminotransferasa (ALT) entre grupos.

Resultados

Se analizaron 240 expedientes de pacientes atendidos entre mayo de 2023 y octubre de 2024. De estos, 143 (59.6%) eran del sexo femenino. La mediana de edad fue de 14 años (rango: 11-16), la altura media 156.0 ± 11.79 cm, el peso 61 ± 17.49 kg, el IMC 24.74 ± 5.42 kg/m² y la mediana de IMC/edad 92.6% (69.5-97.175%). Se reportó una presión arterial sistólica de 107 ± 11 mmHg y diastólica de 69 ± 8.5 mmHg. En cuanto a los parámetros hematológicos y bioquímicos, se registraron eritrocitos 5.2 ± 0.44 millones/mm³, hemoglobina 15 ± 1.2 g/dl, leucocitos 7.7 ± 1.9 mil/mm³, plaquetas $306,950 \pm 67,308$ células/mm³, colesterol total 146.7 ± 19.6 mg/dl, triglicéridos 133.2 ± 74.6 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) 44.5 ± 8.9 , colesterol unido a lipoproteínas de

baja densidad (LDL) 92.4 ± 45.6 , colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) 36.6 ± 17.8 , glucosa en ayunas 92.2 ± 25.8 mg/dl, ácido úrico 5.3 ± 1.8 mg/dl, hemoglobina glucosilada 6.5 ± 2.3 , urea 21.8 ± 7.2 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre 10.6 ± 2.7 mg/dl, creatinina 0.73 ± 0.21 , aspartato transaminasa 30.7 ± 26.4 UI, ALT 45.1 ± 72.6 UI, bilirrubina total 0.6 ± 0.47 mg/dl y TSH 1.98 ± 1.14 . Según el IMC para la edad, 6 (2.5%) tenían peso bajo peso, 85 (35.4%) peso normal, 52 (21.7%) sobrepeso, 61 (25.4%) obesidad y 36 (15%) obesidad grave. El índice de TyG reportó una media de 8.5 ± 0.54 . En los 32 pacientes que contaban con niveles de transaminasas registrados en el expediente se calculó el IEH, el cual reportó una media de 34.73 ± 5.73 .

En cuanto a antecedentes personales patológicos, no todos presentaron antecedentes relevantes, pero en varios casos se observó la coexistencia de múltiples padecimientos. Un total de 34 (14.2%) pacientes tuvieron infecciones virales o bacterianas previas tratadas y resueltas en las 3 semanas previas a su inclusión, 37 (15.4%) presentaban cefalea o migraña, 10 (4.2%) diabetes o resistencia a la insulina, 29 (12.1%) acantosis *nigricans*, 3 (1.3%) vértigo, 22 (9.2%) acné o padecimientos dermatológicos, 4 (1.7%) hipotiroidismo, 11 (4.6%) dismenorrea, amenorrea u otra alteración menstrual, 9 (3.8%) síndrome de ovario poliquístico, 8 (3.3%) síncope o mareo, 10 (4.2%) dolor articular, 18 (7.5%) colitis alimentaria, 6 (2.5%) epistaxis, 8 (3.3%) rinitis alérgica, 5 (2.1%) asma, 17 (7.1%) ansiedad sin tratamiento, 5 (2.1%) depresión no tratada farmacológicamente, 6 (2.5%) lipotimia, 3 (1.3%) tiñas o infecciones fúngicas cutáneas, 2 (0.8%) anorexia, 7 (2.9%) enfermedad por reflujo gastroesofágico o dispepsia, 4 (1.7%) anemia leve, 5 (2.1%) tumoraciones benignas, 3 (1.3%) hipoacusia, 10 (4.2%) padecimientos oftalmológicos, 1 (0.4%) trastorno por déficit de atención sin tratamiento, y solo 1 (0.4%) paciente contaba con un reporte de ultrasonido hepático, que reportó hígado graso moderado.

Respecto al uso de fármacos, 175 (72.9%) pacientes no tomaron medicamentos al menos 3 semanas antes de la realización de los laboratorios. El resto reportaron la ingesta de uno o más medicamentos cuando se extrajeron las muestras para laboratorios, destacando 6 (2.5%) que tomaron antibióticos, 2 (0.8%) montelukast, 7 (2.9%) loratadina, 9 (3.8%) esteroides inhalados, 3 (1.3%) caseinato de calcio, 4 (1.7%) ácido retinoico y benzoilo tópicos, 8 (3.3%) antiinflamatorios no esteroideos de forma ocasional (< 7 días), 3 (1.3%) esteroides tópicos, 2 (0.8%) antifúngicos tópicos,

Tabla 1. Distribución de la sospecha de enfermedad por hígado graso no alcohólico según las distintas herramientas utilizadas para el tamizaje

	8 años	9 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años	15 años	16 años	17 años	18 años	Total
IMC/edad	8 72.7%	9 90%	19 73.1%	14 77.8%	15 62.5%	16 76.2%	11 61.1%	17 65.4%	23 65.7%	15 51.7%	17 77.3%	164 68.3%
TyG	7 63.6%	7 70%	17 65.4%	13 72.2%	15 62.5%	14 66.7%	12 66.7%	15 57.7%	23 65.7%	16 55.2%	11 50%	150 62.5%
IEH	0	1 50%	0	1 20%	1 20%	2 100%	2 66.7%	1 50%	1 25%	1 20%	0	10 31.25%

IEH: índice de esteatosis hepática; IMC/edad: índice de masa corporal para la edad; TyG: índice de triglicéridos y glucosa.

2 (0.9%) medicamentos oftálmicos, 7 (2.9%) inhibidores de la bomba de protones, 2 (0.8%) metoclopramida, 2 (0.8%) antiácidos con aluminio, 3 (1.3%) butilioscina, 6 (2.5%) bromuro de pinaverio con dimeticona, 18 (5.6%) vitaminas, 2 (0.8%) levotiroxina, 2 (0.8%) metformina, 2 (0.8%) insulina y 1 (0.4%) bezafibrato.

Evaluación de la sospecha de EHGNA

IMC PARA LA EDAD

Acorde al percentil del IMC/edad > 80%, 164 (68.3%) tuvieron sospecha de EHGNA, de los cuales 91 (55.5%) eran del sexo femenino. La distribución por edad se muestra en la tabla 1.

De los pacientes con sospecha de EHGNA y registros de transaminasas, 6 de 18 presentaron valores de ALT > 40 UI/l, frente a 1 de 14 en aquellos sin sospecha.

ÍNDICE TyG

Se calculó el índice TyG en la población y se tomó como valor de corte 8.38 para la sospecha de EHGNA. Un total de 150 (62.5%) pacientes tuvieron sospecha de EHGNA, siendo 89 (59.3%) del sexo femenino. La distribución por edad se muestra en la tabla 1.

Los pacientes del grupo con sospecha de EHGNA por TyG tenían una altura de 156.0 ± 11.8 cm, un peso de 64.4 ± 18.5 kg, un IMC de 26.1 ± 5.5 kg/m² y un IMC/edad del 95.8% (84.5-97.8%), mientras que los del grupo sin sospecha de EHGNA tenían una altura de 155.9 ± 11.8 cm, un peso de 55.1 ± 13.7 kg, un IMC de 22.4 ± 4.2 kg/m² y un IMC/edad del 79.6% (47.1-93.9%). Según el IMC, 2 (33.3%) niños con bajo peso, 39 (51.3%) con peso normal, 28 (53.8%) con sobrepeso, 53 (86.9%) con obesidad y 28 (77.8%) con obesidad grave tuvieron sospecha de hígado graso.

Tabla 2. Sospecha de enfermedad por hígado graso no alcohólico por el índice de triglicéridos y glucosa y por el percentil 80 del índice de masa corporal

	Sospecha de EHGNA por TyG	Sin sospecha de EHGNA por TyG	Total
Sospecha de EHGNA por percentil 80 del IMC	119 (49.5%)	45 (18.7%)	164 (68.3%)
Sin sospecha de EHGNA por percentil 80 del IMC	31 (12.9%)	45 (18.7%)	76 (31.7%)
Total	150 (62.5%)	90 (37.5%)	240 (100%)

$\chi^2 (1) = 22.367, p < 0.001$

EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; IMC: índice de masa corporal; TyG: índice de triglicéridos y glucosa.

Seis de 26 pacientes con sospecha de EHGNA por TyG y valores de transaminasas registrados tuvieron valores de ALT > 40 UI/l, mientras que entre los pacientes sin sospecha de EHGNA solo 1 de 6 los presentó.

Los pacientes con sospecha de EHGNA por IMC/edad e índice de TyG coincidieron en el 49.5% de los casos, mientras que sin EHGNA coincidieron solo el 18.7%; por tanto, ambos instrumentos podrían ser complementarios (Tabla 2).

IEH

En los 32 pacientes con niveles de transaminasas registrados se calculó el IEH, tomando como valor de corte 36 para la sospecha de EHGNA. Dentro de este grupo, 10 (31.25%) pacientes presentaban sospecha de EHGNA, de los cuales 7 (70%) eran del sexo femenino. La distribución por edad se muestra en la tabla 1.

Los pacientes del grupo con sospecha de EHGNA por IEH tenían una altura de 153.9 ± 10.5 cm, un peso de 71.2 ± 27.7 kg, un IMC de 29.2 ± 9.0 kg/m² y un

IMC/edad del 98% (48.5-99.45%), mientras que los del grupo sin sospecha de EHGNA presentaban una altura media de 158.0 ± 11.3 cm, un peso de 54.4 ± 14.9 kg, un IMC de 21.4 ± 3.9 kg/m² y un IMC/edad del 71.4% (22.0-94.5%). Acorde al IMC para la edad, de los pacientes con sospecha de EHGNA, 5 (83%) tenían obesidad grave, 1 (25%) obesidad y 4 (25%) peso normal, mientras que en el grupo sin sospecha de EHGNA 12 (75%) tenían peso normal, 6 (100%) tenían sobrepeso, 3 (75%) tenían obesidad y 1 (16.7%) obesidad grave ($\chi^2 [3] = 10.667$; $p = 0.014$).

Al comparar el IEH con el índice de TyG, 8 de 10 de pacientes con sospecha de EHGNA por IEH coincidieron con la sospecha por TyG (Tabla 3), mientras que al comparar el IEH con el IMC/edad se coincidió en la sospecha de EHGNA en 7 de 10 pacientes (Tabla 4).

Cuatro de 10 pacientes con sospecha de EHGNA por IEH tuvieron valores de ALT > 40 UI/l, frente a 3 de 22 sin sospecha de EHGNA.

Discusión

La sospecha de EHGNA fue alta en nuestro estudio, especialmente con el índice TyG y el IMC/edad. Aunque el IEH también mostró una alta prevalencia, esta fue menor. Se observó cierta coincidencia entre los métodos utilizados, particularmente del IEH con el índice de TyG y el IMC/edad.

En 2024, Lee et al.² reportaron una prevalencia de EHGNA global del 13% (IC 95%: 9-18) en población pediátrica general y de hasta el 47% (IC 95%:41-53) en niños con obesidad. En 2015, Anderson et al.³ reportaron una prevalencia global de EHGNA del 7.6% (IC 95%: 5.5-10.3) en población pediátrica general y de hasta el 34.2% (IC 95%: 27.8-41.2) en niños con sobrepeso y obesidad. En este trabajo, la prevalencia fue mayor, especialmente en el sexo femenino, contrastando con lo reportado por otros autores; sin embargo, pudiera deberse a la mayor proporción de pacientes femeninos en nuestro estudio.

En 2024, Kim et al.²⁴ encontraron que el índice TyG fue de 8.3 ± 0.7 en pacientes con peso normal, de 8.5 ± 0.7 en pacientes con sobrepeso y de 8.7 ± 0.5 en los pacientes con obesidad; valores similares a los encontrados en este estudio. La sensibilidad y la especificidad del índice de TyG en este mismo estudio fueron del 85% y el 72%, respectivamente, para la detección de esteatosis moderada por ultrasonido, que por definición es aquella > 33% del tejido hepático, tomando como valor de corte 8.91, con un área bajo la curva de 0.785 (0.659-0.911).

Tabla 3. Sospecha de enfermedad por hígado graso no alcohólico por índice de triglicéridos y glucosa y por índice de esteatosis hepática

	Sospecha de EHGNA por TyG	Sin sospecha de EHGNA por TyG	Total
Sospecha de EHGNA por IEH	8 (25%)	2 (6.3%)	10 (31.3%)
Sin sospecha de EHGNA por IEH	17 (53.1%)	5 (15.6%)	22 (68.8%)
Total	25 (78.1%)	7 (21.9%)	32 (100%)

$\chi^2 (1) = 0.030$, $p = 0.863$

EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; IEH: índice de esteatosis hepática; TyG: índice de triglicéridos y glucosa.

Tabla 4. Sospecha de enfermedad por hígado graso no alcohólico por índice de esteatosis hepática y por percentil 80 del índice de masa corporal

	Sospecha de EHGNA por percentil 80 del IMC	Sin sospecha de EHGNA por percentil 80 del IMC	Total
Sospecha de EHGNA por IEH	7 (21.9%)	3 (9.4%)	10 (31.3%)
Sin sospecha de EHGNA por IEH	10 (31.3%)	12 (37.5%)	22 (68.8%)
Total	17 (53.1%)	15 (46.9%)	32 (100%)

$\chi^2 (1) = 1.663$, $p = 0.197$

EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; IEH: índice de esteatosis hepática; IMC: índice de masa corporal.

En México existen algunas series que han documentado la prevalencia de EHGNA en la población pediátrica. En 2014, Elizondo et al.²² reportaron que el 17.7% de los niños mexicanos de entre 6 y 12 años con sobrepeso y obesidad presentaban elevación de la ALT, sugiriendo EHGNA en un gran porcentaje. Por otro lado, en 2004, Flores et al.²³ reportaron, en una muestra de 87 pacientes mexicanos de entre 5 y 12 años con sobrepeso y obesidad (IMC/edad > 85%), que 11 (12.6%) presentaron las transaminasas elevadas, y de esos mismos pacientes, 10 tuvieron EHGNA confirmada por ultrasonido. En nuestro estudio hallamos una proporción de pacientes con ALT elevada mayor que la reportada por esos autores; no obstante, esto pudiera deberse a la diferencia de edad entre las poblaciones.

Según el INEGI, en 2020, en Puebla, las prevalencias de sobrepeso y de obesidad fueron, respectivamente, del 17% y el 14% en los niños de 5 a 11 años, y del 21% y el 15% en jóvenes de 12 a 19 años. Por su parte, la ENSANUT²⁵ reporta unas prevalencias de

sobrepeso y obesidad del 17.5% y el 19% en escolares, y del 23.4% y el 17% en adolescentes, respectivamente, en el periodo 2020-2023, que ha aumentado a lo largo del tiempo.

La biopsia hepática, a pesar de ser invasiva y dolorosa, y de conllevar riesgos como infecciones y hemorragia, sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de EHGNA.²⁴ Sin embargo, también puede contribuir a detectar diagnósticos diferenciales o riesgo de progresión a cirrosis hepática.²⁶

La NASPGHAN recomienda la biopsia en niños con un riesgo incrementado de EHGNA o con fibrosis avanzada.⁵ En 2014, Fedchuk et al.¹³ compararon los valores de la calculadora de TyG con la biopsia hepática, reportando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 92% para la predicción de esteatosis > 5%, sin estudios de imagen. En este trabajo, las coincidencias de las herramientas de tamizaje usadas fueron bajas, lo cual nos lleva a tomar con precaución los resultados; no obstante, pueden contribuir a detectar de forma complementaria el riesgo de presentar EHGNA y así intervenirlos oportunamente, educar sobre la prevención al binomio padres-hijo, modificar estilos de vida con dieta y ejercicio aeróbico o de resistencia, y lograr reducir la infiltración grasa en el hígado,²⁷ incluyendo a los niños sanos, ya que aun sin alteraciones bioquímicas o antropométricas existe la posibilidad de EHGNA. En este trabajo, el IEH detectó pocos pacientes con sospecha de EHGNA, pero esto puede deberse en parte a la poca disponibilidad de los niveles de transaminasas en la población. Sin embargo, los pacientes con obesidad grave mostraron una alta puntuación con el IEH en comparación con los pacientes de peso normal, similar a lo reportado por Shen et al.¹⁸ en 2017.

Si bien el presente estudio no incluyó estudios de imagen ni biopsias, la alta sospecha de EHGNA refleja un problema creciente. Diversos estudios internacionales han identificado una mayor susceptibilidad a padecer EHGNA en individuos de origen hispano, lo cual podría explicar en parte la alta prevalencia observada en nuestra población. Esta predisposición podría estar relacionada con diferencias genéticas y ambientales, lo que refuerza la necesidad de establecer estrategias específicas de tamizaje y prevención en la población pediátrica mexicana.

Las limitaciones de este trabajo son su diseño retrospectivo y el sesgo de información y selección, lo cual limita la generalización de los resultados a otras poblaciones; la falta de control sobre las variables de confusión; y el no contar con estudios de

imagen e histopatológicos, como la biopsia hepática, que contribuyen al diagnóstico de EHGNA. Se usaron herramientas que apoyan la predicción de EHGNA, como el IMC para la edad, el índice de TyG y el IEH, los cuales pudieran complementarse ya que las coincidencias fueron bajas. Es importante tomar en cuenta el metabolismo individual de cada paciente y la comorbilidad, y se requieren estudios complementarios de imagen.

Conclusiones

La prevalencia de la sospecha de EHGNA en la población pediátrica evaluada fue alta, especialmente al calcularla mediante el índice de TyG. Aunque en menor medida, también se observó una prevalencia considerable al utilizar el IMC/edad y el IEH. La proporción de sospecha de EHGNA fue mayor en los pacientes con sobrepeso u obesidad. Es necesaria la evaluación oportuna en la práctica clínica pediátrica para el tamizaje y la detección de EHGNA, así como la implementación de intervenciones preventivas en aquellos pacientes con mayor riesgo.

Agradecimientos

Agradecemos al equipo administrativo de la oficina de Coordinación, Planeación y Enlace Institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social del Órgano de Operación Administrativo Desconcentrada del Estado de Puebla, por su apoyo en la realización de este escrito. También se agradece a Elvia Castro Cordero, Gregorio Méndez Deolarte y Beatriz Sarai Muñoz Delgado, por su apoyo moral para la realización de este trabajo.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la

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

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

Referencias

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
2. Lee EJ, Choi M, Ahn SB, Yoo JJ, Kang SH, Cho Y, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in pediatrics and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2024;20(6):569-80.
3. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140908.
4. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023;79(2):516-37.
5. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319-34.
6. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas a propósito del Día Mundial contra la Obesidad. México: INEGI. 2020; 528/520:6-7.
7. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2010;5(1):145-71.
8. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr*. 2013;162(3):496-500.e1.
9. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis*. 2012;1(4):99-103.
10. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(1):69-99.
11. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(2):496-506.
12. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299-304.
13. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209-22.
14. Ye X, Li J, Wang H, Wu J. Pentraxin 3 and the TyG index as two novel markers to diagnose NAFLD in children. *Dis Markers*. 2021;2021:8833287.
15. Song K, Lee HW, Choi HS, Park G, Lee HS, Kim SJ, et al. Comparison of the modified TyG indices and other parameters to predict non-alcoholic fatty liver disease in youth. *Biology*. 2022;11(5):685.
16. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-8.
17. Shi M, Liu P, Li J, Su Y, Zhou X, Wu C, et al. The performance of noninvasive indexes of adults in identification of nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Diabetes*. 2021;13(9):744-53.
18. Shen YN, Yu MX, Gao Q, Li YY, Huang JJ, Sun CM, et al. External validation of non-invasive prediction models for identifying ultrasonography-diagnosed fatty liver disease in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(30):e7610.
19. Zhou L, Zhang L, Zhang L, Yi W, Yu X, Mei H, et al. Analysis of risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized children with obesity before the late puberty stage. *Front Endocrinol*. 2023;14:1224816.
20. Zhang X, Wan Y, Zhang S, Lu L, Chen Z, Liu H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in urban school-aged children and adolescents from the Yangtze River Delta Region: a cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(2):281-8.
21. Razmpour F, Abbasi B, Ganji A, Dehnavi Z, Alamdaran A, Bahari A, et al. Evaluating the accuracy and sensitivity of anthropometric and laboratory variables in diagnosing the liver steatosis and fibrosis in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Res Disord Ther*. 2018;4(3):121-5.
22. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, Bustamante-Careaga H, Serrano-González M, Gutiérrez NG, et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(1):e79-87.
23. Flores J, Gómez R, Rodríguez G, Morán S. P0223. Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in Mexican children of an elementary school. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:S143.
24. Kim B, Jin HY, Yoon JS, Noh ES, Hwang IT. Triglyceride glucose index is associated with ultrasonographic fatty liver indicator in children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16(3):306-13.
25. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Morales-Ruan C, Valenzuela-Bravo DG, Méndez-Gómez Humaran I, et al. Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente de México. *Ensanut Continua 2020-2022*. *Salud Publica Mex*. 2023;65:s218-24.
26. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-13.
27. Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys. *Diabetes*. 2012;61(11):2787-95.

Manifestaciones clínicas, estudios de laboratorios y evolución clínica de recién nacidos con sepsis neonatal atendidos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México

Silvia A. Barrera-Barrera,¹ Luis E. Fernández-Garza,^{2,3}  Miguel A. Rodríguez-Weber¹
y Hugo A. Barrera-Saldaña^{2,4,5*}

¹Departamento de Neonatología, Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City; ²Laboratorio Nacional LANSEIDI, Sede Innbiogem SC, Monterrey, Nuevo Leon; ³Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona N°2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo Leon; ⁴Facultad de Ciencias Biológicas; ⁵Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolas de los Garza, Nuevo León. México

Resumen

Antecedentes: Sepsis neonatal es una enfermedad sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia a cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas con hemocultivo positivo en el primer mes de vida. **Objetivo:** Caracterizar la evolución clínica de la sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel en México. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y transversal realizado en la Ciudad de México entre 2016 y 2020. Los criterios de inclusión fueron menores de 28 días de vida y diagnóstico clínico de sepsis neonatal. **Resultados:** Se incluyeron 96 recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal, de los cuales 64 (66.7%) fueron varones. El diagnóstico final de 58 (60.4%) fue sepsis de inicio temprano, 31 (32.3%) fue sepsis de inicio tardío, 7 (7.9%) fueron egresados con otro diagnóstico y 5 (5.6%) fallecieron. 15 hemocultivos periféricos y 5 hemocultivos de catéter umbilical mostraron crecimiento. El predominio de aislamiento fue grampositivo con un 65%. En el grupo de inicio temprano, los pacientes eran más jóvenes, tenían menor peso, puntuaciones de APGAR más bajas, mayor necesidad de reanimación neonatal temprana y una mayor proporción de antecedentes de infección materna que en el grupo de inicio tardío. **Conclusiones:** La sepsis de inicio temprano fue más frecuente que la tardía en relación 2:1 y resultó en una mortalidad de 5.2% en total.

PALABRAS CLAVES: Sepsis neonatal. Sepsis de inicio temprano. Sepsis de inicio tardío. Hemocultivo. Grampositivo.

Clinical manifestations, laboratory studies, and clinical evolution of newborns with neonatal sepsis treated at a tertiary hospital in Mexico City

Abstract

Background: Neonatal sepsis is a systemic infection of bacterial, viral, or fungal origin that is associated with hemodynamic changes and other clinical appearances with a positive blood culture in the 1st month of life. **Objective:** To characterize the clinical evolution of neonatal sepsis at a tertiary care hospital in Mexico. **Material and methods:** Observational, retrospective, and cross-sectional study in Mexico City between 2016 and 2020. The inclusion criteria were patients aged < 28 days and a clinical diagnosis of neonatal sepsis. **Results:** Ninety-six newborns with suspicion of neonatal sepsis were included, of which 64 (66.7%) were male. The final diagnosis of 58 (60.4%) was early-onset sepsis (EOS), 31 (32.3%) was late-onset sepsis (LOS), 7 (7.9%) were discharged with another diagnosis, and 5 (5.6%) died during hospitalization. Fifteen peripheral blood

*Correspondencia:

Hugo A. Barrera-Saldaña

E-mail: habarrera@gmail.com

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

Fecha de recepción: 30-12-2024

Fecha de aceptación: 09-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001013

Gac Med Mex. 2025;161:426-434

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

cultures and five umbilical catheter blood cultures showed growth. The predominance of isolation was Gram-positive, with 65% of these. In the early-onset group, patients were younger, had lower weight, lower APGAR scores, greater need for early neonatal resuscitation, and a higher proportion of a history of maternal infection than in the late-onset group. Conclusion: EOS was more frequent than LOS in a 2:1 ratio, and its overall mortality was 5.2%.

KEYWORDS: Neonatal sepsis. Early-onset sepsis. Late-onset sepsis. Blood culture. Gram-positive.

Introducción

La sepsis neonatal es una patología sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico, asociada a cambios hemodinámicos y otros signos clínicos, con un hemocultivo positivo en los primeros 28 días de vida.¹ Las presentaciones clínicas de la sepsis neonatal son inespecíficas y van desde una infección subclínica hasta signos graves de enfermedad focal o sistémica², incluidos síntomas tales como fiebre, dificultad respiratoria, letargo/irritabilidad, convulsiones, fontanelas abultadas, rechazo a la alimentación, ictericia, sangrado, distensión abdominal y desregulación de la temperatura.²

La sepsis neonatal se divide en sepsis de aparición temprana (SAT), que sobreviene dentro de las 72 horas de vida y de aparición tardía (SATA), que sobreviene trascurrido este período.¹ La SAT sobreviene cuando el tracto genital materno es la fuente de infección ascendente. Ciertos factores de riesgo, tales como la ruptura prematura de membranas (RPM), la corioamnionitis, la fiebre periparto, la infección del tracto urinario dentro de las 2 semanas previas al parto, las gestaciones múltiples y las cesáreas se han asociado a un mayor riesgo de SAT.^{3,4} La SATA sobreviene debido a infecciones nosocomiales posnatales o infecciones comunitarias¹. Los factores de riesgo asociados a la SATA son la prematuridad, las intervenciones invasivas prolongadas como la ventilación mecánica y el cateterismo intravascular, el fracaso de la alimentación enteral temprana con leche materna, la nutrición parenteral prolongada, la hospitalización, la cirugía y las enfermedades respiratorias y cardiovasculares subyacentes.^{5,6}

La sepsis neonatal sigue estando entre las 3 principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal a nivel mundial.⁷ Se cobra más de 1,5 millones de vidas infantiles cada año, la mayoría en África subsahariana y el sur de Asia.⁷ La estimación global de la incidencia de la sepsis neonatal es de 2.202 (intervalo de confianza del 95%: 1.099-4.360)/100.000 nacidos vivos.⁸ En líneas generales, la mortalidad neonatal constituye el 47% de la tasa de mortalidad infantil.⁹ La infección

neonatal es la segunda causa de mortalidad neonatal (31%), solo tras la prematuridad (38%), seguida de malformaciones congénitas (16%).¹⁰ La tasa de mortalidad por sepsis neonatal se sitúa entre el 7 y el 11%.¹¹

La incidencia de la sepsis neonatal puede variar de una nación a otra, así como dentro del mismo país. En los países en vías de desarrollo, la mortalidad neonatal resultante de todas las diferentes causas se sitúa en 27,65/1.000 nacidos vivos y sobreviene, principalmente, durante la primera semana de vida.¹² En cambio, es de solo 2,78/1.000 nacidos vivos en los países desarrollados.¹² En México, la mortalidad neonatal se sitúa en 8,32/1.000 nacidos vivos y la incidencia de sepsis neonatal varía entre 4 y 15,4/1.000 nacidos vivos.^{12,13}

Este estudio tuvo como objetivo determinar las características clínicas, el perfil hematológico, el perfil microbiano, la mortalidad y las complicaciones, los organismos causantes de mortalidad y el tratamiento antimicrobiano de la sepsis neonatal en un hospital de atención terciaria en México.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México (México). La información se recopiló de las historias clínicas de pacientes nacidos entre 2016 y 2020. Los criterios de inclusión fueron pacientes de < 28 días de edad y un diagnóstico clínico de sepsis neonatal (dificultad para alimentarse, convulsiones, temperatura axilar ≥ 37.5 °C o ≤ 35.5 °C, cambio en el nivel de actividad, taquipnea [frecuencia respiratoria ≥ 60 rpm], disociación torácica grave, quejido y cianosis).¹⁴ Como criterios de exclusión, se excluyeron a todos aquellos pacientes que no cumplían el diagnóstico clínico de sepsis neonatal y cuyas historias clínicas no tenían información suficiente, como estudios de laboratorio y antecedentes. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética Local del Instituto Nacional de Pediatría considerándose innecesario el consentimiento informado al tratarse de un estudio sin riesgo.

La SAT se definió como la sepsis que sobreviene en las primeras 72 horas de vida y la SATA trascurrido este período¹. La clasificación de la edad gestacional fue: prematuro extremo (< 28 semanas), muy prematuro (280/7-316/7 semanas), prematuro moderado (320/7-336/7 semanas), prematuro tardío (340/7-366/7 semanas), recién nacidos a término (370/7-416/7 semanas) y postérmino (> 420/7 semanas).¹⁵ El peso para la edad se clasificó como apropiado para la edad gestacional (peso entre el percentil 10 y 90), pequeño para la edad gestacional (peso < percentil 10) y grande para la edad gestacional (peso > percentil 90).¹⁶ La clasificación del peso al nacer incluyó peso adecuado, bajo peso al nacer (< 2.500 g), muy bajo peso al nacer (< 1.500 g) y peso extremadamente bajo al nacer (< 1.000 g).¹⁷

De las historias clínicas se recopilaron variables demográficas tales como la edad, el sexo, la edad gestacional, el peso al nacer, el peso para la edad, el método de nacimiento, la presencia de infección materna, la puntuación APGAR al 1 y 5 min, la necesidad de reanimación neonatal avanzada, la RPM y el método de alimentación. Los estudios de laboratorio incluyeron hemogramas, y algunos pacientes se sometieron a pruebas de reactantes de fase aguda que incluyeron proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina. Los límites de referencia fueron establecidos por la *International Federation of Clinical Chemistry* y el *Clinical Laboratory Standard Institute*.¹⁸ En casi todos los pacientes se tomaron hemocultivos periféricos y/o de catéter umbilical.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Statistical Package for the Social Sciences en la versión 25. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico o media \pm desviación estándar y las categóricas como porcentajes. La normalidad de la distribución se analizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La diferencia entre grupos se puso a prueba utilizando una prueba t de Student independiente para variables distribuidas normalmente y la prueba U de Mann-Whitney para comparativas de variables no distribuidas normalmente. La diferencia entre variables categóricas se determinó utilizando la prueba de la χ^2 . Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el período de estudio, se obtuvo un tamaño de muestra de 96 recién nacidos con sospecha clínica de sepsis neonatal, 65 de los cuales (66.7%) eran

Tabla 1. Diagnósticos al ingreso en urgencias

Diagnóstico	n (%)
SDRA	38 (39.6)
SAT	20 (20.8)
Prematuridad	9 (9.4)
SATA	6 (6.2)
Deshidratación	5 (5.2)
Neumonía	3 (3.1)
Cardiopatía congénita	3 (3.1)
Ictericia neonatal	2 (2.1)
Enterocolitis necrotizante	2 (2.1)
Mielomeningocele	1 (1)
Hidronefrosis	1 (1)
EBRI	1 (1)
Atresia esofágica	1 (1)
Gastrosquisis	1 (1)
Síndrome TORCH	1 (1)
Shock	1 (1)
Atresia intestinal	1 (1)

EBRI: Episodio breve resuelto inexplicable; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SAT: sepsis de aparición temprana; SATA: sepsis de aparición tardía

Tabla 2. Diagnósticos al alta o fallecimiento

Diagnóstico	n (%)
SAT	58 (60.4)
SATA	31 (32.3)
Deshidratación grave	1 (1)
Hiperbilirrubinemia	1 (1)
Insuficiencia cardíaca	1 (1)
Transposición de las grandes arterias	1 (1)
Estenosis esofágica	1 (1)
Displasia broncopulmonar	1 (1)
SDRA	1 (1)

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SAT: sepsis de aparición temprana; SATA: sepsis de aparición tardía.

varones. El diagnóstico inicial en 20 (20.8%) fue SAT, y en 6 (6.2%), SATA. Otros diagnósticos fueron síndrome de dificultad respiratoria aguda 38 (39.6%), prematuridad 9 (9.4%), deshidratación 5 (5.2%), neumonía 3 (3.1%) y cardiopatía congénita 3 (3.1%)

(Tabla 1). La sepsis neonatal se confirmó en 89 recién nacidos. Al alta o fallecimiento hospitalario, la SAT fue el diagnóstico final en 58 (60.4%), la SATA en 31 (32.3%) y 7 (7.9%) fueron dados de alta con otro diagnóstico (Tabla 2). Tres de los 5 pacientes fallecidos (60%) fueron diagnosticados de SAT y 2 (40%) de SATA. La mediana de días de estancia hospitalaria fue de 25 (11-45.5).

En cuanto a los pacientes con un diagnóstico final de sepsis neonatal, la mediana de edad al ingreso fue de 2 (1-5) días. El promedio de semanas de gestación fue de 33.52 ± 4.52 y la mediana del peso al nacer, 1.730 (1.179-2.781) g. Respecto al peso para la edad gestacional, encontramos que 53 (59.5%) tenían un peso adecuado, mientras que 36 (40.4%) tenían bajo peso para la edad gestacional. En cuanto a la clasificación del peso al nacer, 27 (30.3%) tenían peso adecuado, 21 (23.6%) bajo peso al nacer, 28 (31.5%) muy bajo peso al nacer y 13 (14.6%) peso extremadamente bajo al nacer. Respecto a la edad gestacional, solo 27 (30.3%) fueron recién nacidos a término, 16 (18%) fueron prematuros tardíos, 15 (16.8%) fueron prematuros moderados, 19 (21.3%) fueron muy prematuros y solo 12 (13.5%) fueron prematuros extremos. En relación al tipo de parto, 59 (66.3%) nacieron por cesárea y el resto, 30 (33.7%), por vía vaginal.

En cuanto a los antecedentes neonatales, 33 (37.1%) reportaron infección materna, 39 (43.8%) RPM, 30 (33.7%) APGAR bajo al primer minuto y 9 (10.1%) al 5 minuto y 37 (41.6%) recibieron reanimación neonatal temprana. En relación a la alimentación, 23 (25.8%) recibieron leche materna, 16 (18%) fórmula y 11 (12.3%) alimentación mixta; los 51 restantes (57.3%) jamás recibieron alimentación, permaneciendo en ayunas desde el nacimiento, 31 (60.7%) de los cuales recibieron nutrición parenteral total.

En cuanto a los estudios de laboratorio, la hemoglobina media fue de 14.48 ± 2.81 ; 42 (47.2%) pacientes mostraron niveles bajos de hemoglobina y 2 (2.2%) pacientes mostraron niveles altos para su edad. Con respecto a las células sanguíneas, los recuentos medianos de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas fueron 12.600 (7.870-18.800), 6.900 (3.700-10.500), 4.050 (2.500-7.050) y 213.000 (134.000-290.000), respectivamente. En cuanto a sus rangos de referencia, 22 (24.7%) pacientes mostraron leucopenia, 20 (22.5%) leucocitosis, 15 (16.9%) neutropenia, 22 (24.7%) neutrofilia, 39 (43.8%) linfopenia, 14 (15.7%) linfocitosis, 44 (49.4%) trombocitopenia y 14 (15.7%) trombocitosis. De los reactantes de fase aguda, se tomó PCR en 56 (62.9%) de los casos y solo 8 (14.3%) dieron

Tabla 3. Crecimiento bacteriano en hemocultivos periféricos y de catéter umbilical

Bacteria	n (%)
Hemocultivo periférico	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (10.1)
<i>Escherichia coli</i>	2 (2.9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2.2)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (1.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1.4)
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (1.4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1.4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1.4)
Catéter umbilical	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (11.8)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (5.9)
<i>Escherichia coli</i>	1 (5.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (5.9)

positivos y la procalcitonina solo se tomó en 12 (13.5%) dando positivo en 5 (41.7%) de estos. Por último, se realizó un análisis de orina en 14 (15.7%) pacientes, 4 (28.6%) de los cuales mostraron signos de infección del tracto urinario.

Se tomaron hemocultivos periféricos en 69 (77.5%) pacientes, de los cuales solo 15 (21.7%) mostraron crecimiento. Diecisiete (19.1%) pacientes tenían un catéter umbilical, a todos se les realizó hemocultivo y solo 5 (29.4%) dieron crecimiento. Con respecto a los hemocultivos periféricos, los microorganismos descritos en frecuencia decreciente fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas putida*, *Klebsiella oxytoca* y *Acinetobacter baumannii* (Tabla 3). Y en relación a los tomados del catéter umbilical, los microorganismos descritos en frecuencia decreciente fueron *S. epidermidis*, *S. hominis*, *E. coli* y *A. baumannii* (Tabla 3).

Respecto al tratamiento antibiótico, 46 (51.7%) recibieron solo un curso antibiótico, 35 (39.3%) precisaron un 2° curso y solo 8 (9%) necesitaron un 3er curso de tratamiento. Los principales cursos antibióticos utilizados como primera opción fueron amikacina + ampicilina en 60 (67.4%), cefotaxima + ampicilina en 6 (6.7%), y cefotaxima + vancomicina en otros 6 (6.7%) (Tabla 4). Por otro lado, los cursos más comúnmente utilizados como 2ª y 3ª opción fueron meropenem + vancomicina en 11 (25.6%), cefotaxima + vancomicina en 8 (18.6%) y cefotaxima + dicloxacilina en 4 (9.3%) (Tabla 4). Entre otros agentes antimicrobianos, se administró fluconazol en 9 (10.1%) y aciclovir en 1 (1.1%).

Tabla 4. Cursos antibióticos utilizados

Antibióticos de 1ª línea	n (%)	Antibióticos de 2ª y 3ª línea	n (%)
Amikacina + ampicilina	60 (67.4)	Meropenem + vancomicina	11 (25.6)
Cefotaxima + ampicilina	6 (6.7)	Cefotaxima + vancomicina	8 (18.6)
Cefotaxima + vancomicina	6 (6.7)	Cefotaxima + dicloxacilina	4 (9.3)
Cefotaxima + dicloxacilina	4 (4.5)	Cefepime + vancomicina	2 (4.6)
Cefotaxima + metronidazol	3 (3.4)	Meropenem	2 (4.6)
Cefotaxima	2 (2.2)	Cefotaxima + dicloxacilina + metronidazol	1 (2.3)
Amoxicilina	1 (1.1)	Ampicilina + amikacina + metronidazol	1 (2.3)
Dicloxacilina + ceftriaxona	1 (1.1)	Cefotaxima + vancomicina + metronidazol	1 (2.3)
Cefotaxima + amikacina	1 (1.1)	Cefepime + vancomicina + metronidazol	1 (2.3)
Meropenem + vancomicina	1 (1.1)	Cefuroxima + clindamicina	1 (2.3)
Cefotaxima + clindamicina	1 (1.1)	Imipenem + vancomicina	1 (2.3)
Meropenem	1 (1.1)	Cefepime + metronidazol	1 (2.3)
Cefalotina	1 (1.1)	Amikacina + ampicilina	1 (2.3)
Cefalotina + cefotaxima	1 (1.1)	Dicloxacilina + ampicilina	1 (2.3)
		Meropenem + dicloxacilina	1 (2.3)
		Cefotaxima + ampicilina	1 (2.3)
		Meropenem + claritromicina	1 (2.3)
		Sulfametoxazol/trimetoprim	1 (2.3)
		Cefotaxima	1 (2.3)
		Cefalotina	1 (2.3)
		Vancomicina	1 (2.3)

Al comparar los grupos de pacientes con SAT y SATA, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las semanas de gestación (31.99 ± 4.26 frente a 36.39 ± 3.53 , $p < 0.001$), el peso al nacer (1.352 [990-2.191] frente a 2.640 [1.730-3.000] g, $p < 0.001$), la puntuación APGAR al 1 min (7 [5-8] frente a 8 [8-8], $p < 0.001$), al 5 min (8 [7-9] frente a 9 [9-9], $p < 0.001$), el antecedente de infección materna (30 [51.7] frente a 6 [19.3], $p = 0.003$), la necesidad de reanimación neonatal temprana (33 [56.9] frente a 4 [12.9], $p < 0.001$), la lactancia materna (6 [10.3] frente a 11 [35.5], $p < 0.001$), la alimentación con fórmula (5 [8.6] frente a 11 [35.5], $p < 0.001$), la alimentación mixta (4 [6.9] frente a 7 [22.6], $p = 0.032$), el ayuno (40 [68.9] frente a 11 [35.5], $p < 0.001$) y la duración de la estancia hospitalaria (32.5 [13.75-56] frente a 15 [10-31], $p = 0.011$) (Tabla 5).

Discusión

La sepsis es mucho más común en el período neonatal que en otras etapas de la vida, debido principalmente a las características de inmadurez inmunológica del neonato. La sepsis es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad entre los recién nacidos, particularmente en países en vías de desarrollo como México.

En México, a diferencia de lo que se ha descrito en otros países, el predominio en la clasificación de la sepsis es la SAT (entre el 82 y el 91%).¹⁹⁻²¹ En el caso de nuestro grupo de estudio, la proporción fue menor, con un 65,2% de SAT. La proporción entre sexos fue similar en los diferentes estudios realizados en México, con un porcentaje de varones entre el 47.2 y el 64%.^{13,20-24} No obstante, en nuestro grupo de estudio, fue un poco más alta (66.7%). En cuanto al peso

Tabla 5. Comparativa de las características de los pacientes con SAT y SATA

	SAT (n = 58)	SATA (n = 31)	p
Sexo, masculino, n (%)	40 (68.9)	21 (67.7)	0.906
Semanas de gestación, media ± DE	31.99 ± 4.26	36.39 ± 3.53	< 0.001
Peso al nacer, g, mediana (RIC)	1.352 (990-2.191)	2.640 (1.730-3.000)	< 0.001
Cesárea, n (%)	38 (65.5)	21 (67.7)	0.832
APGAR al 1 ^{er} minuto, mediana (RIC)	7 (5-8)	8 (8-8)	< 0.001
APGAR a los 5 minutos, mediana (RIC)	8 (7-9)	9 (9-9)	< 0.001
Infección materna, n (%)	30 (51.7)	6 (19.3)	0.003
RPM, n (%)	28 (48.3)	13 (41.9)	0.327
Reanimación neonatal temprana, n (%)	33 (56.9)	4 (12.9)	< 0.001
Lactancia materna, n (%)	6 (10.3)	17 (54.8)	< 0.001
Lactancia artificial, n (%)	5 (8.6)	11 (35.5)	< 0.001
Lactancia mixta, n (%)	4 (6.9)	7 (22.6)	0.032
Nutrición parenteral, n (%)	19 (32.7)	10 (32.2)	0.962
Ayuno, n (%)	40 (68.9)	11 (35.5)	0.002
Hemoglobina, g/dl, media ± DE	14.65 ± 2.77	14.18 ± 2.91	0.465
Anemia, n (%)	28 (48.3)	14 (45.2)	0.143
Leucocitos, mediana (RIC)	12.800 (7.200-19.300)	12.250 (8.800-17.975)	0.834
Leucopenia, n (%)	16 (27.6)	6 (19.3)	0.696
Neutrófilos, mediana (RIC)	7.000 (4.150-10.600)	5.400 (3.675-9.000)	0.532
Neutrofilia, n (%)	16 (27.6)	6 (19.3)	0.674
Linfocitos, mediana (RIC)	3.650 (2.125-6.075)	4.400 (2.825-7.675)	0.092
Linfopenia, n (%)	28 (48.3)	11 (35.5)	0.332
Plaquetas, mediana (RIC)	199.000 (126.000-280.000)	220.000 (151.250-351.250)	0.315
Trombocitopenia, n (%)	30 (51.7)	14 (45.2)	0.751
Hemocultivo periférico positivo, n (%)	9 (15.5)	6 (19.3)	0.212
Hemocultivo de catéter umbilical positivo, n (%)	4 (6.9)	1 (3.2)	0.513
Estancia hospitalaria, mediana (RIC)	32.5 (13.75-56)	15 (10-31)	0.011
Muerte, n (%)	5 (8.6)	0	0.092

SAT: sepsis de aparición temprana; SATA: sepsis de aparición tardía; RPM: ruptura prematura de membranas; RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

al nacer, Rodríguez-Weber et al. informaron que el bajo peso al nacer en pacientes pediátricos con sepsis neonatal mostró una relación significativa con la muerte intrahospitalaria.¹³ Por otro lado, Pérez et al. mostraron que un peso al nacer ≤ 2.500 g tenía 4.8 veces más probabilidades de desarrollar SAT.²⁰ Sin embargo, Gutiérrez-Muñoz et al. encontraron que el peso al nacer no influye en el desarrollo de la sepsis

neonatal en general.²² Los informes de pacientes con bajo peso al nacer que desarrollaron sepsis neonatal varían entre el 24.8 y el 54.5%,^{13,20,22,24} lo cual contrasta con nuestro grupo de estudio, donde una mayor proporción de pacientes tenía bajo, muy bajo o extremadamente bajo peso al nacer, con un total del 69.7%. Incluso, un peso menor se asoció estadísticamente de forma significativa con el grupo que

desarrolló SAT en comparación con la SATA, con un peso mediano de 1.352 g.

En el caso de la edad gestacional, Pérez et al. informaron que una edad gestacional < 37 semanas tenía 3.1 veces más probabilidades de desarrollar SAT.²⁰ No obstante, Gutiérrez-Muñoz et al. mostraron que la edad gestacional no influye en el desarrollo de la sepsis neonatal.²² Además, Rodríguez-Weber et al. informaron que una edad gestacional más baja se asociaba con una mayor mortalidad en recién nacidos con sepsis neonatal.¹³ Las proporciones de recién nacidos prematuros que desarrollan sepsis neonatal en los diferentes grupos informados en México van del 52.2 al 81.8%.^{13,19-23} Entre tanto, nuestro grupo de estudio se asemeja a estas cifras, situándose en la mitad de estas proporciones, con un 69.7%. A su vez, el grupo de SAT tuvo una edad estadísticamente significativamente menor en semanas de gestación al ingreso en comparación con el grupo de SATA, con una mediana de 32 semanas. Todos los estudios de Anaya-Prado et al., Ramírez Sandoval et al. y Gutiérrez-Muñoz et al. mostraron en sus estudios que la vía del parto no tenía relación con el desarrollo de la sepsis neonatal.²¹⁻²³ En nuestro grupo de estudio, predominaron las cesáreas con un 66.3%, mientras que en el resto de los estudios mexicanos se observó una variación más importante entre el 40.5 y el 76.4% de recién nacidos obtenidos por cesárea.^{20-22,24}

Arias-Arellano et al. mostraron un historial de hasta el 50% de infección materna en recién nacidos con sepsis neonatal, en contraste con nuestro grupo de estudio, donde tuvimos un 37.1%.²⁴ Se ha descrito que un historial de infección materna no se asocia al desarrollo de sepsis neonatal o su mortalidad.^{13,22} No obstante, en la comparativa entre nuestros grupos, la proporción de infección materna fue mayor en el grupo de SAT que en el de SATA, con hasta un 51.7%. A diferencia de la RPM, donde se ha descrito una mayor variación en las proporciones en los diversos grupos de estudio (del 25.9 al 40.9%), nuestro grupo de estudio es muy similar a este último valor, con un 33.7%.^{13,20-22,24} Anaya-Prado et al. demostraron que la RPM guarda una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de sepsis neonatal.²¹ No obstante, el tiempo de evolución no guardó rica relación.²¹ A diferencia de Pérez et al., donde la RPM > 18 h se asoció a 2,6 veces más al desarrollo de SAT.²⁰ Por otro lado, Rodríguez-Weber et al. demostraron que esto no guarda relación con la mortalidad en la sepsis neonatal.¹³

En cuanto al estado de salud medido por el APGAR al nacer, existen resultados contradictorios, con algunos estudios que afirman que no está relacionado con el desarrollo de la sepsis neonatal y otros que informan que una puntuación APGAR baja se asocia con la presentación de esta afección.²⁰⁻²² En nuestro estudio, ambas puntuaciones APGAR al 1 y 5 min fueron estadísticamente significativamente más bajas en el grupo de SAT que en el grupo de SATA. El desarrollo de sepsis neonatal se ha asociado a la necesidad de reanimación de recién nacidos; en el caso de nuestros pacientes, el 41,6% precisó reanimación.²¹ A su vez, nuestro estudio halló que la proporción de pacientes que requirieron reanimación neonatal temprana también fue mayor en el grupo de pacientes con SAT que en el de aquellos con SATA, con una proporción del 56.9%. En el caso de los hallazgos de los estudios de laboratorio, se ha observado que la leucocitosis es más prevalente que la leucopenia en pacientes con sepsis neonatal (entre el 31.4 y el 73%) estando nuestra muestra entre estas cifras (53.1%).^{13,23} Sin embargo, la linfopenia, la neutrofilia y la trombocitopenia, son factores que se han asociado a un peor pronóstico, siendo este último el más relevante.¹³ En nuestro grupo de estudio, las anomalías hematológicas más observadas fueron trombocitopenia (49.4%), anemia (47.2%), linfopenia (43.8%), leucopenia (24.7%) y neutrofilia (24.7%). No obstante, ninguna de estas anomalías fue estadísticamente significativa entre los grupos de SAT y SATA.

La tasa de aislamiento de microorganismos en los hemocultivos es baja; en estudios realizados en México, se ha observado desde un 4,3 hasta un máximo de 29%.^{19,23,24} En el caso de nuestro estudio, fue similar a este último, siendo del 19.1% en hemocultivos periféricos y del 29.4% en los centrales. En la mayoría de los hemocultivos, se ha descrito que las bacterias Grampositivas han predominado en el aislamiento (50-74%), tanto en la sepsis neonatal temprana como tardía, excepto en el estudio de Pérez et al., donde se observaron bacilos Gramnegativos hasta en un 72%.^{19,20,23,24} Nuestro estudio mostró un predominio de Grampositivos, con un 65% de aislamiento de estos, siendo la mayoría del género *Staphylococcus*, como en la mayoría de los estudios.^{13,19,24} Según las guías sobre el manejo de la sepsis neonatal, tanto temprana como tardía, esta última comunitaria, el régimen antibiótico empírico preferido es ampicilina más un aminoglucósido, preferiblemente gentamicina, o como alternativa a este último, una cefalosporina de amplio espectro como

ceftazidima, cefepima o cefotaxima, y en caso de SATA en un paciente hospitalizado desde el nacimiento, se prefiere el uso de vancomicina o nafcilina/oxacilina más un aminoglucósido.²⁵ En nuestra experiencia clínica, el régimen más utilizado fue la 1ª opción sugerida por las guías, siendo ampicilina más amikacina, en hasta el 70.8% de los casos.

Respecto a la letalidad de la sepsis neonatal en los diferentes estudios en México, existe una gran variación en las proporciones. No obstante, muestra una tendencia que ha ido disminuyendo con el paso de los años. En un estudio realizado de 1992 a 2000, se describió una tasa de letalidad del 43.9%, de 2003 a 2004 esta disminuyó al 17% y de 2013 a 2014 al 9%.^{13,19-24} En nuestro estudio, realizado entre 2016 y 2020, la tasa de letalidad cayó hasta el 5,2%. En cuanto a las características de los pacientes que fallecieron, los 5 presentaban SAT; no obstante, debido al pequeño número de pacientes, la diferencia no fue estadísticamente significativa. En solo uno de estos pacientes, se aisló *S. aureus* en un hemocultivo periférico.

Nuestro estudio tuvo como objetivo comunicar la experiencia de la sepsis neonatal durante 5 años dentro de nuestra institución, para actualizar los datos sobre nuestra población, ya que el último estudio que se publicó sobre el tema fue hace 5 años. Como limitaciones, nos encontramos con que este fue solo un estudio descriptivo retrospectivo, en el que no se obtuvieron datos de incidencia y, por lo tanto, no se establecieron asociaciones con posibles factores de riesgo en el desarrollo o la mortalidad en estos pacientes. Otras limitaciones importantes fueron la ausencia del cálculo del tamaño de la muestra y de la realización de la evaluación del antibiograma en los microorganismos aislados.

Conclusiones

Este es un estudio descriptivo que incluyó pacientes con sepsis neonatal de aparición temprana y tardía, en el que describimos sus características clínicas y bioquímicas, observamos los microorganismos causantes más comunes en los últimos años en nuestra institución y detallamos los regímenes antibióticos utilizados en el tratamiento inicial, así como en los casos resistentes. En el grupo de SAT, los pacientes fueron más jóvenes, tuvieron menor peso, puntuaciones APGAR más bajas, mayor necesidad de reanimación neonatal temprana y una mayor proporción de antecedentes de infección materna, en contraste con el grupo de SATA. Por último, se debe mencionar que hubo una tasa de

mortalidad del 5.2%, la más baja registrada en todos los estudios realizados hasta ahora en nuestro país, observándose una disminución gradual a lo largo de los años de los estudios realizados.

Agradecimientos

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Ninguna.

Consideraciones éticas

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

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

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

Referencias

1. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390:1770-80.
2. Ozmeral Odabasi I, Bulbul A. Neonatal sepsis. *Sisli Etfal Hospital Tip Bul*. 2020;54:142-58.
3. Hammad E, Zainab MS. Meta-analysis on factors influencing early onset neonatal sepsis. *Schol J Appl Sci Res*. 2018;1:104-6.
4. Guo L, Han W, Su Y, Wang N, Chen X, Ma J, et al. Perinatal risk factors for neonatal early-onset sepsis: a meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36:2259049.
5. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJ, Niemarkt HJ, Mann S, De Boode WP, Cossey V, et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study. *Neonatology*. 2019;116:42-51.
6. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F257-63.
7. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*. 2016;388:3027-35.

8. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6:223-30.
9. World Health Organization. Newborn Mortality. World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact/sheets/detail/newborn/mortality>
10. Jatsho J, Nishizawa Y, Pelzom D, Sharma R. Clinical and bacteriological profile of neonatal sepsis: a prospective hospital-based study. *Int J Pediatr.* 2020;2020:1835945.
11. Afonso E, Smets K, Deschepper M, Verstraete E, Blot S. The effect of late-onset sepsis on mortality across different gestational ages in a neonatal intensive care unit: a historical study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2023;77:103421.
12. GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet.* 2016;38:1725-74.
13. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Neonatal sepsis morbidity and mortality in a tertiary care hospital. *Salud Pública Méx.* 2003;45:90-5.
14. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Sepsis Neonatal. Guía de Evidencias y Recomendaciones: guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019. Available from: <https://www.cenetec-difusion.com/cmGPC/gpc-ss-283-19/er.pdf>
15. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweeh J. Late preterm infants - changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020;7:36-44.
16. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123:e1072-7.
17. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine.* 2017;35:6492-500.
18. Clinical Laboratory Standards Institute. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. CLSI Document C28- A3. 3rd ed., Vol. 28. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. p. 31.
19. Marin-Romero M, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME. Características de la sepsis neonatal en una unidad de cuidados intensivos neonatales de atención privada. *Rev Mex Pediatr.* 2015;82:93-7.
20. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MA, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chil Infectol.* 2015;32:387-92.
21. Anaya-Prado R, Valero-Padilla C, Sarralde-Deigado A, Sánchez-González JM, Montes-Velázquez L, Gil-Villarreal F. Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55:316-27.
22. Gutiérrez-Muñoz VH, Gutiérrez-Muñoz J, Rosas Barrientos V. Factores de riesgo en sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México. *Rev Espec Méd Quir.* 2005;10:21-4.
23. Ramírez Sandoval ML, Macías Parra M, Lazcano Ramírez F. Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. *Salud Pública Méx.* 2007;49:391-2.
24. Arias-Arellano S, Cáceres-Aucatoma F, Greyson D, Segarra-Galarza K. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57:225-33.
25. Sturrock S, Sadoo S, Nanyunja C, Le Doare K. Improving the treatment of neonatal sepsis in resource-limited settings: gaps and recommendations. *Res Rep Trop Med.* 2023;14:121-34.

Mecanismos alternos de solución de controversias en la relación médico-paciente

Diana S. Vázquez-Sotelo 

Servicio de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad de los mecanismos alternos de solución de controversias (MASC) en la resolución de conflictos médico-paciente. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura (2001-2023) sobre la aplicación de MASC en el ámbito sanitario. **Resultados:** Los MASC demostraron ser una herramienta eficaz para resolver disputas de manera más rápida y confidencial, preservando la relación médico-paciente y mejorando la calidad de la atención. **Conclusiones:** Los MASC se posicionan como una alternativa viable y beneficiosa a los procesos judiciales tradicionales, contribuyendo a un entorno de salud más colaborativo y satisfactorio para todas las partes involucradas.

PALABRAS CLAVE: Médico. Paciente. Relación. Conflicto. Negociación.

Alternative dispute resolution mechanisms in the doctor-patient relationship

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of alternative dispute resolution (ADR) in resolving doctor-patient conflicts. **Material and methods:** A systematic review of the literature (2001-2023) on the application of ADR in the healthcare field was conducted. **Results:** ADR proved to be an effective tool for resolving disputes more quickly and confidentially, preserving the doctor-patient relationship and improving the quality of care. **Conclusions:** ADR are positioned as a viable and beneficial alternative to traditional judicial processes, contributing to a more collaborative and satisfactory healthcare environment for all parties involved.

KEYWORDS: Doctor. Patient. Relation. Conflict. Negotiating.

Correspondencia:

Diana S. Vázquez-Sotelo
E-mail: dianasureima@gmail.com

Fecha de recepción: 17-01-2025

Fecha de aceptación: 31-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000016

Gac Med Mex. 2025;161:435-440

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

El presente estudio introduce al lector en el ámbito de los mecanismos alternativos de solución de controversias (MASC), herramientas jurídicas que, en su carácter voluntario y alternativo o complementario al sistema judicial, buscan la resolución de conflictos. Su aplicación en el contexto de la relación médico-paciente puede tener un efecto preventivo, resolutorio o de contención de controversias, siempre considerando la especialización que cada caso particular demande.¹

Previo a procesos judiciales es importante agotar los MASC, ya que ofrecen una vía flexible y rápida, promueven la conciliación y evitan largos y costosos procesos judiciales.¹

La responsabilidad médica implica reparar los daños y perjuicios ocasionados al paciente derivados de los actos, omisiones o errores voluntarios e involuntarios realizados en el ejercicio de la profesión, teniendo las figuras de responsabilidad que se desglosan en la tabla 1.^{2,3}

De acuerdo con el Artículo 17.º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, se postula que las leyes preverán MASC;⁴ los más utilizados en los servicios de salud son negociación, mediación, conciliación, arbitraje y transacción^{2,3} (Tabla 2).

Desarrollo del tema

La relación médico-paciente debe ser regida por los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia, a través de una oportuna y adecuada información por parte del personal de salud, de manera libre, informada y consciente. Un aspecto fundamental en los servicios de salud es el consentimiento informado, que permite al paciente conocer las ventajas y los riesgos de aceptar o rechazar cualquier procedimiento, ya sea conservador, intervencionista, diagnóstico, terapéutico o rehabilitador.⁵

Cuando hablamos de *lex artis* nos referimos al cuidado que se espera de un profesional médico de acuerdo con el conjunto de conocimientos, habilidades y destrezas que debe poseer para ser aplicadas en el ejercicio de su profesión, según las buenas prácticas médicas establecidas.³

Sin embargo, hay que contemplar la mala praxis en el actuar médico, para lo cual vale la pena definir algunos términos:

- Impericia: ignorancia inexcusable.⁶
- Negligencia: falta de cuidado y diligencia que un profesional debe tener en el ejercicio de su

Tabla 1. Figuras de responsabilidad en el actuar médico

Tipo de responsabilidad	Implicaciones
Civil	Reembolso de gastos, indemnización por daños y perjuicios, reparación del daño moral
Penal	Sanción, prisión, reparación del daño
Administrativa	Multas, suspensión, destitución
Ética/moral	Sanción social, pérdida de reputación

profesión, omisión o demora injustificada en la actuación del médico, o actuación perezosa, con carencia o falta de constancia profesional.²

- Inobservancia de reglamentos o normas: incumplimiento de reglamentos específicos de la institución y del servicio, así como de los principios éticos de la medicina y los derechos del paciente.²
- Omisión: no realizar un acto que se debería haber realizado, es decir, dejar de hacer algo que un médico prudente y diligente habría hecho en una situación similar, dando como resultado cierto perjuicio.⁶
- Comisión: realizar un acto que no se debería haber realizado, es decir, hacer algo que un médico prudente y diligente no habría hecho, o efectuar una acción que está prohibida por la norma o no es recomendable.⁶

La queja hacia el personal de salud es una expresión de insatisfacción por parte del paciente o sus familiares frente a una prestación de un servicio de salud, que a su juicio resulta insatisfactorio, pero que también permite al personal sanitario identificar riesgos, procesos y actitudes que pueden mejorarse, para incrementar la calidad y la seguridad en la atención.²

La queja administrativa tiene como objetivo denunciar la violación de los derechos del paciente o las insatisfacciones de los usuarios por actos u omisiones del personal vinculado con la prestación de los servicios; este instrumento se encuentra presente en la mayoría de los sistemas jurídicos, pero dada su naturaleza carece de litis.²

La calidad de la atención médica está integrada por la competencia profesional, la seguridad, la ética y la satisfacción con los resultados de la atención.⁷ Es importante establecer protocolos claros para la gestión de quejas y conflictos, incluyendo la designación de un mediador interno, quien puede actuar como un tercero imparcial, buscando promover la

Tabla 2. Mecanismos alternos de solución de controversias más utilizados en los servicios de salud

Mecanismo	Descripción	Ventajas
Negociación	Las partes resuelven el conflicto directamente	Las partes tienen el control del proceso y la solución
Mediación	Un tercero neutral facilita el diálogo	El tercero aporta una perspectiva neutral que permite a las partes ver el conflicto desde distintos ángulos y comprender mejor las posiciones de cada uno
Conciliación	Un tercero propone soluciones, pero las partes deciden la más conveniente para ambas	Al ser las partes quienes finalmente deciden si aceptan o rechazan las propuestas del conciliador, se garantiza que la solución sea aceptable para todos los involucrados
Arbitraje	Un tercero toma una decisión vinculante	Proporciona a las partes un mecanismo eficiente, especializado y confidencial
Transacción	Acuerdo para poner fin a la controversia	Las partes, a través de la negociación directa, se hacen recíprocas concesiones, terminan una controversia presente o previenen una futura, sin la necesidad de un tercero imparcial, o bien, si las partes lo desean, pueden ser auxiliadas por un especialista en mecanismos alternativos, que las asistirá en la elaboración de un convenio o acuerdo satisfactorio para ambas

conciliación pacífica y armónica, optimizar los procesos de solución de controversias y eliminar trámites innecesarios.⁵

La colaboración con organizaciones externas especializadas en resolución de conflictos, como la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), desempeña un papel fundamental en México al promover y regular los MASC en el ámbito médico, mediante la cultura de la conciliación y la mediación como alternativas a los procesos judiciales en el sector salud, y además vigila el cumplimiento de los acuerdos alcanzados en los procesos.⁸

El artículo 49 del Reglamento de procedimientos para la atención de quejas médicas y gestión pericial de la CONAMED establece que las quejas deben presentarse ante esta comisión de manera personal por el paciente o por una persona autorizada para ello, ya sea en forma verbal o escrita.⁸

La CONAMED fijará una fecha para la celebración de audiencia, en la que convocará a las partes para que, idealmente, resuelvan sus diferencias. En caso de que exista negativa para conciliar, se invitará a las partes a someterse a un proceso arbitral, donde la CONAMED participará en la emisión de un laudo.⁸

Los laudos son emitidos por un árbitro o un tribunal arbitral para resolver una disputa entre dos o más partes, deseablemente para poner fin al conflicto, a menos que las partes hayan acordado lo contrario.⁸

El derecho a la protección de la salud es parte del derecho social, dirigido a la efectiva satisfacción de la salud individual que incluye bienestar físico, mental

y social,⁹ buscando garantizar a los ciudadanos un nivel de vida digno, mediante una relación de los médicos con la sociedad que propicie una atención médica respetuosa, empática y enriquecedora.⁹

La relación y la comunicación del médico con el paciente produce beneficios, ya que aumenta su confianza y compromiso,⁸ mientras que la transparencia incrementa la confianza del paciente hacia el sistema sanitario y también hacia su médico, además de permitirle tomar decisiones informadas.¹⁰

El acto médico constituye el eje central de la relación médico-paciente y el punto de partida para analizar las interacciones de los individuos con los profesionales de la salud. La doctrina lo define como el conjunto de acciones terapéuticas realizadas por un profesional sanitario con el objetivo de restablecer la salud del paciente, englobando un amplio espectro de actividades que van desde la prevención hasta los cuidados paliativos.¹¹

Los MASC buscan contribuir a crear una cultura de tolerancia, diálogo y respeto para la solución pacífica de controversias.¹² Siempre que exista un intercambio de bienes o servicios pueden existir desacuerdos entre las partes, porque alguna de ellas piense que no esté recibiendo lo pactado o lo que supuso que recibiría.¹²

La relación entre médico y paciente ha experimentado un deterioro significativo por diversos factores, como tiempo escaso para una atención personalizada, barreras de comunicación, soluciones rápidas que generan expectativas poco realistas en los

pacientes, proliferación de información médica en Internet (muchas veces inexacta),¹² incremento en la expectativa de vida y diversidad de servicios, que generan una complejidad significativa en el sistema de salud.¹³

Es imperativo garantizar el derecho del paciente a recibir información completa y veraz sobre su condición de salud y las opciones terapéuticas disponibles, lo cual no solo garantiza su autonomía, sino que también le protege de posibles daños derivados de una falta de información.¹⁴

El hecho de que los pacientes tengan más acceso a la información ha modificado la dinámica de la relación. Las expectativas de los pacientes han aumentado, lo que no necesariamente se ha ajustado a las condiciones de trabajo de los profesionales de la salud, ya que demandan una participación más activa en las decisiones sobre su salud y esto a menudo supera las capacidades del sistema sanitario actual.¹⁵

En otros casos en los que algún miembro del equipo médico comete un error, la responsabilidad del médico tratante suele extenderse debido a su rol de coordinador. Esta responsabilidad se ve agravada en sistemas de salud con recursos limitados, requiriendo de los médicos y los jefes de área una gestión proactiva de riesgos y una supervisión rigurosa de las prácticas profesionales, a fin de minimizar la probabilidad de errores y garantizar la seguridad del paciente.¹⁶

De acuerdo con Mira et al.,¹⁷ por razones éticas y legales, el paciente tiene derecho a recibir una disculpa, junto con información sobre lo ocurrido. Se recomienda que la disculpa sea expresada en términos neutros, realizada por un profesional adecuado de acuerdo con la gravedad del evento. Esta acción no solo cumple con un deber ético, sino que también contribuye a fortalecer la relación médico-paciente y contribuir a una cultura de seguridad.¹⁷

Las relaciones interpersonales inevitablemente generan conflictos, cuya resolución depende de una diversidad de factores, como son las creencias, las expectativas, los roles, etc. La evolución de los derechos humanos ha impulsado la búsqueda de mecanismos que garanticen la justicia y la paz en la resolución de conflictos.¹⁸

La responsabilidad civil médica consiste en reparar los daños y perjuicios ocasionados a un paciente derivados de un acto médico, omisiones o errores voluntarios e involuntarios.¹⁹ Los requisitos para que se configure dicha responsabilidad civil son tres:

- Conducta ilícita: cuando se realiza un acto contrario a lo que establece el derecho.

- Daño: cuando causa deterioro, ofensa o dolor (sufrimiento que se provoca en una persona o en sus cosas por la falta de cumplimiento de una obligación).

- Relación de causalidad: cuando existe un nexo o relación de carácter objetivo entre la acción y el resultado¹⁹.

Los derechos humanos son reconocidos en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y en los tratados internacionales, teniendo como prioridad el principio pro persona, el cual busca la protección más amplia, donde el Estado está obligado a priorizar los problemas y las necesidades de salud, y la distribución de los recursos disponibles, en vinculación con los principios éticos. Sin embargo, en el caso de los servicios públicos hay un presupuesto asignado al sector salud, que afecta directamente la calidad y la accesibilidad de los servicios de salud, independientemente de la voluntad del personal de salud.²⁰

Con el propósito de elevar los estándares de seguridad en la atención y los cuidados de la salud, y así consolidar la relación médico-paciente, resulta imperativo el establecimiento de un Sistema Nacional de Recopilación y Análisis de Causas de Quejas. Dicho sistema deberá fomentar la participación activa de todos los profesionales de la salud, mediante un mecanismo de notificación voluntaria. Esto permitirá un aprendizaje continuo a partir de los errores, facilitando el desarrollo y la implementación de mejores prácticas para su prevención futura, en aquellos casos en que la prevención sea factible.²¹

El objetivo es reorientar el enfoque hacia la gestión proactiva de conflictos, actuar en las primeras etapas, con el fin de prevenir su escalada y promover una resolución pacífica, que permita a las partes llegar a un acuerdo que mitigue la insatisfacción por los daños causados en los involucrados en el conflicto.²²

Durante la formación médica, si bien se abordan temas de psicología y psiquiatría, existe una notable ausencia de un currículo estructurado dedicado al desarrollo de habilidades como la empatía y la comunicación asertiva. Esta carencia representa una oportunidad para mejorar la calidad de la atención médica y prevenir conflictos, como las demandas legales que a menudo surgen de malentendidos en la comunicación médico-paciente.²³

Es fundamental comprender que los médicos que enfrentan demandas por mala praxis experimentan un profundo impacto emocional. Estudios como el de Gómez-Durán et al.²⁴ demuestran que

estos profesionales suelen desarrollar ira, alteraciones del estado de ánimo y dificultades en sus relaciones personales y profesionales. Es relevante que estos médicos reciban apoyo psicológico y asistencial, independientemente del resultado legal, para mitigar las consecuencias negativas en su bienestar y en la calidad de la atención que brindan.²⁴

Por otra parte, el temor a ser demandado es el principal motor de la medicina defensiva. Al solicitar un gran número de pruebas, los médicos buscan documentar exhaustivamente su actuación, generando en ocasiones una sobrecarga en los sistemas de salud.²⁵

La implementación de sistemas robustos de gestión de calidad en los centros sanitarios, como aquellos basados en la norma ISO 9001, es fundamental para garantizar la seguridad del paciente y mejorar la calidad de la atención. Estos sistemas, al promover una cultura de mejora continua y la identificación temprana de riesgos, contribuyen a prevenir errores médicos y a fomentar la satisfacción del paciente.²⁶

Conclusiones

El presente estudio nos introduce al análisis de cómo la implementación de MASC en el sector salud emerge como una estrategia indispensable para transformar la relación médico-paciente.

Al fomentar el diálogo, la empatía y la búsqueda de soluciones consensuadas, los MASC no solo contribuyen a resolver conflictos de manera más eficiente y empática, sino que también exigen una especialización adecuada, dadas las particularidades de cada caso, las cuales demandan un análisis jurídico y médico pormenorizado.

La prevención de la mala praxis, la mejora de la calidad de la atención y la promoción de una cultura de seguridad del paciente son objetivos alcanzables mediante la implementación de los MASC.

Es fundamental invertir en la capacitación del personal de salud en habilidades de comunicación, resolución de conflictos y ética médica. Asimismo, la creación de protocolos claros y estandarizados, así como la implementación de sistemas de gestión de calidad, son elementos clave para garantizar una atención de excelencia.

Financiamiento

La presente investigación fue realizada de manera independiente y no contó con el apoyo financiero de ninguna institución, organización o empresa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

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

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

Referencias

1. Parra SD, Olivares VL, Riesco-Mendoza C. La mediación en el ámbito de la salud y su rol en la relación sanitaria. *Revista de Derecho Concepción*. 2018;86(243):121-44.
2. Riveros FC, Villarreal TG, Olivares RM. Ventajas de la mediación en el ámbito sanitario y su ampliación a otros tópicos. *Bol Mex Der Comp, Ciudad de México*; 2019. p. 997-1014.
3. Ríos Ruiz AA, Fuente del Campo A. El derecho humano a la salud frente a la responsabilidad médico-legal: una visión comparada. *Ciudad de México: Comisión Nacional de los Derechos Humanos*; 2017. p. 45. Disponible en: <https://www.corteidh.or.cr/tablas/r37807.pdf>.
4. México. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Artículo 17, párrafo 3.o. *Diario Oficial de la Federación* [Internet]. Disponible en: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/CPEUM.pdf>
5. Siurana AJC. Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. *Veritas, Valparaíso*; 2010. p. 121-57.
6. Vera CO. Aspectos éticos y legales en el acto médico. *Rev Med La Paz*. 2013;73-82.
7. Aguirre-Gas HG, Zavala-Villavicencio J, Hernández-Torres F. Calidad de la atención médica y seguridad del paciente quirúrgico. *Error médico, mala práctica y responsabilidad profesional*. *Cir Cir*. 2010;78(5): 456-62.
8. Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Modelo Mexicano de Arbitraje Médico, Aprobado en la XL Sesión Ordinaria del Consejo Mexicano de Arbitraje Médico el 09 de noviembre de 2023, en Tlaxcala, Tlaxcala. *Rev CONAMED*. 2023;28(4):161-219.
9. Charon R. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession and trust. *JAMA*. 2001;286(15):1897-902.
10. Aragonés L, Hunter A, Martín-Fumadó C, Arimany-Manso J. Nuevas perspectivas en la resolución del error médico: National Health Service Resolution y CARE. *An Sist Sanit Navarra*. 2019;42(1):115-8.
11. Montes de Oca AR. Acto médico y responsabilidad profesional: reflexiones en torno a las diferencias entre las jurisdicciones mexicana y estadounidense. *Suprema Corte de Justicia de la Nación*. 2005;2.
12. Plascencia MJ, García FM, Medina EJ. Los métodos alternativos en la solución de conflictos médicos. *Cir Gen*. 2013;35(Supl 2):S160-3.
13. Armadans I, Aneas A, Soría M, Bosch L. La mediación en el ámbito de la salud. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(5):187-92.
14. Cárdenas VH, Moreno MJ. Responsabilidad médica: estándares jurisprudenciales de la falta de servicio. *Santiago: Abeledo Perrot-Legal Publishing Chile*; 2011. p. 8.
15. Bascuñán ML. Cambios en la relación médico-paciente y nivel de satisfacción de los médicos. *Rev Med Chile*. 2005;133(1):11-6.
16. Pizarro WC. La responsabilidad civil médica. *Santiago: Legal Publishing Chile*; 2017. p. 173.
17. Mira SJ, Romeo CC, Astier P, Urruela A, Carrillo I, Lorenzo S, et al. Si ocurrió un evento adverso, piense en decir "lo siento". *An Sist Sanit Navarra*. 2017;40(2):279-90.

18. Díaz López de Falcó RM. El Ombudsman de la salud en México. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014. p. 13-6.
19. García RS. La relación médico paciente: consenso y conflicto. CONAMED. 2002;40-5.
20. Fernández VMH, Sotelo MGE. El deber de cuidado del médico en México. Rev Fac Med. 2019;62(3):40-9.
21. Martín-Fumadó C, Morlans M, Torralba F, Arimany-Manso J. La comunicación del error médico. Consecuencias éticas y médico-legales. Med Clin (Barc.) 2019;152(5):195-9.
22. Parra-Sepúlveda D, Olivares-Vanetti A, Riesco-Mendoza C. La mediación en el ámbito de la salud y su rol en la relación sanitaria. Revista de Derecho (Concepción). 2018;86(243):121-44.
23. Santacruz M, Moreno J, Molleturo J, Galvis K. Mediación sanitaria y su importancia en la educación de médicos y abogados en Ecuador. Rev Conrado. 2023;19(90):314-9.
24. Gómez-Durán EL, Vizcaíno-Rakosnik M, Martín-Fumadó C, Klamburg J, Padrós-Selma J, Arimany-Manso J. Physicians as second victims after a malpractice claim: an important issue in need of attention. J Healthc Qual Res. 2018;33(5):284-9.
25. Mira JG, Carrillo AI. Medicina defensiva en atención primaria. An Sist Sanit Navarra. 2019;41(2):273-5.
26. International Organization for Standardization. ISO 9001:2015, norma internacional. Traducción oficial. [Internet]. Disponible en: https://repositorio.buap.mx/rcontraloria/public/inf_public/2019/0/NOM_ISO_9001-2015.pdf

La bioética con una perspectiva filosófica y literaria: una mirada desde Latinoamérica

Henry C. Rivas-Sucari,^{1*}  Carlos M. Manrique-Rabelo,¹  Sandra A. Rivas-Sucari² 
y Ana M. Flores-Núñez³ 

¹Departamento de Humanidades, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú; ²Facultad de Administración y Economía, Universidad de Tarapacá, Arica, Chile; ³Facultad de Artes y Humanidades, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú

Resumen

Este texto explora la bioética desde una perspectiva filosófica y literaria, con especial atención a su desarrollo y aplicación en Latinoamérica. La bioética, como campo interdisciplinario, aborda dilemas morales derivados de los avances científicos y tecnológicos en la vida y la salud. Desde la filosofía, se analizan sus fundamentos teóricos y su adaptación a las realidades sociales y culturales de la región. La literatura, por su parte, ofrece una mirada humanista que profundiza en las dimensiones emocionales y subjetivas de estos dilemas. A través de ejemplos de autores latinoamericanos, como Gabriel García Márquez, Isabel Allende y Octavio Paz, se ilustra cómo la narrativa literaria enriquece la reflexión bioética. Finalmente, se discuten los desafíos bioéticos en Latinoamérica, como las desigualdades en el acceso a la salud y los derechos reproductivos, proponiendo un enfoque interdisciplinario que integre la filosofía y la literatura para una bioética más contextualizada y humana.

PALABRAS CLAVE: Bioética. Filosofía. Literatura. Latinoamérica. Interdisciplinariedad.

Bioethics with a philosophical and literary perspective: a view from Latin America

Abstract

This essay explores bioethics from a philosophical and literary perspective, with a particular focus on its development and application in Latin America. Bioethics, as an interdisciplinary field, addresses moral dilemmas arising from scientific and technological advancements in life and health. From a philosophical standpoint, the essay examines its theoretical foundations and its adaptation to the social and cultural realities of the region. Literature, on the other hand, provides a humanistic perspective that delves into the emotional and subjective dimensions of these dilemmas. Through examples from Latin American authors such as Gabriel García Márquez, Isabel Allende, and Octavio Paz, the essay illustrates how literary narratives enrich bioethical reflection. Finally, it discusses bioethical challenges in Latin America, such as inequalities in access to healthcare and reproductive rights, proposing an interdisciplinary approach that integrates philosophy and literature for a more contextualized and humanistic bioethics.

KEYWORDS: Bioethics. Philosophy. Literature. Latin America. Interdisciplinarity

*Correspondencia:

Henry C. Rivas-Sucari
E-mail: henryrivas2001@gmail.com

Fecha de recepción: 03-03-2025

Fecha de aceptación: 07-04-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000086

Gac Med Mex. 2025;161:441-445

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

La bioética, como disciplina que aborda los dilemas morales derivados de los avances científicos y tecnológicos en el ámbito de la vida y la salud, ha sido tradicionalmente analizada desde enfoques filosóficos, jurídicos y médicos. Sin embargo, su intersección con la literatura ofrece una perspectiva única que permite explorar las dimensiones humanas, emocionales y culturales de estos dilemas. Esta pesquisa busca examinar la bioética desde una perspectiva filosófica y literaria, con especial atención a su desarrollo y aplicación en Latinoamérica. A través de un análisis interdisciplinario, se explorarán las contribuciones de la filosofía y la literatura en la comprensión de los desafíos bioéticos, así como su relevancia en el contexto latinoamericano.

La bioética: fundamentos filosóficos

La bioética surge en el siglo xx como respuesta a los desafíos éticos planteados por los avances en la medicina y la biotecnología. Van Rensselaer Potter sentó las bases filosóficas de esta disciplina, enfatizando la necesidad de un enfoque interdisciplinario que integrara la ética, la biología y las humanidades.¹ Contrario a las interpretaciones reduccionistas posteriores, la bioética concebida por Potter se planteaba como una disciplina integradora, capaz de aunar ciencia y humanidades, hechos y valores, para afrontar la complejidad de la sociedad moderna, producto de la revolución científico-industrial.²⁻⁴

Su visión original se centraba en abordar una crisis global que afectaba al individuo, la sociedad y el medio ambiente, basándose en la imperiosa necesidad de una nueva sabiduría práctica: aprender a utilizar el conocimiento para asegurar la supervivencia humana y mejorar nuestra calidad de vida.¹ Desde una perspectiva filosófica, la bioética se ha nutrido de diversas corrientes, como el utilitarismo, el deontologismo y la ética de la virtud, para abordar cuestiones como el aborto, la eutanasia, la clonación y la distribución justa de los recursos sanitarios.^{5,6}

En Latinoamérica, la bioética ha adoptado un enfoque particular que refleja las realidades sociales, económicas y culturales de la región. Autores como Fernando Lolas han destacado la importancia de considerar las desigualdades sociales y la diversidad cultural en el análisis bioético.⁷ Por ejemplo, en los países de Latinoamérica la bioética se ha centrado

en temas como el acceso a la salud, los derechos de las mujeres indígenas, los derechos reproductivos y la justicia social, cuestiones que adquieren especial relevancia en contextos de pobreza y exclusión.⁸⁻¹¹ En situaciones de controversia o falta de consenso sobre problemas de salud pública, la bioética facilita un análisis sistemático de los retos que enfrentan los sistemas nacionales de salud, con el fin de proteger los derechos humanos de los usuarios y la integridad institucional.¹²

La bioética en la literatura: una perspectiva humanista

La literatura, como expresión artística de la experiencia humana, ofrece una ventana única para explorar los dilemas bioéticos desde una perspectiva emocional y subjetiva. A través de la narrativa, la poesía y el teatro, los autores han abordado temas como la enfermedad, la muerte, la identidad y la moralidad. De este modo, proporcionan una comprensión más profunda de los conflictos éticos que surgen en el ámbito de la salud y la biotecnología.¹³

En Latinoamérica, la literatura ha desempeñado un papel crucial en la reflexión bioética. Buena parte de las letras latinoamericanas representan de manera creativa la problemática social. Vamos a centrarnos solo en dos autores, como muestra: Gabriel García Márquez e Isabel Allende. Ambos han explorado en sus obras temas como la fragilidad humana, la dignidad en la enfermedad y la lucha por la justicia social. Por ejemplo, en *El amor en los tiempos del cólera*, García Márquez aborda el tema del envejecimiento y la muerte con una sensibilidad que invita a reflexionar sobre la dignidad y el cuidado al final de la vida.¹⁴ Esta obra teje una narrativa que trasciende la romántica historia de amor entre Florentino Ariza y Fermina Daza. La novela, con su profunda exploración del envejecimiento y la muerte, nos confronta con una dimensión bioética que pocas veces se aborda con tanta sensibilidad. La vejez de los personajes, lejos de ser presentada como un declive inevitable, se muestra como una etapa rica en experiencias, reflexiones y, sobre todo, con la persistencia del amor y la dignidad. La manera en que García Márquez describe la fragilidad física y la cercanía a la muerte no busca el morbo, sino que invita a una profunda reflexión sobre el cuidado y el respeto que merecen los individuos en sus últimos años de vida. En este sentido, *El amor en los tiempos del cólera* se convierte en una obra que, más allá de su belleza

literaria, nos interpela a considerar la bioética del envejecimiento y la muerte, a repensar la dignidad humana en su etapa final y valorar la importancia del acompañamiento y el amor incondicional.

En ese sentido, la literatura y la bioética coinciden para hacernos reflexionar sobre la idea de que contar con recursos bioéticos en la vejez es beneficioso. En esta etapa, la felicidad se encuentra en el equilibrio entre el buen vivir y el buen morir; aunque la distinción entre ambos pueda resultar ambigua, una vida digna hace que tal distinción pierda relevancia.¹⁵ La bioética gerontológica prioriza el respeto a la dignidad del paciente anciano, por encima de la piedad o la caridad. La hospitalización, a menudo, perjudica la funcionalidad y exacerba la soledad en los ancianos. Para mitigar esta soledad, se debe priorizar la interacción social del paciente.¹⁶

De manera similar, en *La casa de los espíritus*, Allende explora las consecuencias éticas de la violencia política y la opresión, temas que resuenan con los desafíos bioéticos en contextos de conflicto y desigualdad.¹⁷

En *La casa de los espíritus*, Allende no solo narra una saga familiar, sino que entrelaza la historia personal de sus personajes con la convulsa historia de Chile, explorando con maestría las consecuencias éticas de la violencia política y la opresión. La novela nos presenta un complejo entramado donde la desigualdad social, la injusticia y el abuso de poder se manifiestan en múltiples formas, desde la violencia física hasta la manipulación psicológica. Esta exploración trasciende el ámbito puramente político y se adentra en la dimensión bioética, ya que muestra cómo la falta de justicia y la vulneración de los derechos humanos impactan directamente en la salud física y mental de las personas. La represión, el miedo y la incertidumbre que viven los personajes generan un profundo sufrimiento, lo que afecta su bienestar integral. La novela nos obliga a reflexionar sobre la responsabilidad ética que tenemos ante la vulnerabilidad de los demás, especialmente en contextos de conflicto armado o de profunda desigualdad. Allende nos muestra cómo la violencia política no solo deja víctimas físicas, sino que también genera un daño moral y social que se extiende a generaciones. La búsqueda de justicia, la defensa de la dignidad humana y la construcción de una sociedad más equitativa se presentan como imperativos éticos que resuenan con los desafíos bioéticos contemporáneos: la necesidad de proteger la salud y el bienestar de las personas en situaciones de vulnerabilidad, y la

importancia de promover un acceso equitativo a los recursos y a la justicia. *La casa de los espíritus*, por lo tanto, nos interpela a considerar la intrínseca relación entre la política, la ética y la bioética.

Intersecciones de la filosofía y la literatura en la bioética

La filosofía y la literatura, aunque distintas en sus métodos y objetivos, comparten un interés común por explorar las dimensiones éticas de la existencia humana. Mientras que la filosofía busca analizar y sistematizar los principios éticos, la literatura ofrece una narrativa que permite comprender cómo estos principios se manifiestan en la vida cotidiana. Esta complementariedad es en particular relevante en el campo de la bioética, en el que los dilemas morales no pueden ser reducidos a meras abstracciones, sino que deben ser entendidos en su contexto humano y social.¹⁸

En Latinoamérica, esta intersección de filosofía y literatura ha dado lugar a un enfoque bioético que valora tanto la reflexión teórica como la experiencia vivida. Por ejemplo, el filósofo y escritor mexicano Octavio Paz ha explorado en sus ensayos y poemas temas como la identidad, la libertad y la muerte; con ello, nos ofrece una visión profundamente humanista de los desafíos éticos contemporáneos.¹⁹ De manera similar, la escritora chilena Gabriela Mistral ha abordado en su obra la maternidad, la infancia y la justicia social, cuestiones que adquieren una dimensión bioética en el contexto de las desigualdades sociales y económicas de la región.²⁰

Desafíos bioéticos en Latinoamérica: una perspectiva filosófica y literaria

Latinoamérica enfrenta una serie de desafíos bioéticos que requieren un enfoque interdisciplinario que integre la filosofía y la literatura. Entre estos desafíos se encuentran muchos que, como hemos señalado, están representados en las obras literarias y filosóficas de Latinoamérica; por ejemplo, las desigualdades en el acceso a la salud, los derechos reproductivos, la violencia de género y el impacto de las políticas neoliberales en los sistemas de salud.²¹ Estos temas, además de plantear cuestiones éticas complejas, tienen un profundo impacto en la vida de las personas, lo que hace necesario un enfoque que combine el rigor filosófico con la sensibilidad literaria. En este sentido, ampliamos nuestra reflexión humanista no

solo a la literatura, sino también a las artes en general. Las artes y la estética poseen un potencial terapéutico para mitigar el sufrimiento humano y promover la valoración y el cuidado de la vida.²²

Por ejemplo, el acceso desigual a la salud en países como México y Colombia ha sido objeto de análisis tanto filosófico como literario. Desde una perspectiva filosófica, autores como Asunción Álvarez y Juan Carlos Tealdi han destacado la necesidad de una bioética que promueva la justicia social y la equidad en el acceso a los servicios de salud.²³ Desde una perspectiva literaria, obras como *Los recuerdos del porvenir* de Elena Garro y *Delirio* de Laura Restrepo han explorado las consecuencias humanas de las desigualdades. De esta manera, ofrecen una visión conmovedora de la lucha por la dignidad y la justicia en contextos de exclusión y violencia.^{24,25}

Otro desafío consiste en repensar una perspectiva bioética filosófica desde nuestros países. Si bien Latinoamérica muestra un creciente interés en la bioética, con una producción bibliográfica y periodística considerable, es necesario sistematizar y analizar críticamente estas contribuciones para discernir entre aportaciones originales y simples repeticiones de ideas existentes. La perspectiva bioética debe trascender su enfoque tradicional, centrado en la investigación médica, para abarcar la interdependencia intrínseca entre los seres vivos y el medio ambiente. Esta visión ampliada tiene que integrar los derechos humanos, el derecho a una vida saludable, y el análisis de los desafíos ambientales que enfrenta la población latinoamericana en su cotidianidad. Se requiere una consideración integral de la compleja relación entre la salud humana, la integridad ecológica y las desigualdades socioeconómicas que exacerban los impactos de las alteraciones ambientales en la región.^{26,27}

Un primer esfuerzo en esta dirección se observa en una publicación de la Unidad de Bioética de la Organización Panamericana de la Salud, que compila una extensa bibliografía iberoamericana sobre el tema. Sin embargo, esta compilación, a pesar de su amplitud, se limita a breves reseñas, sin un análisis profundo que identifique las contribuciones genuinamente latinoamericanas.^{28,29}

Conclusiones

La bioética, como campo interdisciplinario, se enriquece enormemente al integrar perspectivas filosóficas y literarias. Mientras que la filosofía proporciona

un marco teórico para analizar los dilemas éticos, la literatura ofrece una comprensión profunda de las dimensiones humanas y emocionales de estos dilemas. En Latinoamérica, esta integración es particularmente relevante, dada la complejidad de los desafíos bioéticos que enfrenta la región y la riqueza de su tradición filosófica y literaria.

A través de un enfoque interdisciplinario que combine la reflexión filosófica con la sensibilidad literaria es posible desarrollar una bioética más humana y contextualizada, que responda a las necesidades y realidades de las personas en Latinoamérica. Este enfoque no solo enriquecerá el debate bioético, sino que también contribuirá a la construcción de sociedades más justas y equitativas.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

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

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

Referencias

1. Potter VR. *Bioethics: bridge to the future*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1971.
2. Jantsch MO, Schäffer BG, Bento LW. Coexistencia entre humanidad y medio ambiente: bioética desde la perspectiva de Potter. *Rev Bioet*. 2022;30(2):366-72.
3. Rosete CR. La bioética como puente entre las humanidades y la ciencia. *Upress.mx*; 2024. (Consultado el 08-03-2025.) Disponible en: <https://upress.mx/analisis-estrategico/13564-la-bioetica-como-puente-entre-las-humanidades-y-la-ciencia>.
4. Sganzerla A, Zanella DC, Neto AP, Do Nascimento Graeser V. Bioética ambiental y social en Van Rensselaer Potter. *Rev Incl*. 2022; 9(Especial):1-17.
5. Gracia D. *Fundamentos de bioética*. Madrid: Eudema; 1989.
6. Morandín-Ahuera F, Salazar-Morales J. ¿Utilitarismo, emotivismo, deontologismo o ética de la virtud? Estudio de tres dilemas morales aplicado a estudiantes bachilleres y universitarios. *Rev Panam Pedagogia*. 2020;30(30):140-56.

7. Lolas F. *Bioética y antropología médica*. Santiago: Editorial Universitaria; 2000.
8. Garrafa V, Kottow M, Saada A. *Estatuto epistemológico de la bioética*. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2005.
9. Munguía-Sánchez A, Mancilla-Dávila PR. A propósito de la bioética en Latinoamérica: la calidad de vida de la mujer indígena. *Apuntes*. 2023;6(1):47-59.
10. Biscioni DN, Rocha da Cunha T, Albuquerque A. Bioética y derechos humanos en una mirada latinoamericana. *Rev Bioet Derecho*. 2023;57:227-41.
11. López-Ibor Aliño B. Bioética clínica: la mujer ante los retos de la bioética clínica actual. *Apuntes*. 2020;3(2):39-7.
12. Olaiz-Barragán GF, Tovar-López KA, Cruz-Maya B, González-Roldán E. Bioética y políticas públicas en salud en México. *Gac Med Mex*. 2022;158(3):136-40.
13. Nussbaum MC. *Love's knowledge: essays on philosophy and literature*. New York: Oxford University Press; 1990.
14. García Márquez G. *El amor en los tiempos del cólera*. Bogotá: Oveja Negra; 1985.
15. García Peña H, Cantú-Martínez PC. Interacciones bioéticas: el arte del buen trato al adulto mayor. *Rev Colomb Bioet*. 2023;18(1):e3550.
16. Velázquez L. Un enfoque filosófico de la vejez y algunas consideraciones bioéticas. *Bioeth Update*. 2020;6(1):46-61.
17. Allende I. *La casa de los espíritus*. Barcelona: Plaza & Janés; 1982.
18. Ricoeur P. *Sí mismo como otro*. Madrid: Editores Siglo XXI de España; 1996.
19. Paz O. *El laberinto de la soledad*. México: Fondo de Cultura Económica; 1950.
20. Mistral G. *Poesías completas*. Santiago: Editorial Andrés Bello; 1958.
21. Schramm FR, Kottow M. Principios bioéticos en salud pública: limitaciones y propuestas. *Cad Saude Publica*. 2001;17(4):949-56.
22. Maldonado CE. Origen y sentido de la bioética en A. Stöhr, 1910-1917. *Rev Latinoam Bioet*. 2024;24(1):11-21.
23. Álvarez A, Tealdi JC. *Bioética y derechos humanos*. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2006.
24. Garro E. *Los recuerdos del porvenir*. México: Joaquín Mortiz; 1963.
25. Restrepo L. *Delirio*. Bogotá: Alfaguara; 2004.
26. Ortega Marín BA. Bioética en América Latina: garantizar la vida humana reconociendo su origen primigenio e inaplazable sostenibilidad. *Rev Cienc Forenses Honduras*. 2021;7(2):53-63.
27. Márquez Vargas F. Bioética ambiental en perspectiva latinoamericana. *Rev Latinoam Bioet*. 2021;20(2):55-73.
28. Álvarez-Díaz JA. ¿Bioética latinoamericana o bioética en Latinoamérica? *Rev Latinoam Bioet*. 2012;12(22):10-27.
29. León Correa FJ. *La bioética latinoamericana en sus textos*. Santiago: Universidad de Chile; 2008. Disponible en: <https://web.uchile.cl/archivos/uchile/bioetica/doc/bioeticalatin.pdf>.

De la teología a la fisiología: el viaje de Miguel Servet hacia el descubrimiento de la circulación pulmonar

Ovidio A. García-Villarreal 

Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C., Ciudad de México, México

Resumen

Miguel Servet, médico y teólogo español del siglo xvi, es considerado uno de los precursores del descubrimiento de la circulación pulmonar. En su obra Christianismi Restitutio (1553), Servet describió con precisión la circulación de la sangre desde el corazón hasta los pulmones y viceversa, anticipándose así a la teoría de William Harvey sobre la circulación sanguínea. Aunque Servet fue un teólogo apasionado y su obra principal tiene un fuerte componente religioso, su contribución a la medicina es innegable. Su descripción de la circulación pulmonar demuestra una profunda comprensión de la fisiología humana y sentó las bases para futuras investigaciones en el campo de la cardiología. Es importante destacar que la obra de Servet no solo representa una contribución a la medicina, sino también un reflejo de su búsqueda de la verdad y su deseo de comprender la creación divina.

PALABRAS CLAVE: Circulación pulmonar. Cardiología. Miguel Servet. Historia. Teología.

From theology to physiology: Michael Servetus' journey towards the discovery of pulmonary circulation

Abstract

Michael Servetus, a 16th-century Spanish physician and theologian, is considered one of the precursors of the discovery of pulmonary circulation. In his work Christianismi Restitutio (1553), Servetus accurately described the circulation of blood from the heart to the lungs and vice versa, thus anticipating William Harvey's theory on blood circulation. Although Servetus was a passionate theologian and his main work has a strong religious component, his contribution to medicine is undeniable. His description of the pulmonary circulation demonstrates a deep understanding of human physiology and laid the groundwork for future research in the field of cardiology. Importantly, Servetus' work not only represents a contribution to medicine, but also a reflection of his search for truth and his desire to understand divine creation.

KEYWORDS: Pulmonary circulation. Cardiology. Michael Servetus. History. Theology.

Correspondencia:

Ovidio A. García-Villarreal

E-mail: ovidiocardiotor@gmail.com

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

Fecha de recepción: 10-03-2025

Fecha de aceptación: 05-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000102

Gac Med Mex. 2025;161:446-453

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

El peregrinaje intelectual de Miguel Servet

Miguel Servet fue un médico y teólogo español nacido en Villanueva de Sigüenza, Aragón, el 29 de septiembre de 1511¹ (Fig. 1). Su padre, Antón Serveto, fue un distinguido notario del Monasterio de Sigüenza. Su madre, Catalina Conesa, provenía de una familia judía conversa de la rama de los Zaporta.²

Miguel Servet, desde muy joven, se formó en el entorno religioso y cultural del Monasterio-Castillo de Montearagón, donde sirvió como ayudante del abad fray Juan de Quintana, futuro confesor de Carlos I de España y V de los reinos de Alemania. Ahí recibió una educación integral en las Siete Artes Liberales, que se dividían en el *Trivium* (gramática, dialéctica y retórica) y el *Quadrivium* (aritmética, geometría, música y astronomía).³ Además, logró un gran dominio del hebreo, el griego y el latín. Esta experiencia temprana influyó en su futura formación profesional.

Posteriormente, Servet comenzó sus estudios en la Universidad de Zaragoza, donde se matriculó en la Facultad de Artes en 1520. Entre 1528 y 1529, se trasladó a la Universidad de Toulouse (Francia) para estudiar derecho romano y canónico.⁴

A mediados del siglo xvi, la Universidad de Toulouse era un centro de intenso debate intelectual, con alrededor de 10,000 estudiantes. Fue ahí donde Miguel Servet se cruzó por primera vez con el reformador protestante John Calvino. Un encuentro que parecía inocuo en ese momento sentó las semillas de una tragedia que alcanzaría su clímax 26 años después, llevándole a un final trágico y brutal que le costaría la vida.

En aquellos tiempos de oscurantismo, el Concilio de Toulouse había decretado que la lectura de textos bíblicos estaba prohibida para los legos.⁵ No obstante, ahí estudió Antiguo y Nuevo Testamento, a pesar de ser textos prohibidos. Pero Miguel Servet, incansable buscador de la verdad, se sumergió en la teología y la reforma religiosa, forjando sus propias ideas sobre la fe y la Iglesia. Sin embargo, la sombra de la Inquisición se cernió sobre él y en 1529 tuvo que huir precipitadamente de regreso a España, ya que la Inquisición de Toulouse había emitido un edicto de persecución contra una lista de 40 fugitivos, con Miguel Servet a la cabeza.⁶ De esta forma, Servet terminó regresando a España (Barcelona) en 1529 junto a su mentor Juan de Quintana, integrándose en el séquito del Emperador, que entonces emprendía un viaje naval hacia Italia (Roma), donde Carlos V fue

ratificado a través de su segunda coronación por el papa Clemente VII como emperador del Sacro Imperio Romano Germánico, en San Petronio de Bolonia, el 24 de febrero de 1530.⁷ Como resultado de sus ideas contrarias a la doctrina escolástica teológica, Servet fue apartado de la corte imperial y de la compañía de fray Juan de Quintana. Para evitar la Inquisición, se trasladó a la pacífica y tolerante ciudad de Basilea (Suiza), donde un año y medio después entregó a la imprenta una obra por la que Servet apareció en la lista de los herejes más buscados por la Inquisición.⁸

En 1531, en Estrasburgo, Servet publicó su obra *De Trinitatis Erroribus*,⁹ y al año siguiente, en 1532, dio a conocer *Dialogorum de Trinitate*.¹⁰ Ambos tratados teológicos pusieron de manifiesto su profunda erudición y su capacidad para cuestionar las doctrinas teológicas dominantes de la época. La importancia de estas dos obras radica en que constituyen el núcleo embrionario de su obra maestra, *Christianismi Restitutio*. La publicación de *De Trinitatis Erroribus* provocó una reacción inquisitorial implacable, que llevó a la prohibición de la obra y a la citación de Servet ante la Inquisición española en 1532, marcando el inicio de una persecución que tendría graves consecuencias para el autor.

En 1533 terminó sus estudios del *Trivium* y *Quadrivium* en la Facultad de Artes de París.¹¹

Formación en la Facultad de Medicina de París

En Lyon (Francia) publicó en 1535 *La Geografía de Ptolomeo*, ahora bajo el nombre de Miguel de Villanueva (Michael Villanovani), tras huir de la persecución por el Santo Oficio.¹² Ahí tuvo la oportunidad de conocer al médico Symphorian Champier (1472-1535).

La relación con Champier, un destacado editor de textos griegos y poseedor de una gran biblioteca, permitió a Servet acceder a un mundo de ideas y conceptos que ampliaron su perspectiva filosófica y científica. En ese entorno de erudición, Servet se familiarizó con la literatura neoplatónica y hermética, que ejerció una profunda influencia en su pensamiento y obra. Se dedicó al estudio de las obras de Galeno, Hipócrates y Avicena.¹³ Este fue el principal impulso que orientó a Servet hacia la medicina. Su colaboración en la revisión de un tratado de botánica probablemente desempeñó un papel catalizador en su desarrollo como médico. De hecho, publicó *De Symporum universa ratio* el 25 de marzo de 1537 en



Figura 1. Retrato de Miguel Servet. Autor: Christoffel van Sichem (1546-1624), entre 1570 y 1605 (la imagen es de uso gratuito, no requiere autorización previa y pertenece a los fondos de la Biblioteca Nacional de España: <http://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000035661>).

París, apenas un día después de haber ingresado a la Facultad de Medicina de París.^{14,15} Esta coincidencia cronológica sugiere que Servet había invertido un tiempo considerable en la preparación del manuscrito, lo que pone de manifiesto su interés por la medicina práctica y una notable precocidad en su carrera como médico, a pesar de no haber seguido una formación oficial en medicina hasta ese momento. La obra tuvo tanto éxito que ameritó nada menos que tres reediciones, en 1545 (Venecia), 1546 (Lyon) y 1548 (Venecia).

Su ingreso a la Facultad de Medicina de París aparece registrado el 24 de marzo de 1537 y su renovación el 22 de marzo de 1538.¹⁶ Tuvo como maestros ilustres personajes de la talla de Jacques Dubois (Silvio), Johan Gunther D'Andernach y Jean François Fernel.

Jean François Fernel (1497-1558), destacado médico francés, legó varias obras notables, entre las

que sobresale *Medicina* (París, 1554), en la cual introdujo por primera vez el término «fisiología» para describir el estudio de las funciones corporales. Las observaciones anatómicas de Fernel se caracterizaron por su precisión y claridad expositiva, anticipándose o coincidiendo con la publicación de *De humani corporis fabrica* de Vesalio (1543). Fernel sostenía que era preferible la observación personal a la *vox magistiri*.¹⁷

Johann Winter von Andernach (1505-1574), también conocido como John Gunther D'Andernach, médico y traductor alemán, en 1536 publicó en París *Institutiones Anatomicae*, un tratado innovador sobre el cuerpo humano que se basaba en la obra de Galeno, como lo demuestra la traducción del frontispicio de dicha obra, del latín al español: *Institutos Anatómicos según la opinión de Galeno para candidatos a medicina, primer libro, de John Guinter Andernach*. Su obra, que tuvo gran influencia en la enseñanza de la medicina en Europa, se caracterizó por sus aportaciones originales en el campo de la anatomía, fruto de su experiencia en la disección de cadáveres humanos. Tuvo como discípulos a Vesalio y Servet, e inculcó a sus alumnos la afición por las disecciones humanas. Al parecer, fue Vesalio quien realizó las disecciones para enriquecer la edición de Winter. Winter mencionó en la tercera edición de *Institutiones Anatomicae* (Basilea, 1539): «Tuve como ayudantes a Vesalio, un joven muy diligente en Anatomía, y luego a Miguel Villanovanus, un hombre eminente en todas las letras y no inferior en la doctrina de Galeno».¹⁸

Jacques Dubois, también conocido como Silvio (1478-1555), fue probablemente el menos destacado de los tres. Sin embargo, poseía un método de enseñanza excepcional, que le permitió reunir hasta 400 alumnos en sus clases. Se vio envuelto en polémicas con Vesalio, quien, en un gesto revelador de su deteriorada relación, le omitió de la lista de colaboradores en la segunda edición de su obra magna *De humani corporis fabrica*.¹⁷

Bajo la égida de sus ilustres mentores, Servet se inició en el arte de la disección anatómica, lo que despertó en él una pasión inextinguible por el estudio de la estructura humana. Además, fue compañero de Andrés Vesalio de 1536 a 1538 en la Facultad de Medicina en París. Dicha convivencia en el mismo contexto histórico, y el gran conocimiento de Vesalio como anatomista y disector, pudieron haber sentado las bases para el ulterior descubrimiento de la circulación pulmonar por Miguel Servet.¹⁹

En la época de Miguel Servet, la astrología, disciplina integrada en el currículum educativo de la Edad Media y el Renacimiento, se enseñaba como herramienta para comprender los movimientos celestes y su influencia en la vida humana. Sin embargo, la astrología predictiva o *ars divinatrix*, que pretendía predecir eventos de índole social o política, estaba sujeta a una estricta prohibición por parte de la Inquisición.²⁰

En este contexto, la conferencia de Miguel Servet sobre astrología en la Universidad de París, en la que predijo un eclipse de Marte por la Luna el 13 de febrero de 1538,²⁰ al cual le agregó tintes predictivos, suscitó una controversia que desembocó en su denuncia, juicio y suspensión de la Facultad de Medicina. Los incidentes provocados por este curso de astrología le obligaron a abandonar París en 1538.¹⁶

Tras este incidente, en 1539, Servet decidió establecerse en Charlieu, Francia, y al año siguiente, en 1540, se matriculó y obtuvo el título de médico en la Escuela de Medicina de Montpellier.²¹ Posteriormente, en 1541, se trasladó a Vienne, en el Delfinado francés, donde fue nombrado médico personal del arzobispo Pierre Palmier, su amigo y antiguo alumno de su clase de astrología en París. En Vienne, Servet vivió, en sus propias palabras, los «doce mejores y más felices años de mi vida», dedicado a sus dos grandes pasiones: la medicina y la reflexión teológica.²²

Fue allí donde se dedicó a preparar el manuscrito de su obra cumbre *Christianismi Restitutio*, cuya edición comenzó en diciembre de 1552 y terminó el 3 de enero de 1553. En ella, Servet expuso sus ideas teológicas contrarias a la doctrina escolástica convencional. La obra apareció sin editorial ni lugar de impresión, constando solamente las iniciales M.S.V. (presumiblemente, Miguel Servet Villanovanis).²³

Christianismi Restitutio y la circulación pulmonar

Al abrir *Christianismi Restitutio* (Fig. 2), una obra teológica monumental compuesta por 5 libros y 734 páginas, se hace evidente que se trata de un tratado profundamente teológico. Sin embargo, en el Libro V, dedicado al Espíritu Santo (Fig. 3), específicamente en la página 170 (Fig. 4), se encuentra el hallazgo servetiano, que aparece como una simple alusión, un comentario que revela la visión innovadora de Servet. Refuta el concepto galénico del paso de la sangre a través de poros invisibles en el tabique interventricular,

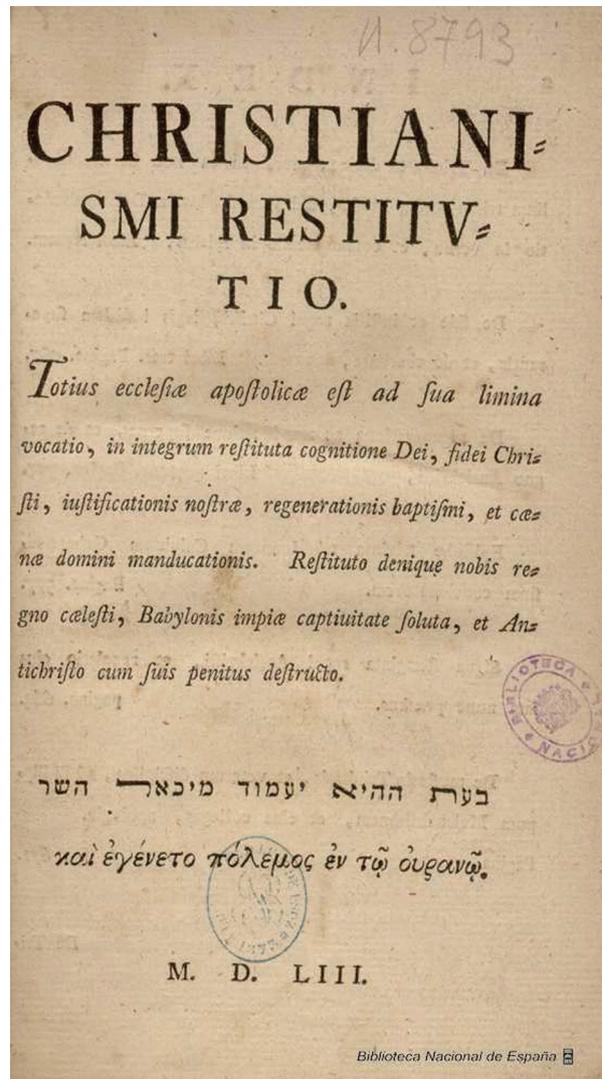


Figura 2. Frontispicio de *Christianismi Restitutio*, 1553 (la imagen es de uso gratuito, no requiere autorización previa y pertenece a los fondos de la Biblioteca Nacional de España: <http://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000041850>).

e introduce por primera vez el concepto del sistema circulatorio menor o circulación pulmonar.

Dada la trascendental relevancia de este tema, a continuación se presenta una selección de los puntos más destacados contenidos en las páginas 169 a 173 de *Christianismi Restitutio*. En particular, se destaca el párrafo fundamental, que se encuentra en la página 170, el cual se reproduce a continuación en su versión original en latín acompañada de su correspondiente traducción al español:

«*In cor est prius, quem in hepar, a Deo inspirata Adae anima (soplo divino),... Per inspirationem in os et nares, est vere inducta anima... Hinc dicitur anima effe in sanguine, et anima ipfa effe sanguis siue*

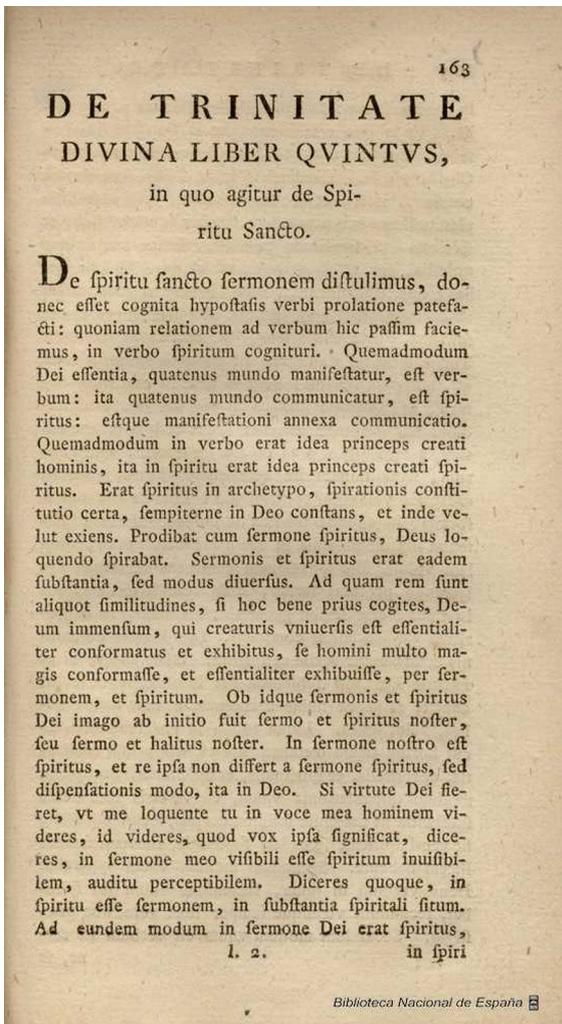


Figura 3. Libro V, dedicado al Espíritu Santo, de *Christianismi Restitutio* (la imagen es de uso gratuito, no requiere autorización previa y pertenece a los fondos de la Biblioteca Nacional de España: <http://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000041850>).

sanguineus spiritus. Non dicitur anima principaliter esse in parietibus cordis, aut in corpore ipso cerebri, aut hepatis, sed in sanguine.... est prius intelligenda substantialis generatio ipsius vitalis spiritus. Generatur ex facta in pulmonibus mixtione inspirati aeris cum elaborato subtili sanguine, quem dexter ventriculus cordis sinistro communicat. Fit autem communicatio haec non per parietem cordis medium, ut vulgo creditur, sed magno artificio a dextro cordis ventriculo, longo per pulmones ductu, agitur sanguis subtilis: a pulmonibus preparatur, flavus efficitur: et a vena arteriosa, in arteriam venosa transfunditur... At que ita tandem a sinistro cordis ventriculo totum mixtum per disstolem attrahitur, apta fupellex, ut siat spiritus vitalis. Quod ita per pulmones fiat communicatio, et praeparatio, docet coniunctio varia, et communication venae arteriosae

cum arteria venosa in pulmonibus.... a pulmonibus ad cor non simplex aer, sed mixtus sanguine mittitur per arteria venosam: ergo in pulmonibus fit mixtio. Ille itaque spiritus vitalis, a sinistro cordis ventriculo, in arterias totius corporis deinde transfunditur..."

«El alma de Adán fue inspirada por Dios en el corazón antes de entrar en el hígado [soplo divino]... Por la inspiración a través de la boca y las fosas nasales se introduce verdaderamente el alma;... se dice que el alma está en la sangre, y el alma misma es la sangre. No se dice que el alma resida principalmente en los órganos del corazón, o en el cuerpo mismo, el cerebro o el hígado, sino en la sangre... debe entenderse primero la generación sustancial del espíritu vital mismo. Se genera a partir de la mezcla del aire inspirado en los pulmones con la sangre que se bombea hacia fuera, la cual el ventrículo derecho del corazón comunica con el izquierdo. Esta comunicación no se realiza por la pared media del corazón [tabique interventricular], como comúnmente se cree, sino por un gran artificio: desde el ventrículo derecho del corazón, después de un largo paso por los pulmones, se agita la sangre sutil: es preparada por los pulmones, hecha amarilla [toma un color rojo vivo]: y desde la vena arterial [arteria pulmonar], es transfundida a la arteria venosa [venas pulmonares]. Y así, finalmente toda la mezcla es extraída del ventrículo izquierdo del corazón a través de la diástole, de modo que se convierte en el espíritu vital. Que la comunicación y la preparación [de la sangre] tienen lugar a través de los pulmones lo enseñan las diversas conexiones y comunicaciones de la vena arterial [arteria pulmonar] con la arteria venosa [venas pulmonares] en los pulmones. De los pulmones al corazón, no se envía simplemente aire, sino mezclado con sangre, a través de la arteria venosa [venas pulmonares]: se produce, por tanto, una mezcla en los pulmones... Ese espíritu vital, pues, desde el ventrículo izquierdo del corazón, se transfunde luego a las arterias de todo el cuerpo...»²³

Miguel Servet se convirtió en el primer europeo en introducir este concepto tan innovador. En su visión, en su búsqueda de la verdad, se conjugan fuertemente los conceptos teológicos del ser, así como también sus conocimientos anatómicos adquiridos a lo largo de años de experiencia. Resulta evidente que un aspecto particularmente relevante en la vida de Servet es que siempre abordó el estudio de la medicina sin desvincularla de la filosofía y la teología. Sus dos grandes pasiones fueron la medicina y la teología. De hecho, la circulación pulmonar fue un

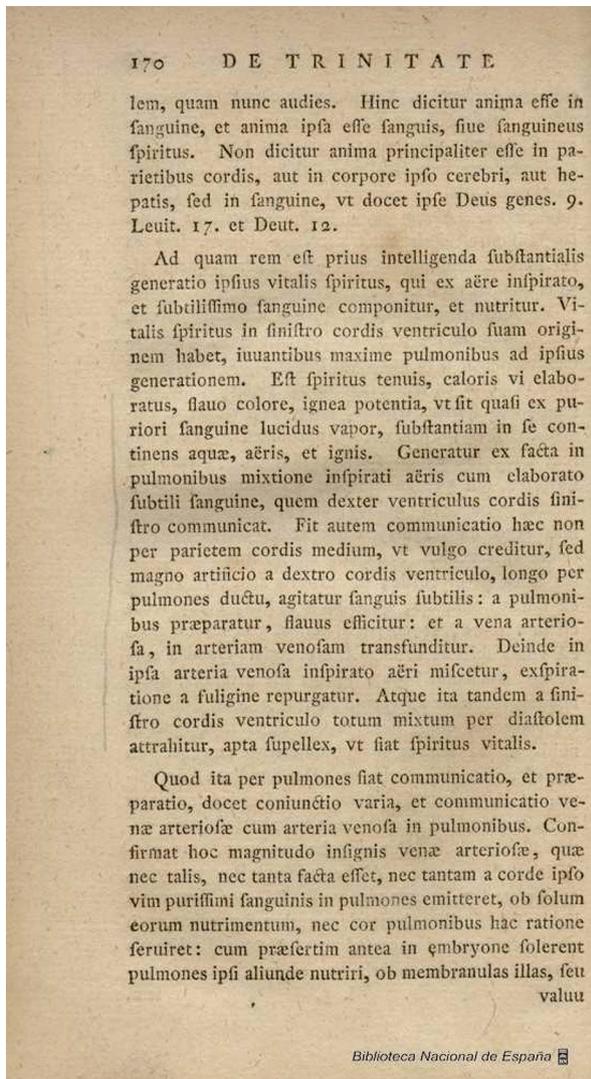


Figura 4. Página 170 del Libro V de *Christianismi Restitutio*, donde aparece el famoso párrafo dedicado a la circulación pulmonar (la imagen es de uso gratuito, no requiere autorización previa y pertenece a los fondos de la Biblioteca Nacional de España: <http://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000041850>).

descubrimiento secundario para Servet, ya que su principal objetivo era demostrar la presencia del espíritu divino, o alma, en la sangre, tal como se describe en la Biblia, específicamente en los libros *Deuteronomio*, *Génesis* y *Levítico*. El buscaba el camino que recorre el alma dentro del cuerpo físico. Quienes intentan reducir a Servet a un simple médico descubridor de la circulación pulmonar no han entendido la esencia del pensamiento y la lógica servetianas.

El hallazgo de Miguel Servet sobre la circulación pulmonar permaneció prácticamente en el olvido durante más de un siglo después de su muerte, y existen varios hechos que pudieran explicar semejante situación.

Después de su ejecución, todas sus obras fueron incluidas en el índice de libros prohibidos por la Iglesia católica en 1559, asegurando que su nombre y sus ideas fueran borrados de la historia, al menos por un tiempo.

La mayoría de los ejemplares de *Christianismi Restitutio* fueron confiscados, destruidos y quemados por el Santo Oficio, sobreviviendo solo tres ejemplares originales: uno ubicado en la Biblioteca Nacional de Austria (Viena), otro en la Biblioteca Nacional de Francia (París) y el tercero, incompleto, en la Universidad de Edimburgo. En 1723, la obra se reimprimió en Londres, pero fue incautada, destruida y quemada casi de inmediato por orden del obispo de la ciudad. Luego, en 1790, se reimprimió en Núremberg y solo cuatro ejemplares de esta edición han sobrevivido, repartidos uno en París, uno en Ginebra y dos en Yale; un quinto ejemplar podría estar en la Biblioteca del Vaticano. Fue precisamente esta reimpresión, en edición facsímil, realizada por el Dr. Christoph Gottlieb von Murr en Núremberg, la que marca un punto de inflexión en la historia de la transmisión de *Christianismi Restitutio*. Al reproducir fielmente el original, se preservó la integridad de la obra y se la hizo accesible a un público más amplio, superando las limitaciones impuestas por la inaccesibilidad a los ejemplares originales.²⁴

Christianismi Restitutio representa la primera descripción impresa de la circulación pulmonar o menor, y además contraria a la teoría de Galeno. Aparentemente, Ibn Al-Nafis, médico árabe, ya había descubierto la circulación menor en 1245, pero nunca se divulgó una edición impresa, sino simplemente a manera de manuscrito titulado *Comentario de la Anatomía del Canon de Avicena*. De la suerte que este manuscrito fue relegado al olvido hasta 1924, cuando fue encontrado casualmente por el médico egipcio Dr. Muhyo Al-Deen Altawi, en la Universidad Albert Ludwig, en Alemania. Desde esa fecha hasta 1553, no existe ningún documento escrito publicado acerca de la circulación pulmonar.²⁵

Un dato interesante sugiere que Servet fue el primer europeo en descubrir la circulación pulmonar. Su contemporáneo, Andrés Vesalio, con quien compartió estudios en la Facultad de Medicina de París, publicó en 1543 su obra maestra *De Humani Corporis Fabrica* sin mencionar la circulación pulmonar. Sin embargo, en la reedición de 1555, dos años después de la publicación de *Christianismi Restitutio* de Servet, Vesalio incluyó algunas insinuaciones sobre la circulación menor, lo que plantea interrogantes sobre la posible

influencia del descubrimiento de Servet en su trabajo.²⁶

En el Libro IV de la *Historia de la Anatomía* (1556), capítulo I, primer párrafo, página 72, el médico español Juan Valverde describió la circulación pulmonar de manera muy similar a como lo había hecho Servet tres años antes. Sin embargo, Valverde no mencionó a Servet en su descripción.²⁷

De manera similar, Mateo Realdo Colombo, mentor de Valverde, describió la circulación pulmonar en su obra *De Re Anatomica Libri XV* (1559), Libro VII, páginas 177-178, pero omitió cualquier referencia a la contribución de Servet.²⁸ La falta de reconocimiento a Servet puede atribuirse a la escasez de ejemplares de su libro, confiscados por la Santa Inquisición, o a la prudencia de evitar citar a un autor considerado hereje en una época de intensa censura y persecución religiosa.

Andrea Cesalpino ya había descrito su idea acerca de la circulación sanguínea en *Questiones Peripateticae* (1571), previo al trabajo de Harvey. William Harvey jamás mencionó a Servet. De hecho, Harvey basó parte de sus descubrimientos en el estudio de anatomistas como Colombo y Cesalpino. Además, Harvey estudió con Girolamo Fabrizi d'Acquapendente, quien había sido discípulo de Gabriele Fallopio, y este a su vez había sido sucesor de Mateo Realdo Colombo. Esta línea de influencia sugiere que el concepto de la circulación pulmonar desarrollado por Servet podría haber estado presente, de manera directa o indirecta, en la mente de Harvey cuando escribió *De Motu Cordis* (1624),²⁹ independientemente de si tuvo o no acceso a *Christianismi Restitutio*. El hecho es que Harvey nunca reconoció explícitamente la influencia de Servet.

Pero, sin duda, el redescubrimiento del hallazgo de Servet no tuvo lugar hasta finales del siglo xvii y principios del xviii, cuando William Wotton, teólogo, erudito y escritor inglés, en *Reflections upon ancient and modern learning* (1694), capítulo XVIII, páginas 211 y 212, señaló las referencias a la circulación pulmonar hechas por Miguel Servet en *Christianismi Restitutio*.³⁰

Muerte de Servet

Es fundamental subrayar que la condena de Servet por parte del tribunal ginebrino bajo el mando de Calvino no estuvo motivada por su innovadora contribución a la comprensión de la circulación pulmonar. La sentencia que le condenó a ser quemado vivo en la hoguera se debió a su postura teológica no ortodoxa

contraria al dogma de la Trinidad y a su firme compromiso con la libertad de conciencia, que nunca se doblegó ante las presiones de un juicio condenatorio.

Las teorías teológicas de Servet, que le valieron la condena de muerte, han sido superadas por el tiempo, pero su valiente defensa de la libertad intelectual y de expresión continúan inspirando nuestra admiración. Sin embargo, es su revolucionaria descripción de la circulación pulmonar en *Christianismi Restitutio* lo que le ha convertido en un pionero inmortal de la ciencia, asegurando su lugar en la historia de la medicina.

Dos procesos inquisitoriales, uno en Lyon (Francia) y otro en Medina del Campo (España), y un tercer proceso en Vienne, del que logró escapar, no fueron suficientes para silenciarle. Durante su refugio en Ginebra, Calvino le denunció y las autoridades ginebrinas, no el Santo Oficio, le sometieron a un nuevo juicio. El 27 de octubre de 1553, la sentencia fue inexorable: muerte en la hoguera por herejía.³¹ En Champel, cerca de Ginebra, se cumplió la condena de ser quemado vivo, en un acto de brutal represión religiosa.

Miguel Servet, un mártir de la verdad, que dio su vida por defender sus convicciones y la libertad de conciencia. ¡Nuestro corazón late con profunda gratitud y admiración!

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses que declarar.

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

- Fernández JB. Miguel Servet, su vida y su obra. Madrid: Espasa-Calpe; 1989.
- Puerto Sarmiento F. Real Academia de la Historia. La Leyenda del Perseguido. (Consultado el 10-03-2025.) Disponible en: https://www.rah.es/wp-content/uploads/2022/07/Miguel-Servet-1511-1553.-La-Leyenda-del-Perseguido_Francisco-Javier-Puerto.pdf.
- Martínez García M. Tras los pasos de Servet: paisajes sonoros. I. España. En: Martínez García M, Moreno Moreno D, Morón Bueno R, Pelijero Ariza M, Salvador Fernández J, Vicente Carrillo A, editores. Estudios sobre Miguel Servet (III). Zaragoza: I.E.S. Miguel Servet; 2008. p. 1-16. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2015/12/Estudios-sobre-Miguel-Servet-III.pdf>.
- Vicente Carrillo A. El Humanismo como teología, ciencia y libertad en Miguel Servet. En: Martínez García M, Moreno Moreno D, Morón Bueno R, Pelijero Ariza M, Salvador Fernández J, Vicente Carrillo A, editores. Estudios sobre Miguel Servet (III). Zaragoza: I.E.S. Miguel Servet; 2008. p. 19-52. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2015/12/Estudios-sobre-Miguel-Servet-III.pdf>.
- Peters E, editor. Heresy and Authority in Medieval Europe. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1980. Compelle Intrare: The Coercion of Heretics in the Theodosian Code, 438. Book XVI. p. 45-6.
- Martín-Lorenz S. Sebastian Castellio y Miguel Servet por la libertad de la conciencia. En: Abad Hiraldo JL, Calvo Fernández JM, Lambán Domínguez V, Martínez Lorenz S, Martínez García MC, Morón Bueno R, et al., editores. Estudios sobre Miguel Servet (IV). Zaragoza: I.E.S. Miguel Servet; 2009. p. 63-79. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2015/12/ESTUDIOS-SOBREMIGUEL-SERVET-IV.pdf>.
- Martínez García MC. Tras los pasos de Servet. Paisajes sonoros. II. Italia. En: Abad Hiraldo JL, Calvo Fernández JM, Lambán Domínguez V, Martínez Lorenz S, Martínez García MC, Morón Bueno R, et al., editores. Estudios sobre Miguel Servet (IV). Zaragoza: I.E.S. Miguel Servet; 2009. p. 81-113. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2015/12/ESTUDIOS-SOBREMIGUEL-SERVET-IV.pdf>.
- Ferreira B. Servet en Basilea. 1530. En: Arenas A, Bas J, Campo E, Gecse D, Ferreira B, de la Parra A, et al., editores. Estudios sobre Miguel Servet (VII). Zaragoza: I. E. S. Miguel Servet; 2015. p. 53-62. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2021/11/ESTUDIOS-SOBRE-MIGUEL-SERVET-VII.pdf>.
- Servet M. De Trinitatis erroribus libri septem/per Michaellem Serveto, alias Reves, ab Aragonia Hispanum. Seltzer J, editor; Biblioteca Digital Hispánica, compilador. Hagenau (Alsacia-Estrasburgo): [editorial desconocida]; 1531. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://bdh.bne.es/bnsearch/detalle/bdh0000122129>.
- Servet M. Dialogorum de Trinitate libri duo; De iusticia regni Christi, capitula quator/per Michaellem Serveto, alias Reves, ab Aragonia Hispanum. Seltzer J, editor; Biblioteca Digital Hispánica, compilador. Hagenau (Alsacia-Estrasburgo): [editorial desconocida]; 1532. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://bdh.bne.es/bnsearch/detalle/bdh0000121653>.
- Corral JL. El médico hereje. Barcelona: Planeta; 2013. 400 p.
- Arenas A, Gecse D. Europa en la Geografía de Ptolomeo editada por Miguel Servet. En: Arenas A, Bas J, Campo E, Gecsa D, Ferreira B, de la Parra A, et al., editores. Estudios sobre Miguel Servet (VII). Zaragoza: I. E. S. Miguel Servet; 2015. p. 1-12. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2021/11/ESTUDIOS-SOBRE-MIGUEL-SERVET-VII.pdf>.
- Molés Melendo A. La Odisea de Miguel Servet. En: Bas J, Fuentes F, Molés A, Moreno D, Rego S, Reyes FJ, et al., editores. Estudios sobre Miguel Servet (I). Zaragoza: I. E. S. Miguel Servet; 2004. p. 15-37. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2021/11/ESTUDIOS-SOBRE-MIGUEL-SERVET-I.pdf>.
- Villanovanus M. Syruporum universa ratio. München Bayerische Staatsbibliothek, compilador. París: [editorial desconocida]; 1537. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.digitale-sammlungen.de/en/details/bsb10186669>.
- De la Parra Carqué A. Aproximación a la Doctrina completa de los jarabes de Miguel Servet. En: Arenas A, Bas J, Campo E, Gecsa D, Ferreira B, de la Parra A, et al., editores. Estudios sobre Miguel Servet (VII). Zaragoza: I. E. S. Miguel Servet; 2015. p. 109-46. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2021/11/ESTUDIOS-SOBRE-MIGUEL-SERVET-VII.pdf>.
- Verdú Vicente FT. Capítulo VI: Astrología y Medicina en In Quendam Medicum Apologetica Discrepatio pro Astrologia de Miguel Servet. En: Verdú Vicente FT, editor. Astrología y Hermetismo en Miguel Servet. Vol. 1. Valencia: Universitat de Valencia, Servei de Publicacions; 2003. p. 127-53.
- Huard P, Imbault-Huart MJ. Primera parte: Andrés Vesalio. Capítulo I. Biografía. En: Huard P, Imbault-Huart MJ. Andrés Vesalio. Iconografía anatómica (Fabrica, Epitome, Tabula sex). París: Editions Dacosta; 1980. p. 11-20.
- Pardo-Tomás J, Ripa Bonati M. Servet, anatomista. En: Dossier: Miguel Servet, humanista, anatomista y teólogo en tiempos de Reforma. Jerónimo Zurita, Revista de Historia. 2017;92:27-42. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://fc.dpz.es/recursos/publicaciones/36/78/03pardo-rippa.pdf>.
- González Echeverría FJB. Miguel Servet. El Médico Renacentista. Revista de Humanidades del Cuaderno del Marqués de San Adrián. (Consultado el 06-03-2025.) Disponible en: https://qinnova.uned.es/archivos_publicos/qweb_paginas/15846/6pachigonzalezmiguelservet-medicorenacentista.pdf.
- Verdú Vicente FT. Capítulo I: Biografía de Miguel Serveto. En: Verdú Vicente FT, editor. Astrología y Hermetismo en Miguel Servet. Vol. 1. Valencia: Universitat de Valencia, Servei de Publicacions; 2003. p. 19-32.
- Campo E. 13 de febrero de 1538. En: Arenas A, Bas J, Campo E, Gecsa D, Ferreira B, de la Parra A, et al., editores. Estudios sobre Miguel Servet (VII). Zaragoza: I. E. S. Miguel Servet; 2015. p. 31-52. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2021/11/ESTUDIOS-SOBRE-MIGUEL-SERVET-VII.pdf>.
- Martínez P. Miguel Servet, reo de herejía. Apuntes de un jurista. En: Arenas A, Bas J, Campo E, Gecsa D, Ferreira B, de la Parra A, et al., editores. Estudios sobre Miguel Servet (VII). Zaragoza: I. E. S. Miguel Servet; 2015. p. 63-98. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.iesmiguelservet.es/wp-content/uploads/2021/11/ESTUDIOS-SOBRE-MIGUEL-SERVET-VII.pdf>.
- M.S.V. Christianismi Restitutio. Biblioteca Nacional de España/Biblioteca Digital Hispánica, compilador. Delfinado de Vienne: [editorial desconocida]; 1553. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <http://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000041850>.
- Baches Opi S. Capítulo 5. Miguel Servet, un español de Aragón. En: El Heraldillo de Aragón, editor. Miguel Servet. Los valores de un hereje. [lugar desconocido: editorial desconocida]. p. 71-9. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.heraldo.es/noticias/aron/2013/04/23/miguel-servet-los-valores-de-un-hereje-186690.html>.
- Young RA. The pulmonary circulation-before and after Harvey: Part I. Br Med J. 1940;1:1-5.
- Huard P, Imbault-Huart MJ. Segunda parte: De Humani Corporis Fabrica. Las dos ediciones de Fabrica. En: Huard P, Imbault-Huart MJ. Andrés Vesalio. Iconografía anatómica (Fabrica, Epitome, Tabula sex). París: Editions Dacosta; 1980. p. 37-40.
- Valverde de Hamusco J. Historia de la Anatomía compuesta por Juan de Valverde. Universidad de Granada, compilador. Editorial: En Roma, impresa por Antonio de Salamanca y Antonio Laferri; en casa de Antonio Baldo. 1556. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/28086>.
- Colombo R. De Re Anatomica libri XV. Biblioteca de la Universidad de Sevilla, compilador. Venetiis: Ex Typographia Nicolai Beuilacque, editor. Venecia; 1559. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://archive.org/details/ARes05317/page/n1/mode/2up>.
- Harvey W. Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus. Smithsonian Libraries and Archives, compilador. Frankfurt: Sumpstibus F. Fitzeri, Francofurti; 1628. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://library.si.edu/digital-library/book/exercitatioanatom00harv>.
- Wotton W. Reflections upon ancient and modern learning by William Wotton. Digital collection Early English Books Online. University of Michigan Library Digital Collections, compilador. London: Printed by J. Leake for Peter Buck; 1694. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://name.umdl.umich.edu/A67135.0001.001>.
- Martínez Láinez F. Capítulo 2. Quemado dos veces. Doble vida —y muerte— de Servet. En: El Heraldillo de Aragón, editor. Miguel Servet. Los valores de un hereje. [lugar desconocido: editorial desconocida]. p. 32-41. (Consultado el 09-03-2025.) Disponible en: <https://www.heraldo.es/noticias/aron/2013/04/23/miguel-servet-los-valores-de-un-hereje-186690.html>.

Enucleación pancreática profunda: cómo hacerlo

Deep pancreatic enucleation: how to do it

Erick Ramírez-García,¹ Mariana M. Carachure-Rendón,² Paulina Alcocer-González-Camarena,³ Gabriela S. Ochoa-Suazo¹ e Ismael Domínguez-Rosado^{1*}

¹Dirección de Cirugía Dr. Héctor Orozco, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ²Departamento de Educación Médica, Universidad Panamericana; ³Departamento de Internado Médico de Pregrado, Universidad Panamericana. Ciudad de México, México

El tratamiento quirúrgico actual de los tumores neuroendocrinos pancreáticos incluye resecciones convencionales abiertas, laparoscópicas y robóticas. Estas técnicas pueden asociarse a complicaciones importantes, destacando la fístula pancreática y la insuficiencia pancreática posquirúrgica. Cuando es posible, la enucleación pancreática profunda (EPP) ofrece una alternativa atractiva por ser menos invasiva, preservar la función pancreática y reducir la morbilidad en comparación con procedimientos más extensos como la cirugía de Whipple. Este artículo presenta, en formato *How I do it*, una descripción clara y detallada de la técnica quirúrgica de EPP, destacando los pasos clave para realizarla con seguridad, minimizar las complicaciones y promover su adopción en centros especializados.

La EPP es una técnica quirúrgica especializada que busca minimizar las complicaciones asociadas con las resecciones extensas del páncreas, especialmente en tumores neuroendocrinos, como los insulinomas. Este enfoque permite preservar la función pancreática y evitar una insuficiencia pancreática futura. La clave radica en mantener la integridad del conducto pancreático principal (CPP) mediante una planificación cuidadosa que considera la localización del tumor, su relación con el CPP y la energía utilizada en la transección, esencial para prevenir fístulas posoperatorias.^{1,2}

Durante la evaluación preoperatoria es esencial determinar el número de tumores y su localización, así como evaluar la necesidad de colocar un *stent* pancreático antes de la cirugía. Para minimizar el

riesgo de migración, se recomienda que el *stent* endoscópico se coloque lo más cerca posible a la fecha de la cirugía. La evaluación ultrasonográfica intraoperatoria es crucial para definir márgenes y prevenir lesiones en estructuras vasculares y en el CPP.³⁻⁵

Procedimiento quirúrgico

Paso 1: colocación de prótesis pancreática

Mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se introduce una prótesis tipo Amsterdam si el tumor está a menos de 3 mm del CPP, para prevenir fístulas significativas.

Paso 2: exposición

Se realiza una incisión abdominal media y se utilizan separadores automáticos para exponer la cavidad y descartar enfermedad diseminada. Se realiza la maniobra de Kocher y, si es necesario, disección del ligamento gastrocólico.

Paso 3: localización del tumor y del CPP

La palpación manual y la ultrasonografía intraoperatoria son fundamentales para identificar el tumor y el CPP. Al guiarnos con ultrasonografía, se localiza el CPP y se evalúa su relación con el tumor y las

*Correspondencia:

Ismael Domínguez-Rosado

E-mail: ismaeldominguez83@gmail.com

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

Fecha de recepción: 17-01-2025

Fecha de aceptación: 07-04-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000017

Gac Med Mex. 2025;161:454-456

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

estructuras vasculares clave, como la arteria mesentérica superior, la vena mesentérica superior y la vena porta.

Paso 4: resección

Se realiza la resección circunferencial del tumor usando pinza bipolar, aplicando tracción y, en algunos casos, contratracción para facilitar la extirpación. En este paso, el uso de pinzas de disección delicada facilita la identificación y la preservación de pequeños vasos y conductos pancreáticos secundarios. Se recomienda la utilización de un clamp bipolar para la transección con el fin de reducir la dispersión de energía en el parénquima circundante y asegurar una hemostasia adecuada.

Paso 5: cierre

Se verifica la integridad del CPP y se coloca drenaje peripancreático. Es fundamental realizar una prueba intraoperatoria para confirmar la ausencia de fuga en la línea de resección mediante inyección de solución salina o de azul de metileno.

Discusión

La técnica de EPP se basa en una identificación precisa del tumor y las estructuras adyacentes mediante una planificación preoperatoria detallada. El uso de prótesis pancreática guía al cirujano y protege el CPP. La ecografía intraoperatoria proporciona información valiosa sobre la anatomía del páncreas y la localización del tumor.^{6,7}

El uso de energía bipolar durante la transección pancreática es una estrategia que se ha demostrado eficaz para minimizar el daño al tejido circundante y mejorar la hemostasia (Fig. 1).⁸⁻¹⁰

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se realizó un análisis comparativo entre 10 pancreatoduodenectomías (2015-2024) y 9 enucleaciones pancreáticas con técnica EPP (2022-2024), en pacientes con insulinomas pancreáticos. En las pancreatoduodenectomías se presentaron tres fístulas tipo A (fuga bioquímica) y tres tipo C, mientras que en la EPP se observaron dos fístulas tipo A y cuatro tipo B. Se aplicó la prueba χ^2 , obteniendo un valor de 7.2 ($p = 0.027$), que indica una asociación significativa entre el procedimiento quirúrgico y el tipo de fístula. La cirugía de Whipple presentó más fístulas

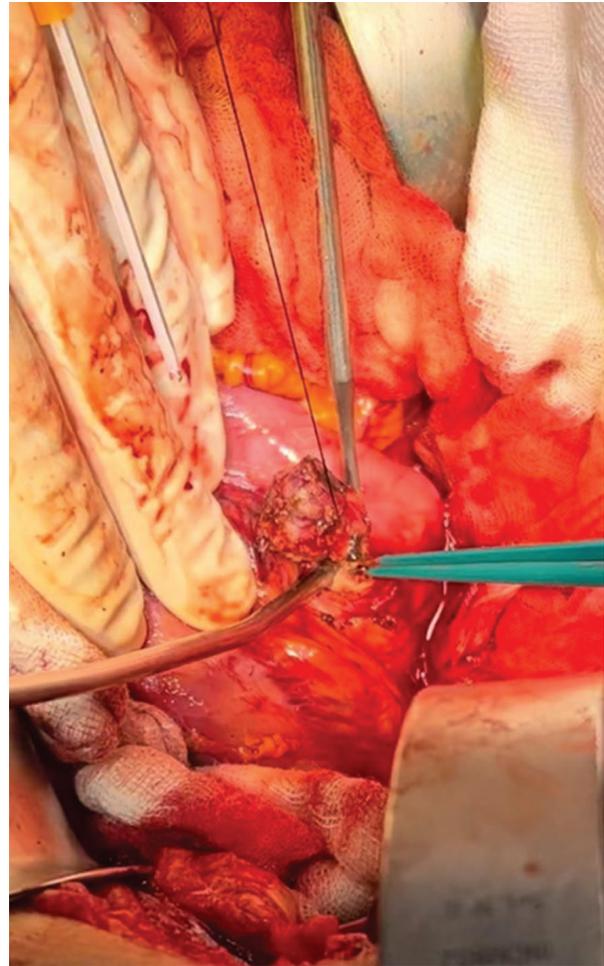


Figura 1. Enucleación de insulinoma con energía bipolar para minimizar las lesiones al conducto pancreático.

graves tipo C, mientras que la EPP tuvo mayor incidencia de fístulas moderadas tipo B, lo que influye en el manejo y el seguimiento posoperatorio (Tabla 1).

Las fístulas pancreáticas posoperatorias se clasifican según su impacto clínico. La fístula tipo A se caracteriza por elevación de la amilasa en el drenaje sin repercusión clínica, y no requiere tratamiento adicional ni prolonga estancia hospitalaria. La fístula tipo B tiene impacto clínico moderado, pues puede requerir tratamiento adicional y aumentar la estancia hospitalaria sin necesidad de reintervención quirúrgica. Uno de los principales desafíos de la EPP es la incidencia elevada de fístulas tipo B debido a que la técnica expone pequeños conductos pancreáticos secundarios, aumentando el riesgo de fuga. Adicionalmente, la proximidad del tumor al CPP y la manipulación del parénquima favorecen la formación de estas fístulas; sin embargo, sigue siendo una alternativa válida en casos seleccionados.

En conclusión, la EPP es una técnica quirúrgica prometedora que ofrece una opción menos invasiva

Tabla 1. Fístula pancreática posterior a enucleación de insulinomas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (2022-2024)

Edad (años)	Sexo	Fístula pancreática	Tipo de fístula
36	Femenino	No	
59	Femenino	Sí	B
70	Femenino	Sí	B
34	Masculino	No	
21	Femenino	Sí	A
21	Masculino	Sí	B
43	Femenino	Sí	A
40	Femenino	Sí	B
70	Femenino	No	

frente a resecciones pancreáticas extensas. Al enfocarse en la preservación funcional pancreática y la reducción de la morbilidad, mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes con insulinomas y otros tumores pancreáticos. Representa un avance en cirugía pancreática al combinar eficacia oncológica con preservación funcional del órgano.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

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

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

Referencias

- Lu WJ, Cai HL, Ye MD, Wu YL, Xu B. Enucleation of non-invasive tumors in the proximal pancreas: indications and outcomes compared with standard resections. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(10):906-16.
- Cherkaoui Z, Pessaux P. Pancreatic enucleation: a valid surgical option with encouraging quality of life. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12(4):570-2.
- Helton WS, Rose JB. Intraoperative and laparoscopic ultrasound during pancreatic surgery. En: Hagopian E, Machi J, editores. *Abdominal ultrasound for surgeons.* New York, NY: Springer; 2014.p.161-176.
- Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Metso S, Sand J, Laukkarinen J, et al. Long-term morbidity and mortality in patients diagnosed with an insulinoma. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):577-86.
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlewanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* 2014;43(5):675-86.
- Giuliani T, Marchegiani G, Girgis MD, Crinò SF, Muthusamy VR, Bernardoni L, et al. Endoscopic placement of pancreatic stent for "deep" pancreatic enucleations: operative technique and preliminary experience at two high-volume centers. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2796-802.
- Zhang K, Ma Y, Wu J, Shi Q, Barchi L, Scarci M, et al. The SUPER reporting guideline suggested for reporting of surgical technique. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12(4):534-44.
- Andreasi V, Partelli S, Capurso G, Muffatti F, Balzano G, Crippa S, et al. Long-term pancreatic functional impairment after surgery for neuroendocrine neoplasms. *J Clin Med.* 2019;8(10):1611.
- Marchese U, Tzedakis S, Ali EA, Turrini O, Delpero R, Coriat R, et al. Parenchymal sparing resection: options in duodenal and pancreatic surgery. *J Clin Med.* 2021;10(7):1479.
- Sperti C, Beltrame V, Milanetto AC, Moro M, Pedrazzoli S. Parenchyma-sparing pancreatectomies for benign or borderline tumors of the pancreas. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(6):272-81.

Emergencias, catástrofes y nuevos desafíos para la formación integral de profesionales sanitarios en las universidades

Emergencies, disasters, and new challenges for the comprehensive training of healthcare professionals in universities

Pastora Tirado-Hernández,¹ Javier Fagundo-Rivera¹  y Juan Gómez-Salgado^{2,3*} 

¹Centro Universitario de Enfermería Cruz Roja, Universidad de Sevilla, Sevilla, España; ²Departamento de Sociología, Trabajo Social y Salud Pública, Facultad de Ciencias del Trabajo, Universidad de Huelva, Huelva, España; ³Programa de Posgrado en Seguridad y Salud, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

El aumento de los efectos generados por el cambio climático ha intensificado la frecuencia y la severidad de los fenómenos atmosféricos, como la variabilidad en la intensidad de las lluvias, las inundaciones repentinas, los huracanes más poderosos o las olas de calor extremo, desafiando la capacidad de respuesta ante emergencias.¹ Igualmente, situaciones impredecibles, como la pandemia de COVID-19, han evidenciado la necesidad de preparación sanitaria y psicosocial.² En este contexto, la formación y la investigación en emergencias, la colaboración intersectorial y la integración de tecnologías avanzadas se vuelven pilares fundamentales para mitigar el impacto de posibles desastres.

La educación integral de los futuros profesionales sanitarios fortalece la capacidad de reacción ante escenarios críticos y contextos de alta incertidumbre.³ Esta formación debe llevarse a cabo en las universidades de manera transversal, integrando múltiples disciplinas hacia el desarrollo de competencias en liderazgo y gestión sanitaria, apoyo jurídico y bioético, comunicación y manejo emocional, esenciales para actuar bajo presión en situaciones complejas. No obstante, la estructura de esta formación es diferente según el contexto local, las políticas de salud, la evolución de las prácticas de emergencia y el modelo educativo de cada universidad.⁴

La formación médica universitaria suele incluir la atención a emergencias clínicas, aunque la profundidad y la calidad de la formación en catástrofes varían entre las universidades, y la literatura indica que sigue

siendo insuficiente.⁵ En muchos casos, no existe una asignatura obligatoria específica en los planes de estudio, por lo que estos contenidos suelen repartirse en materias como anestesiología y reanimación, así como en rotatorios clínicos en áreas de urgencias.⁴ Esta formación general podría no ser lo suficientemente exhaustiva para preparar al estudiantado ante emergencias de gran escala, por lo que suele ampliarse mediante la especialización, en másteres o cursos específicos tras finalizar la carrera.⁶

Del mismo modo ocurre con la enfermería, donde se recibe la formación sobre urgencias en módulos específicos dedicados a soporte vital básico y avanzado, y atención a pacientes críticos, pero no se proporciona un enfoque lo suficientemente especializado para la labor en catástrofes. Si bien la formación en emergencias y catástrofes es fundamental, esta suele ser introductoria u optativa, y por ello, al no sentirse capaces de atender de forma segura y con calidad a sus pacientes, muchas enfermeras optan por másteres o posgrados que deben ser costeados de manera propia para adquirir los conocimientos necesarios en este ámbito.⁷

Además, en las carreras universitarias, la enseñanza de la atención psicológica en crisis suele ser superficial o incorporada en otras asignaturas, lo que limita la profundización en áreas clave como el manejo del estrés, la ansiedad, el trauma psicológico y las estrategias asertivas de comunicación en situaciones límite.⁸ La formación actual prioriza la estabilización física, dejando en un segundo plano aspectos fundamentales

*Correspondencia:

Juan Gómez-Salgado
E-mail: salgado@uhu.es

Fecha de recepción: 11-02-2025

Fecha de aceptación: 19-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000059

Gac Med Mex. 2025;161:457-458

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/>).

como la comunicación de malas noticias o el autocuidado del profesional, pese al desgaste emocional que enfrenta durante las emergencias. Este enfoque biomédico tiende a relegar el componente psicosocial, lo que puede generar en los profesionales una sensación de insuficiente preparación para atender adecuadamente a las víctimas.⁹

Como propuesta de mejora para estas limitaciones, los programas formativos universitarios deberían incorporar simulaciones de emergencias en situaciones de alto impacto, replicando atmósferas reales. En este sentido, las universidades ya cuentan con aulas equipadas con simuladores de alta tecnología y entornos de realidad virtual. No obstante, más allá de este entrenamiento, la enseñanza en emergencias y catástrofes debe incluir una visión interdisciplinaria sobre dilemas bioéticos y principios clave como los de autonomía, beneficencia o distribución equitativa de unos recursos limitados. De esta parte, es necesario que personas expertas en bioética, derecho y gestión sanitaria refuercen la formación en las aulas mediante un enfoque reflexivo sobre la clasificación y la priorización de pacientes, y la resolución de conflictos morales. Asimismo, los planes de estudio deben incorporar metodologías basadas en debates, análisis de casos reales y resolución de dilemas.¹⁰

Por otro lado, incorporar análisis de datos epidemiológicos reales, mapas de riesgo y sistemas de información permitirá mejorar el aprendizaje sobre evaluación, planificación y optimización de la logística de las emergencias. De este modo, la simulación con inteligencia artificial es esencial para mejorar la eficacia en la gestión de grandes volúmenes de datos, facilitar el diagnóstico temprano y mejorar la toma de decisiones. Por último, la incorporación de una formación troncal en apoyo emocional, impartida por expertos en la materia, es crucial en la educación médica y enfermera, y garantiza una atención integral en situaciones de crisis, tanto para la ciudadanía como para los profesionales.

En definitiva, para consolidar una respuesta global más eficaz ante situaciones de catástrofe es fundamental no solo incrementar el número de profesionales capacitados, sino también asegurar la calidad y la profundidad de su formación. Esta preparación integral en el ámbito universitario requiere un enfoque multidisciplinario, que trascienda los aspectos clínicos e incorpore competencias en el manejo de recursos psicosociales, bioéticos y tecnológicos durante momentos de crisis. Una formación adecuada, además de contribuir a salvar vidas, minimiza el impacto psicológico y la

incertidumbre en todos los actores involucrados, permitiendo una respuesta coordinada y resiliente ante emergencias y desastres.

Financiamiento

Este estudio no ha recibido financiación alguna, por parte de organismos públicos ni privados, para su desarrollo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses, y lo planteado en la investigación es fruto del análisis de los resultados obtenidos.

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. Werrell CE, Femia F. Con el cambio climático, el riesgo de nuevos conflictos. *El Correo de la UNESCO*. 2018;2:20-22. Disponible en: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000261905_spa.
2. Coronado-Vázquez V, Gómez-Salgado J. El error de no planificar las emergencias en salud pública. *Gac Sanit*. 2020;34:416.
3. Utunen H, Balaciano G, Arabi E, Tokar A, Bhatiasevi A, Noyes J. Learning interventions and training methods in health emergencies: a scoping review. *Plos One*. 2024;19:e0290208.
4. Repullo D, Miró O, Nogué R, Coll-Vinent B. Characteristics, content, and instructors in emergency and urgent medicine courses in the medical departments of Spanish universities. *Emergencias*. 2022;34:298-304.
5. Caplliure-Llopis J, Llobell-Molines S, Escrivá D, Barrios C. Diferencias de conocimientos de soporte vital avanzado al final de grado entre estudiantes de medicina y enfermería. *Educ Med*. 2025;26:100986.
6. Ramos-Rincón JM, Pérez-Esteban C, Sigüenza-Ortiz J, García-Barbero M, Caturla-Such J. Undergraduate and post-graduate teaching of emergency medicine and emergencies in Spanish medical schools. *Educ Med*. 2019;20:114-23.
7. Allande-Cussó R, Gómez-Salgado J. La especialización en enfermería de urgencias: un impulso esencial para la calidad y seguridad en la atención en urgencias y emergencias. *Emergencias*. 2024;36:389-90.
8. Guilaran J, De Terte I, Kaniasty K, Stephens C. Psychological outcomes in disaster responders: a systematic review and meta-analysis on the effect of social support. *Int J Disaster Risk Sci*. 2018;9:344-58.
9. Chan ST, Khong PCB, Wang W. Psychological responses, coping and supporting needs of healthcare professionals as second victims. *Int Nurs Rev*. 2017;64:242-62.
10. Gil Martín FJ. Deberes éticos en la preparación ante posibles desastres. *Rev Esp Salud Publica*. 2022;96:e202210071.

Reporte armonizado del inmunofenotipo para leucemia infantil: optimizando la aplicación de la citometría en la atención médica

Harmonized immunophenotypic report for childhood leukemia: optimizing the application of cytometry in healthcare

Dalia Ramírez-Ramírez,¹ Pedro A. Zárate-Rodríguez,² Elías Pérez-Becerra,³ Rosana Pelayo,⁴ y Lourdes A. Arriaga-Pizano^{5*}

¹Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla, Puebla; ²Laboratorios Diagnómicos CDMX, Ciudad de México; ³Laboratorio Unidad de Patología Clínica, Guadalajara, Jalisco; ⁴Unidad de Educación e Investigación, IMSS, Ciudad de México; ⁵Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. México

Las leucemias agudas constituyen el 28.4% de los diagnósticos de cáncer en menores de 19 años.¹ En México, la leucemia linfoblástica aguda de precursores B y la leucemia mieloide aguda son las mayormente representadas.² En 2017, el cáncer infantil ocasionó la pérdida de 11.5 millones de años de vida saludable en todo el mundo, y el 82% correspondió a países de bajos/medianos ingresos.³ Aunque en 2019 esta carga fue del 28%,⁴ aún se estima que el 43% de los casos de cáncer infantil no se diagnostican correctamente.⁵ Disminuir las tasas de mortalidad se asocia con diagnósticos tempranos y seguimiento estrecho,⁶ lo cual se dificulta en los países en desarrollo con diversas limitaciones para el acceso a la atención en salud.⁷

En varias hemopatías malignas, la inmunofenotipificación por citometría de flujo es esencial para las decisiones médicas informadas. La eficacia en la interpretación de los resultados obtenidos está inversamente relacionada con la variabilidad en su presentación. Para contar con reportes de inmunofenotipo consistentes en el ámbito nacional, una vía sería estandarizar los laboratorios utilizando exactamente los mismos instrumentos y métodos en su análisis «célula a célula». Sin embargo, esta estandarización de laboratorios resulta imposible en México dada la

diversidad del sistema de salud, que incluye instituciones del sector público y privado. La armonización del reporte es una alternativa más viable, al ser un modelo flexible que integra distintas prácticas estandarizadas y vigentes en los laboratorios, conservando la calidad de los datos, y que facilita la transferencia efectiva de información entre los equipos multidisciplinarios de atención (inclusive interinstitucionalmente).

Relevancia del reporte armonizado

La armonización de datos permite integrar información diversa para respaldar decisiones clínicas fundamentadas.⁸ En técnicas como la citometría de flujo, para la cual es común la heterogeneidad en paneles de anticuerpos, equipos y *software* debido a la libre elección de proveedores en el sistema de salud mexicano, la integración de datos estandarizados en un reporte armonizado resulta más efectiva.

Así, con el objetivo de optimizar los reportes inmunofenotípicos para la leucemia infantil proponemos un reporte armonizado, desarrollado por un grupo multidisciplinario de expertos en hematología, oncología y laboratorio clínico, que acumulan más de 300 años de experiencia en citometría aplicada a la atención oncohematológica.

*Correspondencia:

Lourdes A. Arriaga-Pizano
E-mail: landapi@hotmail.com

Fecha de recepción: 28-02-2025

Fecha de aceptación: 26-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000083

Gac Med Mex. 2025;161:459-462

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/>).

Enfatizamos que esta propuesta se centra en la información indispensable que debe contener cualquier reporte para leucemia en la infancia, no excluye información adicional que cada laboratorio incorpore en su reporte actual y es adaptable a cualquier plantilla de reporte ya existente en todo laboratorio que aplica citometría para inmunofenotipificar la leucemia en la infancia.

Estructura del reporte armonizado del inmunofenotipo al diagnóstico

Derivado de la revisión crítica de la literatura y la experiencia profesional de los expertos, el documento propuesto por el grupo denominado ASI Leucemia Infantil está compuesto por siete secciones clave (Figs. 1 y 2) que están basadas en las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI):⁹⁻¹¹

1. Datos demográficos del paciente
 - Nombre completo
 - Sexo
 - Edad
 - Fecha de nacimiento
 - Número de afiliación o NSS
 - Hospital de procedencia
 - Nombre de la médica o médico solicitante
2. Información de la muestra
 - Tipo de muestra
 - Tipo de anticoagulante
 - Fecha de obtención de la muestra
 - Fecha de recepción de la muestra
 - Fecha de reporte del resultado
3. Indicación del estudio
 - Descripción de la solicitud del estudio: datos clínicos relevantes y hallazgos morfológicos (porcentaje)
 - Inmunofenotipo al diagnóstico en casos refractarios o recurrentes y tratamientos previos recibidos (esteroides o anticuerpos específicos)
4. Análisis e informe de resultados

Esta sección detalla el porcentaje de células anormales o neoplásicas, así como las poblaciones celulares de la hematopoyesis normal residual y sus identidades fenotípicas. La expresión de los marcadores que se describan en el inmunofenotipo de la población de blastos identificada deberá ser utilizando las siguientes palabras o símbolos: positivo (+), positivo débil (+d), negativo (-), heterogéneo de positivo a negativo (+/-) y heterogéneo de negativo a positivo (-/+).



Figura 1. Estructura básica que muestra las siete secciones necesarias para el reporte de resultados del inmunofenotipo por citometría de flujo para la leucemia en edad pediátrica.

Gráficos

Los gráficos o *plots* incluidos en el informe deben ejemplificar el fenotipo de las poblaciones reportadas, proporcionando una representación visual clara que facilite la interpretación por parte del médico. Es recomendable el uso de una etiqueta de color rojo para la población neoplásica.

Interpretación del informe de resultados

La interpretación se basará en la compatibilidad diagnóstica con alguna neoplasia hematológica, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Se respaldará con notas y referencias bibliográficas, garantizando que las conclusiones del informe estén fundamentadas en la literatura científica más reciente y relevante, correlacionando con el inmunofenotipo identificado.

Datos de los responsables del reporte

Nombre y contacto de los responsables del informe.

NOMBRE DEL LABORATORIO/ INSTITUCIÓN	
INMUNOFENOTIPIFICACIÓN DE LEUCEMIAS AGUDAS POR CITOMETRÍA DE FLUJO	
Nombre completo: Género: Edad: Fecha de nacimiento:	Tipo de muestra: Médula ósea <input type="checkbox"/> Sangre periférica <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>
Numero de afiliación o NSS: <small>Altamente sugerido en caso de instituciones publicas</small> Hospital de procedencia: Nombre del médico solicitante:	Tipo de anticoagulante: EDTA <input type="checkbox"/> Heparina <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>
Fecha de registro: Fecha de reporte:	Fecha de obtención de la muestra: Indicación del estudio: Fenotipo previo o recaída/refractariedad:
INFORME DE RESULTADOS	
Linfocitos: 20.0 % Linfocitos B: 10.0% Linfocitos T: 80.0% Monocitos: 10.0 % Neutrófilos: 45.0 % Eosinófilos: 5.0 % Hematogonias: 0.0 % Precursores mieloides CD34+: 0.0 % Población eritroide nucleada: 0.0 % Blastos/células neoplásicas: 20.0 %	Viabilidad celular: 90.3% Total de eventos analizados: 100,000 Leucocitos: 30,800 cel/uL
INMUNOFENOTIPO DE LA POBLACION DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS DETECTADAS	
cCD3-, sCD3-, CD7-/h, CD9+/++h, CD10++, CD13+, CD19+, CD20-, CD22-/b, CD24+, CD33-, CD34+, CD38+d, CD45+d, CD58+, CD66c+, cCD79a+, MPO-, sKappa-, sLambda-, sIgM-, cIgM+.	
Anotaciones -: Negativo +: Positivo +d: Positivo débil +/++: Expresión heterogénea de + a ++ ++: Positivo fuerte -/+h: Expresión heterogénea de - a + -/+b: Expresión bimodal	Observaciones: <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>
INTERPRETACIÓN	
Inmunofenotipo de médula ósea compatible con leucemia linfoblástica aguda de precursores B (ProB) con 75% de blastos de linaje B.	
Notas: *La expresión de CD66c se asocia posiblemente con BCR-ABL Referencia: *Estos hallazgos deben correlacionarse con estudios adicionales	
Procesamiento y análisis: Elaboración de reporte: Validación:	

Figura 2. Ejemplo de la aplicación de la propuesta de reporte armonizado para un caso de leucemia linfoblástica aguda ProB.

Conclusión

El reporte armonizado del inmunofenotipo asegura la consistencia de los datos que se utilizarán para el manejo integral del paciente, lo cual es fundamental en la lucha contra la leucemia infantil. Además, al asentar datos estandarizados en formato, nomenclatura y unidades, estos son susceptibles de integrarse en bases nacionales, regionales o locales que permitirían mapear los subtipos de leucemia infantil, con la potencial identificación de variantes biológicas relacionadas con factores extrínsecos y biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos.

Como perspectiva, está previsto realizar una revisión y actualización periódica, así como el desarrollo de una versión específica para reportar la enfermedad medible residual.

Agradecimientos

Los autores agradecen al grupo de expertos y la comunidad de ASI Leucemia que participó en la discusión de la pertinencia de tener un reporte armonizado del inmunofenotipo y lo que este debe contener, en pro de su eficiencia y del registro nacional de inmunofenotipos de leucemia infantil.

Financiamiento

Proyecto Nacional de Investigación e Incidencia (PRONAI) 303064 financiado por CONAHCYT.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

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

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today. (Consultado el 22-01-2025.) Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&age_end=3&-types=0&sort_by=value0&key=crude_rate&populations=900&group_populations=1
2. 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.
3. Force LM, Abdollahpour I, Advani SM, Agius D, Ahmadian E, Alahdab F, et al. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Oncol.* 2019;20:1211-25.
4. Wu Y, Deng Y, Wei B, Xiang D, Hu J, Zhao P, et al. Global, regional, and national childhood cancer burden, 1990–2019: an analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *J Adv Res.* 2022;40:233.
5. Bhakta N, Force LM, Allemanni C, Atun R, Bray F, Coleman MP, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol.* 2019;20:e42-53.
6. Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R, Aguilar-Ortiz MR. Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;34:43-50.
7. Rujkijyanont P, Inaba H. Diagnostic and treatment strategies for pediatric acute lymphoblastic leukemia in low- and middle-income countries. *Leukemia.* 2024;38:1649-62.
8. Survey Research Center. Guidelines for best practice in cross-cultural surveys. Ann Arbor, MI: Survey Research Center, Institute for Social Research, University of Michigan; 2010. (Consultado el 22-01-2025.) Disponible en: https://ccsg.isr.umich.edu/wp-content/uploads/2020/02/CCSG_Guidelines_Archive_2010_Version.pdf.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Clinical Flow Cytometric Analysis of Neoplastic Hematolymphoid Cells; Approved Guideline — Second Edition. CLSI document H43-A2. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2007.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Enumeration of Immunologically Defined Cell Populations by Flow Cytometry; Approved Guideline — Second Edition. CLSI document H43-A2. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2007.
11. D'Archangelo M. Flow cytometry: new guidelines to support its clinical application. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007;72:209-10.

Inteligencia artificial y realidad inmersiva en el campo de la salud

Artificial intelligence and immersive reality in the healthcare field

Mónica Regalado-Chamorro¹  y Aldo Medina-Gamero² 

¹Departamento de Letras, Universidad San Ignacio de Loyola; ²Facultad de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú. Lima, Perú

La inteligencia artificial (IA) es una tecnología orientada a redes neuronales del cerebro que contribuye en el uso de variedad de algoritmos y computación cognitiva, la cual viene apoyando al saber de la ciencia médica, a la vez que ayuda en las tomas de decisiones en los tratamientos y seguimientos de los pacientes, a través de dispositivos electrónicos, resonancias, tomografías, etc.

El artículo «ChatGPT: oportunidades y riesgos en la asistencia, docencia e investigación médica»¹ señala que la utilización de la IA permitirá mayor rapidez en la atención y una mejora de la calidad. La investigación en mención es relevante y aborda un tema en cuestión. No obstante, un factor a considerar es la relación de la IA y la realidad inmersiva como una experiencia digitalizada.

Existen ramas de la IA, como el *machine learning*, para analizar datos estadísticos y obtener nueva información. También se tiene al *deep learning*, que involucra el procesamiento masivo de información, la automatización de procesos y la prevención de enfermedades.² Además, el desarrollo de la IA permite el impulso de la tecnología inmersiva, que ofrece mejoras significativas en tratamientos, rehabilitación y diagnósticos; por ejemplo, la experiencia inmersiva en 3D ayuda a la atención de trastornos mentales, como bulimia y anorexia.²

Por ello, la tecnología inmersiva continúa siendo aplicada en la formación educativa, la que genera una experiencia única al sumergirse de manera virtual en el contenido, fomenta un entendimiento de los conceptos y proporciona una dimensión práctica en el aprendizaje médico.³

En síntesis, se debe instruir para utilizar las herramientas tecnológicas generadas por la IA y la realidad

inmersiva en el campo de la salud, con el fin de que la asistencia sanitaria sea participativa, activa y preventiva, y que el transcurso del tiempo se refleje en logros significativos en la ciencia.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

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

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

Referencias

1. Gutiérrez-Cirlos C, Carrillo-Pérez DL, Bermúdez-González JL, Hidrogo-Montemayor I, Carrillo-Esper R, Sánchez-Mendiola M. ChatGPT: oportunidades y riesgos en la asistencia, docencia e investigación médica. *Gac Med Mex.* 2023;159(5):382-9.
2. Regalado M, Medina A. La inteligencia artificial al servicio de la medicina. *Aten Prim Prac.* 2022;4(3):100143.
3. Basáez E, Mora J. Salud e inteligencia artificial: ¿cómo hemos evolucionado? *Rev Med Clin Condes.* 2022;34(6):556-61.

*Correspondencia:

Mónica Regalado-Chamorro

E-mail: regaladomonica26@gmail.com

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

Fecha de recepción: 19-03-2025

Fecha de aceptación: 07-04-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000117

Gac Med Mex. 2025;161:463

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Inteligencia artificial y metaverso en el campo de la salud

Artificial intelligence and the metaverse in healthcare

Mónica Regalado-Chamorro¹  y Aldo Medina-Gamero² 

¹Departamento de Letras, Universidad San Ignacio de Loyola; ²Facultad de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú. Lima, Perú

El artículo «La medicina y el metaverso: aplicaciones actuales y futuro»¹ comenta el valor que tiene la tecnología en la inmediata realización de los diagnósticos y la resolución de casos en los pacientes. La investigación es de suma importancia y brinda apertura para analizar el tema abordado.

La inteligencia artificial es un campo de la informática que permite, mediante la construcción de algoritmos, que las computadoras puedan resolver tareas y absolver problemas, en este caso, en el ámbito médico; asimismo, detectar patrones de información y mejorar el diagnóstico de los pacientes mediante el *machine learning* y el *deep learning*.

En 2024, Bernardes et al.,² tras la revisión de 278 documentos, muestran que aún la aplicación del metaverso en algunas carreras de salud es incipiente y la puesta en práctica debe darse con el desarrollo de las competencias clínicas, sostenida con la enseñanza teórica. Lamentablemente, la ausencia de recursos, la falta de profesionales capacitados y los inadecuados ambientes y condiciones impiden su implementación. Sin embargo, se destaca el rápido desarrollo de la inteligencia artificial en el contexto del metaverso, dando un impulso a la atención médica.²

Por consiguiente, las nuevas herramientas tecnológicas médicas han sido un apoyo preventivo necesario, sobre todo en la época de la COVID-19, por ejemplo, como rastreo de personas portadores del virus en China.

La inteligencia artificial facilita también la producción de dispositivos tecnológicos a corto plazo que permiten a las personas controlar la salud (pulmones, corazón, alergias, etc.). En este sentido, es necesario que el sector médico se encuentre instruido en el manejo de estas herramientas y a la vez incluir manuales de uso para los pacientes.³

En conclusión, la inteligencia artificial hace posible que la medicina tenga avances significativos en la utilización de la tecnología, porque contribuye en el desarrollo de los diagnósticos y tratamientos con asertividad, y ayuda a la prevención, el tratamiento y el monitoreo de la salud del paciente.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han

*Correspondencia:

Mónica Regalado-Chamorro

E-mail: regaladomonica26@gmail.com

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

Fecha de recepción: 19-03-2025

Fecha de aceptación: 16-04-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000118

Gac Med Mex. 2025;161:464-465

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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. Gutiérrez-Cirlos C, Bermúdez-González JL, Carrillo-Pérez DL, Hidrogo-Montemayor I, Martínez-González A, Carrillo-Esper R, et al. La medicina y el metaverso: aplicaciones actuales y futuro. *Gac Med Mex.* 2023;159:286-92.
2. Bernardes A, Gardim L, Araújo AAC, Jensen R, Motta RA, Almeida DM, et al. Exploring the metaverse in the education of healthcare students: a scoping review. *Rev Latinoam Enfermagem.* 2024;32:e4347.
3. Ávila-Tómas J, Mayer-Pujadas M, Quesada-Varela V. La inteligencia artificial y sus aplicaciones en medicina I: introducción antecedentes a la IA y robótica. *Aten Primaria.* 2020;52:778-84.

Reemergencia del sarampión en México

Measles re-emergence in Mexico

Óscar Sosa-Hernández^{1*}  y Luis G. Zárate-Sánchez²

¹División de Calidad de la Atención; ²División de Vinculación y Seguimiento Clínico. Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México

En los últimos 20 años, en México ha habido casos confirmados de sarampión: en 2011 (3 casos), 2013 (2 casos), 2014 (3 casos), 2015 (1 caso), 2018 (5 casos), 2019 (20 casos), 2020 (196 casos) y 2024 (7 casos). Y cabe destacar que hasta el año 2020 se registró transmisión local de sarampión. De acuerdo con el Boletín Informativo de la Situación Epidemiológica de Enfermedades Prevenibles por Vacunación en México de la semana epidemiológica 15 del año 2025, de la Dirección General de Epidemiología, se han identificado 421 casos confirmados, de los cuales dos son importados, 35 relacionados con importación y 384 en estudio de la fuente de infección. De acuerdo con la distribución por entidad federativa notificante, se tiene registro de 403 casos en Chihuahua, 5 casos en Sonora, 4 casos en Campeche, 4 casos en Oaxaca, 2 casos en Tamaulipas, 1 caso en Querétaro, 1 caso en Sinaloa y 1 caso en Zacatecas. Por grupo de edad, el más afectado es el de 25 a 44 años con el 34.4% de los casos, seguido del de 5 a 9 años con el 13.5%, representando el 47.9% del total. Hasta el momento se ha confirmado una defunción por complicaciones por sarampión en Chihuahua, destacando que no contaba con antecedente de vacunación. En el punto de vacunación, el 92.4% no cuenta con antecedente vacunal, el 3.8% tiene una dosis de vacuna de triple viral (SRP, sarampión-rubeola-parotiditis) y el 3.8% dos dosis de SRP.¹ Esto representa que estamos presenciando el año con mayor número de casos de sarampión en nuestro país en lo que va del siglo XXI.

De acuerdo con el informe de riesgos relacionados con el sarampión, emitido por la Organización Panamericana de la Salud, en México las coberturas de vacunación de SRP disminuyeron en 2022 y 2023, teniendo para la primera dosis de SRP una cobertura del 76% en 2023 y para la segunda dosis del 74%.² Esta disminución de las coberturas de vacunación, sumada al constante movimiento poblacional a través del territorio nacional y en la frontera norte, llevan a un alto riesgo de circulación del virus en población no vacunada. Si bien se anunció que el 26 de abril de 2025 se reanudarían las Semanas Nacionales de Vacunación, parece que esto llega tarde para el comportamiento explosivo que tienen los casos de sarampión, lo que hace apremiante el reforzamiento de las medidas preventivas y la vacunación.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

*Correspondencia:

Óscar Sosa-Hernández
E-mail: dr.oscar.sh@gmail.com

Fecha de recepción: 16-04-2025

Fecha de aceptación: 09-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000157

Gac Med Mex. 2025;161:466-467

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

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

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

Referencias

1. Dirección General de Epidemiología. Subsecretaría de Políticas de Salud y Bienestar Poblacional. Secretaría de Salud. Boletín informativo No. 1. Situación Epidemiológica de Enfermedades Prevenibles por Vacunación en México. Semana epidemiológica 15. (Consultado el 22-04-2025.) Disponible en: [Bolet_n_informativo_2_EPV_18_de_abril_del_2025.pdf](#).
2. Pan American Health Organization. Public health risk assessment related to measles: implications for the Americas Region - 24 March 2025. (Consultado el 15-04-2025.) Disponible en: [Public Health Risk Assessment related to measles: implications for the Americas Region - 24 March 2025 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization](#).

Uso de mioinositol y probióticos para prevenir la diabetes gestacional: ¿evidencia suficiente?

Use of myoinositol and probiotics to prevent gestational diabetes: sufficient evidence?

Juan A. Lozano-Arce,*¹ Anyer A. Goetz-Gutiérrez,¹ Laura M. Gómez-Rojas¹
y Laura N. Serna-Mosquera¹

Servicio de Medicina General, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia

Hemos leído con interés el estudio de Reyes-Muñoz et al.¹ y nos permitimos hacer las siguientes acotaciones.

Reyes-Muñoz et al.¹ mencionan que la intervención preventiva consistió en la administración de mioinositol (2 g) combinado con *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus*, en un sobre de administración oral dos veces al día desde las 12-14 hasta las 28 semanas de gestación. En contraste, Godfrey et al.² emplearon una dosis mayor de mioinositol (4 g diarios), aunque sin especificar claramente la formulación de los probióticos utilizados, señalando únicamente que se utilizó la posología más común reportada en estudios previos. A diferencia del estudio mexicano, los resultados de este ensayo aleatorizado mostraron solo una reducción en la tasa de partos pretérmino, sin un efecto significativo sobre la incidencia de diabetes gestacional, debido a que no hubo una reducción en la glucemia gestacional. Esta discrepancia podría atribuirse a que el estudio de Godfrey et al.² incluyó una muestra más amplia y heterogénea.

Reyes-Muñoz et al.¹ no especifican el mecanismo fisiológico por el cual dicha intervención podría ser benéfica para las madres. El estudio de Kamińska et al.³ desglosa los mecanismos hipotéticos de estos efectos: 1) el mioinositol favorece la formación de ácidos grasos, además de potenciar la producción de glucógeno y facilitar la incorporación de glucosa en los tejidos periféricos, y 2) el estado inflamatorio fisiológico, junto con el aumento de hormonas como el

lactógeno placentario, la progesterona y el estrógeno, favorecen la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. El uso de probióticos podría ser útil para mejorar el control glucémico al restaurar el equilibrio microbiano, reforzar la barrera intestinal y modular la inflamación.

En el apartado de discusión se describen algunos resultados del estudio, información que pudo haberse tratado en otra sección, y en esta centrarse en hacer comparaciones con estudios de similares características realizados previamente y contrastar los datos disponibles en la literatura. A manera de conclusión, es menester destacar que las iniciativas de prevención se traducen en reducción de la morbimortalidad. Es pertinente continuar realizando estudios similares, de los que puedan extraerse conclusiones relevantes para la práctica clínica, a la vez que hacer más normativas las estructuras metodológicas de los estudios, haciendo un esfuerzo sumatorio para posicionar la publicación y la investigación científica en Latinoamérica.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Jorge Andrés Castrillón-Lozano, por su ayuda y asesoría en la concepción, la revisión y el envío de este manuscrito.

Financiamiento

No se contó con financiamiento.

*Correspondencia:

Juan A. Lozano-Arce

E-mail: juan.lozanoarce@campusucc.edu.co

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

Fecha de recepción: 17-04-2025

Fecha de aceptación: 09-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000158

Gac Med Mex. 2025;161:468-469

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución. 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. Reyes-Muñoz E, Espino y Sosa S, Flores-Robles CM, Arce-Sánchez L, Martínez-Cruz N, Garduño-García G, et al. Uso de mioinositol más *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus* para la prevención de diabetes mellitus gestacional en mujeres mexicanas. *Gac Med Mex.* 2020;156(Supl 3):S51-7.
2. Godfrey KM, Barton SJ, El-Heis S, Kenealy T, Nield H, Baker PN, et al.; NiPPeR Study Group. Myo-inositol, probiotics, and micronutrient supplementation from preconception for glycemia in pregnancy: NiPPeR International Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021;44:1091-9.
3. Kamińska K, Stenclik D, Błażejewska W, Bogdański P, Moszak M. Probiotics in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus (GDM): a review. *Nutrients.* 2022;14:4303.

Reflexiones sobre la aplicación clínica de la farmacogenética en enfermedades crónicas de alta prevalencia

Reflections on the clinical application of pharmacogenetics in high-prevalence chronic diseases

Walter F. Jacinto-Pizarro 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Lambayeque, Chiclayo, Perú

Con mucha atención he leído el artículo «Contribuciones de la farmacogenética al tratamiento de precisión de la diabetes y la hipercolesterolemia». Los resultados obtenidos asociados a las características fenotípicas y genotípicas que pueden optimizar la respuesta al tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 y de la hipercolesterolemia me parecen de vital importancia y resultan novedosos.

Conuerdo en que existen muy pocos estudios que resalten la importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2, aun cuando se sabe que solo el 5.9% de la población diabética responde adecuadamente a los antidiabéticos,¹ por lo que es válida esa consideración. Siguiendo esta línea, el artículo no solo relaciona la farmacogenética con la diabetes, sino también con el tratamiento de la hipercolesterolemia (atorvastatina). La diabetes y la hipercolesterolemia son dos enfermedades que combinadas duplican el riesgo de cardiopatía en las personas.² En ese sentido, el artículo da un aporte significativo y relevante.

Realmente resalto la importancia de que se lleguen a considerar aspectos genéticos para el tratamiento de otras enfermedades, como el cáncer. En un estudio se encontró que, de 76,805 individuos, el 62.7% tenían variantes genéticas en los genes *DPYD*, *NUDT15*, *TPMT* y *UGT1A1*,³ por lo que una proporción considerable de la población podría beneficiarse de ajustes en las dosis o de la selección de fármacos basados en ese perfil.

A partir de la valiosa investigación que he mencionado al inicio¹ y los estudios de farmacogenética asociados a enfermedades de alta prevalencia como el cáncer, la diabetes *mellitus* tipo 2 y la hipercolesterolemia,^{2,3} se deben realizar más estudios que consideren los aspectos genéticos y fenotípicos para una mejor respuesta al tratamiento de las diversas patologías que afectan a la población.

Financiamiento

El autor declara que no hubo financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con el manuscrito.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

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

Correspondencia:

Walter F. Jacinto-Pizarro

E-mail: jacintopizarrowalterfabrizio@gmail.com

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

Fecha de recepción: 28-04-2025

Fecha de aceptación: 09-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000165

Gac Med Mex. 2025;161:470-471

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Referencias

1. Barrera-Saldaña HA, León-Cachón RBR, González-Covarrubias V, Sánchez-Ibarra HE, Lavalle-González FJ. Contribuciones de la farmacogenética al tratamiento de precisión de la diabetes y la hipercolesterolemia. *Gac Med Mex.* 2025;161:99-107.
2. Gidding SS. Diabetes e hipercolesterolemia familiar: un matrimonio peligroso. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:705-6.
3. Leong IUS, Cabrera CP, Cipriani V, Ross PJ, Turner RM, Stuckey A, et al. Large-scale pharmacogenomics analysis of patients with cancer within the 100,000 Genomes Project combining whole-genome sequencing and medical records to inform clinical practice. *J Clin Oncol.* 2025;43:682-93.

Factores asociados a la dermatoporosis, una muestra en pacientes geriátricos

Factors associated with dermatoporosis, a sample in geriatric patients

Manuel Y. Arnao-Villegas 

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

Luego de haber leído en *Gaceta Médica de México* el artículo «Factores asociados a dermatoporosis en una muestra de pacientes geriátricos en México»,¹ llegamos a la conclusión de que el estudio representa una contribución a la salud para analizar e identificar dichos factores. Esta enfermedad dermatológica puede afectar la vida cotidiana de personas de edad avanzada, y pese a su importancia continúa siendo muy poco reconocida y estudiada por la práctica médica.

En cuanto a la dermatoporosis geriátrica en México, de acuerdo con el censo nacional de 2020, la población adulta mayor de 60 años constituye el 6.4%, lo que quiere decir que las enfermedades geriátricas, como la dermatoporosis, irán en aumento, ya que esta es un síndrome de fragilidad ante el envejecimiento cutáneo por pérdida de colágeno, ácido hialurónico, matriz extracelular y fibra elástica que principalmente afecta a las mujeres y se manifiesta por arrugas, manchas y pérdida de elasticidad en la piel.¹

Las complicaciones que muestra esta enfermedad de insuficiencia cutánea crónica son graves para las personas adultas, como laceraciones en la piel, debido a la debilidad extrema que presentan los pacientes mayores de 60 años. Por ello, esto genera que la cicatrización de las heridas se vuelva más lenta debido a la edad. Otra complicación peligrosa es la presencia de hematomas disecantes profundos, dado que los vasos sanguíneos se vuelven frágiles y presentan sangrado masivo, ya que estas lesiones se manifiestan en las partes del cuerpo expuestas al sol.² Por otro lado, el tratamiento para la dermatoporosis

es la constante hidratación de la piel, así como también la administración tópica de retinoides y ácido hialurónico, y el consumo de vitaminas C y E.³

En conclusión, la dermatoporosis afecta a personas mayores de 60 años y el tratamiento de estas personas de la tercera edad es más complicado, además de que el personal galeno escasea y desconoce estas afecciones y cómo tratarlas. Esto provoca que no se identifique adecuadamente a los pacientes, que están en peligro y que muestran daños y lesiones precoces en la piel. Por ello, se aconseja a los profesionales de la medicina a especializarse y que promuevan estudios sobre cómo prevenir tempranamente esta afección y abordar la patología relacionada con la fragilidad cutánea.

Financiamiento

El autor declara que no hubo financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con el manuscrito.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Correspondencia:

Manuel Y. Arnao Villegas

E-mail: marnaovillegas@gmail.com

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

Fecha de recepción: 04-05-2025

Fecha de aceptación: 26-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000177

Gac Med Mex. 2025;161:472-473

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

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

Referencias

1. Castillo-Cruz U del R, Cortés-García JD, Castanedo-Cazares JP, Hernández-Blanco D, Torres-Álvarez B. Factores asociados a dermatoporosis en una muestra de pacientes geriátricos en México. *Gac Med Mex.* 2023;159:49-54.
2. Paz-Melero I. Prevención y tratamiento de la dermatoporosis. *Revisión bibliográfica. Enferm Dermatol.* 2021;15:8-14.
3. Palomar-Llatas F, Burgos-Frau R, Sánchez-Salvador A, Parreño-López N, Pinilla-Salcedo N, Martínez-Marín M, et al. Prevalencia de envejecimiento cutáneo crónico (dermatoporosis) en ancianos institucionalizados de centros sociosanitarios de Valencia. *Enferm Dermatol.* 2019;13:48-54.

Evolución de menores diagnosticados con trastornos de déficit de atención e hiperactividad

Evolution of children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder

Manuel Y. Arnao-Villegas 

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

Tras haber leído y analizado el artículo titulado «Evolución de menores diagnosticados con trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Estudio de seguimiento en una muestra española»,¹ considero que es de gran valor para la práctica clínica. Estas prácticas profesionales ayudarán a identificar y tratar el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDHA), y cuestionar su supuesta cronicidad e inevitable asociación con los trastornos mentales en la adultez.

Según la investigación, se evaluaron niños diagnosticados con TDAH en Oviedo, España, entre 2004 y 2009, quienes participaron en entrevistas telefónicas voluntarias. Los criterios de valoración se basaron en la Clasificación Internacional en Atención Primaria (déficit de atención o hiperactividad de comienzo precoz, marcada falta de continuidad en las tareas, comportamiento hiperactivo modulado en situaciones variadas y a lo largo del tiempo).¹

El TDAH en niños es una condición crónica del neurodesarrollo que afecta la capacidad de atención, la concentración y el manejo de impulsos como mantenerse tranquilo en un determinado lugar. Podría persistir desde la infancia hasta la adultez y afectaría al bajo rendimiento académico y social en la escuela. Sin embargo, los hallazgos del estudio demuestran que estos síntomas disminuyen con el tiempo aproximadamente el 70% en los adolescentes y entre el 5% y el 45.7% en los adultos después de la asistencia a

terapias y de seguir tratamientos farmacológicos en edades tempranas.²

Existen diferentes factores del TDAH, desde genéticos, que pueden ser hereditarios con un 70% a un 90% si un familiar directo lo padece, hasta ambientales debido a la sobreexposición prenatal a sustancias tóxicas como el plomo o PCB, así como por el consumo de colorantes y preservantes artificiales, tabaco, alcohol, fármacos o complicaciones perinatales, lo cual significa que el TDAH tiene una heterogeneidad fisiopatológica.³

En conclusión, el TDAH no debe considerarse como una condición necesaria específica, ya que podría mejorar con el tiempo con un tratamiento temprano adecuado. Por ende, es fundamental un diagnóstico anticipado para empezar con el tratamiento personalizado en los niños y prevenir complicaciones en su vida adulta, y de la misma manera sensibilizar adecuadamente a los docentes para ayudar a los niños con TDAH con apoyo psicológico.

Financiamiento

El autor declara que no hubo financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con el manuscrito.

Correspondencia:

Manuel Y. Arnao Villegas

E-mail: marnaovillegas@gmail.com

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

Fecha de recepción: 04-05-2025

Fecha de aceptación: 26-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000178

Gac Med Mex. 2025;161:474-475

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó ningún tipo de

inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. De la Viuda-Suárez ME, Alonso-Lorenzo JC, Ruiz-Jiménez FJ, Luciano-Soriano C. Evolución de menores diagnosticados con trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Estudio de seguimiento en una muestra española. *Gac Med Mex.* 2023;159:194-201.
2. Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD. *J Abnorm Child Psychol.* 2002;30:463-75.
3. Rusca-Jordán F, Cortez-Vergara C. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Una revisión clínica. *Rev Neuropsiquiatr.* 2020;83:148-56.