



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

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

En este número:

- El estado de la enfermedad de Alzheimer en México: desafíos actuales y perspectivas para el diagnóstico y tratamiento
- Guía de práctica clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en México



Gaceta Médica de México

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

Volumen 161 - N.º 6

| Noviembre-Diciembre 2025

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

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

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

DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

Dr. Raúl Carrillo Esper

Presidente, Academia Nacional de Medicina

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

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

COEDITORES / COEDITORS

Dra. Patricia Clark

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

Dr. Javier Mancilla Ramírez

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

Dra. Haydee Rosas Vargas

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

EDITOR 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, Geriatría,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán",
Ciudad de México, México

Carlos Alberto Aguilar Salinas

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

Jaime Berumen Campos

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

Judith Guadalupe

Domínguez Cherit

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

Carolina Escobar Briones

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

Kathrine Jauregui Renaud

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

Héctor Manuel Prado Calleros

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

Carlos Martínez Murillo

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

Ricardo Plancarte Sánchez

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

María Adela Poitevin Chacón

Medicina, Oncología, UNAM,
Ciudad de México, México

José Damián Carrillo Ruiz

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

César Decanini Terán

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

Juan Garza Ramos

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

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

Marco Antonio Velasco Velázquez

Biotología 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

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

Ana Cristina Arteaga Gómez

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

Rodolfo Rivas Ruiz

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

Ernesto Roldán Valadez

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

Rogelio Espinosa López

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

Coordinación Permanyer Ciudad de México: Ana Gutiérrez

Asistente Editorial: Alma Rosa Morales Villalobos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

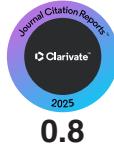
Mail should be sent to the Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Mexico City, México, or at: editor.gmm@anmm.org.mx

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

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

Bimonthly publication open access edited by the editorial office of Gaceta Médica de México, www.gacetamedicademexico.com.

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



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

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



PERMANYER
www.permayer.com

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

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

ISSN: 0016-3813
Ref.: 10983AMEX256



www.permayer.com

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.



Gaceta Médica de México

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

Volumen 161 - No.6

Noviembre-Diciembre 2025

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

EDITORIAL

Gestionar el conocimiento en el primer nivel: anticipar en contextos de complejidad

587

Rafael Lozano

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El estado de la enfermedad de Alzheimer en México: desafíos actuales y perspectivas para el diagnóstico y tratamiento

591

Alberto J. Mimenta-Alvarado, Mauricio Vazquez-Guajardo, Luis E. Martínez-Bravo, and Sara G. Aguilar Navarro

BIOMEDICINA

El ácido alfa-lipoico previene la apoptosis y el estrés oxidativo inducidos por el alcohol etílico en los riñones

603

Feyzullah Uçmak y Eda Yıldızhan

MÉDICINA CLÍNICA Y QUIRÚRGICA

Abordaje anterior directo frente a abordaje lateral con pequeña incisión en artroplastia total de cadera: diferencias radiológicas y en la tasa de complicaciones postoperatoria

613

Paola M. Zamora-Muñoz, Angel Cruz-Miranda, Eira Santiago-Balmaseda, y Javier Camacho-Galindo

Análisis de imágenes digitales de AgNORs en hiperplasia endometrial y adenocarcinoma

627

Catalina García-Vielma, Martha I. Dávila-Rodríguez, Ricardo M. Cerda-Flores, y Elva I. Cortés-Gutiérrez,

Displasia tanatofórica: prevalencia, características clínicas y hallazgos moleculares en un hospital público del occidente de México

634

Jessica P. Cruz-Cruz, Kiabeth Robles-Espinoza, María T. Magaña-Torres, Christian Peña-Padilla, Felipe J. Bustos-Rodríguez, Ernesto Barrios-Prieto, Lucina Bobadilla-Morales, Alfredo Corona-Rivera y Jorge R. Corona-Rivera

Marcadores séricos no invasivos en el momento de la admisión en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea

643

Raúl A. Jiménez-Castillo, Luis A. González-Torres, Oveed Olloqui-Martínez, José M. Yáñez-Reyes, José A. González-González, Joel O. Jáquez-Quintana, Héctor J. Maldonado-Garza, Gabriela E. Aguilar-Díaz, Homero Náñez-Terreros y Carlos A. Cortez-Hernández

Escala de salud integral para adultos jóvenes: diseño y validación

650

Azucena Brito-López, David Flores-Castañeda, Armando Muñoz-Comonfort, Alejandro Hernández-Chávez y Raúl Sampieri-Cabrera

Guía de práctica clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en México. Parte I

659

Gloria de L. Llamosa-García-Velázquez, Nayeli A. Sánchez-Rosales, Francisco A. Rodríguez-Leal, Verónica Rivas-Alonso, José de J. Flores-Rivera, Francisco J. M. Mayer-Rivera, Carolina León-Jiménez, Eli Skromne-Eisenberg, Enrique Gómez-Figueroa, Fernanda Flores-Alfaro, Fernando Cortés-Enríquez, Gil Playas-Pérez, Ildefonso Rodríguez-Leyva, Irene Treviño Frenk, Jair F. Ortiz-Maldonado, Laura Ordoñez-Boschetti, Leticia Munive-Báez, Lilia Núñez-Orozco, Ma. de la Luz Villalpando-Gueich, Ma. de la Merced Velázquez-Quintana, Miguel A. Macías-Islas, Raúl A. Castillo-Lara, Roberto Rodríguez-Rivas, Sandra Quiñones-Aguilar y Sergio Saldívar-Dávila

Guía de práctica clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en México. Parte II

669

Gloria de L. Llamosa-García-Velázquez, Nayeli A. Sánchez-Rosales, Francisco A. Rodríguez-Leal, Verónica Rivas-Alonso, José de J. Flores-Rivera, Francisco J. M. Mayer-Rivera, Carolina León-Jiménez, Eli Skromne-Eisenberg, Enrique Gómez-Figueroa, Fernanda Flores-Alfaro, Fernando Cortés-Enríquez, Gil Playas-Pérez, Ildefonso Rodríguez-Leyva, Irene Treviño Frenk, Jair F. Ortiz-Maldonado, Laura Ordoñez-Boschetti, Leticia Munive-Báez, Lilia Núñez-Orozco, Ma. de la Luz Villalpando-Gueich, Ma. de la Merced Velázquez-Quintana, Miguel A. Macías-Islands, Raúl A. Castillo-Lara, Roberto Rodríguez-Rivas, Sandra Quiñones-Aguilar y Sergio Saldívar-Dávila

SALUD PÚBLICA Y SOCIOLOGÍA MÉDICA

La medicina narrativa y la epistemología crítica en la formación médica

685

Alain R. Rodríguez-Orozco

Epidemiología del alacranismo en México

691

Eduardo A. Hernández-Muñoz, Eugenio V. Zavala-Sánchez, Benjamín González-Aguilera, Jesús F. González-Roldán, y Carlos Castillo-Salgado

COMUNICACIONES BREVES

Fatiga por compasión y burnout en personal de emergencias: estrategias de intervención y prevención

702

Kenny Escobar-Segovia, Javier Fagundo-Rivera y Juan Gómez-Salgado

Atención primaria y salud mental pospandemia: retos y estrategias para la población general

705

Kenny Escobar-Segovia, Sara Domínguez-Salas y Juan Gómez-Salgado

Caracterización clínica y molecular de seis pacientes mexicanos con craneosinostosis sindrómica relacionada con FGFR2

708

Angel R. González-Cuevas, Eugenia D. Ruiz-Cruz, Grecia C. Olivera-Bernal, Laura Santana-Díaz, Juan C. Huicochea-Montiel, y Juan Carlos Zenteno

CARTA AL EDITOR

Pacientes con pielonefritis enfisematosas de acuerdo con el tipo de tratamiento y la gravedad

713

Manuel Y. Arnao-Villegas



Gaceta Médica de México

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

Volume 161 - No.6

| November-December 2025

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

EDITORIAL

- Managing knowledge at the first level: anticipating in contexts of complexity
Rafael Lozano

587

REVIEW ARTICLE

- The state of Alzheimer's disease in Mexico: current challenges and directions for diagnosis and treatment
Alberto J. Mimenta-Alvarado, Mauricio Vazquez-Guajardo, Luis E. Martínez-Bravo, and Sara G. Aguilar Navarro

591

BIOMEDICINE

- Alpha-lipoic acid prevents ethyl alcohol-induced apoptosis and oxidative stress in kidneys
Feyzullah Uçmak and Eda Yıldızhan

603

CLINICAL AND SURGICAL MEDICINE

- Direct anterior versus small incision lateral approach in total hip arthroplasty: postoperative radiological and complication rate differences

613

Paola M. Zamora-Muñoz, Angel Cruz-Miranda, Eira Santiago-Balmaseda, and Javier Camacho-Galindo

627

- Digital image analysis of AgNORs in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma

Catalina García-Vielma, Martha I. Dávila-Rodríguez, Ricardo M. Cerdá-Flores, and Elva I. Cortés-Gutiérrez,

- Thanatophoric dysplasia: prevalence, clinical characteristics, and molecular findings in a public hospital from Western Mexico

634

Jessica P. Cruz-Cruz, Kiabeth Robles-Espinoza, María T. Magaña-Torres, Christian Peña-Padilla, Felipe J. Bustos-Rodríguez, Ernesto Barrios-Prieto, Lucina Bobadilla-Morales, Alfredo Corona-Rivera and Jorge R. Corona-Rivera

643

- Non-invasive serum markers at admission in patients with spontaneous bacterial peritonitis

Raúl A. Jiménez-Castillo, Luis A. González-Torres, Oveed Olloqui-Martínez, José M. Yáñez-Reyes, José A. González-González, Joel O. Jáquez-Quintana, Héctor J. Maldonado-Garza, Gabriela E. Aguilar-Díaz, Homero Náñez-Terreros and Carlos A. Cortez-Hernández

650

- Integral health scale for young adults: design and validation

Azucena Brito-López, David Flores-Castañeda, Armando Muñoz-Comonfort, Alejandro Hernández-Chávez and Raúl Sampieri-Cabrera

659

- MEXCTRIMS clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico. Part I

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

669

- MEXCTRIMS clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico. Part II

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

685

PUBLIC HEALTH AND MEDICAL SOCIOLOGY

- Narrative medicine and critical epistemology in medical training

691

Alain R. Rodríguez-Orozco

- Epidemiology of scorpionism in Mexico

Eduardo A. Hernández-Muñoz, Eugenio V. Zavala-Sánchez, Benjamín González-Aguilera, Jesús F. González-Roldán, and Carlos Castillo-Salgado

691

BRIEF COMMUNICATIONS

- Compassion fatigue and burnout in emergency personnel: intervention and prevention strategies

702

Kenny Escobar-Segovia, Javier Fagundo-Rivera and Juan Gómez-Salgado

- Primary care and post-pandemic mental health: challenges and strategies for the general population

705

Kenny Escobar-Segovia, Sara Domínguez-Salas and Juan Gómez-Salgado

- Clinical and molecular characterization of six Mexican patients with FGFR2-related syndromic craniosynostosis

708

Angel R. González-Cuevas, Eugenia D. Ruiz-Cruz, Grecia C. Olivera-Bernal, Laura Santana-Díaz, Juan C. Huicochea-Montiel, and Juan Carlos Zenteno

LETTER TO THE EDITOR

- Patients with emphysematous pyelonephritis according to the type of treatment and severity

713

Manuel Y. Arnao-Villegas

Gestionar el conocimiento en el primer nivel: anticipar en contextos de complejidad

Managing knowledge at the first level: anticipating in contexts of complexity

Rafael Lozano^{id}

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Introducción

En la era de la sobreinformación biomédica y la proliferación de tecnologías, la medicina parece contar con herramientas sin precedentes para mapear riesgos, detectar anomalías y formular decisiones clínicas. Sin embargo, esa capacidad acumulada no se traduce de manera automática en mejor atención ni en sistemas de salud más equitativos, y tampoco en avances o progresos en las condiciones de salud de la población. En particular, el primer nivel de atención, que debería ser el eje articulador del cuidado, enfrenta un desfase preocupante entre el conocimiento disponible y la capacidad de integrarlo de manera útil y oportuna. Esta función articuladora no se limita solo a coordinar servicios, sino también a sostener relaciones, dar continuidad y ofrecer sentido en medio de trayectorias fragmentadas. A diferencia de la atención médica, que tiende a ser episódica y por demanda, el cuidado en el primer nivel es continuo, relacional y acumulativo. Allí es donde se acompaña a las personas en procesos largos, a veces inciertos, que no caben en una consulta breve ni en un protocolo estandarizado. Esta continuidad convierte al primer nivel en el espacio más propicio para recomponer saberes dispersos y anticipar deterioros que, de otro modo, pasarían desapercibidos.

La brecha entre lo que se sabe y lo que se hace no se explica por desinformación, sino por un fenómeno más profundo: la fragmentación epistémica del saber médico. Saber no es lo mismo que comprender, como tener datos no es lo mismo que interpretarlos con

sentido. Los datos, por sí solos, son fragmentos de realidad codificada: cifras, parámetros, resultados de laboratorio, lecturas de sensores o de calculadoras clínicas. Son necesarios, pero insuficientes. El sentido surge cuando esos datos se interpretan en un determinado contexto, cuando se articulan con trayectorias individuales, con saberes clínicos y con realidades sociales. En medicina, en especial en el primer nivel de atención, los datos se acumulan rápidamente —expedientes electrónicos, algoritmos de riesgo, listados de diagnósticos—, pero solo adquieren valor clínico cuando se insertan en una narrativa coherente que permita decidir, cuidar y anticipar. En otras palabras, sin contexto, los datos pueden ser ruido, y la abundancia de información puede generar parálisis o error.

El expediente clínico electrónico representa una promesa de integración y trazabilidad que, en teoría, podría facilitar la continuidad del cuidado y la coordinación entre niveles. No cabe duda de que su adopción ha permitido avances importantes en ciertas áreas, como el acceso remoto a la información o la estandarización de procesos. Sin embargo, en la práctica, el expediente clínico electrónico con frecuencia replica la fragmentación en una plataforma digital, capturando eventos episódicos sin reconstruir trayectorias significativas, y acumulando información sin facilitar la interpretación situada. Cuando su implementación se orienta más al control administrativo que al acompañamiento clínico, puede invisibilizar lo subjetivo y lo comunitario. La solución al problema del conocimiento en salud no está en digitalizarlo, sino en recomponerlo con sentido clínico, continuidad y

Correspondencia:

Rafael Lozano

E-mail: rlozano@facmed.unam.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: 04-07-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000277

Gac Med Mex. 2025;161:587-590

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

diálogo interdisciplinario. La tecnología puede ser una aliada, pero solo si se inscribe en una lógica de cuidado y no de vigilancia administrativa.

Sin embargo, nuestra realidad se mantiene híbrida: digital y en papel; conectada y fragmentada; automatizada y aún atada al folder amarillo que se ubica en el área de archivo de la unidades médicas. Esta dualidad, además de un rezago técnico, es también un reflejo de desajustes más profundos entre la promesa de la innovación y la práctica cotidiana. Transformar significa aquí recuperar el sentido del registro clínico como una herramienta de continuidad, anticipación y vínculo, aparte de vigilancia o auditoría.

Gestión del conocimiento médico por planos

En salud, el conocimiento se produce en distintos planos —molecular, individual, comunitario— y con distintas lógicas —biomédica, experiencial, territorial—, pero rara vez esos planos y lógicas dialogan entre sí. Cada uno tiene su lenguaje, sus criterios de validación y sus tiempos. La fragmentación que de ahí resulta no solo dificulta la toma de decisiones, sino que también limita estructuralmente la capacidad de anticipación.¹

Esta limitación se hace más evidente en especial donde más importa: en el primer nivel de atención, el espacio más próximo a la vida real. A diferencia del hospital —que a menudo actúa como una cámara de control de variables, y cuya expresión máxima es la unidad de cuidados intensivos—, el primer nivel enfrenta la complejidad en estado puro: pacientes con múltiples problemas simultáneos, determinantes sociales activos, historia de vida acumulada, entornos inestables y relaciones institucionales frágiles. No es una medicina «menos compleja»; es la más compleja.² Y no porque falte tecnología, sino porque hay exceso de incertidumbre.

Gestionar el conocimiento en la complejidad no es aplicar guías, sino construir trayectorias. Una trayectoria del saber parte de un signo clínico, una preocupación del paciente o una situación comunitaria, y recorre distintos niveles de conocimiento en busca de sentido y acción. En lugar de pensar el conocimiento como capas separadas, hay que pensarlo como una red dinámica que se teje desde la práctica. Eso implica, aparte de tener acceso a información, saber navegar entre fuentes diversas, jerarquizar según el contexto y traducir saber en cuidado.³

Una herramienta útil para visualizar esta red es el concepto de «exposoma», que complementa la visión

genómica al incorporar todas las exposiciones ambientales, sociales y biológicas que afectan a la salud a lo largo de la vida.⁴ El exposoma no es un índice, sino un marco, que obliga a pensar en la acumulación, en la interacción, en la trayectoria. En el primer nivel, esta perspectiva se vuelve crucial: la hipertensión mal controlada, la obesidad infantil, la depresión no diagnosticada o la enfermedad renal silenciosa no se entienden sin una lectura acumulativa y contextual de los factores que las producen y sostienen. No hacemos referencia a la causalidad lineal que sostiene la visión de los factores de riesgo.

Además, el exposoma no es solo externo, sino que también es relacional. Lo que enferma a una comunidad no se reduce a contaminantes o virus, pues incluye relaciones tóxicas, estrés crónico, exclusión social, silencio y soledad. Para el médico general, o el equipo de salud comunitaria, detectar estos elementos requiere tiempo, escucha, continuidad y vínculo. La predicción algorítmica puede sugerir alertas, pero solo una inteligencia encarnada —es decir, una forma de saber que emerge de la experiencia clínica vivida, del vínculo relacional entre el personal de salud y el paciente, y del conocimiento del territorio— permite anticipar lo importante: no qué enfermedad vendrá, sino qué persona o comunidad está por entrar en crisis. Esta forma de conocimiento encarnado se conecta con el enfoque de Nancy Krieger sobre el *embodiment*, que muestra cómo las desigualdades sociales, ambientales y estructurales no solo afectan a las personas, sino que literalmente se inscriben en los cuerpos, dando forma a trayectorias biológicas a lo largo de la vida.⁵

En este contexto se debe reconocer que también interesa gestionar el desconocimiento. Esto implica distinguir entre lo que no se sabe, lo que no se puede saber aún y lo que —por razones estructurales, políticas o culturales— se decide no saber. En salud pública, ignorar la relación entre desigualdad social y enfermedad, o no registrar adecuadamente la exposición a tóxicos ambientales, no siempre es resultado de limitaciones técnicas, sino de decisiones epistemológicas y administrativas. La medicina general se convierte así en una trinchera de resistencia frente a las formas institucionales de ignorancia organizada.¹

La gestión del conocimiento y la anticipación

La eficiencia en la gestión del conocimiento no debe medirse únicamente por su capacidad predictiva, sino también por su potencia relacional y

transformadora, especialmente en los niveles donde el saber está vinculado a prácticas colectivas, subjetividades y decisiones éticas. La aparente eficiencia del nivel molecular puede volverse ilusoria si no se articula con dimensiones sociales, culturales y ambientales. La predicción sin contexto puede ser una forma sofisticada de negligencia.

En los escenarios comunitarios, la anticipación epistémica no se basa en algoritmos; se basa en la lectura de trayectorias sociales, territoriales e históricas que permiten vislumbrar cuándo una vida está a punto de romperse. Aquí, la medicina narrativa cobra un valor tanto humanista como epistémico: permite escuchar aquello que las guías clínicas no codifican, visibilizar saberes encarnados y gestionar la complejidad desde la singularidad. Como plantea Rita Charon, narrar no es solo compadecer, es también comprender con rigor científico el mundo vivido del paciente.⁶

En este marco, la medicina del primer nivel necesita reivindicar su rol estratégico como espacio de producción, integración y acción del conocimiento. No se trata de simplificar saberes, sino de recomponerlos. Superar la fragmentación epistémica no implica disolver las disciplinas, sino construir puentes entre niveles: que lo molecular ilumine, pero no dicte; que lo poblacional oriente, pero no diluya; que lo clínico articule, sin perder su sentido humanístico.

Tomemos dos ejemplos. El primero: los disruptores endocrinos, sustancias presentes en plásticos, cosméticos o alimentos, cuyos efectos sobre el desarrollo infantil están bien documentados en la literatura biomédica.⁷ Sin embargo, sin información ambiental, sin sensibilidad territorial y sin educación sanitaria, ese conocimiento no llega a la consulta ni modifica las prácticas institucionales. El segundo: el enfoque de los primeros mil días de vida, que propone una ventana crítica de intervención desde la gestación hasta los 2 años de edad.⁸ Aunque hay evidencia acumulada sobre sus beneficios, su implementación requiere romper la lógica segmentada del sistema y trabajar con continuidad, intersectorialidad y territorialidad. En ambos casos, la anticipación solo es posible si se integran niveles y trayectorias del saber.

Epílogo

Esta forma de pensar la gestión del conocimiento obliga a repensar el papel del personal de salud en el primer nivel. No como ejecutores de algoritmos ni como replicadores de guías clínicas descontextualizadas, sino

como intérpretes de la complejidad, tejedores de sentido y agentes anticipatorios. Por esa razón se requieren habilidades técnicas y epistemológicas: capacidad de juicio clínico, lectura crítica del entorno, diálogo interdisciplinario, sensibilidad ética y compromiso con la justicia distributiva.

En resumen, el reto no es solo producir más conocimiento útil y aplicable, sino recomponer lo que ya sabemos, integrarlo en trayectorias significativas y ponerlo al servicio de la equidad y el cuidado de las personas y sus familias. En el primer nivel de atención se juega hoy una de las apuestas más importantes para el futuro de los sistemas de salud: una medicina que, además de curar, comprenda; que actúe y anticipé; que no solo gestione, sino que acompañe. Hay que recomponer los saberes y a la par transformar las condiciones que permiten su integración. No basta con acumular evidencia; hay que facilitar su traducción en contextos híbridos, donde conviven tecnologías digitales incipientes con expedientes en papel, y donde el tiempo clínico se disputa entre el cuidado y la burocracia. La gestión del conocimiento en salud requiere también una gestión de la tecnología, que privilegie el sentido, la continuidad y la equidad.

Como advierte Innerarity, «el principal desafío de las sociedades del conocimiento no es producir más saber, sino gobernar aquello que no sabemos, lo que no podemos saber y lo que fingimos no saber».¹

Financiamiento

El autor no recibió ningún financiamiento para elaborar este artículo.

Conflicto de intereses

Sin ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó ningún tipo de

inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Innerarity D. Una teoría de la democracia compleja. Barcelona: Galaxia Gutenberg; 2020.
2. Greenhalgh T, Papoutsi C. Studying complexity in health services research: desperately seeking an overdue paradigm shift. *BMC Med*. 2018;16:95.
3. Han B-C. La sociedad de la transparencia. Barcelona: Herder; 2013.
4. Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1847-50.
5. Krieger N. Epidemiology and the people's health: theory and context. New York: Oxford University Press; 2011.
6. Charon R. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA*. 2001;286:1897-902.
7. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union and United States. *Andrology*. 2016;4:565-72.
8. Barker DJP. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301:1111.

El estado de la enfermedad de Alzheimer en México: desafíos actuales y perspectivas para el diagnóstico y tratamiento

Alberto J. Mimenza-Alvarado,^{1,2} Mauricio Vazquez-Guajardo,¹ Luis E. Martínez-Bravo,¹ y Sara G. Aguilar Navarro^{1,2*}

¹Programa de Becas en Medicina Geriátrica y Neurología; ²Departamento de Geriatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

Alzheimer's disease (AD) is a major public health challenge in Mexico, with cases expected to rise significantly by 2050. For years, AD lacked major medical advances, but the emergence of plasma biomarkers and disease-modifying therapies has shifted the paradigm from symptomatic treatment to altering disease progression. While these advances are promising, they present substantial challenges for developing countries such as Mexico. The availability and interpretation of new biomarkers must be carefully managed, ensuring their use only in individuals with cognitive impairment rather than for asymptomatic screening. Furthermore, the presence of core biomarkers such as phosphorylated tau 217 in asymptomatic individuals should be considered, indicating "at-risk" status rather than biological AD. Although plasma biomarkers offer new opportunities, cerebrospinal fluid remains the only validated tool in Mexico for confirming amyloid pathology. In addition, two disease-modifying therapies are now approved in Mexico, but defining appropriate candidates, balancing potential benefits against risks, and monitoring treatment response remain significant challenges, especially in the absence of amyloid positron emission tomography imaging. Addressing these issues is critical to ensuring that new diagnostic and therapeutic strategies are effectively and equitably integrated into Mexico's healthcare system. Accordingly, there is an urgent need for the development of public policies and diagnostic infrastructure to ensure the safe, affordable, and sustainable implementation of these advances in countries such as Mexico.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer. Diagnóstico. Tratamiento farmacológico. Amiloide β . Biomarcadores. Tau 217 fosforilada.

The state of Alzheimer's disease in Mexico: current challenges and directions for diagnosis and treatment

Abstract

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa un desafío de salud pública en México, con un aumento significativo de casos proyectado para 2050. Durante años, la EA careció de avances médicos relevantes, pero la aparición de biomarcadores plasmáticos y terapias modificadoras de la enfermedad (TME) ha cambiado el paradigma, pasando del tratamiento sintomático a la modificación de su progresión. Sin embargo, estos avances presentan grandes retos en países como México. La disponibilidad e interpretación de biomarcadores debe manejarse con cautela, asegurando su uso solo en individuos con deterioro cognitivo y no como tamizaje en asintomáticos. Además, la positividad de biomarcadores como p-tau 217 en sujetos sin síntomas debe considerarse como un estado de "riesgo de EA" y no como EA biológica. Aunque los biomarcadores plasmáticos son prometedores, el líquido cefalorraquídeo sigue siendo la única herramienta validada en México para confirmar la patología amiloide. Asimismo, existen dos fármacos aprobados que se consideran TME en el país, pero determinar qué

***Correspondencia:**

Sara G. Aguilar Navarro

E-mail: sara.aguilarn@incmnsz.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: 25-03-2025

Fecha de aceptación: 17-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001044

Gac Med Mex. 2025;161:591-602

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

pacientes son candidatos, equilibrar riesgos y beneficios, y monitorear la respuesta terapéutica sigue siendo un reto, especialmente en ausencia de Tomografía por emisión de positrones amiloide (estándar de oro). Resolver estos desafíos es clave para una integración efectiva y equitativa de estas innovaciones en el sistema de salud mexicano. Por ello, es apremiante el desarrollo de políticas públicas e infraestructura diagnóstica que permitan una implementación segura, asequible y sustentable en países como México.

KEYWORDS: *Alzheimer's disease. Diagnosis. Drug therapy. β amyloid. Biomarkers. Phosphorylated tau 217.*

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desafío creciente de salud pública en México, que afecta aproximadamente a 1.8 millones de personas > 60 años. Para el año 2050, esta cifra podría alcanzar los 3,5 millones, lo cual subraya la necesidad de contar con mejores intervenciones.¹⁻³ El *Study on Aging and Dementia in Mexico* (SADEM) reporta que la EA afecta aproximadamente al 7,8% de la población adulta mayor en México.¹ Asimismo, datos del *Mexican Health and Aging Study* (MHAS) indican una tasa de incidencia de 27,3 casos de demencia por cada 1000 persona-año.² Como respuesta a estos hallazgos a nivel mundial, el *Plan de Acción Mundial de la OMS para la Respuesta de Salud Pública a la Demencia* identifica 7 áreas críticas para mejorar la calidad de vida, reducir el estigma y fortalecer los sistemas de salud y atención social —un marco que incluye a México como participante activo.³

Durante las últimas cuatro décadas, el diagnóstico de la EA ha evolucionado desde evaluaciones clínicas hasta biomarcadores moleculares, incluida la proteína β -amiloide y la proteína tau hiperfosforilada (tau fosforilada [p-tau]) en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y biomarcadores sanguíneos emergentes.⁴ Esta evolución se refleja en la transformación de los criterios diagnósticos, desde las primeras guías NIA-AA hasta los marcos más recientes.⁵ Estos avances no solo han mejorado la detección temprana y precisa —permidiendo la identificación de esta patología hasta 20 años antes de la aparición de síntomas— sino que también han acelerado el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad.^{6,7} Mantenerse actualizado es esencial para implementar estos cambios de manera efectiva en México y mejorar la atención de la EA dentro de nuestro propio contexto socioeconómico.

A pesar de los debates en curso sobre su eficacia clínica, en la actualidad, existen 2 tratamientos antiamiloide modificadores de la enfermedad (DMTs) aprobados en México, lo cual supone un cambio de paradigma:

pasar del manejo sintomático al tratamiento dirigido a la patología amiloide directamente.^{8,9} Anteriormente, modificar la fisiopatología subyacente de la EA se consideraba algo inalcanzable. Hoy, un modelo biológico de la enfermedad permite intervenciones más tempranas y el desarrollo de tratamientos más efectivos.

Se presenta una propuesta clínica adaptada al contexto mexicano que describe recomendaciones para implementar los biomarcadores actualmente aprobados para el diagnóstico de EA, así como las terapias antiamiloide -lecanemab y donanemab- para su tratamiento en la práctica clínica.

Objetivos

Analizar la interpretación de los biomarcadores en el diagnóstico de la EA -incluido el líquido cefalorraquídeo, neuroimágenes y biomarcadores sanguíneos emergentes- centrándonos en su disponibilidad y aplicación en México.

Revisar la implementación de terapias antiamiloide aprobadas recientemente -donanemab y lecanemab- en México, destacando estrategias de seguimiento individual y la identificación de eventos adversos.

Proponer un algoritmo práctico para que los clínicos diagnostiquen EA en base a los biomarcadores actuales e identifiquen a los pacientes elegibles para tratamiento con donanemab o lecanemab en México.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de enero de 2022 a febrero de 2025 en PubMed, ClinicalKey y Cochrane. Los términos utilizados fueron: "Alzheimer's disease", "Dementia", " β -amyloid protein", "tau protein", "biomarkers", "amyloid therapy", "donanemab", "lecanemab", "positron emission tomography tau", "positron emission tomography amyloid", "magnetic resonance imaging", "brain atrophy", "phosphorylated tau 181" y "phosphorylated tau 217". Se incluyeron artículos originales, guías de organizaciones reconocidas y revisiones seleccionadas según el criterio de

los autores para elaborar una propuesta de práctica clínica y explicar los biomarcadores y el diagnóstico de la EA. Se excluyeron estudios *in vitro*, casos clínicos y artículos irrelevantes o no relacionados. También se excluyeron resúmenes de congresos, tesis y libros.

Retos actuales y direcciones en el diagnóstico de la EA

Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo

Los biomarcadores de LCR se llevan empleando décadas en México y siguen siendo la única herramienta confiable para confirmar y monitorear el estado amiloide en pacientes que reciben terapias antiamiloide.⁴ Detectan cambios patológicos mucho antes que las neuroimágenes (MRI o PET) y mucho antes de la aparición de los síntomas clínicos, por lo que son esenciales para el diagnóstico temprano y las decisiones terapéuticas.^{10,11} Aunque históricamente se vienen empleando valores individuales como A β 42, A β 40 y tau, las actuales guías recomiendan priorizar los cocientes A β 42/A β 40, p-tau 181/A β 42 y tau total (t-tau)/A β 42, ya que ofrecen mayor sensibilidad y especificidad en la detección de la EA.⁴

Entre ellos, el cociente A β 42/A β 40 ha mostrado el mejor rendimiento diagnóstico, especialmente en etapas tempranas de la EA. El estudio BioFINDER demostró que este cociente supera ampliamente a A β 42 o A β 40 como valores aislados, con sensibilidad de 90–97% y especificidad de 88–95%, frente a rangos mucho menores de los biomarcadores individuales.¹² En la diferenciación entre EA y personas sanas, el cociente A β 42/A β 40 alcanza una sensibilidad de 93,3% y una especificidad de 100%.¹³

Los valores de corte varían según el fabricante como, por ejemplo, Lumipulse G1200 (< 0,058) y Quest Diagnostics (< 0,16), donde valores más bajos indican mayor riesgo de EA.^{14,15} Sin embargo, en México aún no contamos con valores de corte estandarizados a este respecto, razón por la cual la interpretación requiere experiencia clínica y referencias del fabricante.

Otros cocientes de biomarcadores del LCR tales como p-tau 181/A β 42 y t-tau/A β 42 también aportan valor diagnóstico. El cociente p-tau 181/A β 42 diferencia EA de sujetos sanos con una sensibilidad del 74% y especificidad del 81%, y es especialmente útil para distinguir EA de degeneración lobar frontotemporal, con valores de corte > 0.024 (sensibilidad 89%, especificidad 77%).^{16,17} Para el cociente t-tau/A β 42, el

estudio BioFINDER estableció un valor de corte de 0.26.¹⁸

Se recomienda usar el cociente A β 42/A β 40 siempre que esté disponible. Si no está disponible, utilizar los otros cocientes recomendados. Cuando ninguno esté disponible, los biomarcadores individuales se pueden emplear calculando el Índice Amiloide-Tau (ATI), particularmente útil en México. El ATI se calcula a partir de la siguiente fórmula: A β 42/(240 + (1.18 X t-tau)). Su interpretación se clasifica de la siguiente manera: la EA es probable si el ATI es < a 0,8 o si la p-tau > 68 pg/mL. Se aplica una clasificación límitrofe cuando el ATI se encuentra entre 0,8 y 1,2 y/o la p-tau entre 54 y 68 pg/mL. La EA es improbable cuando el ATI es superior a 1,2 y la p-tau es inferior a 54 pg/mL. Los casos con un ATI < 0,8 y p-tau < 54 pg/ml se consideran indeterminados, lo cual podría ser indicativo de una demencia no asociada a la EA. Además, algunos casos se pueden presentar con valores de ATI anómalamente altos, lo cual requiere una evaluación adicional. Este sistema de clasificación ha demostrado una sensibilidad del 83% y una especificidad del 72%, lo cual lo convierte en una alternativa útil cuando no se dispone de las proporciones estándar de biomarcadores.¹⁹

Aunque las mediciones de un único valor ya no se recomiendan a efectos diagnósticos, siguen siendo útiles en nuestro contexto para identificar el patrón característico de EA, definido por una reducción de A β 1-42 y un aumento de t-tau y p-tau. En personas con deterioro cognitivo y un perfil clínico sugestivo de EA sintomática, un resultado incompleto de biomarcadores en el que la amiloide es positiva pero la tau es negativa o desconocida sugiere un diagnóstico probable, mientras que los casos con amiloide negativa pero tau positiva se clasifican como enfermedad posible. Por otro lado, los individuos cognitivamente sanos con un perfil de biomarcadores incompleto -ya sea amiloide positivo con tau negativa/desconocida o amiloide negativo con tau positiva- se consideran de riesgo no definido.²⁰

PUNTOS CLAVE

- Los biomarcadores de LCR igualan la precisión diagnóstica del PET amiloide y son la única herramienta disponible en México para confirmar la EA.
- El cociente A β 42/A β 40 ofrece la mayor precisión diagnóstica, aunque otros cocientes también contribuyen significativamente.
- La punción lumbar es fundamental para el diagnóstico de la EA en pacientes considerados para terapias antiamiloide (DMTs) en México.

Biomarcadores basados en imágenes

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (CT)

La PET-CT es una modalidad de imagen utilizada en la evaluación cognitiva para detectar alteraciones en el metabolismo cerebral y la acumulación de proteínas antes de que aparezcan anormalidades en la resonancia magnética (MRI) o que se manifiesten clínicamente.²¹ Funciona capturando la radiación emitida por un radiofármaco administrado por vía intravenosa.²² En México, sólo está disponible la PET/CT con Flúor-18 Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG); no obstante, esta revisión también analiza el papel de la PET amiloide y PET tau en la EA.

PET AMILOIDE (AMYLOID PET)

Aunque no disponible en México, la PET amiloide es reconocida como un biomarcador núcleo 1 para el diagnóstico biológico de la EA.⁴ Presentada en 2004, el compuesto de Pittsburgh marcado con Carbono-11 (^{[11]C}PiB) demostró su capacidad para distinguir pacientes con EA de individuos sanos al mostrar retención del radiofármaco en regiones corticales, específicamente en las placas A β .²³ No obstante, su uso es limitado debido a su vida media extremadamente corta de solo 20 minutos.²¹ Más recientemente, trazadores aprobados por la FDA tales como ¹⁸F-Flobetaben, ¹⁸F-Florbetapir y ¹⁸F-Flutemetamol —con una vida media aproximada de 110 minutos— ofrecen ventajas prácticas y un rendimiento de imagen comparable a ^{[11]C}PiB.²⁴

La PET amiloide puede interpretarse visualmente como positiva o negativa: escaneo negativo: la fijación del trazador se restringe a la sustancia blanca, conservando un contraste claro entre sustancia gris y blanca. Escaneo positivo: existe fijación cortical que iguala o supera la de la sustancia blanca, reduciendo el contraste entre ambas.²⁵ Para mayor precisión, la retención cortical puede cuantificarse mediante la relación estandarizada de captación (SUVr) o mediante el método Centiloid, derivado del SUVr. El sistema Centiloid estandariza mediciones entre distintos trazadores y facilita su comparativa e interpretación. En la práctica clínica, la positividad se suele definir con un valor Centiloid > 20 o 25, siendo valores más altos indicativos de mayor acumulación de placas amiloides.²⁶

Las guías clínicas actuales definen la EA biológicamente, considerando la PET amiloide como biomarcador central.⁴ Sin embargo, esta aproximación enfrenta críticas debido al incremento de positividad con la edad del 10% a los 50 años hasta 40% a los 90 años.²⁷ Aunque la positividad predice un riesgo 3–4 veces mayor de desarrollar demencia por EA en 3–5 años, no todas las personas progresan a la enfermedad.²⁸ En este sentido, el *International Working Group* (IWG) recomienda clasificar a los individuos asintomáticos con PET amiloide positiva como “en riesgo” de EA, en lugar de considerarlos como portadores de la enfermedad biológica concepto que también se aborda en la sección de biomarcadores sanguíneos (BBMs).²⁹

PET CON IMAGEN DE TAU (TAU PET)

La PET tau se recomienda para evaluar la gravedad y etapas de la patología tau en la EA, especialmente antes de iniciar terapias dirigidas al amiloide. La gravedad se clasifica en 3 etapas según los patrones de captación⁴: temprana: afectación de la región temporal medial; intermedia: captación neocortical moderada y avanzada: captación neocortical intensa.⁴

El trazador Flortaucipir F-18 cuenta con la aprobación de la FDA para detectar ovollos neurofibrilares agregados en pacientes con deterioro cognitivo bajo evaluación por posible EA.³⁰

En la EA, la PET tau muestra gran captación en lóbulos temporal, parietal y frontal, mientras que las cortezas sensoriales y motoras primarias permanecen relativamente preservadas. Este patrón es útil en etapas avanzadas, ya que la patología tau se origina en el hipocampo antes de propagarse.³¹ Su interpretación puede realizarse mediante: escalas visuales, SUVr y la Escala Centiloid

¹⁸F-FDG PET/CT

El FDG es un análogo radioactivo de la glucosa administrado por vía intravenosa. Como el cerebro utiliza glucosa como su principal fuente energética, las regiones cerebrales con mayor actividad metabólica absorben más FDG, lo cual permite observar regiones con hipermetabolismo o hipometabolismo. La PET/CT con ¹⁸F-FDG se usa ampliamente para evaluar el metabolismo cerebral y es especialmente útil para diferenciar la EA de otros tipos de demencia cuando el diagnóstico clínico es incierto.³²

Los distintos tipos de demencia exhiben patrones característicos de hipometabolismo en la PET/CT con ¹⁸F-FDG. Estos patrones pueden observarse en la PET/CT con ¹⁸F-FDG incluso antes de que aparezcan cambios en la MRI o síntomas clínicos.³² Sin embargo, como la PET/CT con ¹⁸F-FDG no se considera un biomarcador en los criterios revisados para la EA ni para determinar la elegibilidad para DMTs,⁴ no se analizará en detalle.

Puntos clave

- La PET amiloide (no disponible en México) se considera el estándar de referencia para determinar el estado portador de amiloide, con un rendimiento diagnóstico comparable al de los biomarcadores en LCR y plasma.
- La PET tau (no disponible en México) funciona principalmente como biomarcador para estadificación de la progresión de la enfermedad, más que para confirmar el estado amiloide.
- En el protocolo diagnóstico de la EA en el contexto de terapias antiamiloide, la PET/CT con ¹⁸F-FDG ya no juega un papel significativo.

Biomarcadores sanguíneos (BBMs) para la EA

Los BBMs se utilizan cada vez más en la práctica clínica como una alternativa más accesible y rentable para el diagnóstico de EA. Su escalabilidad facilita la creciente demanda de pruebas de biomarcadores asociada al uso de terapias antiamiloide.³³ Los estudios muestran que ofrecen una excelente precisión, con valores predictivos positivos y negativos que a menudo superan el 90%.³⁴

Sin embargo, es crucial señalar que, en la actualidad, los BBMs son herramientas diagnósticas solo para personas que ya presentan deterioro cognitivo, desde deterioro cognitivo leve hasta demencia leve. Por ello, su implementación requiere una evaluación cognitiva previa y detallada para evitar errores diagnósticos que puedan conducir a tratamientos innecesarios.³⁵

En el marco NIA-AA 2018, los biomarcadores se clasificaron según el sistema AT(N), que categoriza la EA en 3 dominios: A (amiloide): presencia de placas amiloides, T (tau): acumulación de tau anormal asociada a ovillos neurofibrilares y N (neurodegeneración): daño neuronal observable mediante imagen o análisis bioquímico. Este sistema asumía equivalencia

entre biomarcadores de LCR, sangre e imágenes dentro de cada categoría. No obstante, en los criterios revisados, cada biomarcador ahora posee su propia categoría independiente.⁴ Los criterios actualizados clasifican los BBMs como núcleo 1 (T1) o núcleo 2 (T2), dependiendo de qué tan temprano detectan los cambios neuropatológicos de Alzheimer (Figura 1). Importante: no existe evidencia suficiente para recomendar BBMs como herramientas de tamizaje en individuos asintomáticos. Por ello, el IWG recomienda usar el término “asintomático en riesgo de EA” cuando los pacientes tienen biomarcadores núcleo 1 positivos pero permanecen asintomáticos.²⁹

Existen diversos BBMs disponibles. La Aβ42 plasmática, pese a ser un biomarcador central en LCR, tiene utilidad limitada como biomarcador plasmático independiente debido a su baja estabilidad, depuración periférica y variabilidad metabólica, lo que disminuye su precisión diagnóstica.³⁶ Ante estas limitaciones, variantes de tau fosforilada de región media (p-tau 217, p-tau 181 y p-tau 231) han emergido como biomarcadores plasmáticos más confiables, volviéndose anormales aproximadamente al mismo tiempo que la PET amiloide y mucho antes que la PET tau.^{4,37} En cambio, otros fragmentos de tau (como MTBR-tau 243) se alteran más tarde. Debido a su aparición temprana y alta precisión diagnóstica, los criterios actuales recomiendan p-tau 217 y %p-tau 217 como biomarcadores clínicamente relevantes.⁴

Los principales análisis sanguíneos para EA los desarrollan empresas como C2N Diagnostics®, Fujirebio®, Roche® y Quanterix®, empleando tecnologías avanzadas como la cromatografía líquida-tándem de espectrometría de masas, la prueba inmunoenzimático quimioluminiscente y tecnología de detección de molécula única. Una reciente comparativa encontró que C2N Precivity AD2 y Fujirebio Lumipulse G1200 demostraron la mayor precisión para detectar patología amiloide y tau.³⁸ Además, p-tau 217 muestra alto rendimiento para diferenciar EA de otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la degeneración lobar frontotemporal.³⁹ Como el rendimiento depende del método analítico, es esencial considerar la prueba y tecnología específicas usadas en cada laboratorio.

Para mejorar la precisión diagnóstica y reducir pruebas confirmatorias innecesarias (Tabla 1), la *Global CEO Initiative* recomienda un enfoque de doble punto de corte. Esta estrategia clasifica a los individuos en 3 grupos: Positivo, Negativo e Intermedio

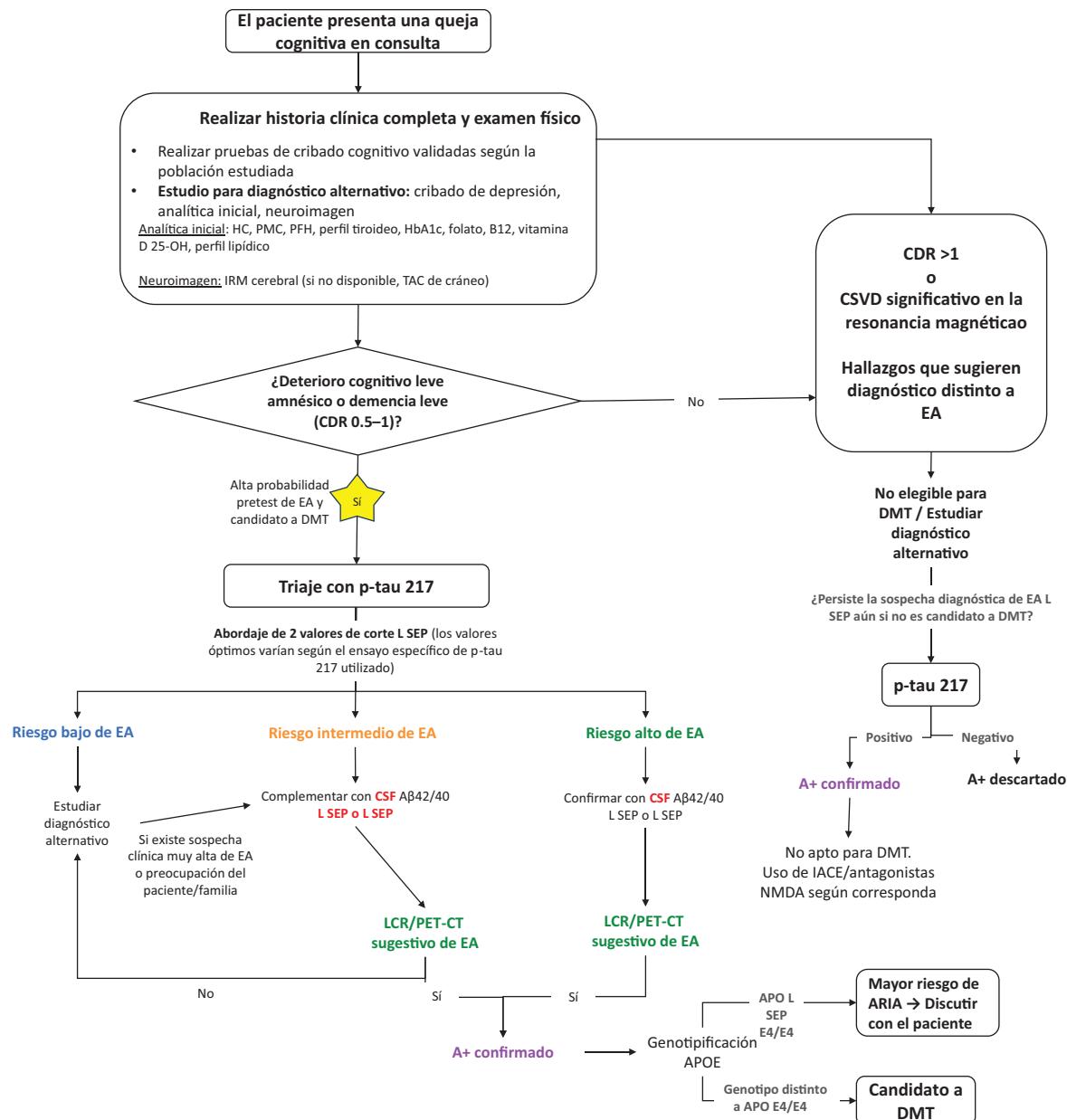


Figura 1. Propuesta de flujo diagnóstico para la EA según el nuevo marco de biomarcadores, para candidatos y no candidatos a terapias modificadoras de la enfermedad. A+: amiloide positivo; HC: hemograma completo; EA: enfermedad de Alzheimer; ApoE: apolipoproteína E; IACE: inhibidores de acetilcolinesterasa; ARIA: anomalías relacionadas con imágenes por amiloide; B12: vitamina B12; CBC: biometría hemática; CDR: Clinical Dementia Rating; PMC: panel metabólico completo; LCR: líquido cefalorraquídeo; EPVC: enfermedad de pequeños vasos cerebrales; CT: tomografía computarizada; DMT: terapia modificadora de enfermedad; HbA1c: hemoglobina A1c; PFH: pruebas de la función hepática; IRM: imágenes por resonancia magnética; NMDA: N-metil-D-aspartato; PET: tomografía por emisión de positrones.

Solo el grupo intermedio –esperado en < 15-20% de los casos– requiere estudios adicionales como PET amiloide, LCR o repetición del biomarcador a 1 año. Esta estrategia aumenta la utilidad clínica al incrementar la confianza en los resultados positivos y negativos, a la vez que reduce la necesidad de procedimientos de seguimiento caros e invasivos.³⁴

El abordaje de 2 valores de corte para p-tau 217 depende de cada laboratorio, así como de la población estudiada. En México, no existen datos validados a nivel local. Algunos estudios sugieren que, utilizando el ensayo Lumipulse, puede aplicarse un punto de corte < 0,22 pg/ml y un punto de corte > 0,34 pg/mL. Por ejemplo, un resultado de 0,14 pg/ml excluiría la

Tabla 1. Propuesta para el uso de biomarcadores en plasma, LCR y PET

Uso previsto	LCR	Plasma	Imagen
Diagnóstico A: (proteinopatía A β) T ₁ : (tau fosforilada/secretada en EA) Ratios híbridos	- p-tau 181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	- p-tau 217, %p-tau 217	PET amiloide - -
Estadificación, pronóstico, indicador de efecto biológico del tratamiento A: (proteinopatía A β) T ₁ : (tau fosforilada y secretada en EA) Ratios híbridos T ₂ : (proteinopatía tau de EA)	- p-tau 181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40 MTBR-tau 243, otras formas de p-tau (ej., p-tau 205), fragmentos tau no fosforilados del segmento medio	- p-tau 217 %p-tau 217 MTBR-tau 243, otras formas de p-tau (ej., p-tau 205)	PET amiloide - - PET tau
N: (lesión, disfunción o degeneración del neuropilo) I: (inflamación) Activación astrocitaria	NfL GFAP	NfL GFAP	IRM anatómica, PET FDG -
Identificación de copatología N: (lesión o degeneración del neuropilo) V: lesión vascular cerebral S: α -sinucleína N: (lesión, disfunción o degeneración del neuropilo)	NfL - α Syn-SAA NfL	NfL - - NfL	IRM anatómica, PET FDG Infarto en IRM o TC, LSB (WMH) - IRM anatómica, PET FDG

A β : beta amiloide; EA: enfermedad de Alzheimer; α Syn-SAA: ensayo de amplificación de semillas de alfa-sinucleína; LCR: líquido cefalorraquídeo; TC: tomografía computarizada; FDG: fluorodesoxiglucosa; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; IRM: imágenes por resonancia magnética; MTBR: región de unión a microtúbulos; NfL: cadena ligera de neurofilamentos; PET: tomografía por emisión de positrones; p-tau: tau fosforilada; LSB/WMH: hiperintensidad de sustancia blanca.

Adaptado de Jack et al.⁴

enfermedad, mientras que un valor de 0,40 pg/ml se consideraría confirmatorio. No obstante, un resultado de 0,29 pg/ml requeriría una evaluación adicional mediante PET amiloide o análisis del LCR.⁵

No obstante, en México, los biomarcadores del LCR siguen siendo el único método validado para confirmar el estado amiloide en pacientes candidatos a terapias modificadoras de la enfermedad dirigidas al amiloide (DMTs), y la punción lumbar continua siendo necesaria en todas las personas que recibirán donanemab o lecanemab (Figura 1).

PUNTOS CLAVE

- En la actualidad, la p-tau 217 plasmática sirve como herramienta diagnóstica para detectar EA solo en individuos que presentan deterioro cognitivo.
- Es prudente clasificar a los individuos con biomarcadores positivos pero sin síntomas clínicos como “asintomáticos en riesgo de EA”, en lugar de considerarlos como portadores de enfermedad biológica.
- Los criterios diagnósticos más recientes consideran únicamente p-tau 217 y %p-tau 217 como biomarcadores relevantes.

– En la actualidad, no existe evidencia suficiente que respalde el uso de p-tau 217 como herramienta de tamizaje sin una evaluación cognitiva previa.

Retos actuales y direcciones en el tratamiento

Terapias modificadoras de la enfermedad (DMTs) para la EA

Existen 2 grupos principales de modalidades terapéuticas para la EA: tratamientos sintomáticos y terapias modificadoras de la enfermedad dirigidas al amiloide (*amyloid-DMTs*).^{8,9,40} Dada su creciente relevancia clínica y la ausencia de recomendaciones específicas para la población mexicana, este documento se centra en las *amyloid-DMTs*.

En la actualidad, las DMTs dirigidas al amiloide aprobadas en México son el lecanemab y el donanemab, autorizados por la COFEPRIS para su uso en la fase incipiente de la EA con patología amiloide confirmada. Si bien ambas terapias han sido aprobadas por la FDA, solo lecanemab ha recibido aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos hasta la fecha.⁶

Tabla 2. Biomarcadores utilizados para el diagnóstico y seguimiento de eventos adversos en los ensayos Clarity y Trailblazer

Biomarcador	Categoría según Criterios Revisados de Alzheimer 2024	Ensayo Clarity	Ensayo Trailblazer	Disponibilidad en México
Biomarcadores de imagen				
PET amiloide	Biomarcador núcleo 1/ indicador de efecto biológico del tratamiento	Medido a 0, 3, 6, 12 y 18 meses Disminución de 55 CL en el grupo lecanemab a 18 meses	Medido a 0, 24, 52 y 76 semanas Disminución de 84 CL en el grupo donanemab a 18 meses Suspensión del tratamiento cuando < 11 CL o < 25 CL en 2 mediciones	No disponible
PET tau	Biomarcador núcleo 2	No reportado	Medido a 0 y 76 semanas Sin diferencias entre grupos	No disponible
IRM	Biomarcador de lesión/ neurodegeneración	Utilizada para la monitorización de ARIA: semanas 9, 13, 27, 53, 79 y 91. Reducción del volumen cerebral total: -5,2 ml [36,4% más que con placebo]	Utilizada para la monitorización de ARIA: semanas 4, 12, 24, 52 y 76. Reducción del volumen cerebral total: -4,6 ml [23% más que con placebo]	Disponible
Biomarcadores de LCR y ratios				
A β 1-42	No considerado	+286 pg/ml a 18 meses	No medido	Disponible
A β 1-40	No considerado	~500 pg/ml a 18 meses	No medido	Disponible
t-tau	No considerado	~30 pg/ml a 18 meses	No medido	Disponible
p-tau 181	No considerado	~15 pg/ml a 18 meses	No medido	Disponible
Ratio A β 42/A β 40	Biomarcador núcleo 1/ indicador de efecto biológico	+0.007 a 18 meses	No medido	Disponible
Biomarcadores plasmáticos				
p-tau 217	Biomarcador núcleo 1/ indicador de efecto biológico	No medido	35% de disminución desde los niveles basales	Disponible
p-tau 181, 217, 231	Biomarcador núcleo 2	p-tau 181: -0.6 pg/ml a 18 meses	No usado	No disponible
NfL	Biomarcador de lesión/ neurodegeneración	+1 pg/ml frente a placebo a 18 meses	Sin diferencias entre grupos	No disponible
GFAP	Biomarcador de lesión/ neurodegeneración	-45 pg/ml a 18 meses	-19.2% desde los niveles basales	No disponible

ARIA: anomalías en imagen relacionadas con amiloide; A β 42/A β 40: proporción amiloide-beta 42/40; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; IRM: imágenes por resonancia magnética; NfL: cadena ligera de neurofilamentos; PET: tomografía por emisión de positrones; p-tau: tau fosforilada; SUVR: valor estandarizado de captación relativa.

Ambos anticuerpos monoclonales actúan sobre el A β , aunque mediante mecanismos de acción distintos dentro de la cascada amiloide: donanemab se fija selectivamente al epítope N-terminal del A β piroglutamato (A β pE3), presente principalmente en placas amiloideas ya depositadas, mientras que lecanemab lo hace, preferentemente, a protofibrillas solubles de A β , agregados intermedios que preceden a la formación y depósito de placas.^{8,9}

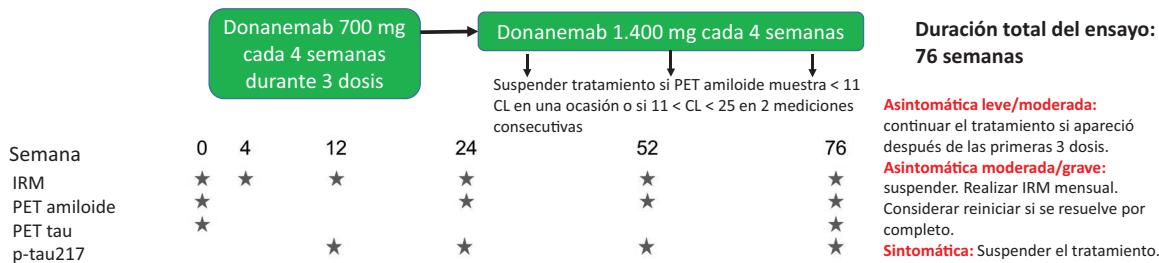
En ensayos clínicos, ambos fármacos mostraron una capacidad modesta aunque significativa para ralentizar el avance de la enfermedad, con diferencias en magnitud y perfiles de seguridad.

El estudio Trailblazer-ALZ 2 mostró que donanemab redujo el deterioro cognitivo y funcional en un 35% en

los participantes con patología tau baja a moderada y en un 27% en la población combinada, lo cual se traduce en una demora estimada de 4 meses en el avance de la enfermedad. Redujo las placas amiloideas en 84 centiloídes y la p-tau 217 plasmática en un 35%. No obstante, las anomalías relacionadas con amiloide en las neuromárgenes (ARIA), con edema (ARIA-E), se produjeron en el 24% y las microhemorragias (ARIA-H) en el 19.7% de los participantes, con tres fallecimientos por ARIA grave. El riesgo varió según el genotipo de la apolipoproteína E epsilon 4 (APOE ϵ 4), afectando al 40.6% de los homocigotos frente al 15.7% de los no portadores.⁹

Asimismo, el ensayo Clarity AD demostró que lecanemab desaceleró el deterioro cognitivo y funcional,

Donanemab: ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2



Lecanemab: ensayo Clarity AD

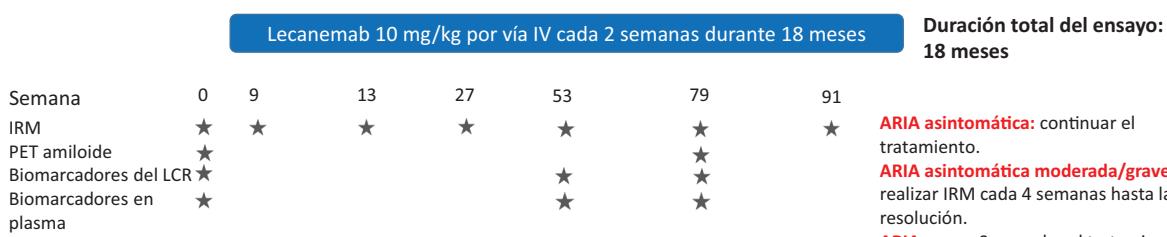


Figura 2. Cronograma de vigilancia y monitorización y protocolos terapéuticos en los ensayos Trailblazer-ALZ 2 y Clarity AD. La figura compara los esquemas de infusión, cronogramas de monitoreo y estrategias de manejo de ARIA para donanemab y lecanemab. ARIA: anomalías relacionadas con imágenes por amiloide; LCF: líquido cefalorraquídeo; IRM: imágenes por resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones; p-tau 217: tau fosforilada 217. ★ Representa la intervención realizada.

aunque en menor grado, con una reducción del 27% en el deterioro clínico en la escala *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* a los 18 meses, lo que corresponde a una demora estimada de 5 meses en la progresión de la enfermedad. Lecanemab también facilitó una reducción significativa de las placas amiloides, con descensos visibles a los 12 meses. Al igual que con donanemab, los homocigotos APOE ϵ 4 presentaron un mayor riesgo de ARIA, que ocurrió en el 32.6% frente al 5.4% en los no portadores. Otros efectos adversos asociados con lecanemab incluyeron reacciones relacionadas con la infusión, cefaleas y caídas. Aunque la mayoría de los casos de ARIA fueron asintomáticos, se reportaron complicaciones graves.³⁸

En México, la administración de donanemab y lecanemab debe adaptarse a la disponibilidad limitada de PET amiloide, apoyándose en biomarcadores alternativos para el monitoreo terapéutico (Tabla 2).⁴¹ Donanemab se administra por vía intravenosa cada cuatro semanas (700 mg durante tres dosis y posteriormente 1400 mg), suspendiendo el tratamiento una vez que las placas amiloides se eliminan (< 24.1 cintiloides en PET amiloide).⁹ No obstante, dada su disponibilidad limitada en México, pueden considerarse biomarcadores alternativos como A β 42/40 en LCR o

p-tau 217 para monitorizar la respuesta al tratamiento. Aunque actualmente no existen puntos de corte establecidos para suspender donanemab basados en cambios en biomarcadores de LCR, se requiere investigación adicional para definir la duración óptima del tratamiento y las estrategias de seguimiento (Figura 2).

Lecanemab se administra a 10 mg/kg cada 2 semanas, normalmente durante 18 meses. Una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 4 semanas podría conservar los beneficios, y se está investigando una formulación subcutánea.^{8,42} El ensayo Clarity AD utilizó PET amiloide y biomarcadores de LCR (A β 42/40, p-tau 181) a efectos de monitorización y vigilancia. Antes las limitaciones del PET en México, las mediciones serias de biomarcadores en LCR podrían servir como alternativa, aunque persisten desafíos logísticos y financieros. Establecer guías locales es fundamental para optimizar el uso clínico de lecanemab.⁸

PUNTOS CLAVE

- En la actualidad, donanemab y lecanemab son las dos terapias modificadoras de enfermedad aprobadas para EA. Su principal mecanismo es la eliminación del amiloide cerebral.

- Ambos fármacos han mostrado una capacidad modesta pero significativa para ralentizar la progresión: 4 meses (donanemab), 5 meses (lecanemab)
- Han demostrado ligeras mejoras cognitivas, aunque se requieren seguimientos más prolongados para evaluar beneficios a largo plazo.
- Ambos fármacos se asocian a ARIA-E y ARIA-H, con una mayor incidencia en APOE ϵ 4 homocigotos (40.6% donanemab; 32.6% lecanemab).
- La vigilancia del estado amiloide es esencial, especialmente con donanemab. La ausencia de PET amiloide en México limita la confirmación de la depuración amiloide.

Fortalezas y limitaciones

Esta propuesta clínica actualizada ha sido adaptada al contexto del sistema de salud mexicano y se basa en las recomendaciones internacionales más recientes, así como en una revisión exhaustiva de la literatura. El aumento de la incidencia de la EA, tanto a nivel global como en México, subraya la necesidad de soluciones prácticas y basadas en evidencia en el cuidado de la demencia. Esta propuesta ofrece recomendaciones clave y una guía visual clara para ayudar a los médicos a incorporar y familiarizarse con el uso de biomarcadores, además de identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de las terapias antiamiloide, considerando las limitaciones en la disponibilidad local de recursos.

A pesar de estas fortalezas, deben mencionarse varias limitaciones. Aunque los BBMs se reconocen como herramientas diagnósticas esenciales, los puntos de corte actuales provienen en su mayoría de estudios realizados en otras poblaciones. Existe una necesidad urgente de investigación orientada a establecer puntos de corte validados específicamente para la población mexicana. Otro desafío importante radica en que, aunque los biomarcadores sanguíneos muestran un gran potencial, el método recomendado para el monitoreo durante el tratamiento la PET amiloide no está disponible en México. La implementación de terapias antiamiloide representa múltiples dificultades debido a diversos factores. La vigilancia y seguimiento estrechos con MRI cerebral es necesario por el riesgo de ARIA, además de la repetición de pruebas de biomarcadores para el seguimiento. Los costos de tratamiento comienzan en aproximadamente 25.000 dólares estadounidense, cifra que supera el ingreso promedio anual en México y

aumenta la desigualdad en el acceso a estas terapias dentro de la población. Además, aún no se encuentran disponibles en el sistema público de salud.⁷ Aunque los BBMs están disponibles, no existe una cobertura nacional, y su acceso permanece limitado a las principales ciudades. Además, el conocimiento por parte de los médicos sobre biomarcadores sanguíneos, de neuroimágenes y de LCR aún es limitado. Son esenciales las iniciativas educativas dirigidas a aumentar la familiaridad con estas herramientas, y su eventual integración en el sistema público de salud en México permanece como un objetivo crucial, ya que actualmente no forman parte de los servicios públicos. A medida que los diagnósticos basados en biomarcadores sanguíneos y las opciones terapéuticas vayan siendo cada vez más habituales en nuestro sistema de salud, abogamos por la integración de estos biomarcadores en las guías clínicas existentes sobre el manejo de la demencia. También abogamos por la creación de centros de memoria, financiados por el gobierno, en respuesta al aumento de la incidencia de demencia y el envejecimiento de la población.⁸ Estos esfuerzos deben ir más allá de los entornos urbanos hacia las regiones rurales y remotas, donde el acceso continúa siendo limitado y la adopción de nuevo conocimiento como el reconocimiento de las etapas tempranas de la EA puede ser más desafiante. Los estudios nacionales e internacionales en curso son recursos valiosos que pueden apoyar esta transición y deben mantenerse.

Conclusiones

Se ha logrado un avance significativo en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de la EA. Hoy en día, la p-tau 217 sanguínea y la relación A β 42/A β 40 en líquido cefalorraquídeo permiten un diagnóstico más temprano y confiable de la enfermedad de Alzheimer en México. Asimismo, el ¹⁸F-FDG PET/CT está disponible como herramienta adicional de imagen. Sin embargo, en México persisten desafíos importantes tanto en el acceso como en la interpretación adecuada de estas herramientas. El diagnóstico preciso y la correcta estratificación de los pacientes son esenciales para identificar candidatos a terapias modificadoras de la enfermedad, tales como donanemab y lecanemab.

Aunque se mantienen controversias respecto a sus beneficios clínicos, solo los estudios de seguimiento a largo plazo proporcionarán respuestas definitivas. No obstante, por primera vez en más de un siglo

desde la descripción inicial de la enfermedad, la EA se aborda desde una nueva perspectiva, proporcionando esperanza para un nuevo capítulo en su historia.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. el estudio no incluye datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. Las directrices SAGER no aplican.

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

Referencias

1. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7:e105-25.
2. Gutiérrez-Robledo LM, Arrieta-Cruz I. Dementia in Mexico: the need for a National Alzheimer's plan. *Gac Med Mex*. 2015;151:667-73.
3. Gutiérrez-Robledo LM. Situación epidemiológica actual. En: Academia Nacional de Medicina de México, editor. *La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud*. México: Intersistemas Editores; 2017. p. 5-10.
4. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buraczko T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20:5143-69.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939.
6. Bouwman FH, Frisoni GB, Johnson SC, Chen X, Engelborghs S, Ikeuchi T, et al. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: from rationale to ratios. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022;14:e12314.
7. Jia J, Ning Y, Chen M, Wang S, Yang H, Li F, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2024;390:712-22.
8. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9-21.
9. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330:512-27.
10. Vlassenko AG, McCue L, Jasielec MS, Su Y, Gordon BA, Xiong C, et al. Imaging and cerebrospinal fluid biomarkers in early preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016;80:379-87.
11. Contador J, Pérez-Millán A, Tort-Merino A, Balasa M, Falgàs N, Olives J, et al. Longitudinal brain atrophy and CSF biomarkers in early-onset Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102804.
12. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF A β 42/AB40 and A β 442/AB38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3:154-65.
13. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11:34.
14. Leuzy A, Mattsson-Carlsgren N, Cullen NC, Stomrud E, Palmqvist S, La Joie R, et al. Robustness of CSF A β 42/40 and A β 42/Pitau181 measured using fully automated immunoassays to detect AD-related outcomes. *Alzheimers Dement*. 2023;19:2994-3004.
15. Weber DM, Tran D, Goldman SM, Taylor SW, Ginnis EL, Lagier RJ, et al. High-throughput mass spectrometry assay for quantifying β -amyloid 40 and 42 in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 2019;65:1572-80.
16. Ortner M, Goldhardt O, Diehl-Schmid J, Yakushev I, Lanz K, Hedderich DM, et al. Elecsys cerebrospinal fluid assays accurately distinguish Alzheimer's disease from frontotemporal lobar degeneration. *J Prevent Alzheimers Dis*. 2022;9:491-8.
17. Santangelo R, Dell'Edera A, Sala A, Cecchetti G, Masserini F, Caso F, et al. The CSF p-tau181/A β 42 ratio offers a good accuracy "in vivo" in the differential diagnosis of Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16:587-95.
18. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: a study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement*. 2018;14:1470-81.
19. Batish SD, HajjiSheikhi F, Kare A, Datta V, Meservey M, Radcliff J. Cerebrospinal fluid AB42, total tau, and phosphorylated tau in the evaluation of Alzheimer's dementia: experience from a commercial reference laboratory. *Alzheimers Dement*. 2021;17:e054422.
20. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20:484-96.
21. Spano M, Roytman M, Aboian M, Saboury B, Franceschi AM, Chiang GC. Brain PET imaging. *PET Clin*. 2023;18:103-13.
22. Roldan-Valadez E, Vega-Gonzalez I, Valdivieso-Cárdenas G, Rumoroso-García A, Morales-Santillán O, Osorio-Cardiel L. Conceptos básicos del ^{18}F -FDG PET/CT. Definición y variantes normales [Basic concepts on ^{18}F -FDG PET/CT: definitions and normal variants]. *Gaceta Med Mex*. 2008;144:137-46.
23. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306-19.
24. Landau SM, Thomas BA, Thurjell L, Schmidt M, Margolin R, Mintun M, et al. Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: a comparison of three radiotracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1398-407.
25. Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, Bollack A, Shekari M, Salvador G, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3508-28.
26. Navitsky M, Joshi AD, Kennedy I, Klunk WE, Rowe CC, Wong DF, et al. Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale. *Alzheimers Dement*. 2018;14:1565-71.
27. Chapleau M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, Rabinovici GD. The role of amyloid PET in imaging neurodegenerative disorders: a review. *J Nucl Med*. 2022;63:13S-9.
28. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, Van Der Flier WM, Van Berckel BN, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:1939.
29. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer disease as a clinical-biological construct—an international working group recommendation. *JAMA Neurol*. 2024;81:1304-11.
30. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139:1551-67.
31. Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg O, et al. Discriminative accuracy of ^{18}F floratacipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2018;320:1151.
32. Minoshima S, Cross D, Thienthunyakit T, Foster NL, Drzezga A. ^{18}F -FDG PET imaging in neurodegenerative dementing disorders: insights into subtype classification, emerging disease categories, and mixed dementia with copathologies. *J Nucl Med*. 2022;63:2S-12.
33. Mielke MM, Anderson M, Ashford JW, Jeromin A, Lin P, Rosen A, et al. Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2024;20:8216-24.
34. Schindler SE, Galasko D, Pereira AC, Rabinovici GD, Salloway S, Suárez-Calvet M, et al. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology - recommendations from the Global CEO initiative on Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol*. 2024;20:426-39.
35. Figdore DJ, Griswold M, Bornhorst JA, Graff-Radford J, Ramanan VK, Vemuri P, et al. Optimizing cutpoints for clinical interpretation of brain amyloid status using plasma p-tau217 immunoassays. *Alzheimers Dement*. 2024;20:6506-16.

36. Barthélémy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med.* 2024;30: 1085-95.
37. Salvadó G, Ossenkoppele R, Ashton NJ, Beach TG, Serrano GE, Reiman EM, et al. Specific associations between plasma biomarkers and postmortem amyloid plaque and tau tangle loads. *EMBO Mol Med.* 2023;15:e17123.
38. Schindler SE, Petersen KK, Saef B, Tosun D, Shaw LM, Zetterberg H, et al. Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Dement.* 2024;20: 8074-96.
39. Benussi A, Huber H, Tan K, Cantoni V, Rivolta J, Cotelli MS, et al. Plasma p-tau217 and neurofilament/p-tau217 ratio in differentiating Alzheimer's disease from syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimers Dement.* 2025;21:e14482.
40. Vecchio I, Sorrentino L, Paoletti A, Marra R, Arbitrio M. The state of the art on acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2021;13:117957352110291.
41. Custodio N, Allegri R, Lopera F, Caramelli P. Need to adapt Alzheimer's disease criteria in Latin America. *Alzheimers Dement.* 2024;20:8206-8.
42. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10:362-77.

El ácido alfa-lipoico previene la apoptosis y el estrés oxidativo inducidos por el alcohol etílico en los riñones

Feyzullah Uçmak¹  y Eda Yıldızhan^{2*} 

¹Departamento de Gastroenterología; ²Departamento de Histología y Embriología. Facultad de Medicina, Dicle University, Diyarbakır, Turquía

Resumen

Antecedentes: Nuestro objetivo fue investigar la eficacia terapéutica del ácido alfa-lipoico (ALA) contra el estrés oxidativo inducido por el alcohol etílico (EA) y las vías apoptóticas en los riñones sobre la base de análisis bioquímicos, histopatológicos y apoptóticos. **Materiales y métodos:** Veintiocho ratas albinas Wistar fueron divididas aleatoriamente en cuatro grupos iguales. Grupo I (grupo Sham): 1 cc de solución salina al día; Grupo II (ALA): 100 mg/kg/dosis/día; Grupo III (grupo EA): 5 g/kg/día; Grupo IV (grupo EA + ALA): se administraron tanto ALA como EA por vía oral con sonda gástrica simultáneamente. **Resultados:** En el grupo EA, los niveles de malondialdehído y de estado oxidante total aumentaron, mientras que los niveles de superóxido dismutasa y catalasa disminuyeron significativamente ($p = 0.002$). Sin embargo, los niveles de oxidantes se estabilizaron significativamente con la administración de ALA. Además, las señales apoptóticas como Bax y APAF-1 aumentaron en el grupo EA, mientras que las señales Bcl-2 (antiapoptóticas) se expresaron ampliamente con la administración de ALA. **Conclusiones:** La coadministración de ALA con EA aumentó la expresión antiapoptótica y atenuó el daño histológico en los riñones. El ALA puede ser un potencial agente terapéutico contra la lesión por EA.

PALABRAS CLAVE: Ácido alfa-lipoico. Alcohol etílico. Nefrotoxicidad. Estrés oxidativo. Apoptosis.

Alpha-lipoic acid prevents ethyl alcohol-induced apoptosis and oxidavite stress in kidneys

Abstract

Background: Our aim was to investigate the therapeutic efficacy of Alpha-lipoic acid (ALA) against ethyl alcohol (EA)-induced oxidative stress and apoptotic pathways in the kidneys based on biochemical, histopathological, and apoptotic analysis. **Materials and methods:** Twenty-eight Wistar albino rats were randomly divided into four equal groups. Group I (Sham group): 1 cc saline daily; Group II (ALA): 100 mg/kg/dose/day; Group III (EA group): 5 g/kg/day; Group IV (EA + ALA group): both ALA and EA were administered orally with a gastric catheter simultaneously. **Results:** In the EA group, malondialdehyde and total oxidant status levels increased, while superoxide dismutase and catalase levels decreased significantly ($p = 0.002$). However, oxidant levels were significantly stabilized with ALA administration. Furthermore, apoptotic signals such as Bax and Apoptotic peptidase activating factor-1 were increased in the EA group, while Bcl-2 (antiapoptotic) signals were widely expressed with ALA administration. **Conclusions:** Co-administration of ALA with EA increased antiapoptotic expression and attenuated histologic damage in the kidneys. ALA may be a potential therapeutic agent against EA injury.

KEYWORDS: Alpha-lipoic acid. Ethyl alcohol. Nephrotoxicity. Oxidative stress. Apoptosis.

*Correspondencia:

Eda Yıldızhan

E-mail: edayildizhan21@gmail.com

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

Fecha de recepción: 29-04-2025

Fecha de aceptación: 17-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001047

Gac Med Mex. 2025;161:603-612

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El consumo de alcohol etílico (AE) está aumentando día a día en todos los países en desarrollo.¹ Se sabe que un consumo excesivo de alcohol puede causar cambios en los procesos fisiológicos y bioquímicos de todo el organismo y de las células.² Las especies reactivas de oxígeno (ERO) se acumulan en las células debido al consumo de AE, lo que conduce al desarrollo de estrés oxidativo.³ El daño tisular renal puede desencadenarse por el aumento de ERO.⁴ Aunque se sabe que el uso de AE es una de las causas de glomerulonefritis,⁵ la necrosis tubular aguda⁶ y la disfunción tubular renal⁷ están estrechamente asociadas al alcoholismo. Aunque se desconoce el papel del consumo de alcohol en el daño renal, se ha informado que el AE duplica la incidencia de enfermedad renal crónica.⁸ Por otro lado, algunos estudios clínicos y experimentales se han centrado en los efectos del consumo de AE sobre la función renal y la morfología microscópica.⁹ Mientras que el consumo agudo de alcohol provoca un efecto nefrotóxico, el consumo crónico aumenta indirectamente el riesgo de enfermedad renal crónica al causar hipertensión.¹⁰

El estrés oxidativo es un desequilibrio que favorece a los prooxidantes mientras afecta negativamente a los antioxidantes, lo que conduce al daño tisular.¹¹ Tanto las ERO como el estrés oxidativo se reconocen como las principales causas del daño renal inducido por alcohol.¹² Por tanto, el consumo crónico y excesivo de alcohol puede alterar directa o indirectamente el mecanismo oxidativo, lo que resulta en muerte celular y daño tisular.¹³

El ácido alfa-lipoico (AAL), ácido 1,2-ditiolano-3-pentanoico, es un agente con un potente contenido antioxidante, producido por la síntesis de ácido lipoico en las mitocondrias y que forma parte de enzimas mitocondriales.¹⁴ La actividad terapéutica del AAL y su capacidad para reparar el daño oxidativo se basan en su propiedad antioxidante.¹⁵ El hecho de que el AAL tenga un efecto regulador sobre las vías del estrés oxidativo y un fuerte contenido antioxidante ha generado un gran interés en el campo de la medicina en los últimos años.¹⁶ Estudios han demostrado que el AAL reduce el estrés oxidativo en los tejidos del corazón, hígado y riñón después de la sepsis.¹⁷ Otro estudio sugirió que el AAL atenúa el estrés oxidativo en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca y daño muscular.¹⁸ Se ha informado que el tratamiento con AAL reduce significativamente los niveles de malondialdehído

(MDA), un producto de la peroxidación lipídica, en plasma, hígado, riñón y tejido cerebral, y suprime células cancerosas proliferativas en cáncer de vejiga, mama, colon, hepatoma, ovario y pulmón.¹⁹

Nuestro objetivo fue demostrar la eficacia terapéutica del AAL frente al estrés oxidativo inducido por AE y las vías apoptóticas en los riñones, basándonos en análisis bioquímicos, histopatológicos y apoptóticos.

Material y métodos

Aprobación del comité de ética y consentimiento

Todos los protocolos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética en Animales de Experimentación de la Universidad de Dicle (Protocolo n.º 2023/30, Fecha: 31 de enero de 2024, Diyarbakir, Turquía). Todo el estudio se realizó de acuerdo con la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*.²⁰

Determinación de la dosis de AAL

El AAL utilizado en el estudio fue de $\geq 98,0\%$ de pureza (Sigma Aldrich, EE.UU.), se diluyó en dimetilsulfóxido y se administró por vía oral mediante sonda intragástrica (IG) a una dosis diaria de 100 mg/kg. Para la determinación y preparación de la dosis de AAL se tomaron como referencia los estudios de Eser et al. y El-sayed et al.²¹

Determinación de la dosis de AE

Los estudios sobre la toxicidad del AE han demostrado que puede administrarse por vía oral o por inhalación. En nuestro estudio, preferimos administrarlo por vía oral mediante sonda IG El AE ($\geq 99,8\%$ de pureza, Alemania) se administró a razón de 5 g/kg de peso corporal, como en el estudio de Pierce et al.²²

Determinación de los grupos experimentales

En nuestro estudio, se alojaron ratas con un peso promedio de 200-250 g bajo condiciones estándar (ciclo luz/oscuridad de 12 h/12 h, humedad del 55-65%, temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) y se alimentaron *ad libitum* con agua y pienso. Se utilizaron un total de 28 ratas Wistar albinas y se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos con igual número de animales ($n = 7$ por grupo).

Grupo I (Grupo simulado): se administraron 1 cc de solución salina durante 4 semanas. Grupo II (AAL): 100 mg/kg/dosis/día durante 4 semanas. Grupo III (AE): 5 g/kg/día durante 4 semanas. Grupo IV (AE + AAL): se administraron simultáneamente AE y AAL.

Todas las ratas fueron sacrificadas al final del estudio mediante exanguinación bajo anestesia general con ketamina HCl 90 mg/kg (Ketalar, Pfizer Inc., EE.UU.) + xilacina HCl 10 mg/kg (Rompun, Bayer Health Care AG, Alemania). Después del sacrificio, los tejidos renales se retiraron rápidamente. Los tejidos renales se utilizaron para los procedimientos histológicos.

Análisis bioquímicos

Los niveles de urea (mg/dl) y creatinina (Cr) (mg/dl), que son pruebas de función renal, se determinaron a partir de muestras de sangre obtenidas por vía intracardíaca después de la anestesia.²³

Análisis de MDA

Los radicales libres pueden aumentar en las células debido a factores endógenos y exógenos. El producto más importante de los radicales libres es la peroxidación lipídica, cuyo producto final es el MDA. Para determinar el aumento de MDA en sangre, se utilizaron kits ELISA compatibles con rata (Cat. No: E0156Ra) obtenidos de Bioassay Technology Laboratory (Shanghái, China), y los resultados se expresaron como nmol/ml.²⁴

Determinación de la actividad de superóxido dismutasa (SOD)

La actividad total de SOD se midió espectrofotométricamente a 560 nm tras una incubación a 25 °C durante 20 minutos. La actividad de SOD se expresó como U/g de proteína. La actividad total de SOD se determinó utilizando el método de Sun et al.²⁵

Determinación de la actividad de catalasa (CAT)

La actividad de CAT se determinó en función de la reacción de la enzima con metanol en presencia de la concentración óptima de H₂O₂. La actividad de CAT acumulada en los tejidos se expresó como nmol/min/mg.²⁶

Análisis de estado antioxidante total (TAS) y estado oxidante total (TOS)

Los niveles de TAS de las muestras se registraron espectrofotométricamente con el kit Rell Assay Diagnostics (Gaziantep, Turquía), utilizando μ mol Equivalente de Trolox/L (unidad μ mol/L) y un autoanalizador bioquímico (AU5800; Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, EE.UU.) como dispositivo lector. Las mediciones se realizaron utilizando el método de Erel.²⁷

La unidad de medida del TOS fue mmol Equivalente de H₂O₂/L, y se utilizó el mismo autoanalizador bioquímico como dispositivo de lectura. Las mediciones se realizaron mediante el método desarrollado por Erel.²⁸

Evaluación histológica

Los riñones extraídos de todos los grupos del estudio fueron enviados al laboratorio de Histología/Embriología en formol al 10%. Los cortes obtenidos tras el seguimiento tisular histológico rutinario se tiñeron con Hematoxilina y Eosina (H&E), una tinción nuclear. Los tejidos fueron examinados bajo microscopio de luz (microscopio Zeiss, Alemania) por un histólogo, ciego al estudio, y se aplicó el método de puntuación histopatológica utilizado por Chatterjee et al.²⁹

Evaluación inmunohistoquímica

Tras el seguimiento histológico rutinario, se colocaron cortes de 5 μ en portaobjetos cargados positivamente y, posteriormente, se introdujeron en una solución de ácido etilendiaminotetraacético, calentándose en horno microondas durante 15 minutos. Tras el lavado con solución salina fosfatada tamponada, se aplicó el protocolo de tinción de Keşim et al.³⁰ Por último, se realizó la contratinción con hematoxilina y los cortes fueron examinados y fotografiados bajo un microscopio de luz (Zeiss Imager A2). El tono marrón en las secciones indica intensidades de señal positivas (expresión), mientras que el tono azul indica expresión negativa. La intensidad de la tinción inmunohistoquímica en los tejidos renales de todos los grupos fue evaluada de forma semicuantitativa por un histólogo. La intensidad de la expresión se puntuó como: sin tinción (0), baja (1), moderada (2) y fuerte (3).²⁶

El análisis inmunohistoquímico se basó en la intensidad de expresión de las proteínas *B-cell lymphoma gene-2* (Bcl-2) (Santa Cruz, dilución 1/100), Bax (Santa

Tabla 1. Media ± desviación estadística de los valores séricos bioquímicos (Urea, Cr, MDA, TAS, TOS, SOD y CAT) de todos los grupos

Grupos	Urea (mg/dl)	Cr (mg/dl)	MDA (nmol/ml)	TAS (μmol)	TOS (mmol)	SOD (U/g de proteína)	CAT (nmol/min/mg)
Simulado (n = 7)	51.28 ± 3.81 ^{c,d}	0.59 ± 0.13 ^{c,d}	0.91 ± 0.09 ^c	1.23 ± 0.10 ^{b,c,d}	20.11 ± 1.41 ^c	5.58 ± 0.92 ^{b,c}	97.02 ± 5.88 ^b
ALA (n = 7)	50.57 ± 5.12 ^{c,d}	0.59 ± 0.06 ^{c,d}	0.91 ± 0.08 ^c	2.42 ± 0.28 ^{a,b,d}	17.58 ± 1.43 ^{c,d}	11.02 ± 1.74 ^{a,c,d}	115.92 ± 7.27 ^{a,c,d}
AE (n = 7)	143.28 ± 34.47 ^{a,b}	2.78 ± 0.57 ^{a,b}	1.73 ± 0.23 ^{a,b,d}	0.95 ± 1.15 ^{a,b,d}	41.93 ± 4.85 ^{b,d}	38.88 ± 0.38 ^{a,b,d}	88.34 ± 5.17 ^{b,d}
AE + ALA (n = 7)	100.14 ± 4.94 ^{a,b,c}	1.78 ± 0.46 ^{a,b}	1.08 ± 0.08 ^c	1.65 ± 1.13 ^{a,b,c}	22.97 ± 2.23 ^{b,c}	6.04 ± 1.29 ^{b,c}	101.04 ± 1.38 ^{b,c}

^ap < 0.005 (vs grupo simulado).^bp < 0.005 (vs grupo ALA).^cp < 0.005 (vs grupo EA).^dp < 0.005 (vs grupo AE + ALA).ALA: ácido alfa-lipoico; EA: alcohol etílico; n: número de sujetos; Cr: creatinina; MDA: malondialdehído (nmol/ml); TAS: estado antioxidante total (μmol equivalente Trolox/L); TOS: estado oxidante total (mmol equivalente H₂O₂/L); SOD: superóxido dismutasa (U/g de proteína); CAT: catalasa (nmol/min/mg).

Cruz, dilución 1/100) y Apoptotic peptidase activating factor-1 (APAF-1) (Santa Cruz, dilución 1/100). Se sabe que Bcl-2 es un tipo de proteína con función antiapoptótica sintetizada en muchos tejidos del cuerpo, mientras que Bax es un marcador de proapoptosis.³¹ Las inducciones de Bax y Bcl-2 se encuentran entre las citocinas que estabilizan la apoptosis.³²

APAF-1 es uno de los receptores intrínsecos que provocan la muerte apoptótica celular mediante la liberación de citocromo c desde la mitocondria.³³ En la vía extrínseca, APAF-1 desempeña un papel similar en la activación de la vía mitocondrial.³⁴

Análisis estadístico

Todos los datos fueron evaluados como media ± desviación estándar ($x \pm$ Error Estándar de la Media) utilizando el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versión 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). A los valores que no mostraron distribución normal se les aplicó la prueba de Kruskal-Wallis H, y para la comparativa entre grupos se utilizó la prueba de Mann-Whitney U. El nivel de significación se aceptó como significativo a $p < 0.05$. El tamaño mínimo de muestra para este estudio fue calculado utilizando los criterios de Cohen.

Resultados

Investigaciones bioquímicas

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL (UREA Y CREATININA)

Al comparar los valores de urea, se observó que el valor medio más bajo correspondió al grupo ALA,

mientras que el grupo AE presentó el valor medio más alto. En la comparativa intergrupal entre el grupo AE y el grupo AE + ALA, se observó una diferencia significativa entre ambos. La administración de ALA junto con AE tuvo un efecto positivo sobre los valores séricos de urea ($p = 0.005$).

En cuanto al análisis de creatinina (Cr), se observó que el valor medio más alto correspondió al grupo AE, pero no hubo diferencia significativa entre el grupo AE y el grupo AE + ALA ($p > 0.05$) (Tabla 1).²³

Análisis de MDA

En la comparativa entre grupos, se observó que el grupo AE presentó el valor medio más alto de MDA, así como una diferencia significativa entre los grupos Sham, ALA y AE ($p = 0.002$). También una diferencia estadísticamente importante entre el grupo AE y el grupo AE + ALA (Tabla 1). Cuando se administró ALA junto con AE, se observó un efecto favorable sobre los valores séricos de MDA.²⁴

Análisis de SOD

En el análisis de los valores de SOD, se observó que el valor medio más bajo correspondió al grupo AE, pero se incrementó de manera importante en el grupo AE + ALA ($p = 0.002$) (Tabla 1).²⁵

Análisis de CAT

El análisis de CAT reveló resultados coincidentes con nuestros demás hallazgos. Todos los análisis bioquímicos confirmaron que el consumo de alcohol incrementó significativamente los niveles de TOS y MDA, y disminuyó las actividades de SOD y CAT. Los

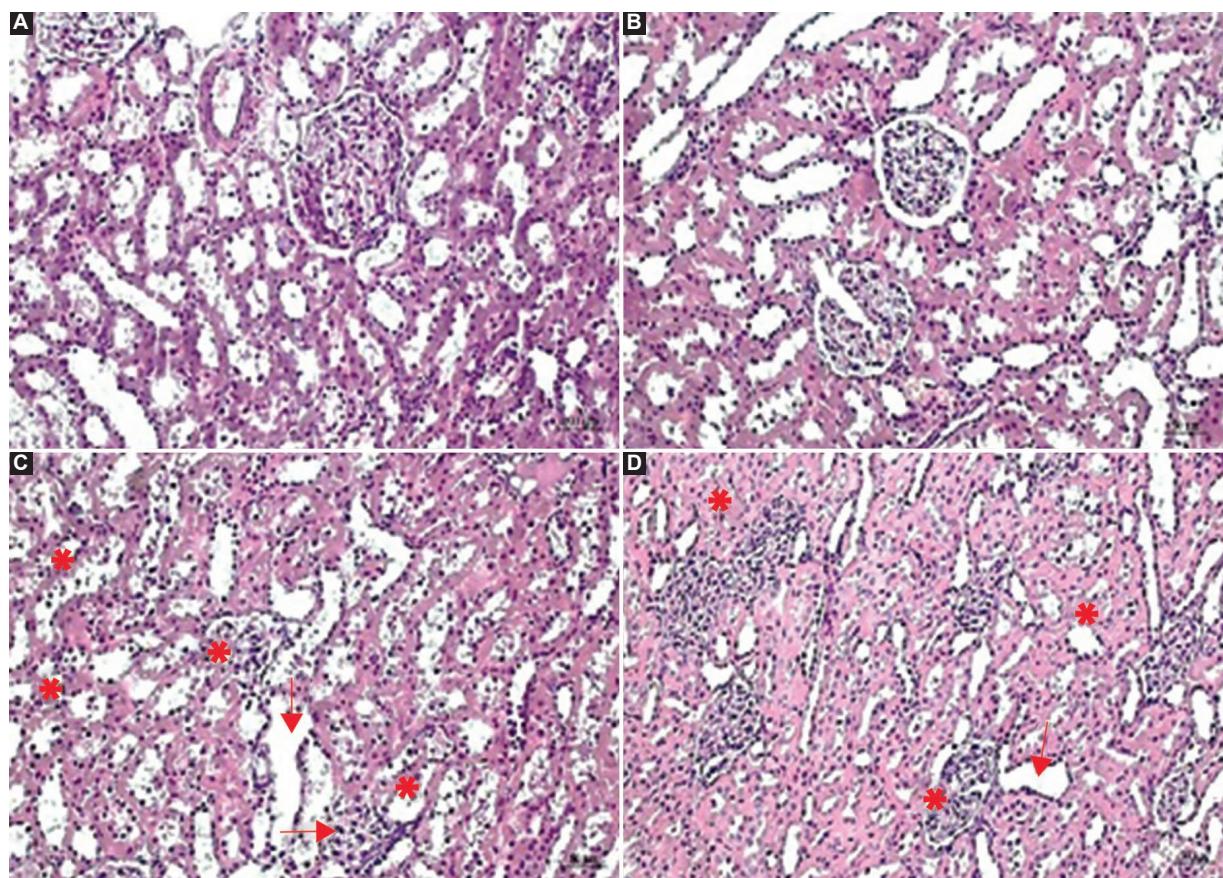


Figura 1. Imagen microscópica óptica de los tejidos renales (tinción: hematoxilina y eosina, barra: 50-100 μ m). **A:** Sham. **B:** ALA. **C:** AE. **D:** AE+ALA. Atrofia de glomérulos (punta de flecha), degeneración y dilatación de túbulos proximales (flecha), y alteración de túbulos distales (asteriscos). ALA: ácido alfa-lipoico; AE: alcohol etílico.

componentes antioxidantes de ALA modificaron de manera significativa los parámetros de estrés oxidativo ($p = 0.002$) (Tabla 1).²⁶

Análisis de TAS y TOS

El análisis estadístico de los valores de TAS indicó una diferencia significativa entre el grupo simulado y los demás grupos del estudio ($p < 0.05$). Los valores más bajos de TAS se observaron en el grupo AE, mientras que los valores más altos correspondieron al grupo ALA. No obstante, hubo también una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo AE y el grupo AE + ALA ($p = 0.002$).

En el análisis de TOS, el nivel de oxidantes más alto se observó en el grupo AE. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo AE y el grupo AE + ALA ($p = 0.002$).²⁷⁻²⁸

Cuando ALA se administró junto con AE, tanto los valores de TAS como de TOS se vieron afectados positivamente. Dado que el valor antioxidante más

alto y el nivel oxidante más bajo se observaron en el grupo ALA, al comparar ambos grupos se observó una diferencia significativa. ALA aumentó los niveles séricos de TAS y disminuyó significativamente los niveles de TOS y MDA gracias a sus propiedades antioxidantes (Tabla 1).

Evaluación histopatológica

Los riñones fueron examinados cuidadosamente en las muestras teñidas con H&E. Los riñones de los grupos Sham y ALA fueron normales y no se observaron hallazgos histopatológicos. La imagen microscópica del grupo AE reveló que la estructura histológica normal del riñón estaba alterada. En los tejidos del grupo AE se observó atrofia de los glomérulos, dilatación tanto de túbulos proximales como distales, y degeneración de su estructura normal. En el grupo AE + ALA se observó un daño histopatológico menor (Fig. 1).²⁹ Además, al puntuar el daño tisular, se observó que el promedio más alto

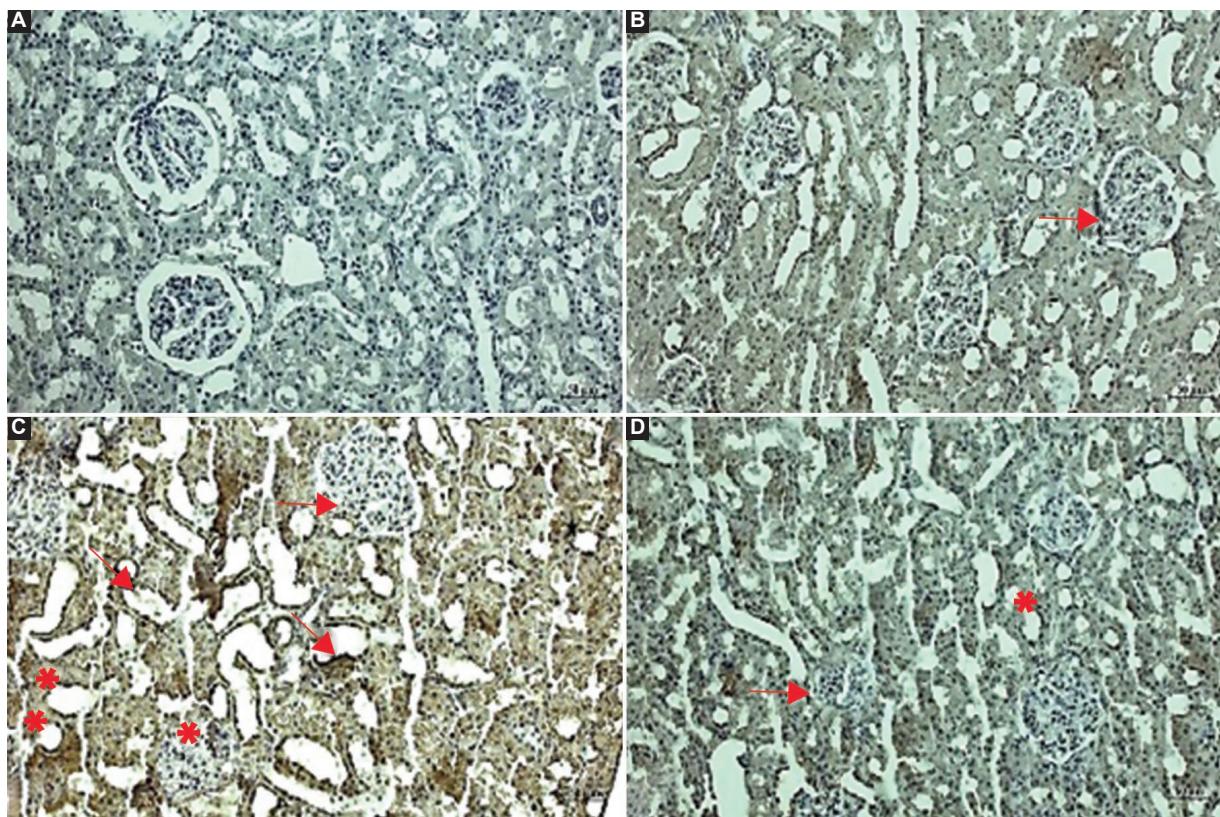


Figura 2. Expresiones positivas de Bax (tinción: bax; contratinación: hematoxilina; barra: 50 μ m). **A:** Sham. **B:** ALA. **C:** AE. **D:** AE + ALA. Expresión positiva en glomérulos (puntas de flecha), expresión positiva en túbulos proximales (flecha), expresión positiva en túbulos distales (asterisco). ALA: ácido alfa-lipoico; AE: alcohol etílico.

Tabla 2. Media \pm desviación estadística de las intensidades de expresión (daño renal, Bax, Bcl-2, APAF-1) de todos los grupos

Grupos	Daño renal	Bax (+) Expresión	Bcl-2 (+) Expresión	APAF-1 (+) Expresión
Simulado (n = 7)	0.14 \pm 0.37 ^{c,d}	0.57 \pm 0.53 ^c	0.28 \pm 0.48 ^{c,d}	0.42 \pm 0.53 ^c
ALA (n = 7)	0.14 \pm 0.37 ^{c,d}	0.15 \pm 0.37 ^{c,d}	0.42 \pm 0.53 ^{a,c,d}	0.28 \pm 0.48 ^{c,d}
AE (n = 7)	2.42 \pm 0.53 ^{a,b,d}	2.71 \pm 0.48 ^{a,b,d}	2.71 \pm 0.48 ^b	2.42 \pm 0.53 ^{a,b}
AE + ALA (n = 7)	1.28 \pm 0.48 ^{a,b,c}	1.42 \pm 0.53 ^{b,c}	1.28 \pm 0.48 ^{a,b}	1.42 \pm 0.53 ^b

^ap < 0,005 (vs grupo simulado).

^bp < 0,005 (vs grupo ALA).

^cp < 0,005 (vs grupo AE).

^dp < 0,005 (vs grupo AE + ALA).

ALA: ácido alfa-lipoico; AE: alcohol etílico; n: número de sujetos.

correspondió al grupo AE, pero el daño en el grupo AE + ALA fue mucho menor ($p = 0.004$).

Expresiones de Bax y Bcl-2

La densidad de células teñidas de color marrón en el citoplasma y núcleos de las células glomerulares, así como en los túbulos proximales y distales, fue examinada bajo microscopía óptica. Las expresiones

de Bax fueron significativamente mayores en el grupo AE en comparativa con los demás grupos; sin embargo, se observaron expresiones positivas menos intensas en el grupo AE + ALA ($p = 0.004$) (Fig. 2).³⁰⁻³¹

Las expresiones de Bcl-2 mostraron tinción positiva extensa en el grupo ALA (Fig. 3). En la comparativa entre grupos, el promedio más alto se observó estadísticamente en el grupo ALA. La diferencia entre la

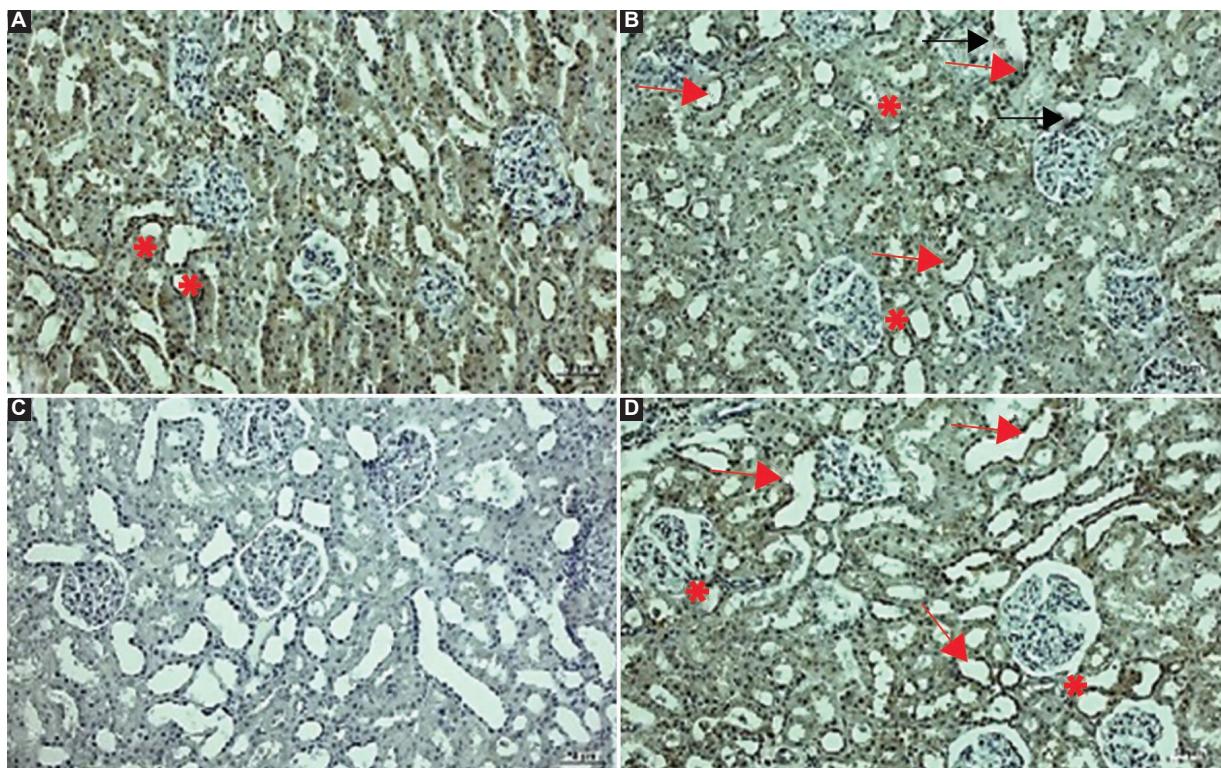


Figura 3. Expresiones positivas de Bcl-2 (tinción: *bcl-2*; contratinación: hematoxilina; barra: 50 μ m). **A:** Sham. **B:** ALA. **C:** AE. **D:** AE+ALA. Expresión positiva en glomérulos (punta de flecha), expresión positiva en túbulos proximales (flecha), expresión positiva en túbulos distales (asterisco). *Bcl-2*: *B-cell lymphoma gene-2*; ALA: ácido alfa-lipoico; AE: alcohol etílico.

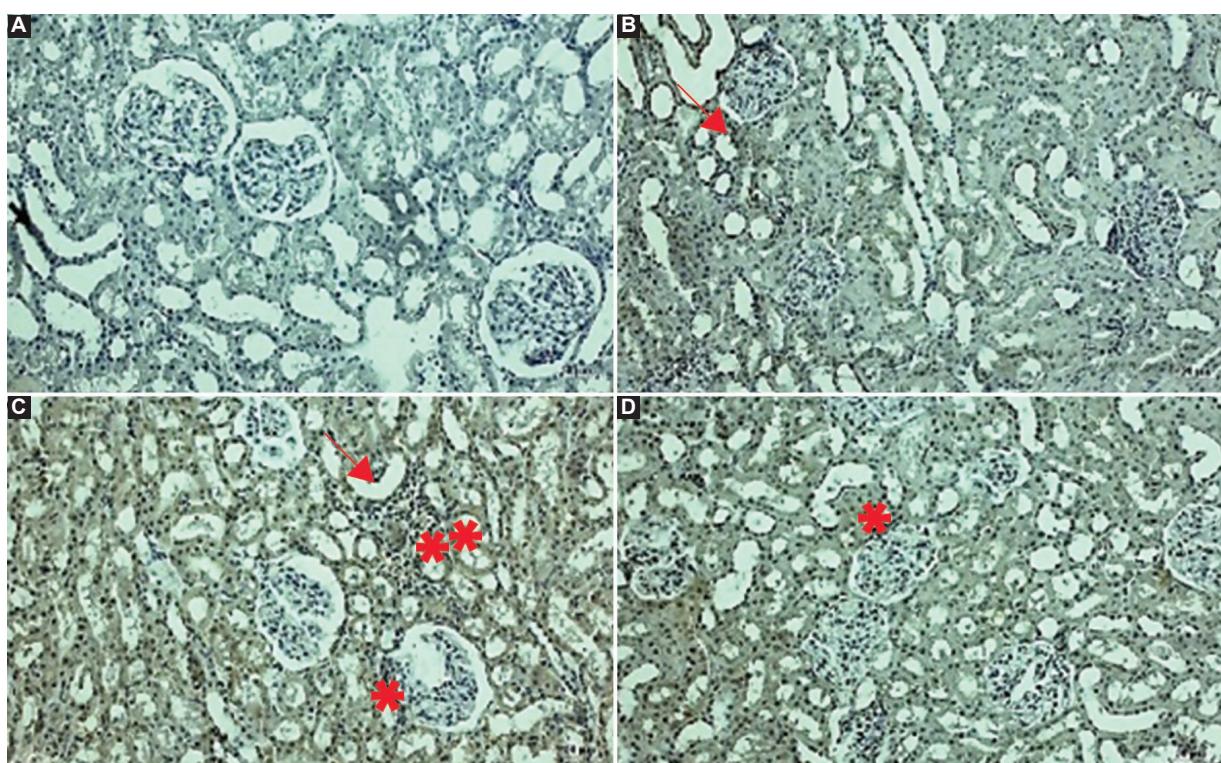


Figura 4. Expresiones positivas de APAF-1 (tinción: *apaf-1*; contratinación: hematoxilina; barra: 50 μ m). **A:** Sham. **B:** ALA. **C:** AE. **D:** AE+ALA. Expresión positiva en glomérulos (punta de flecha), expresión positiva en túbulos proximales (flecha), expresión positiva en túbulos distales (asterisco). *APAF-1*: *Apoptotic peptidase activating factor-1*; ALA: ácido alfa-lipoico; AE: alcohol etílico.

intensidad de expresión del grupo AE y el grupo ALA fue significativa ($p = 0.001$).

Expresiones de APAF-1

Al puntuar la intensidad de expresión de APAF-1, el grupo ALA mostró la intensidad media más baja (Fig. 4). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa entre el grupo AE y el grupo AE + ALA ($p > 0.05$) (Fig. 4, Tabla 2).³²⁻³⁴

Discusión

La liberación de ERO y de productos de peroxidación lipídica, una de las consecuencias de la metabolización del EA, contribuye al aumento del estrés oxidativo al dañar la membrana celular y las funciones mitocondriales. Esto puede conducir a un debilitamiento de los mecanismos de defensa antioxidant, y las células pueden volverse vulnerables al daño oxidativo.³⁵

El daño celular, la apoptosis y el daño del ADN pueden sobrevenir cuando el equilibrio entre la formación de radicales libres y la neutralización de sus efectos se ve alterado. Aquí es donde interviene el sistema de defensa antioxidant. Los antioxidantes reducen los compuestos reactivos y previenen la peroxidación lipídica o reaccionan directamente con ellos para evitar la apoptosis.³⁶ La medición de la capacidad antioxidant es una herramienta importante para evaluar los factores fisiopatológicos de las enfermedades, y se pueden utilizar diversos biomarcadores para determinar los niveles de estrés oxidativo.³⁷

El ALA ha recibido recientemente el título de potente antioxidant.³⁸ Estudios *in vivo* han descrito como el ALA reduce el estrés oxidativo en tejidos renales y cardíacos.³⁹ Se ha descrito que el tratamiento con ALA reduce los niveles de MDA, un producto de la peroxidación lipídica, en plasma y en los tejidos hepático, renal y cerebral, y que suprime células proliferativas en cáncer de vejiga, mama, colon, hepatoma, ovario y pulmón.⁴⁰ También se ha demostrado que el ALA protege frente a la nefrotoxicidad inducida por cisplatino mediante un mecanismo oxidativo.⁴¹ Se piensa que el ALA está asociado con la inactivación de la infiltración de neutrófilos y la regulación de la producción de mediadores inflamatorios.⁴² Se informó que la administración de ALA a 60 mg/kg/dosis en ratas durante 24 semanas no causó efectos histopatológicos ni pérdida de peso. Sin embargo, en otro

estudio también se sugirió que dosis altas (180 mg/kg) de ALA no provocaron patología significativa.⁴³ En nuestro estudio, cuando el ALA se administró a una dosis de 100 mg/kg durante 4 semanas, se observó que no afectó negativamente las pruebas de función renal ni provocó efectos histopatológicos. También se observó que el ALA disminuyó los niveles de MDA y TOS, que son productos de la peroxidación lipídica, mediante un mecanismo oxidativo. Sin embargo, también se observó que el ALA mejoró el daño histológico causado por el EA. Este estudio mostró hallazgos similares a los de un estudio previo en el que el ALA redujo la gravedad de las lesiones renales (dilatación tubular, epitelio tubular degenerado) causadas por la toxicidad del metotrexato o por la exposición a mala-tión.⁴⁴ Se ha sugerido que el ALA mejora la insuficiencia renal aguda isquémica y conduce a una disminución de la Cr sérica y de la urea en sangre.⁴⁵ Goraca y Skibska informaron que el ALA proporciona un efecto protector contra el estrés oxidativo inducido por endotoxinas en el pulmón y tiene propiedades antioxidantes potenciales frente a los radicales libres.⁴⁶

Se ha comprobado que las ERO contribuyen a la apoptosis al aumentar el daño oxidativo.⁴⁷ La apoptosis es un evento fundamental necesario para el desarrollo y la homeostasis del organismo.⁴⁸ Se sabe que Bcl-2 es una proteína con función antiapoptótica y que se sintetiza en muchos tejidos del cuerpo. Bax es un tipo de proteína de la familia Bcl-2 cuya función es proapoptótica.⁴⁹ La inducción del factor proapoptótico Bax y del factor antiapoptótico Bcl-2 estabiliza la apoptosis.³² El aumento de los niveles de TOS y MDA, marcadores de daño oxidativo, y la disminución de los niveles de SOD y CAT desencadenaron señales proapoptóticas en los riñones. Esto provocó un aumento positivo en las expresiones de Bax. No obstante, la administración de ALA + AE aumentó la señalización antiapoptótica de Bcl-2 y ALA + AE mostró un efecto protector frente a las expresiones apoptóticas en los riñones.

Conclusiones

El consumo de AE aumentó el daño oxidativo, desencadenó señales apoptóticas debido a los productos liberados y mostró expresiones positivas en los riñones. No obstante, se observó que el daño inducido por AE podía atenuarse cuando se administraba AAL. El AAL puede ser un agente terapéutico potencial contra el daño oxidativo y apoptótico inducido por AE.

A pesar de estos datos, se recomiendan más estudios para dilucidar los mecanismos moleculares subyacentes a la apoptosis antes de que sean activados.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos públicos, comerciales o sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplieron con las normas éticas del comité responsable de la experimentación humana y respetaron 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 seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y recibieron la aprobación del Comité de Ética. Las directrices SAGER fueron seguidas de acuerdo con la naturaleza del estudio.

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

Referencias

- Sivapiriy V, Jayanthisakthisekaran, Venkatraman S. Effects of dimethoate (O,O-dimethyl S-methyl carbamoyl methyl phosphorodithioate) and Etanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice. *Pestic Biochem Physiol.* 2006;85:115-21.
- Acay A. Current medical treatment in NAFLD. *KTD.* 2015;16:67-76.
- Cigremis Y, Turkoz Y, Tuzcu M, Ozen H, Kart A, Gaffaroglu M, et al. The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the formation of peroxynitrite, level of nitric oxide, xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in rat kidney. *Mol Cell Biochem.* 2006;291:127-38.
- Varga ZV, Matyas C, Paloczi J, Pacher P. Alcohol misuse and kidney injury: epidemiological evidence and potential mechanisms. *Alcohol Res.* 2017;38:283-8.
- Keller CK, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E. Postinfectious glomerulonephritis is there a link to alcoholism? *Q J Med.* 1994;87:97-102.
- Hirsch DJ, Jindal KK, Trillo A, Cohen AD. Acute renal failure after binge drinking. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:330-1.
- De Marchi S, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse--effects of abstinence. *N Engl J Med.* 1994;329:1927-34.
- Pan CS, Ju TR, Lee CC, Chen YP, Hsu CY, Hung DZ, et al. alcohol use disorder tied to development of chronic kidney disease: a nationwide database analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0203410.
- Çalışkan A, Güney TG, Kar F, Cakir Gündoğdu A, Özbayar C. Acute toxicity of ethanol and protective role of boric acid in rat kidney tissue. *BioDiCon.* 2022;15:107-13.
- Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction.* 2000;95:1505-23.
- Rahman T, Hosen I, Towhidul Islam MM, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Adv Biosci Biotechnol.* 2012;3:997-1019.
- Scott RB, Reddy KS, Husain K, Schlorff EC, Rybak LP, Soman SM. Dose response of ethanol on antioxidant defense system of liver, lung, and kidney in rat. *Pathophysiology.* 2000;7:25-32.
- Sun A, Ingelman-Sundberg M, Neve E, Matsumoto H, Nishitani Y, Minowa Y, et al. Ethanol and oxidative stress. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:237-43.
- Reed LJ. From lipoic acid to multi-enzyme complexes. *Protein Sci.* 1998;7:220-4.
- Goracza A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejska E, Skibska B. Lipoic acid biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep.* 2011;63:849-58.
- Superti F, Russo R. Alpha-lipoic acid: biological mechanisms and health benefits. *Antioxidants (Basel).* 2024;13:1228.
- Petronilho F, Florentino D, Danielski LG, Vieira LC, Martins MM, Vieira A, et al. Alpha-lipoic acid attenuates oxidative damage in organs after sepsis. *Inflammation.* 2016;39:357-65.
- Brancaccio M, Mennitti C, Cesaro A, Firmani F, Moscarella E, Caiazza M, et al. Dietary thiols: a potential supporting strategy against oxidative stress in heart failure and muscular damage during sports activity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:9424.
- Schwartz L, Guais A, Israel M, Junod B, Steyaert JM, Crespi E, et al. Tumor regression with a combination of drugs interfering with the tumor metabolism: efficacy of hydroxycitrate, lipoic acid and capsaicin. *Invest New Drugs.* 2013;31:256-64.
- Council NR. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. p. 246.
- Eser HF, Tras B, Uney K. Alpha lipoic acid and vitamin E improve atorvastatin-induced mitochondrial dysfunctions in rats. *Mitochondrion.* 2020;52:83-8.
- Pierce DR, Serbus DC, Light KE. Intragastric intubation of alcohol during postnatal development of rats results in selective cell loss in the cerebellum. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993;17:1275-80.
- Chiang KH, Chiu YC, Yar N, Chen YC, Cheng CH, Liu YC, et al. Renoprotective impacts of *Inonotus obliquus* ethanol-ethyl acetate extract on combined streptozotocin and unilateral nephrectomy-induced diabetic nephropathy in mice. *Int J Mol Sci.* 2023;24:4443.
- Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta.* 1978;90:37-43.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988;34:497-500.
- Sönmez MF, Narin F, Akkuş D, Türkmen AB. Melatonin and vitamin C ameliorate alcohol-induced oxidative stress and eNOS expression in rat kidney. *Ren Fail.* 2012;34:480-6.
- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
- Chatterjee PK, Cuzzocrea S, Brown PA, Zacharowski K, Stewart KN, Mota Filipe H, et al. Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, reduces oxidant stress-mediated renal dysfunction and injury in the rat. *Kidney Int.* 2000;58:658-73.
- Kesim DA, Aşır F, Ayzaz H, Korak T. The effects of ellagic acid on experimental corrosive esophageal burn injury. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46:1579-92.
- Manigandan K, Manimaran D, Jayaraj RL, Elangovan N, Dhivya V, Kapile A. Taxifolin curbs NF-κB-mediated Wnt/β-catenin signaling via up-regulating Nrf2 pathway in experimental colon carcinogenesis. *Biochimie.* 2015;119:103-12.
- Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:395-419.
- Schulze Osthoff K, Ferrari D, Los M, Wesselborg S, Peter ME. Apoptosis signaling by death receptors. *Eur J Biochem.* 1998;254:439-59.
- Huang DC, Strasser A. BH3 only proteins essential initiators of apoptotic cell death. *Cell.* 2000;103:839-42.
- Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, Vasudevan DM. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2006;50:291-6.
- Zhang Y, Herman B. Ageing and apoptosis. *Mech Ageing Dev.* 2002;123:245-60.
- Varesi A, Chirumbolo S, Campagnoli LM, Pierella E, Piccini GB, Carrara A, et al. The role of antioxidants in the interplay between oxidative stress and senescence. *Antioxidants (Basel).* 2022;11:1224.
- Salehi B, Azzini E, Zucca P, Varoni EM, Anil Kumar NV, Dini L, et al. Plant-derived bioactives and oxidative stress-related disorders: a key trend towards healthy aging and longevity promotion. *Plant Sci.* 2020;10:947.
- Wang X, Yu Y, Ji L, Liang X, Zhang T, Hai CX. Alpha-lipoic acid protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via multiple target effects. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:2750-7.
- Arivazhagan P, Thilakavathy T, Ramanathan K, Kumaran S, Panneerseleyam C. Effect of DL-alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and protein oxidation in various brain regions of aged rats. *J Nutr Biochem.* 2002;13:619-24.
- Soman SM, Husain K, Whitworth C, Trammel GL, Malafa M, Rybak LP. Dose-dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: antioxidant defense system. *Pharmacol Toxicol.* 2000;86:234-24.

42. Sehirli O, Sener E, Cetinel S, Yüksel M, Gedik N, Sener G. Alpha-lipoic acid protects against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35:249-55.
43. Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B. Safety evaluation of alpha-lipoic acid (ALA). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;46:29-41.
44. Al-Attar AM. Physiological and histopathological investigations on the effects of lipoic acid in rats exposed to malathion. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:203503.
45. Takaoka M, Ohkita M, Kobayashi Y, Yuba M, Matsumura Y. Protective effect of alpha-lipoic acid against ischaemic acute renal failure in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29:189-94.
46. Goraca A, Skibsk B. Benefical effect of α -lipoic acid on lipopolysaccharide-induce oxidative stress in bronchoalveolar lavage fluid. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59:379-86.
47. Tuder RM, Zhen L, Cho CY, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Salvemini D, et al. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29:88-97.
48. Henson PM, Hume DA. Apoptotic cell removal in development and tissue homeostasis. *Trends Immunol*. 2006;27:244-50.
49. Zhao Y, Li S, Childs EE, Kuharsky DK, Yin XM. Activation of pro-death Bcl-2 family proteins and mitochondria apoptosis pathway in tumor necrosis factor-alpha-induced liver injury. *J Biol Chem*. 2001;276:27432-40.

Abordaje anterior directo frente a abordaje lateral con pequeña incisión en artroplastia total de cadera: diferencias radiológicas y en la tasa de complicaciones postoperatoria

Paola M. Zamora-Muñoz,¹ Angel Cruz-Miranda,¹ Eira Santiago-Balmaseda,¹ y Javier Camacho-Galindo*¹

Centro de Ortopedia y Traumatología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La posición de la copa acetabular y las complicaciones tras una artroplastia total de cadera (ATC) dependen del abordaje quirúrgico. La superioridad del abordaje anterior directo (DAA) sigue siendo incierta. **Objetivo:** Evaluar las ventajas del DAA frente al abordaje lateral de incisión pequeña (SILA) en la ATC primaria, evaluando resultados radiográficos y la tasa de complicaciones. **Material y métodos:** Estudio realizado en 81 pacientes tratados con ATC utilizando DAA o SILA, observados durante 5 años. La posición acetabular se evaluó con los criterios de la «zona segura» de Lewinnek (abducción < 40° o ≥ 40°, anteversión 5° a 25°). Las complicaciones evaluadas fueron las previamente reportadas en la literatura con más frecuencia. **Resultados:** El DAA mostró mejores resultados para anteversión (OR: 9.05; IC 95%: 1.91-42.87; p = 0.002) y para abducción (OR: 13.60; IC 95%: 3.62-50.97; p < 0.001). Durante 5 años, la tasa de complicaciones fue del 4.16% y todas aparecieron en el grupo SILA. Las fracturas de fémur fueron más frecuentes en los pacientes con abducción < 40° (0% [0/46] vs. 11.5% [3/26]; p = 0.044). **Conclusiones:** El DAA mostró mejores resultados en la colocación postoperatoria inmediata de la copa acetabular en comparación con el SILA. Además, los ángulos de abducción < 40° se asociaron a un mayor riesgo de fracturas de fémur.

PALABRAS CLAVE: Artroplastia total de cadera. Anteversión. Abducción. Abordaje anterior directo. Abordaje lateral de incisión pequeña.

Direct anterior versus small incision lateral approach in total hip arthroplasty: postoperative radiological and complication rate differences

Abstract

Background: The post-operative position of the acetabular cup and the frequency of complications following total hip arthroplasty (THA) are influenced by the surgical approach. The superiority of the direct anterior approach (DAA) remains uncertain. **Objective:** To evaluate the advantages of the DAA compared to the small incision lateral approach (SILA) in primary THA, focusing on radiographic outcomes and complication rate. **Materials and methods:** Eighty-one patients undergoing THA using either the DAA or SILA were included and followed for 5 years. Acetabular cup placement was assessed using Lewinnek's "safe zone" criteria (abduction < 40° or ≥ 40°, anteversion 5° to 25°). Documented complications were those frequently reported in the literature. **Results:** The DAA yielded significantly better acetabular cup positioning for anteversion (OR: 9.05; 95% CI: 1.91-42.87; p = 0.002) and abduction (OR: 13.60; 95% CI: 3.62-50.97; p < 0.001). Over 5 years, the complication rate was 4.16%, exclusively in the SILA group. Femur fractures occurred more frequently in patients with abduction < 40° (0% [0/46] vs. 11.5% [3/26]; p = 0.044). **Conclusions:** The DAA showed superior results in immediate post-operative acetabular cup positioning compared to the SILA. Furthermore, cup abduction angles of < 40° were associated with an increased risk of femur fractures.

KEYWORDS: Total hip arthroplasty. Anteversion. Abduction. Direct anterior approach. Small incision lateral approach.

***Correspondencia:**

Javier Camacho-Galindo

E-mail: jvrcamacho@hotmail.com

Fecha de recepción: 20-12-2024

Fecha de aceptación: 17-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001046

Gac Med Mex. 2025;161:613-626

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

En los Estados Unidos de América, el 2.34% de las personas mayores de 50 años tenían reemplazo total de cadera en 2010,¹ con proyecciones de 384,000 artroplastias totales de cadera (ATC) para 2020 y un aumento del 48% para 2030.² Las complicaciones comunes tras la ATC incluyen luxación, fracturas femorales, desgaste del polietileno y reoperaciones.³⁻⁸ El abordaje anterior directo (DAA, *direct anterior approach*) no ha demostrado superioridad sobre otros abordajes en cuanto a tasas de complicaciones.^{7,8} La posición postoperatoria de la copa acetabular es una variable indirecta para complicaciones, siendo los criterios de Lewinnek (abducción 30-50° y anteversión 5-25°) los más utilizados para evaluar la precisión de la colocación y su asociación con complicaciones.^{5,9-11}

La frecuencia de complicaciones y la precisión en la colocación de la copa están influenciadas por el abordaje quirúrgico.^{7,8,12,13} Los criterios de abducción-anteversión^{14,15} o abducción¹³ y anteversión¹⁴⁻¹⁷ favorecen de manera independiente al DAA sobre los abordajes posterolateral (PLA, *posteriorlateral approach*),¹³⁻¹⁵ anterolateral y mínimamente anterolateral.^{7,8}

Solo el 11% de los estudios utilizan el método y los criterios de Lewinnek.^{18,19} Para la anteversión, que se reconoce por la imagen de la apertura circular de la copa proyectada como una elipse,^{17,20} se emplean métodos simplificados como el de Widmer. Estos métodos mostraron que el 100%²¹ y el 88%⁴ de los sujetos se encontraban dentro de la zona segura (anteversión 5°-25°) después de la ATC en los abordajes directo estándar y anterolateral, respectivamente. La posición supina del abordaje anterior facilita el uso de fluoroscopia, mejorando la precisión de la anteversión en un 12% (86% vs. 74%) en comparación con la técnica manual.²²

El abordaje anterolateral sugiere una mejor colocación de la copa que el PLA,²³ y el DAA presenta menos complicaciones que el abordaje anterolateral.⁷ Actualmente, ningún estudio confirma las ventajas del DAA sobre el abordaje lateral de incisión pequeña (SILA, *small lateral incision approach*) en la ATC primaria.

El presente estudio tiene los siguientes objetivos: 1) identificar las diferencias radiográficas en abducción y anteversión entre el DAA y el SILA, junto con la tasa de complicaciones; y 2) evaluar la concordancia interobservador e interinstrumento en la medición de la anteversión del componente acetabular utilizando el método AV-ruler de Widmer en radiografías postoperatorias.

Material y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes consecutivos atendidos en el Centro de Reemplazo Articular del Centro Médico ABC, entre enero de 2018 y enero de 2019. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con coxartrosis o fracturas no desplazadas del cuello femoral sometidos a ATC primaria mediante DAA o SILA. Se excluyeron aquellos con enfermedades neuromotoras, cirugías previas de cadera, displasia del desarrollo, fracturas acetabulares, espondilitis anquilosante, cirugía espinal, infecciones articulares, artritis reumatoide o hemiartroplastias previas.

Características del abordaje

Todos los casos recibieron implantes no cementados y las cirugías fueron realizadas por cirujanos con experiencia en ambos abordajes, DAA y SILA (al menos 100 procedimientos). Se utilizó fluoroscopia en todos los casos de DAA. El SILA empleó una técnica de preservación muscular utilizando el plano intermuscular entre el glúteo medio y el tensor de la fascia lata.^{23,24}

Características de la cirugía

Las características del paciente, registradas por el cirujano, incluyeron la lateralidad de la cirugía (izquierda o derecha)²⁵ y la etiología (degenerativa o traumática) como posibles modificadores del efecto, y la duración de la cirugía (< 120 o ≥ 120 minutos) como posible factor de confusión.

Resultados

Se incluyeron 81 pacientes: 44 con SILA y 37 con DAA. El DAA mostró mayor frecuencia de anteversión y abducción dentro de la zona segura. La tasa de complicaciones fue del 4.16%, todas en el grupo SILA, principalmente fracturas femorales en el primer mes postoperatorio.

Posición de la copa

Se analizaron los datos radiográficos postoperatorios para registrar la posición de la copa. La abducción se clasificó como < 40° o ≥ 40°, sin que ningún paciente superara los 50°. La clasificación siguió el valor central de Lewinnek.¹⁹ Las mediciones se realizaron trazando

una línea entre las tuberosidades isquiáticas y el plano de apertura acetabular, utilizando Vue Motion Version 12.2.1.2045 (Carestream Health, Inc., Rochester, New York, USA).

La anteversión de la copa se categorizó como dentro del rango de 5-25° o fuera de este. La anteversión se calculó dibujando una elipse alrededor del componente acetabular y determinando los ejes transversales (d) y longitudinal (D) en milímetros. Estos valores se sustituyeron en la fórmula (A): $A = \sin^{-1}(d/D)$, según lo descrito por Lewinnek. No se aplicó ningún factor de corrección adicional (+5°), ya que los criterios de Lewinnek consideran de manera inherente los límites de anteversión.¹⁹

Además, se aplicó el método de Widmer, que consiste en evaluar el plano radiográfico anteroposterior de la copa. Usando una AV-Ruler transparente, se alineó el eje mayor de la elipse con el borde de la copa, permitiendo la medición directa de la anteversión (Fig. 1).^{18,19}

Las variables radiográficas fueron medidas por un solo investigador (PMZM) para estimar la asociación entre el abordaje quirúrgico y la posición del componente acetabular. La base de datos fue desarrollada por tres investigadores: uno gestionó los datos del paciente y la cirugía (ACM), y dos evaluaron los resultados radiográficos (PMZM) y de complicaciones (ESB), cegados al abordaje quirúrgico. La concordancia intraobservador fue evaluada por un investigador independiente (JCG), no involucrado en el desarrollo de la base de datos, quien revisó las radiografías.

Tasa de complicaciones

Se evaluaron los eventos asociados con la ATC (luxación, aflojamiento, desgaste o fracturas) dentro de los 5 años posteriores a la cirugía mediante la revisión de los registros clínicos electrónicos desde la fecha de la cirugía hasta diciembre de 2023.

Métodos estadísticos

Se calculó un tamaño de muestra *a priori* de 78 sujetos (39 por grupo), esperando una diferencia del 24% en la presencia de anteversión según las frecuencias previas (100% vs. 88%) y una ganancia del 12% por el uso de fluoroscopia en el DAA.^{4,21,22} Se consideró un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$ y una potencia de 0.80. Para el análisis multivariado, se requirieron al menos 10 eventos por variable más 10 sujetos adicionales.²⁶

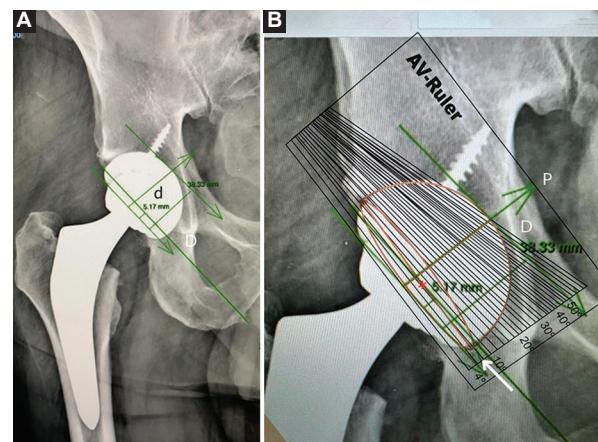


Figura 1. Medición de la anteversión. **A:** la medición de la anteversión se realiza utilizando líneas de referencia que corresponden al eje mayor (D) y al eje menor (d) de la elipse en el cítilo acetabular. De acuerdo con el método de Lewinnek, se calcula como: Anteversión = $\sin^{-1}(d/D)$. **B:** método de medición con AV-Ruler. Primero se dibujan el eje mayor (D) y el eje menor (d) de la elipse en la vista radiográfica anteroposterior. Luego se traza una línea perpendicular (P) al eje mayor. A continuación, se superpone la AV-Ruler sobre la radiografía, ajustando su posición hasta lograr una alineación perfecta entre el acetábulo en la plantilla de la AV-Ruler y el acetábulo en la radiografía. Esta alineación requiere hacer coincidir la perpendicular (P) de la imagen radiográfica con la línea perpendicular en la esfera de la AV-Ruler. Una vez en la posición correcta, la medición se realiza tomando como referencia la línea del eje mayor de la elipse y comparándola con la línea correspondiente en la regla, obteniendo así el valor numérico indicado por una flecha blanca. Este valor corresponde a la intersección del eje mayor dibujado en la radiografía y la línea que muestra la medición en grados en la plantilla de la AV-Ruler.

Se calculó el coeficiente de correlación intraclass (ICC, *intraclass correlation coefficient*) para la concordancia interobservador y para detectar la concordancia entre los métodos de Lewinnek y Widmer en los valores de anteversión. La asociación entre el abordaje quirúrgico y la posición del componente acetabular se evaluó mediante análisis de regresión logística, donde los valores más altos de asociación indicaron una mayor probabilidad de anteversión o abducción en la posición de la copa.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics versión 27 (IBM, Armonk, New York, USA) y se consideró $p < 0.05$ como indicativo de significancia estadística. La potencia estadística se calculó utilizando el software OpenEpi.²⁷

Otras consideraciones

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con las leyes aplicables y las directrices institucionales, y fueron aprobados por el Comité de Ética e Investigación (ABC-2068).

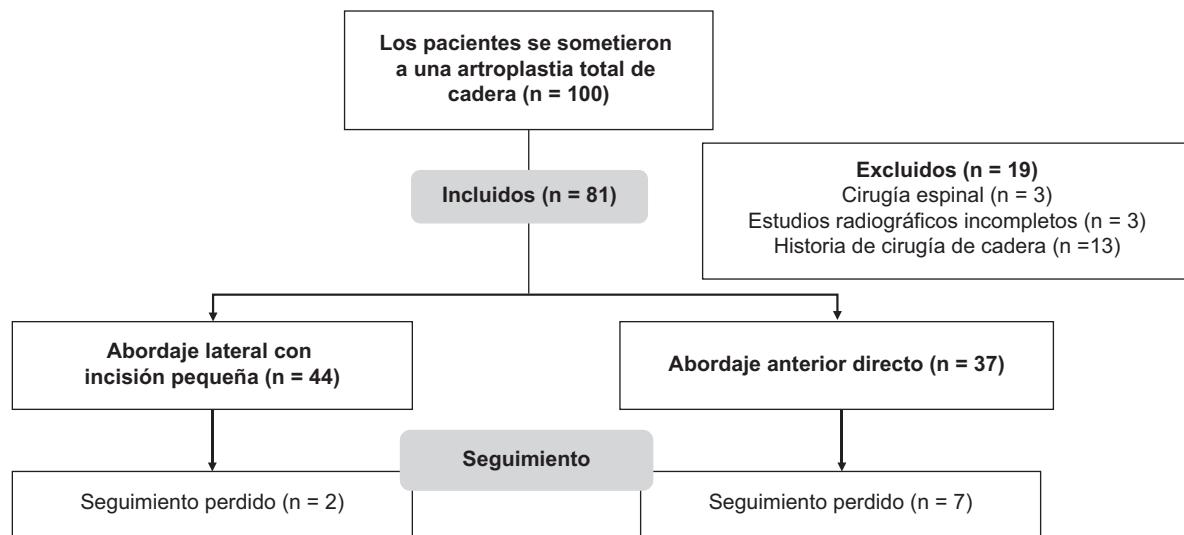


Figura 2. Diagrama de inclusión.

Un total de 100 pacientes consecutivos con ATC acudieron al Departamento de Reemplazo Articular del centro médico ABC entre 2018 y 2019, con 19 pacientes excluidos (Fig. 2). De los 81 incluidos, 44 se sometieron a SILA y 37 a DAA. Entre ellos, el 53.1% (43/81) eran hombres, el 80.2% (65/81) tenían más de 50 años, el 50.6% (41/81) tenían sobrepeso u obesidad, y el 90.1% (73/81) presentaban condiciones degenerativas.

Las características de la población con cada abordaje se describen en la tabla 1. El grupo SILA tuvo una mayor frecuencia de sujetos ≥ 50 años (93.2% vs. 64.9%; $p = 0.001$). Menos pacientes en el grupo SILA tuvieron duraciones quirúrgicas ≥ 120 min (81.8% vs. 97.3%; $p = 0.035$). El acuerdo interobservador para los valores de anteversión mostró un ICC de 0.969 (Lewinnek, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.922-0.987; $p < 0.001$) y de 0.958 (Widmer, IC 95%: 0.896-0.983; $p < 0.001$). El ICC entre métodos fue de 0.978 (IC 95%: 0.965-0.986; $p < 0.001$).

Resultados radiográficos

La tabla 2 muestra la frecuencia de sujetos que alcanzaron abducción y anteversión tras el tratamiento quirúrgico, con una mayor tasa de éxito en ambos resultados cuando se utilizó el DAA. El análisis de regresión logística binaria (Tabla 3) demuestra la asociación entre el abordaje y las posiciones de anteversión y abducción, ajustadas por edad (modelo II),

Tabla 1. Características basales de los pacientes en relación al abordaje quirúrgico

Característica	DAA (n = 37)	SILA (n = 44)	p
Sexo, n (%) [*]			
Hombre	23 (62.2)	20 (45.5)	
Mujer	14 (37.8)	24 (54.5)	0.133
Edad, n (%) [*]			
< 50 años	13 (35.1)	3 (6.8)	0.001
≥ 50 años	24 (64.9)	41 (93.2)	< 0.001
< 60 años	6 (13.6)	22 (59.5)	
60-64 años	3 (6.8)	6 (16.2)	
65-70 años	7 (15.9)	2 (5.4)	
71-80 años	21 (47.7)	7 (18.9)	
81-90 años [†]	7 (15.9)	0 (0.0)	
IMC, n (%) [*]			
Normal	19 (51.4)	21 (47.7)	0.775
Sobrepeso [†]	18 (48.6)	23 (52.3)	
Lateralidad, n (%) [*]			
Izquierda	17 (45.9)	17 (38.6)	0.507
Derecha	20 (54.1)	27 (61.4)	
Etiología, n (%) [§]			
Degenerativa	36 (97.3)	37 (84.1)	0.065
Traumática	1 (2.7)	7 (15.9)	
Duración de la cirugía, n (%) [§]			
< 120 min	1 (2.7)	8 (18.2)	0.035
≥ 120 min	36 (97.3)	36 (81.8)	

*Prueba χ^2 .

[†]Incluye un paciente de 93 años.

[§]Esta categoría incluye pacientes con sobrepeso y obesidad (8/37 [21.6%] y 8/44 [18.2%]).

[§]Prueba exacta de Fisher.

DAA: abordaje anterior directo; IMC: índice de masa corporal; SILA: abordaje lateral con incisión pequeña.

Tabla 2. Diferencias radiográficas en anteversión y abducción entre los abordajes quirúrgicos

Anteversión acetabular				
	Fuera de la zona segura (< 5° o > 25°)	Anteversión (5° a 25°)	OR (IC 95%)	p
SILA, n (%)	15 (34.1)	29 (65.9)	1 (ref.)	
DAA, n (%)	2 (5.4)	35 (94.6)	9.052 (1.911-42.875)	0.002*‡
Abducción acetabular				
	< 40°	≥ 40°†	OR (IC 95%)	p
SILA, n (%)	24 (54.5)	20 (45.5)	1 (ref.)	
DAA, n (%)	3 (8.1)	34 (91.9)	13.600 (3.629-50.972)	< 0.001*§

*Prueba χ^2 .

†Rango: 40,0-50,0° en el grupo ≥ 40°.

‡Potencia estadística: 83,52%.

§Potencia estadística: 99,44%.

Ángulo de anteversión acetabular: $19,47^\circ \pm 6,85^\circ$ (mín.: 4°, máx.: 32°).Ángulo de inclinación acetabular: $42,91^\circ \pm 5,71^\circ$ (mín.: 27°, máx.: 50°).

DAA: abordaje anterior directo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; SILA: abordaje lateral con incisión pequeña.

Tabla 3. Análisis de regresión logística para identificar la asociación entre el abordaje quirúrgico y la posición del cotilo en la artroplastia total de cadera

Característica	Anteversión (5-25°)			Abducción (≥ 40°)*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Modelo I Acercamiento SILA DAA	1 9.052	1.911-42.875	0.006	1 13.600	3.629-50.972	< 0.001
Modelo II Acercamiento SILA DAA	1 7.621	1.537-37.785	0.013	1 11.983	3.058-46.951	< 0.001
Edad < 50 años ≥ 50 años	1 0.455	0.048-4.279	0.491	1 0.581	0.097-3.472	0.552
Modelo III Acercamiento SILA DAA Etiología Degenerativa Traumática	1 10.451	2.174-50.254	0.003	1 14.765	3.856-56.538	< 0.001
	1 3.725	0.409-33.795	0.244	1 1.808	0.361-9.051	0.471
Modelo IV Acercamiento SILA DAA Duración de la cirugía < 120 min ≥ 120 min	1 12.143	2.520-58.512	0.002	1 12.952	3.395-49.409	< 0.001
	Modelo inestable†	Modelo inestable†	Modelo inestable†	1 1.391	0.304-6.364	0.670

*Rango: 40,0-50,0° en el grupo ≥ 40°.

†Modelo inestable: no hay sujetos dentro de la categoría de anteversión < 40° con duración de cirugía < 120 minutos.

El modelo II se ajustó por edad. Una versión alternativa también se ajustó por edad, utilizando cinco categorías de edad. En este modelo, la OR de SILA para abducción fue de 14.161 (IC 95%: 2.751-72.855; p = 0.002), mientras que la OR para edad fue de 0.926 (IC 95%: 0.602-1.425; p = 0.727).

DAA: abordaje anterior directo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; SILA: abordaje lateral con incisión pequeña.

etiología de la cirugía (modelo III) y duración de la cirugía (modelo IV).

Incidencia de complicaciones

Durante un periodo de seguimiento mediano de 55 meses (rango: 1-60 meses), tres de 72 pacientes (4.16%) desarrollaron fracturas femorales como complicación, todas ocurridas dentro del primer mes después de la ATC primaria y con SILA (3/42 [7.1%] vs. 0/30 [0%]; $p = 0.261$). No se detectaron complicaciones adicionales. Al comparar la incidencia de fracturas femorales dentro de los grupos de posicionamiento del cotilo, la tasa de complicación fue del 0% (0/46) para aquellos con abducción $\geq 40^\circ$ (rango: 40.50.0°) y del 11.5% (3/26) ($p = 0.044$; poder estadístico: 65.74%) para aquellos con abducción $< 40^\circ$ (rango: 27.0-39.83°).

Para la anteversión, aplicando los criterios de Lewinnek, dos de 56 pacientes (3.6%) etiquetados como dentro de la zona segura y uno de 16 (6.3%) etiquetado como fuera de la zona segura desarrollaron complicaciones ($p = 0.535$; poder estadístico: 6.6%). Cuando se usaron los valores de *AV-Ruler*, se observaron resultados similares (2/57 [3.5%] vs. 1/15 [6.7%]; $p = 0.509$; poder estadístico: 7.74%).

Discusión

Este estudio demostró la ventaja del DAA sobre el SILA, con mayores anteversión y abducción en los sujetos tratados con DAA. Estas asociaciones mostraron significancia estadística. Hasta la fecha, los resultados de la posición del cotilo acetabular no se han comparado directamente entre estos abordajes (Tabla 4).^{5,7,8,12,14,15,28-39} Los valores cuantitativos de la posición del cotilo después de la ATC se han comparado para anteversión o inclinación y abducción, así como la frecuencia de sujetos dentro de zonas seguras para abducción, anteversión y criterios combinados (anteversión-abducción/inclinación). Al considerar la alineación del cotilo como resultado, algunos estudios han favorecido el uso del DAA sobre abordajes laterales, aunque otros han favorecido el abordaje posterior sobre el DAA al comparar la anteversión dentro de la zona segura. La alineación del cotilo ha sido el foco de cuatro estudios, comparando el DAA con los abordajes anterolaterales, lateral directo frente a abordaje anterior directo mínimamente invasivo (MIDA, *minimally invasive direct anterior approach*), DAA frente a PLA y DAA frente a abordaje

anterolateral mínimo. Estos estudios muestran diferencias en la inclinación, con solo el MIDA mostrando superioridad sobre el abordaje lateral directo por una ganancia absoluta del 15.5% en la colocación en la zona segura (30-50°), y el DAA mostrando superioridad sobre el PLA para anteversión (reducción absoluta del riesgo: 13.4%). Esta discrepancia entre nuestros resultados y los hallazgos previos puede atribuirse a la falta de estandarización en las técnicas de evaluación de anteversión. De los estudios citados, solo cuatro especifican el método descrito por Lewinnek para medir la anteversión y el método de Widmer. Aunque algunos estudios aplican los criterios de zona segura de Lewinnek, la falta de asociación también puede deberse al diseño del estudio, ya que la mayoría tratan los valores de posicionamiento del cotilo como resultados secundarios, con algunos enfocándose únicamente en inclinación/abducción. Estas limitaciones metodológicas incluyen tamaños de muestra no diseñados para detectar diferencias significativas en la posición del cotilo.

Utilizamos dos técnicas de bajo costo, las propuestas por Lewinnek y Widmer, que implican una evaluación radiográfica anteroposterior. Se observa un alto acuerdo entre observadores y métodos utilizando la fórmula de Lewinnek y la regla de Widmer. Estos resultados indican la consistencia interna del instrumento de medición de anteversión.

Las diferencias en los puntos de corte para categorizar a los sujetos dentro de la zona segura pueden favorecer ciertos abordajes. Los estudios previos no han evaluado la abducción aislada o muestran un contraste significativo cuando se evalúa el DAA. La ausencia de diferencia puede deberse a problemas metodológicos o a la baja complejidad de abducir el componente acetabular. En nuestro estudio, la mayor frecuencia de abducción $< 40^\circ$ en el grupo SILA puede deberse a limitaciones del rango del instrumental y bloqueo manual por interferencia de tejidos blandos. Aunque previamente se reportó una mayor tasa de lesión nerviosa con el DAA, ningún participante en nuestro estudio desarrolló esta complicación.

Durante 60 meses, nuestro estudio reportó una incidencia de complicaciones del 4.16%, dentro del rango de otros estudios (0.5-17.6%). Encontramos que todas las complicaciones fueron fracturas femorales que se desarrollaron durante el primer mes después de la ATC. Previamente, se han reportado fracturas como complicaciones de baja frecuencia dentro de períodos < 3 meses y dentro del primer año

Tabla 4. Resultados informados después de la artroplastia total de cadera mediante los abordajes anterior y lateral

Autores, año, diseño	País, n	Estado base	Abordaje quirúrgico	Anteversión	Abducción o inclinación	Tasa de complicaciones	Relevancia clínica	Seguimiento	Rango de seguimiento
Dienstkenencht et al. ²⁸ , 2014, ECA	Alemania, 143	Unilateral ATC ¹	DAA (Micro-hip) ⁸ LA ¹⁵	No reportado	Inclinación ²² Micro-hip: $48.1^\circ \pm 6.0^\circ$ (rango: 33-65°) LA: $49.7^\circ \pm 6.0^\circ$ (rango: 31-63°); $p = 0.545$	Tasa de complicaciones ²² : DAA: un paciente desarrolló un aflojamiento aseptico temprano del cuello, otro paciente sufrió una fractura intraoperatoria no desplazada del fémur proximal, y dos pacientes desarrollaron trombosis venosa profunda LA: tres pacientes sufrieron fracturas intraoperatorias no desplazadas del fémur proximal	No hay diferencia estadísticamente significativa	Al menos 3 meses	No reportado
Cheng et al. ²⁹ , 2016, ECA	Nueva Zelanda, 75	ATC primaria ¹	DAA ²² PA ²	DAA ²² : $24.6^\circ \pm 8.8^\circ$ PA ² : $20.3^\circ \pm 10.2^\circ$; $p = 0.06$	Inclinación ²² DAA: $46.2^\circ \pm 6.2^\circ$ PA: $45.9^\circ \pm 8.0^\circ$; $p = 0.86$ Frecuencia de colocación de la copa dentro de la zona segura (criterios combinados) ²² DAA: 57% PA: 34%; $p = 0.06$	Tasa de complicaciones ²² : DAA: fractura 2/35 (5.7%), dislocación 1/35 (2.8%), LONT 29/35 (83%) PA: dislocación 1/38 (2.6%)	No hay diferencia estadísticamente significativa	12 semanas	No aplicable
Poncio et al. ¹² , 2017, retrospectivo	Estados Unidos, 4538	ATC	DAA ⁹ Posterior ¹⁶	No evaluado	No evaluado	Revisión ATC ²² : DAA: 2/289 (0.7%) Posterior: 114/4249 (2.7%); $p = 0.032$	Revisión ATC: RAR: 2.0% NNT: 50	Mínimo 4 años	4-6 años
Kawarai et al. ³⁰ , 2017, cohorte retrospectiva	Japón, 215	Consecutiva ATC ¹⁵	DAA ³³ ALS ³⁰	Anteversión ³ (5-25°) DAA 16.9° (rango: 8-1-27.2°) vs. ALS 12.9° (rango: 5.8-24.5°); $p = 0.001$	Inclinación ³ (30-50°): DAA: 42.5° (rango: 26-58°) vs. ALS 42.5° (rango: 31-58°); $p = 0.927$ Frecuencia de zona segura (criterios combinados) ³ : DAA: 95% ALS: 87%; $p = 0.052$	Tasa total de complicaciones: DAA: 5/106 (5%) ALS: 2/109 (2%); $p = 0.275$	Se observaron diferencias cuantitativas en la posición de la copa, con valores de anteversión más altos en el grupo DAA	Mínimo 1 año	No informado
Zhao et al. ³¹ , 2017, ECA	China, 128	ATC primaria ¹⁰	DAA ¹⁷ PLA ²⁴	DAA ²² : $7.1^\circ \pm 2.1^\circ$ PLA ²² : $21.3 \pm 2.4^\circ$; $p = 0.52$	Inclinación ²² : DAA: $40.3^\circ \pm 2.8^\circ$ PLA: $41.8^\circ \pm 3.4^\circ$; $p = 0.57$	Tasa de complicaciones ²² : En el grupo DAA se informó una complicación intraoperatoria: fractura del trocánter mayor no desplazada	No hay diferencia estadísticamente significativa	Hasta 6 meses	No aplicable

(Continua)

Tabla 4. Resultados informados después de la artroplastia total de cadera mediante los abordajes directo anterior y lateral (*continuación*)

Autores, año, diseño	País, n	Estado base	Abordaje quirúrgico	Anteversión	Abducción o inclinación	Tasa de complicaciones	Relevancia clínica	Seguimiento	Rango de seguimiento
Nistor et al. ³² , 2017, ECA	Rumania, 70	ATC ¹	DAA LA ³¹	No evaluado	Abducción ²² : DAA: $36.97^\circ \pm 1.85^\circ$ LA: $39.63^\circ \pm 2.88^\circ$; $p < 0.001$	Tasa de complicaciones ²² : DAA: cuatro complicaciones (11.35%) LA: tres complicaciones (8.57%); $p = 0.690$	Se observaron diferencias cuantitativas en los valores de abducción medida	8 días	No aplicable
Reichert et al. ³³ , 2018, ECA	Alemania, 148	ATC	DAA LA ³¹	No evaluado	Inclinación ²² : DAA: $38.6^\circ \pm 5.7^\circ$ Lateral: $40.28^\circ \pm 6.2^\circ$	Tasa de complicaciones ²² : Se observó parestesia persistente en el LFCN en el 4.1% de los casos de DAA y en el 0% de los casos de AL Se observó una discrepancia en la longitud de las piernas superior a 1 cm en el 2.7% de los casos de DAA y en el 6% de los casos de abordaje lateral	No hay diferencia estadísticamente significativa	12 meses	No aplicable
Miaaland et al. ³⁴ , 2019, ECA	Noruega, 164	ATC primaria ¹	DAA DLA	No evaluado	No evaluado	Tasa de complicaciones ²² : Lesiones nerviosas: cinco casos en el grupo DAA y ninguno en el grupo DLA Complicaciones perioperatorias: un caso en el grupo DAA y ninguno en el grupo DLA Infecciones: dos casos en el grupo DLA Desprendimiento muscular: cuatro casos en el grupo DLA Eventos tromboembólicos: un caso en cada grupo	Solo se informó la frecuencia de complicaciones como resultado secundario	Hasta 24 meses	No aplicable
Brun et al. ³⁵ , 2019, ECA	Noruega, 164	ATC ⁴	DLA MIDA	Anteversión (5-25°) ^{3,11} : DLA: 8/80 (10.0%) MIDA: 10/84 (11.9%); $p = 0.70$	Inclinación ³ (30-50°): DLA: 53/78 (67.9%) MIDA: 43/82 (52.4%); $p = 0.045$	No evaluado	Inclinación: RAB: 15.5% NNT: 7	Evaluación de resultados postoperatorios	No aplicable

(Continúa)

Tabla 4. Resultados informados después de la artroplastia total de cadera mediante los abordajes directo anterior y lateral (*continuación*)

Autores, año, diseño	País, n	Estado base	Abordaje quirúrgico	Anteversión	Abducción o inclinación	Tasa de complicaciones	Relevancia clínica	Seguimiento	Rango de seguimiento
Klasan et al. ⁷ , 2019, cohorte (emparejamiento por puntuación de propensión)	Alemania, 1408	ATC electiva ¹⁸	DAA ²⁵ , Anterolateral ³²	No evaluado	No evaluado	Tasa de complicaciones ³ : DAA: 48/396 (12.1%); Anterolateral: 70/396 (17.6%); p = 0.018.	Tasa de complicaciones: RAR: 5.5%; NNT: 19	No informado	No informado
Moerenthouw et al. ³⁶ , 2020, ECAs ⁵	Canadá, 55 caderas	ATC ^{2,29}	DAA ¹⁹ PA ¹⁹	DAA ^{11,22} ; 26.9° (rango: 11-45°) PA: 27.9° (rango: 4-41°); p = 0.103	Abducción ²² : DAA: 43.3° (rango: 20-56°) PA: 39.8° (rango: 24-39°); p = 0.064	Tasa de complicaciones ²² : En el grupo PA se registraron dos fracturas periprotésicas intraoperatorias; ambas se evaluaron como estables y no requirieron fijación. Una fractura se produjo en el lado acetabular y la otra en el lado femoral	No hay diferencia estadísticamente significativa	5 años	Las evaluaciones postoperatorias se realizaron a las 2 y 4 semanas, a los 3 y 6 meses, y a 1, 2 y 5 años
Hu et al. ¹⁵ , 2020, retrospectivo	China, 208	ATC consecutiva ^{4,26}	DAA ³⁰ PLA ³⁰	Resultado a 2 meses ³³ (12° ± 5°): DAA: 90/110 (81.8%) PLA: 67/98 (68.4%); p = 0.024	Resultado a 2 meses ³¹ : Inclinación (40° ± 5°): dentro de zona segura (criterios combinados); DAA: 82/110 (74.5%); PLA: 56/98 (57.1%); p = 0.0088	Tasa de complicaciones ²² : Parálisis del LFCN: DAA: 14/110 (12.72%) PLA 0/98 (0%); p < 0.01	Anteversión: RAR: 13.4%; NNT: 8	Mínimo 18 meses	No informado
Pujol et al. ¹⁴ , 2021, cohorte retrospectiva	España, 111	ATC ^{6,26}	DAA ¹³ PA ²⁰	(15° ± 10°) ²² DAA: 35/64 (54.7%) PA: 43/60 (71.7%); p = 0.002	Inclinación ²² : (40° ± 10°): DAA: 61/64 (95.3%); PA: 50/60 (83.3%); p = 0.066	No evaluado	Se observó una mayor frecuencia de anteversión de la cadera en el grupo DAA RAR: 17%; NNT: 6	No informado	No informado

(Continúa)

Tabla 4. Resultados informados después de la artroplastia total de cadera mediante los abordajes anterior y lateral (continuación)

Autores, año, diseño	País, n	Estado base	Abordaje quirúrgico	Anteversión	Abducción o inclinación	Tasa de complicaciones	Relevancia clínica	Seguimiento	Rango de seguimiento
Liu et al. ⁸ , 2022, aleatorizado	China, 98	ATC unilateral primaria ^{6,26}	DAA MAA	DAA ³ : 15.92° ± 5.01° MAA: 16.64° ± 5.6°; p > 0.05	Inclinación ³ : DAA: 40.7° ± 4.09° MAA: 41.96° ± 4.45°; p > 0.05	Neuroapraxia LFCN ³ : DAA: 7 (14.6%) MAA: 0 (0%); p = 0.016	Neuroapraxia LFCN: RAR: 14.6% NNT: 7	12 semanas	No aplicable
Lugér et al. ³⁷ , 2022, serie de casos retrospectiva	Austria, 117	ATC ²⁷	DAA: ALMIS ³⁴	Dentro de zona objetivo ¹¹ (10-30°): DAA: 40/70 (57.1%) ALMIS: 25/47 (53.2%); p = 0.675	Dentro de zona objetivo ¹¹ : Inclinación (30-50°): DAA: 65/70 (92.9%) ALMIS: 39/47 (83%); p = 0.097	No informado	No hay diferencia estadísticamente significativa	3 meses	No aplicable
Pan et al. ³⁸ , 2022, retrospectivo, transversal anidado en cohorte	Estados Unidos, 447 ⁷	ATC consecutiva ⁷	DAA ¹⁴ frente a: PLA ²¹ MMH ABMS	No evaluado	No evaluado	Dislocación ³ : Total: 7/447 (1.6%) ABMS: 1/185 (0.5%) DAA: 4/77 (5.2%) MMH: 1/130 (0.8%) PLA: 1/55 (1.8%); p = 0.066 Fractura periprotésica ³ : Total: 6/447 (1.3%) ABMS: 4/185 (2.2%) DAA: 0/77 (0%) MMH: 2/130 (1.5%) PLA: 0/55 (0%); p = 0.0602 Complicación mecánica ³ : Total: 0/447 (0%)	No hay diferencia estadísticamente significativa	1 año	No aplicable
Kahn et al. ³⁹ , 2022, cohorte	Estados Unidos, 1191	ATC primaria ²⁷	DAA ²⁸ ABMS	No evaluado	No evaluado	Cualquier complicación ³ : DAA: 33/813 (4.1%) ABMS: 21/378 (5.6%) Dislocación ³ : DAA: 3/813 (0.4%) ABMS: 2/378 (0.5%) Infección ³ : DAA: 6/813 (0.7%) ABMS: 5/378 (1.3%) Desprendimiento ³ : DAA: 9/813 (1.1%) ABMS: 2/378 (0.5%)	No hay diferencia estadísticamente significativa	3.5 años ³⁴	No informado

(Continúa)

Tabla 4. Resultados informados después de la artroplastia total de cadera mediante los abordajes directo anterior y lateral (continuación)

Autores, año, diseño	País, n	Estado base	Abordaje quirúrgico	Anteversión	Abducción o inclinación	Tasa de complicaciones	Relevancia clínica	Seguimiento	Rango de seguimiento
Zamora-Muñoz, 2024, cohorte retrospectiva (presente estudio)	México, 81	ATC primaria ⁷	DAA SILA	Dentro de la zona segura (5-25) ³³ : DAA: 35/37 (94.6%) SILA: 29/44 (65.9%); p = 0.002	Abducción ³ ($\geq 40^\circ$) ¹¹ : DAA: 34/37 (91.9%) SILA: 20/44 (45.5%); p < 0.001	Grieta del fémur ²² : Total: 3/72 (4.16%) DAA: 0/30 (0%) SILA: 3/42 (7.1%); p = 0.261	Anteversión: RAR: 28.7% NNT: 4 Abducción: RAR: 46.4% NNT: 3	Mediana 55 meses	1-60 meses

¹Se incluyeron pacientes con osteoartritis de cadera. ²La planificación del componente acetabular se realizó con un objetivo de inclinación de $40^\circ \pm 10^\circ$. ³Considerado como resultado primario. ⁴Se incluyeron pacientes con coxartrosis en etapa terminal. ⁵La aleatorización utilizó bloques aleatorios de 2 y 4 en un diseño multicéntrico. ⁶Submuestra compuesta solo por ATC primaria. ⁷Pacientes diagnosticados con coxartrosis o fracturas no desplazadas del cuello femoral. ⁸El abordaje de mini-incisión fue el Smith-Petersen modificado. ⁹Procedimiento realizado en posición supina, sin uso de mesa especializada, con fluoroscopia. ¹⁰Los pacientes con ATC incluyeron aquellos diagnosticados con osteoartritis de cadera, necrosis de la cabeza femoral o displasia tipo 1 o 2 de Crowe. ¹¹Se empleó el método de Lewinnek para el diagnóstico. ¹²La ATC se realizó en la parte distal del abordaje Smith-Petersen, en posición supina y sin mesa de tracción. ¹³Abordaje sujeto de Watson-Jones modificado realizado en una mesa de operaciones en posición supina sobre una mesa de operaciones estándar. ¹⁴Realizado con los pacientes en posición supina sobre una mesa de operaciones estándar. ¹⁵Realizado en posición lateral. ¹⁶Modificación del abordaje de Smith-Petersen, realizada en los 100 procedimientos con este abordaje antes de incluir a los pacientes. ¹⁷Abordaje de Gibson-Moore modificado, con cierre subcondral. ¹⁸ATC por insuficiencia subcondral. ¹⁹ATC por luxación. ²⁰ATC por osteoartritis, osteonecrosis, artrosis reumatoide, coxopatía rápidamente destructiva y fractura por insuficiencia subcondral. ²¹ATC por luxación. ²²ATC por luxación. ²³Se utilizó una mesa de extensión Medacta. ²⁴Implante no cementado. ²⁵ATC por luxación. ²⁶ATC por luxación. ²⁷ATC por luxación. ²⁸ATC por luxación. ²⁹ATC por luxación. ³⁰ATC por luxación. ³¹ATC por luxación. ³²Abordaje anterior directo tradicional (no se especificaron las características del abordaje). ³³Se utilizó una mesa ortopédica de tracción. ³⁴Se utilizaron radiografías intraoperatorias ni fluoroscopia. ³⁵No se especificó si el tiempo reportado corresponde a media, tiempo máximo o tiempo total por sujeto.

ABMS: abordaje anterior directo minimamente invasivo en posición supina; ALS: abordaje anterolateral en posición supina; DAA: abordaje directo anterior; ECA: ensayo clínico aprobado; MAA: abordaje anterior minimamente invasivo; MMH: abordaje lateral modificado Miller-Harding; LA: abordaje lateral; LCNT: neuroapraxia del nervio cutáneo lateral del muslo; LGCN: nervio cutáneo lateral; PLA: abordaje posterior; PLA: abordaje total de cadera; PA: abordaje postolateral; RAR: reducción absoluta del riesgo; SILA: abordaje lateral de incisión pequeña.

³⁶NNT: número necesario a tratar; ATC: artroplastia total de cadera; PA: abordaje postolateral; RAR: reducción absoluta del riesgo.

de seguimiento. Aunque el abordaje quirúrgico no afectó significativamente las tasas de complicación, la abducción $< 40^\circ$ se vinculó a una mayor incidencia de fracturas femorales, más frecuentes en el SILA. Los estudios previos han asociado la abducción fuera de la zona segura con ATC inestable y luxación después de la ATC.

Una reducción del 2% en la incidencia de luxación (2.7% vs. 0.7%) favorece el DAA sobre el abordaje posterior. La identificación temprana de posiciones acetabulares fuera de las zonas seguras es crucial debido a las mayores tasas de complicaciones. En los casos de luxación (2-6.4% después de la ATC), una mayor proporción mostró exposición del componente acetabular fuera de la zona segura, con hallazgos similares en caderas inestables.

Características quirúrgicas como la fluoroscopia y la vista acetabular²² en decúbito supino, junto con técnicas tecnológicas como la navegación, las plantillas, los robots y los dispositivos móviles,^{21,40-42} mejoran la eficiencia del abordaje anterior. Estas mejoras también podrían beneficiar otros abordajes, incrementando la precisión en la colocación del cotilo acetabular y optimizando los resultados.

Una búsqueda bibliográfica reveló la falta de métodos o tecnologías para mejorar la colocación y la evaluación del cotilo acetabular en el SILA. Esto supone un área valiosa de conocimiento no explorado, considerando las características poblacionales proyectadas para 2030 y su impacto en la selección del abordaje para la ATC.

Consideramos la lateralidad como una variable que podría afectar la anteversión o abducción, pero no se encontraron diferencias entre los métodos. Un estudio previo mostró que los cirujanos diestros tienen mayor precisión en la colocación del componente acetabular para abducción, pero no para anteversión.²⁵ Los factores que influyen en la elección del abordaje incluyen la edad y la causa de la cirugía. La mayor proporción de sujetos mayores en el grupo SILA puede relacionarse con la etiología de la cirugía. Aunque no fue estadísticamente significativo, una diferencia de gradiante del 13.2% (15.9% vs. 2.7%) muestra más sujetos con trauma en el grupo SILA. El hallazgo de que la duración de la cirugía fue ≥ 120 min en una mayor proporción en el grupo SILA puede deberse a la falta de estandarización en la atención perioperatoria, una situación fuera de nuestro control debido al diseño del estudio, lo que puede influir en el tiempo total de la cirugía.⁴³

Fortalezas y limitaciones

Aunque el estudio es observacional, se propusieron estrategias para simular el enmascaramiento del abordaje quirúrgico y de las variables de confusión o modificadoras en la evaluación radiográfica del resultado. Además, se proporciona información sobre el número de sujetos sin datos radiográficos, que corresponde a tres (3.57%). El método simplificado de Widmer se ha propuesto como una herramienta accesible para cualquier cirujano para evaluar la anteversión, aunque solo se ha descrito en tres estudios previos.^{17,20,21} Ninguno de estos estudios comparó el efecto de diferentes abordajes sobre la anteversión ni evaluó el grado de concordancia interobservador o interinstrumento en la identificación de valores de anteversión. En este estudio, los valores del ICC demostraron consistencia interna (concordancia entre instrumentos) y confiabilidad (concordancia interobservador) para el uso de *AV-Ruler*. Sin embargo, la validez de las estrategias de medición para la anteversión, incluidos los puntos de corte para determinar la anteversión para cada instrumento, debe evaluarse posteriormente.

A pesar de que el análisis multivariado solo permitió el ajuste de una variable adicional al abordaje quirúrgico debido al número total de eventos (el menor de los grupos: sin anteversión [$n = 17$] y sin abducción [$n = 27$]), lo que constituye una limitación de nuestro estudio, se puede observar que el efecto de las variables de confusión y modificadoras mencionadas no alteró las estimaciones de la asociación entre el abordaje y la posición del componente acetabular. Aunque no fue estadísticamente significativo, una mayor proporción de sujetos en el grupo DAA carecía de evaluación a 5 años (7/37 vs. 2/44), permaneciendo desconocidas las razones del retiro.

Consideramos apropiado evaluar las complicaciones que pueden surgir con los abordajes quirúrgicos más comunes. Sin embargo, existen otras complicaciones menos frecuentes o más difíciles de reconocer inicialmente, como el aflojamiento, el daño nervioso y la infección,⁴⁴ que no aparecieron en nuestra muestra y pueden reflejar un sesgo de detección debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

Crítica a la zona segura de Lewinnek

Finalmente, es importante destacar que la mayoría de los estudios previos han evaluado valores

angulares como anteversión e inclinación o abducción como variables continuas. Si bien este enfoque es útil con fines descriptivos, puede llevar a una interpretación errónea de los criterios de la zona segura de Lewinnek. Los valores medios pueden resultar sesgados por mediciones extremas tanto por debajo como por encima de los umbrales propuestos, enmascarando la presencia de individuos con posiciones atípicas y pudiendo sugerir que la zona segura no es clínicamente útil. Este problema es en particular relevante cuando tales conclusiones provienen de editoriales o revisiones narrativas en lugar de estudios primarios, ya que pueden carecer de un ajuste adecuado para el sesgo o no considerar la variabilidad dentro del estudio, como se ilustra en la tabla 4.^{5,7,8,12,14,15,28-39}

Además, incluso entre los estudios que dicotomizan las mediciones utilizando los criterios de la zona segura de Lewinnek no existe un método estandarizado para evaluar la posición del componente; las técnicas de medición y los puntos de corte de clasificación varían, lo que limita la comparabilidad y la reproducibilidad de los estudios.

En nuestro estudio, aplicamos un enfoque consistente y transparente utilizando la fórmula original de Lewinnek para medir la anteversión, y establecimos puntos de corte para la clasificación dicotómica de acuerdo con los umbrales originales de la zona segura. Esta estrategia permitió una interpretación más clara de la asociación entre el abordaje quirúrgico y la alineación del componente acetabular, evitando distorsiones introducidas por datos continuos promediados. La consistencia interna y la confiabilidad interobservador demostradas en nuestro proceso de medición respaldan aún más la solidez de nuestros hallazgos.

Conclusiones

En concordancia con la hipótesis propuesta, nuestro estudio demostró que el DAA logra una colocación significativamente mejor del cotilo acetabular dentro de la zona segura, tanto para anteversión como para abducción, en comparación con el SILA. Sin embargo, las tasas de complicaciones fueron mayores en los sujetos con valores de abducción $< 40^\circ$. La *AV-Ruler* demostró ser una herramienta confiable, con alta concordancia interobservador y entre métodos, para medir la anteversión. Se requiere más investigación para explorar si los avances en las técnicas quirúrgicas pueden mejorar la colocación en la zona segura

en ambos abordajes, reduciendo potencialmente las tasas de complicaciones a corto y largo plazo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a S. Drier-Jonas por la asistencia en la redacción.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

El estudio se llevó a cabo sin apoyo externo.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han 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

- Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97:1386-97.
- Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:780-5.
- Miller LE, Gondusky JS, Bhattacharya S, Kamath AF, Boettner F, Wright J. Does surgical approach affect outcomes in total hip arthroplasty through 90 days of follow-up? A systematic review with meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2018;33:1296-302.
- Trieu J, Hadden AE, Sutherland AG. Assessment of acetabular version in total hip arthroplasty: an application of Widmer's technique in a regional setting. *ANZ J Surg.* 2018;88:573-6.
- Opperer M, Lee YY, Nally F, Blanes Perez A, Goudarz-Mehdikhani K, Gonzalez Della Valle A. A critical analysis of radiographic factors in patients who develop dislocation after elective primary total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2016;40:703-8.
- Kunze KN, Bonovratwet P, Polce EM, Paul K, Sculco PK. Comparison of surgical time, short-term adverse events, and implant placement accuracy between manual, robotic-assisted, and computer-navigated total hip arthroplasty: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2022;6:e21.00200.
- Klasan A, Neri T, Oberkircher L, Malcherzyk D, Heyse TJ, Bliemel C. Complications after direct anterior versus Watson-Jones approach in total hip arthroplasty: results from a matched pair analysis on 1408 patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20:77.
- Liu H, Yin L, Li J, Liu S, Tao Q, Xu J. Minimally invasive anterolateral approach versus direct anterior approach total hip arthroplasty in the supine position: a prospective study based on early postoperative outcomes. *J Orthop Surg Res.* 2022;17:230.
- Beckmann J, Luring C, Tingart M, Anders S, Grifka J, Kock FX. Cup positioning in THA: current status and pitfalls. A systematic evaluation of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129:863-72.
- Fessy MH, Putman S, Viste A, Isida R, Ramdane N, Ferreira A, et al. What are the risk factors for dislocation in primary total hip arthroplasty? A multicenter case-control study of 128 unstable and 438 stable hips. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103:663-8.
- Reina N, Putman S, Desmarchelier R, Sari Ali E, Chiron P, Ollivier M, et al. Can a target zone safer than Lewinnek's safe zone be defined to prevent instability of total hip arthroplasties? Case-control study of 56 dislocated THA and 93 matched controls. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103:657-61.
- Ponzo DY, Poultides LA, Salvatore A, Lee YY, Memtsoudis SG, Alexiades MM. In-hospital morbidity and postoperative revisions after direct anterior vs posterior total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018;33:1421-25.e1.
- Triipuraneni KR, Munson NR, Archibeck MJ, Carothers JT. Acetabular abduction and dislocations in direct anterior vs posterior total hip arthroplasty: a retrospective, matched cohort study. *J Arthroplasty.* 2016;31:2299-302.
- Pujol O, Soza D, Lara Y, Castellanos S, Hernández A, Barro V. Restoring hip biomechanics during the learning curve of a novice surgeon: direct anterior approach vs posterior approach. *J Orthop.* 2021;26:72-8.
- Hu F, Shang X, Zhang X, Chen M. Direct anterior approach in lateral position achieves superior cup orientation in total hip arthroplasty: a radiological comparative study of two consecutive series. *Int Orthop.* 2020;44:453-9.
- Chen AF, Chen CL, Low S, Lin WM, Chinnakkannu K, Orozco FR, et al. Higher acetabular anteversion in direct anterior total hip arthroplasty: a retrospective case-control study. *HSS J.* 2016;12:240-4.
- Baghdadi J, Alkhateeb S, Roth A; VITAS-Group; Jager M. Cup positioning and its effect on polyethylene wear of vitamin E- and non-vitamin E-supplemented liners in total hip arthroplasty: radiographic outcome at 5-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143:1679-88.
- Buraphachairi A, Elbuluk A, Abotsi E, Pierrepont J, Jerabek SA, Buckland AJ, et al. Lewinnek safe zone references are frequently misquoted. *Arthroplast Today.* 2020;6:945-53.
- Lewinnek GE, Lewis JL, Tarr R, Compere CL, Zimmerman JR. Dislocations after total hip-replacement arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60:217-20.
- Widmer KH. A simplified method to determine acetabular cup anteversion from plain radiographs. *J Arthroplasty.* 2004;19:387-90.
- Xu S, Lim JB, Pang HN. Improving acetabular component positioning in supine direct anterior total hip arthroplasty with a transparency template: a novel, simple, and cost-effective technique. *Hip Pelvis.* 2021;33:120-7.
- Beamer BS, Morgan JH, Barr C, Weaver MJ, Vrachas MS. Does fluoroscopy improve acetabular component placement in total hip arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:3953-62.
- Ohta Y, Sugama R, Minoda Y, Mizokawa S, Takahashi S, Ikebuchi M, et al. Is the anterolateral or posterolateral approach more effective for early postoperative recovery after minimally invasive total hip arthroplasty? *J Clin Med.* 2022;12:139.
- Ilizaliturri VM Jr, Chaidez PA, Valero FS, Aguilera JM. Small incision total hip replacement by the lateral approach using standard instruments. *Orthopedics.* 2004;27:377-81.
- Soderquist MC, Scully R, Unger AS. Acetabular placement accuracy with the direct anterior approach freehand technique. *J Arthroplasty.* 2017;32:2748-54.
- Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker; 1987.
- Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. (Consultado el 09-12-2024.) Disponible en: <https://www.openepi.com/power/powercohort.htm>.
- Dienstknecht T, Luring C, Tingart M, Grifka J, Sendtner E. Total hip arthroplasty through the mini-incision (Micro-hip) approach versus the standard transgluteal (Bauer) approach: a prospective, randomised study. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2014;22:168-72.
- Cheng TE, Wallis JA, Taylor NF, Holden CT, Marks P, Smith CL, et al. A prospective randomized clinical trial in total hip arthroplasty-comparing early results between the direct anterior approach and the posterior approach. *J Arthroplasty.* 2017;32:883-90.
- Kawarai Y, Iida S, Nakamura J, Shinada Y, Suzuki C, Ohtori S. Does the surgical approach influence the implant alignment in total hip arthroplasty? Comparative study between the direct anterior and the anterolateral approaches in the supine position. *Int Orthop.* 2017;41:2487-93.
- Zhao HY, Kang PD, Xia YY, Shi XJ, Nie Y, Pei FX. Comparison of early functional recovery after total hip arthroplasty using a direct anterior or posterolateral approach: a randomized controlled trial. *J Arthroplasty.* 2017;32:3421-8.

32. Nistor DV, Caterev S, Bolboaca SD, Cosma D, Lucaci DO, Todor A. Transitioning to the direct anterior approach in total hip arthroplasty. Is it a true muscle sparing approach when performed by a low volume hip replacement surgeon? *Int Orthop.* 2017;41:2245-52.
33. Reichert JC, von Rottkay E, Roth F, Renz T, Hausmann J, Kranz J, et al. A prospective randomized comparison of the minimally invasive direct anterior and the transgluteal approach for primary total hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19:241.
34. Mjaaland KE, Kivle K, Svenningsen S, Nordsletten L. Do postoperative results differ in a randomized trial between a direct anterior and a direct lateral approach in THA? *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477:145-55.
35. Brun OL, Sund HN, Nordsletten L, Röhr SM, Mjaaland KE. Component placement in direct lateral vs minimally invasive anterior approach in total hip arthroplasty: radiographic outcomes from a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty.* 2019;34:1718-22.
36. Moerenhout K, Derome P, Laflamme GY, Leduc S, Gaspard HS, Benoit B. Direct anterior versus posterior approach for total hip arthroplasty: a multicentre, prospective, randomized clinical trial. *Can J Surg.* 2020;63:E412-7.
37. Luger M, Hochgatterer R, Klotz MC, Allerstorfer J, Gotterbarm T, Schauer B. A single-surgeon experience in reconstruction of femoro-acetabular offset and implant positioning in direct anterior approach and anterolateral MIS approach with a curved short stem. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022;142:871-8.
38. Pan T, Mehta A, Mason MW. Outcomes of the supine anterior-based muscle-sparing approach for primary and revision hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2022;6:e21.00050.
39. Kahn TL, Frandsen JJ, Blackburn BE, Anderson LA, Pelt CE, Gililand JM, et al. Anterior-based approaches to total hip arthroplasty: beyond the learning curve. *J Arthroplasty.* 2022;37:S552-5.
40. Danoff JR, Bobman JT, Cunn G, Murtaugh T, Gorroochurn P, Geller JA, et al. Redefining the acetabular component safe zone for posterior approach total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31:506-11.
41. Sariali E, Boukhelifa N, Catonne Y, Pascal Moussellard H. Comparison of three-dimensional planning-assisted and conventional acetabular cup positioning in total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98:108-16.
42. Stewart NJ, Stewart JL, Brisbin A. A comparison of component positioning between fluoroscopy-assisted and robotic-assisted total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022;37:1602-5.e3.
43. Pulkkinen M, Jousela I, Engblom J, Salanterä S, Junntila K. The effect of a new perioperative practice model on length of hospital stay and on the surgical care process in patients undergoing hip and knee arthroplasty under spinal anesthesia: a randomized clinical trial. *BMC Nurs.* 2020;19:73.
44. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 2008;23:984-91.

Análisis de imágenes digitales de AgNORs en hiperplasia endometrial y adenocarcinoma

Catalina García-Vielma,¹  Martha I. Dávila-Rodríguez,²  Ricardo M. Cerdá-Flores,³  y Elva I. Cortés-Gutiérrez,^{4*} 

¹Departamento de Citogenética Molecular, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social; ²Escuela de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León; ³Escuela de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León; ⁴Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Antecedentes: Los AgNORs están ubicados en los satélites de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos. Se ha observado aumento de AgNORs en diferentes tipos de cánceres. **Objetivo:** Analizar el número, tamaño y forma de los AgNORs mediante imágenes digitales (DIA) en tejido de pacientes con cáncer de endometrio en diferentes estadios. **Material y métodos:** Se analizaron 42 secciones de bloques de parafina de tejido endometrial: lesiones benignas (proliferativo y secretor) y neoplásicas (hiperplasia y adenocarcinoma), teñidas con nitrato de plata. Se tomaron fotografías, se contabilizó el número de AgNORs, se midió área y contorno de núcleos por DIA. **Resultados:** Se observó aumento en número (5.85 ± 4.15 a 13.55 ± 5.9), área (16.4 ± 5.7 a 29 ± 11.1) y contornos nucleares (60.3 ± 4.9 a 79.2 ± 4.9), con $p < 0.05$, desde lesión benigna hasta neoplásica. La forma esférica fue más frecuente en lesiones benignas (73 %) y la no esférica en neoplásicas (61.6 %), con $p < 0.000$. **Conclusiones:** La técnica de AgNORs y DIA, es una técnica sencilla que en conjunto con otras metodologías diagnósticas, podría apoyar el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y neoplásicas de tejido endometrial.

PALABRAS CLAVE: AgNORs. Cáncer de endometrio. Análisis de imágenes digitales. Hiperplasia. Adenocarcinoma.

Digital image analysis of AgNORs in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma

Abstract

Background: AgNORs are located on the satellites of the short arms of acrocentric chromosomes. Increased AgNORs have been observed in different types of cancer. **Objective:** To analyze the number, size, and shape of AgNORs using digital imaging (DIA) in tissue from patients with endometrial cancer at different stages. **Materials and methods:** Forty-two sections of paraffin blocks of endometrial tissue were analyzed: benign lesions (proliferative and secretory) and neoplastic lesions (hyperplasia and adenocarcinoma), stained with silver nitrate. Photographs were taken, the number of AgNORs was counted, and the area and contour of nuclei were measured by DIA. **Results:** An increase in number (5.85 ± 4.15 to 13.55 ± 5.9), area (16.4 ± 5.7 to 29 ± 11.1), and nuclear contours (60.3 ± 4.9 to 79.2 ± 4.9) were observed, with $p \leq 0.05$, ranging from benign to neoplastic lesions. Spherical shapes were more common in benign lesions (73%) and non-spherical shapes in neoplastic lesions (61.6%), with $p < 0.000$. **Conclusions:** The AgNORs technique with DIA measurements is a simple technique that, when combined with other diagnostic methodologies, could aid in the differential diagnosis between benign and neoplastic lesions in endometrial tissue.

KEYWORDS: AgNORs. Endometrial cancer. Digital image analysis. Hyperplasia. Adenocarcinoma.

*Correspondencia:

Elva I. Cortés-Gutiérrez

E-mail: elvairencortes@yahoo.com.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: 12-02-2025

Fecha de aceptación: 28-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001042

Gac Med Mex. 2025;161:627-633

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Las regiones organizadoras del nucléolo (NOR) son asas de ADN ubicadas en la región de los satélites de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos, es decir, los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22.¹ Las NOR comprenden grupos de genes que codifican para ARNr y que están asociados con la actividad transcripcional de la célula.^{2,3} El tejido endometrial normal exhibe fases proliferativa y secretora, que son afectadas por estrógenos y progesterona, respectivamente.^{4,5} Los cambios histológicos observados en la hiperplasia endometrial pueden ser difíciles de distinguir de los cambios iniciales de la fase proliferativa o del adenocarcinoma bien diferenciado.⁴ El proceso de transformación de una célula normal a una neoplásica se caracteriza por un aumento en la síntesis proteica, incrementando así el número de NOR.^{6,7} En este sentido, las NOR pueden considerarse un marcador de proliferación celular, diferenciación y transformación neoplásica. Mediante tinción con plata (Ag) de las NOR (AgNOR), estas estructuras se muestran como puntos de color negro-marronoso⁸ y su número, tamaño y forma (pleomorfismo) pueden analizarse. Se han demostrado diferencias en el tamaño y forma de los AgNOR en algunos tumores.⁹⁻¹⁴ Existen informes de cáncer cervicouterino con pleomorfismo de AgNOR¹⁵⁻²⁴ relacionado con una mayor actividad transcripcional.¹⁹ El análisis de AgNOR puede realizarse mediante observación directa con microscopía, y algunos autores han propuesto el análisis digital de imágenes (DIA) de los AgNOR basado en software de análisis de imágenes.^{1,3,25,26} Se han realizado varios estudios de lesiones endometriales preneoplásicas y neoplásicas y AgNOR,²⁷⁻⁴¹ sin embargo, pocos de ellos emplearon un análisis por DIA.^{42,43} En el presente trabajo, analizamos el número de AgNOR en cortes de tejidos incluidos en parafina provenientes de lesiones benignas y neoplásicas del endometrio mediante microscopía de campo claro, y medimos el área de los AgNOR y los contornos de los núcleos usando DIA.

Material y métodos

Población de estudio

Se estudiaron un total de 42 muestras de cortes de tejido incluido en parafina provenientes de endometrio. Las muestras se obtuvieron de biopsias de

pacientes atendidas en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Monterrey, Nuevo León, México. Se obtuvo previamente el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica y Ética del IMSS y se realizó de acuerdo con los estándares éticos internacionales de la Declaración de Helsinki para estudios de investigación con seres humanos.

A cada paciente se le practicó una evaluación ginecológica y las biopsias fueron indicadas a criterio del médico tratante. Las muestras se agruparon según el diagnóstico histológico: grupo de lesiones benignas: proliferativa y secretora (n = 20) y grupo de lesiones neoplásicas: hiperplasia y carcinoma grado I a III (n = 22). Los análisis histopatológicos fueron confirmados por el mismo patólogo del Departamento de Patología, IMSS No. 23. Este fue un diagnóstico de primera vez para todas las pacientes. Ninguna de ellas tenía antecedentes de radioterapia, quimioterapia, uso de drogas, tabaquismo o terapia de reemplazo hormonal.

Tinción de AgNOR

La técnica de tinción de AgNOR se realizó de acuerdo con Ploton et al. (1986),⁴⁴ con modificaciones. Se utilizaron portaobjetos con cortes de 4 µm de espesor de tejido incluido en parafina. Las muestras se desparafinaron en xilol 2 veces, 10 minutos cada una. Posteriormente se deshidrataron en una serie de etanol al 100%, 95%, 80% y 70%, 1 minuto en cada una, y se sumergieron en una solución de ácido acético: etanol (1:3) durante 5 minutos. Los portaobjetos se enjuagaron con agua destilada y se sumergieron (10 inmersiones) en celuloidina al 1% en etanol:éter (1:1), aplicándose 1 gota de nitrato de plata al 50%/gelatina al 2% en ácido fórmico al 1% (pH 3; 2/1 v/v). Luego, se montaron con cubreobjetos, se sellaron con silicona y se incubaron a 37 °C en cámara húmeda y en oscuridad durante 1 hora. Los cubreobjetos se retiraron, los portaobjetos se enjuagaron, se sumergieron en cloruro de oro al 1% durante 5 minutos, se enjuagaron nuevamente y se sumergieron (dos veces) en tiosulfato de sodio al 5%. Luego se tiñeron con Wright al 0,28% durante 15 segundos y se enjuagaron. Finalmente, los portaobjetos se deshidrataron en etanol al 70, 90 y 100%, se aclararon en xilol y se montaron con resina y cubreobjetos.⁴⁴

Análisis microscópico de AgNOR

Las preparaciones se analizaron en un microscopio de luz convencional con objetivo de 100x en áreas seleccionadas sin cambios inflamatorios o necrosis. Los puntos negros intranucleares no refractivos fueron considerados como AgNOR. Se analizaron 100 células de cada grupo (lesiones benignas y neoplásicas), clasificándose según su forma con base en los criterios de Cortés-Gutiérrez et al. (2001)¹⁹ y evaluándose en porcentajes.

DIA de AgNOR

Los campos microscópicos representativos de las lesiones fueron fotografiados utilizando un microscopio Zeiss Axiophot (Carl Zeiss®, Göttingen, Alemania) equipado con una cámara Axiocam MRm bajo las mismas condiciones de luz y aumento. Los contornos de los núcleos y las áreas que contenían AgNOR se examinaron con base en los criterios establecidos por Stemberger-Papic, 2006 utilizando el software ImageJ (NIH ImageJ Versión 1.4.3.67).⁴⁵ Se analizaron entre 100 y 300 células de los grupos benignos y neoplásicos del endometrio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó empleando el software SPSS (IBM Corp. 2017. IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 25.0. Armonk, NY). Se empleó un análisis descriptivo para determinar los valores promedio (\bar{x}) y la desviación estándar (DE). Se utilizó ANOVA de una vía para comparar el número y el área de los AgNOR y los contornos nucleares entre los grupos de lesiones benignas y neoplásicas del endometrio. Se consideró significancia estadística un valor $p \leq 0.05$.

Resultados

Conteo de AgNOR

El rango de edad de las pacientes con lesiones neoplásicas fue de 23 a 67 años, mientras que en las pacientes con lesiones benignas fue de 23 a 61 años. Se analizaron 4.420 núcleos celulares. El número total de AgNOR por célula fue: lesiones benignas: 5.85 ± 4.15 ; lesiones neoplásicas: 13.55 ± 5.9 (Tabla 1).

Tabla 1. Número medio de AgNORs en pacientes con lesiones endometriales benignas y neoplásicas

Diagnóstico de lesiones endometriales	n de células estudiadas	n de AgNORs ($\bar{x} \pm DE$)
Benignas	2.000	5.85 ± 4.15
Neoplásicas	2.420	$13.55 \pm 5.9^*$

*Diferente a lesión endometrial benigna, $p < 0.00$.

Tabla 2. Número de AgNORs (%) según polimorfismos en pacientes con lesiones endometriales benignas y neoplásicas

Diagnóstico de lesiones endometriales	Esféricas		No esféricas		Total
	n	(%)	n	(%)	
Benignas	1.460	(73)	540	(27)	2.000 (100)
Neoplásicas	922	(38.4)*	1.498	(61.6)*	2.420 (100)

*Diferente a lesiones endometriales benignas, $p < 0.00$.

No esféricos = agrupado y elongado.

(Figura 1). Se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.000$).

Formas de AgNOR

Se encontraron varios tipos de AgNOR: esféricos y no esféricos, estos últimos incluidas formas agrupadas y alargadas. La forma esférica fue la más común en las lesiones benignas (73%), pero se redujo en las neoplásicas (38.4%). En cambio, los AgNOR no esféricos fueron más comunes en las lesiones neoplásicas (61.6%) que en las benignas (27%) con $p < 0.00$. La forma alargada solo se observó en el grupo de lesiones neoplásicas (Tabla 2).

Área de AgNOR

El área se calculó en píxeles mediante DIA: lesiones benignas: 16.4 ± 5.7 píxeles; lesiones neoplásicas: 29 ± 11.1 píxeles. Se observó una diferencia significativa entre grupos ($p < 0.05$) (Tabla 3).

Contorno nuclear

La medición del contorno nuclear por DIA mostró un aumento de este parámetro en el grupo de lesiones neoplásicas (79.2 ± 4.9) frente al de lesiones benignas (60.3 ± 4.9), con diferencia significativa ($p < 0.05$) (Tabla 4).

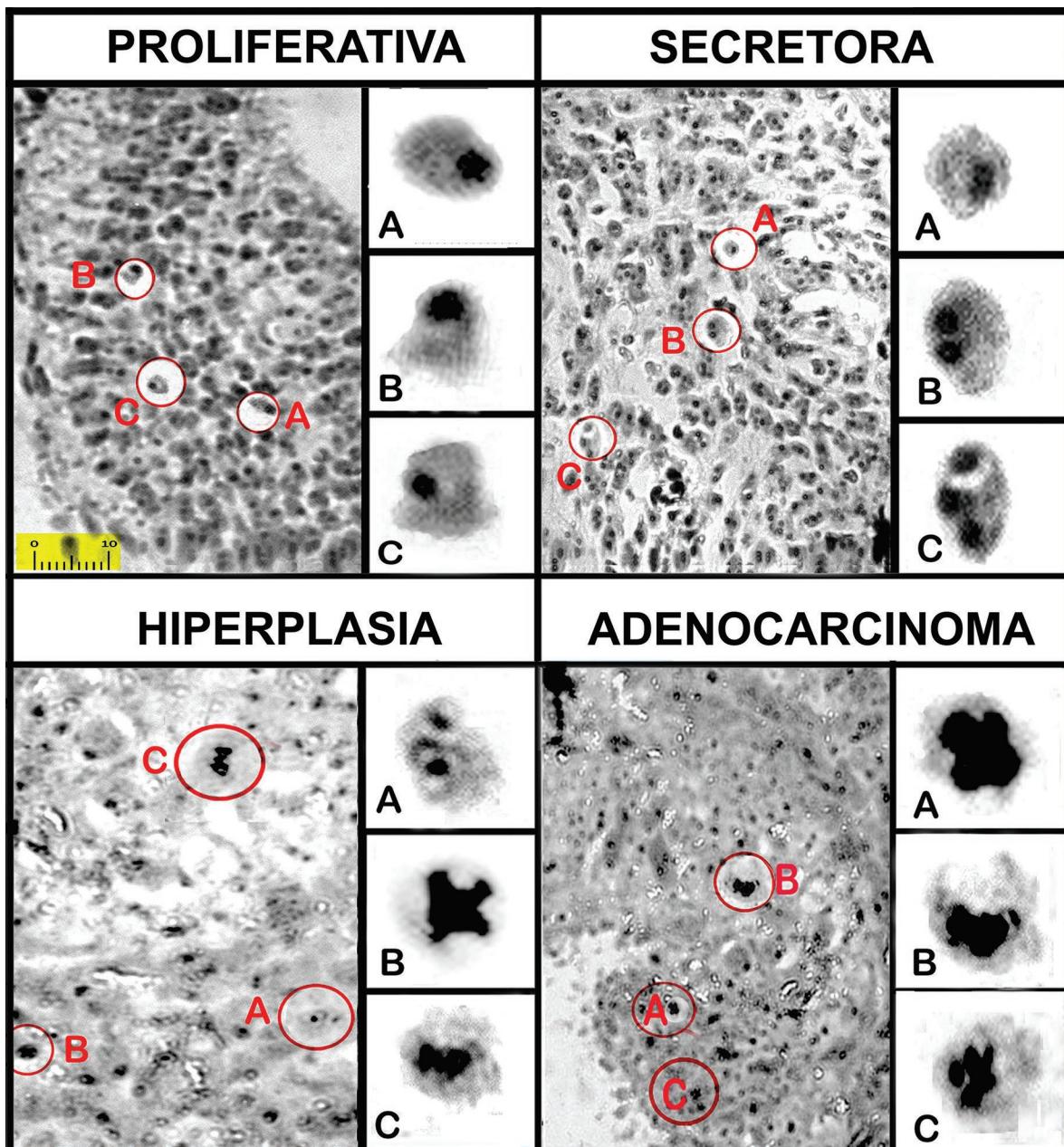


Figura 1. Número y forma de AgNORs en pacientes con lesiones endometriales benignas (proliferativa y secretora) y neoplásicas (hiperplasia y adenocarcinoma). A-C: proyección endometrial proliferativa incluida en parafina y teñida con AgNO₃, aumento 100x ($\approx 1000\times$), que muestra el núcleo con un AgNOR esférico. Tejido secretor con 1, 2 y 3 AgNORs esféricos (A, B y C, respectivamente). A: núcleo de tejido con hiperplasia con 2 AgNORs esféricos. B: AgNORs agrupados múltiples. C: núcleo con AgNORs alargados. A-C: núcleos de tejido con adenocarcinoma con múltiples AgNORs agrupados.

Discusión

Nuestros resultados mostraron una diferencia significativa en el número de AgNORs observada al comparar los grupos de lesiones benignas y neoplásicas. En base a estos resultados, podemos deducir que el número de AgNORs aumenta conforme progresla

lesión neoplásica, tal y como se ha demostrado en investigaciones previas en otros tipos de cáncer.^{4,26-30} El número de AgNORs refleja la actividad transcripcional de la célula desencadenada por una demanda en la biogénesis ribosomal; además, proporciona información sobre el comportamiento tumoral y podría ayudar a distinguir lesiones benignas de neoplásicas.³

Stemberg-Papic et al. (2006) hallaron diferencias significativas en el número de AgNORs, lo cual permitió distinguir entre lesiones benignas y neoplásicas en los 3 grupos de tumores de tejido ovárico estudiados por los autores.³ Mahovlic et al. (1999) examinaron muestras endometriales y reportaron que las diferencias en el número de AgNORs podían diferenciar adenocarcinoma grado 1 de hiperplasia y de tejidos normales.⁴³

La forma esférica de los AgNORs fue la más frecuente en los grupos de lesiones benignas y neoplásicas del endometrio, seguida de los AgNORs agrupados; en cambio, los alargados solo se observaron en muestras neoplásicas. Estos resultados son similares a los descritos por Cortés-Gutiérrez en citologías cervicales.¹⁶ Los AgNORs varían en tamaño y forma de acuerdo con la fase del ciclo celular, la transcripción nucleolar o la ploidía de la célula.^{1,27} Los AgNORs se utilizan con frecuencia en el estudio de la proliferación celular en diversos tipos de tumores, cuyos resultados sugieren que pueden emplearse como marcadores de proliferación celular y pronóstico en varios tipos de lesiones.²⁸⁻³⁷

La medición del área de los AgNORs mediante DIA reveló un aumento significativo de este parámetro conforme iban avanzando las lesiones neoplásicas. Stemberger-Papic et al. (2006) describieron AgNORs simples en muestras normales, grupos de AgNORs con bordes regulares en lesiones limítrofes y grupos de AgNORs con bordes irregulares en tumores neoplásicos. Asimismo, la medición del área de los AgNORs mediante DIA en ese estudio mostró un incremento progresivo del área a medida que iba aumentando la malignidad tumoral.³ Mahovlic et al. (1999) hallaron diferentes tamaños de AgNORs (extra-grandnes, grandes, medianos, pequeños y diminutos) en muestras citológicas endometriales. Las áreas promedio medidas mediante DIA también mostraron diferencias significativas entre el grupo de adenocarcinoma y el de hiperplasia compleja.⁴³

Las mediciones del contorno nuclear mediante DIA revelaron un aumento progresivo de este parámetro conforme iban avanzando las lesiones neoplásicas. Se halló una diferencia significativa en el tamaño del contorno nuclear al comparar lesiones benignas con neoplásicas. Mahovlic et al.⁴² hallaron un aumento del perímetro (contorno) del núcleo, medido mediante DIA, en muestras de tejidos proliferativos, hiperplasia simple, hiperplasia compleja, hiperplasia atípica, adenocarcinoma grado I, adenocarcinoma grado II y adenocarcinoma grado III. Este parámetro aumentó con

Tabla 3. Valores del área de AgNORs en píxeles obtenidos con ImageJ en pacientes con lesiones endometriales benignas y neoplásicas

Diagnóstico de lesiones endometriales	N.º de células estudiadas	$\bar{X} \pm DE$
Benignas	2.000	16.4 ± 5.7
Neoplásicas	2.420	29 ± 11.1*

*Diferente a lesión endometrial benigna, $p < 0.05$.

Tabla 4. Valores del contorno de AgNORs en píxeles obtenidos con ImageJ en pacientes con lesiones endometriales benignas y neoplásicas

Diagnóstico de lesiones endometriales	n de células estudiadas	$\bar{X} \pm DE$
Benignas	2.000	60,3 ± 4,9
Neoplásicas	2.420	79,2 ± 4,9*

*Diferente a lesión endometrial benigna, $p < 0.05$.

el avance hacia carcinoma.⁴² Stemberg-Papic et al.⁷ describieron diferencias significativas en el contorno nuclear, medido mediante DIA, entre grupos de tejidos ováricos con distintos grados de malignidad.³ Las células en propensas a mostrar atipia con un incremento en el tamaño del núcleo durante el proceso de transformación neoplásica, probablemente debido al aumento en la ploidía celular.⁷

Por otro lado, marcadores inmunohistoquímicos tales como el Ki-67 se utilizan para evaluar la proliferación celular en ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de mama. Estos marcadores están bien establecidos por el *International Ki-67 Working Group in Breast Cancer*. No obstante, en el cáncer endometrial, el valor pronóstico de Ki-67 sigue siendo incierto debido a la falta de guías bien definidas para estandarizar su medición y relevancia clínica. No obstante, varios estudios han demostrado una correlación positiva entre Ki-67 y el desarrollo tumoral.⁴⁶

En la actualidad, el riesgo de cáncer endometrial se analiza utilizando biomarcadores moleculares que combinan secuenciación de nueva generación y marcadores inmunohistoquímicos sustitutos: deficiencia de reparación de errores de apareamiento (MMRd), p53 anormal (p53abn), perfil molecular no dirigido (NSMP) y mutaciones en POLE (POLEmut). Estos marcadores proporcionan información sobre el comportamiento biológico del cáncer endometrial y tienen importantes implicaciones clínicas y pronósticas. Sin

embargo, pocos laboratorios de patología o diagnóstico pueden implementar estas técnicas, ya que requieren equipos caros y personal capacitado.⁴⁷

La técnica de AgNOR, por el contrario, es fácil de implementar, requiere un equipamiento básico de laboratorio y permite cuantificar un gran número de células en un corto tiempo. Además, el uso de DIA para cuantificar el tamaño nuclear y el contorno permite evaluar la proliferación celular, la actividad ribosomal y la actividad transcripcional, proporcionando información adicional sobre el comportamiento biológico del tumor,¹ lo cual podría ser importante para predecir la respuesta a ciertos tratamientos y abordajes terapéuticos. Futuros estudios para evaluar la utilidad de los AgNORs como biomarcadores pronósticos son importantes y deberán considerar tanto el resultado histopatológico de la muestra como los síntomas clínicos del paciente.^{48,49}

Conclusiones

El uso de DIA para AgNORs en tejido endometrial podría ayudar a distinguir entre lesiones benignas y neoplásicas y, cuando se complementa con otros biomarcadores, el resultado histopatológico de la muestra y la presentación clínica de la paciente, contribuirá a una mayor precisión en el diagnóstico diferencial del cáncer endometrial.

Limitaciones y perspectivas

En el presente estudio se hallaron diferencias significativas entre los grupos de lesiones benignas y neoplásicas en el número, forma y contorno de los AgNORs. No obstante, el tamaño de muestra fue limitado. Se requieren estudios futuros con muestras más grandes y validación cruzada con otras técnicas diagnósticas o modelos predictivos para considerar a los AgNORs como biomarcador predictivo en cáncer endometrial.

Agradecimientos

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por el apoyo financiero para la corrección en inglés del manuscrito.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en este manuscrito.

Financiamiento

Ninguno.

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

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. Gupta B, Chandra S, Raj V, Gupta V. Quantitative analysis of Argyrophilic Nucleolar organizer regions in odontogenic cysts and tumor – A comparative study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* 2018;8(2):94–7.
2. Derenzini M. The AgNORs. *Micron.* 2000;31(2):117–20.
3. Stemberger-Papić S, Stanković T, Vrdoljak-Mozetic D, Versa-Ostojić D, Krasević M, Stifter S, et al. Morphometry and digital AgNOR analysis in cytological imprints of benign, borderline and malignant serous ovarian tumours. *Cytopathology.* 2006;17(6):382–9.
4. Czernobalsky B, Lifschitz-Mercer B. Endometrial pathology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1997;9(1): 52–6.
5. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2009 May 27;105(2):103–4.
6. Liu J. The “life code”: A theory that unifies the human life cycle and the origin of human tumors. *Seminars in Cancer Biology.* 2019 Feb;60: 380–97.
7. Martín de Civetta M, Civetta J. [Carcinogenesis]. *Salud Pública Mex.* 2011;53(5):405–14.
8. Sirri V, Roussel P, Hernandez-Verdun D. The AgNORs proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle. *Micron.* 2000;31(2):121–6.
9. Cibull ML, Heryet A, Gatter KC, Mason DY. The utility of Ki67 immunostaining, nuclear organizer region counting, and morphology in the assessment of follicular lymphomas. *The Journal of Pathology.* 1989;158(3):189–93.
10. Crocker J, Nar P. Nucleolar organizer regions in lymphomas. *The Journal of Pathology.* 1987;151(2):111–8.
11. Crocker J, Skilbeck N. Nucleolar organizer region associated proteins in cutaneous melanotic lesions: a quantitative study. *Journal of Clinical Pathology.* 1987;40(8):885–9.
12. Derenzini M, Romagnoli T, Mingazzini P, Marinozzi V. Interphasic nucleolar organizer region distribution as a diagnostic parameter to differentiate benign from neoplastic epithelial tumors of human intestine. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology.* 1987;54(1): 334–40.
13. Yokoyama Y, Niwa K, Tamaya T. Scattering of the silver-stained proteins of nucleolar organizer regions in Ishikawa cells by actinomycin D. *Experimental Cell Research.* 1992 Sep;202(1):77–86.
14. Smith R, Crocker J. Original Paper. *Histopathology.* 2002;41(3a):98–110.
15. Alarcón L, Illades B, Flores E, Terán M, Antonio V, Reyes E. AgNORs polymorphism association with squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma with HPV infection. *Salud pública Méx.* 2009;51(2): 134–140.
16. Calore EE, Shirata NK, Shih LWS, Cavaliere MJ, de Siqueira M. Silver staining method for nucleolar organizer regions in cervical smears. *Diagnostic Cytopathology.* 1997;16(6):497–9.
17. Cardillo MR. Ag-NOR technique in fine needle aspiration cytology of salivary gland masses. *Acta Cytologica.* 1992;36(2):147–51.

18. Chowdhry A, Deshmukh RS, Shukla D, Bablani D, Mishra S. Quantitative estimation of AgNORs in normal, dysplastic and neoplastic oral mucosa. *Biomedical Papers*. 2014;158(2):282–7.
19. Cortés-Gutiérrez EI, Leal-Elizondo E, Cerdá-Flores RM, Leal-Garza CH. Polymorphism of Ag(+)–NORs in cervical smears from women with cervical cancer. Analytical and quantitative cytology and histology. 2001;23(1):9–14.
20. Cortés-Gutiérrez EI, Reyna-Hinojosa R, Silva-Cudish J, Rojas-Alvarado MA, Leal-Garza CH. Activity satellite association and polymorphism of Ag stained nucleolus organizer regions (Ag+ NORs) in lymphocytes from women with cervical uterine cancer. *Archives of medical research*. 1997;28(1):19–23.
21. Derenzini M, Trerè D. [Silver-stained Nucleolar Organizer Regions (AgNORs)]. *Pathologica*. 2001;93(2):99–105.
22. Fiorella RM, Saran B, Kragel PJ. AgNORs counts as a discriminator of lesions of the endocervix. *Acta cytologica*. 1994;38(4):527–30.
23. Rüschoff J, Plate K, Bittinger A, Thomas C. Nucleolar Organizer Regions (NORs). *Pathology - Research and Practice*. 1989;185(6):878–85.
24. Srivastava A, Srivastava S, Bansal C, Misra J. Diagnostic importance of AgNORs pleomorphism in cervical carcinogenesis. *Ecancermedicalscience*. 2013;7:287.
25. García-Vielma C, Dávila-Rodríguez M, Hernández-Garza F, Cerdá-Flores R, Cortés-Gutiérrez E. Digital image analysis of AgNORs in cervical smears of women with preneoplastic and neoplastic lesions of the uterine cervix. *Biotechnic & Histochemistry*. 2016;91(2):102–7.
26. Palaoro L, Rocher A. AgNORs technique could be useful for differential diagnosis of squamous carcinomatous cells and atypical cells related to human papillomavirus in cervical smears. *Biotechnic & Histochemistry*. 2009;84(3):73–8.
27. Bojarowska K. [Prognostic significance of AgNORs expression in endometrial cancer]. *Ginekologia polska*. 2004;75(7):522–7.
28. Brustmann H, Riss P, Naudé S. Histochemische Charakterisierung der Endometriumproliferation mittels AgNORs. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*. 1994;34(4):220–2.
29. Brustmann H, Riss P, Naudé S. Nucleolar organizer regions as markers of endometrial proliferation: A study of normal, hyperplastic, and neoplastic tissue. *Human Pathology*. 1995;26(6):664–7.
30. Brustmann H, Riss P, Naudé S. Nucleolar organizer regions as markers of endometrial proliferation: a study of normal, hyperplastic, and neoplastic tissue. *Hum Pathol*. 1995;26(6): 664–7.
31. Elagöz Ş, Arıcı DS, Aker H. Relationship between FIGO grade and AgNORs, S100-positive Langerhans cells in endometrial adenocarcinoma. *Pathology International*. 2000;50(8):616–9.
32. Ellinidi VN, Novik VI, Pozharisskii KM. [Investigation of nucleolar organizer region activity in epithelial cells of hyperplastic endometrial carcinoma tissue]. *Voprosy onkologii*. 2000;46(2):187–90.
33. Mauri F. AgNORs counts in endometrial and endocervical carcinomas. *Pathologica*. 1990;82(1080):399–403.
34. Miller B, Morris M, Silva E. Nucleolar Organizer Regions: A Potential Prognostic Factor in Adenocarcinoma of the Endometrium. *Gynecologic Oncology*. 1994;54(2):137–41.
35. Nielsen AL, Juul Nyholm HC, Engel P. Expression of MIB-1 (Paraffin ki-67) and AgNORs Morphology in Endometrial Adenocarcinomas of Endometrioid Type. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1994;13(1):37–44.
36. Niwa K, Murase T, Morishita S, Tanaka T, Shimokawa K, Tamaya T. Changes in the number of silver-stained nucleolar organizer regions in the normal, preneoplastic, and neoplastic endometrium. *Cancer detection and prevention*. 1995;19(5):436–40.
37. Niwa K, Yokoyama Y, Tanaka T, Mori H, Mori H, Tamaya T. Silver-stained nucleolar organizer regions in the normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology*. 1991;419(6):493–7.
38. Papadimitriou CS, Athanasiadou S, Stylianidou A, Karameris A. Nucleolar organizer regions in the normal, hyperplastic and carcinomatous epithelium of endometrium. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*. 1991;60(1):155–60.
39. Terlikowski S, Lenczewski A, Famulski W, Sulkowska M, Kulikowski M. Proliferative activity in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Folia histochemica et cytopathologica*. 2001;39(2):163–4.
40. Terlikowski S, Lenczewski A, Sulkowski S, Kulikowski M. Nucleolar Organizer Regions in Differentiated Prenoplastic and Neoplastic Endometrial Lesions. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1999;47(3):205–9.
41. Wilkinson N, Buckley CH, Chawner L, Fox H. Nucleolar Organiser Regions in Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Endometria. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1990;9(1):55–9.
42. Mahović V, Ovanin-Rakić A, Skopljanc-Macina L, Barisić A, Rajhavajn S, Juric D, et al. Digital morphometry of cytologic aspirate endometrial samples. *Collegium antropologicum*. 2010;34(1):45–51.
43. Mahović V, Audi-Jurković Š, Ovanin-Rakić A, Bilusić M, Veldić M, Babić D, et al. Digital image analysis of silver-stained nucleolar organizer region-associated proteins in endometrial cytologic samples. Analytical and quantitative cytology and histology. 1999;21(1):47–53.
44. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnet JJ. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *The Histochemical Journal*. 1986;18(1):5–14.
45. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*. 2012;9(7):671–5.
46. Kitson S, Sivalingam VN, Bolton J, McVey R, Nickkho-Amiry M, Powell ME, Leary A, Nijman HW, Nout RA, Bosse T, Renehan AG, Kitchener HC, Edmondson RJ, Crosbie EJ. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies. *Mod Pathol*. 2017;30(3):459–468. doi: 10.1038/modpathol.2016.203.
47. Nagel, J., Paschoalini, RB, Barreto, PSD et al. Biomarcadores predictivos en carcinomas endometriales: una revisión de su relevancia en la patología anatómica diaria. *Surg Exp Pathol* 2024;7:21. <https://doi.org/10.1186/s42047-024-00164-2>
48. Leyva-Huerta E.R., Flores-Flores G., Gaitán-Cepeda L.A. ¿Son los AgNORs una herramienta útil como marcadores pronósticos de cáncer oral?. *Av Odontoestomatol [Internet]*. 2008; 24(3): 211-218.
49. Wutzl A, Ploder O, Kermér C, Milesi W, Ewers R, Klug C. Mortality and causes of death after multimodality treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:255-60.

Displasia tanatofórica: prevalencia, características clínicas y hallazgos moleculares en un hospital público del occidente de México

Jessica P. Cruz-Cruz,¹  Kiabeth Robles-Espinoza,²  María T. Magaña-Torres,²  Christian Peña-Padilla,³  Felipe J. Bustos-Rodríguez,⁴  Ernesto Barrios-Prieto,⁵  Lucina Bobadilla-Morales,^{1,3}  Alfredo Corona-Rivera^{1,3}  y Jorge R. Corona-Rivera^{1,3*} 

¹Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona-Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; ²División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social; ³Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca; ⁴Servicio de Patología, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca; ⁵Unidad de Medicina Materno Fetal, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

Antecedentes: La displasia tanatofórica (DT) es una condrodisplasia FGFR3 letal, caracterizada por micromelia y fémures arqueados (DT1), o por fémures rectos y cráneo treboliforme (DT2). **Objetivo:** Determinar la prevalencia y las características clínicas y moleculares de pacientes con DT en un hospital público del occidente de México. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron 10 recién nacidos vivos con DT de un total de 118,154 nacimientos entre 2009 y 2024 en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (Méjico). El gen FGFR3 se analizó por PCR, seguida de secuenciación directa de los exones 4-6 y 8. **Resultados:** La prevalencia de DT fue de 0.85 por 10,000 nacimientos (IC 95%: 0.32-1.37). Todos presentaron DT1 (4 hombres y 6 mujeres), ocurrencia esporádica y 4/10 edad paterna avanzada. **Fenotipo:** talla baja, macrocefalia, hipotonía, rasgos faciales distintivos, tórax estrecho, abdomen prominente, micromelia, pliegues cutáneos redundantes, mano en tridente, costillas cortas, acortamiento rizomélico, metáfisis irregulares, platispondilia y fémures arqueados. En siete se identificaron variantes patogénicas en FGFR3: p.Arg248Cys (n = 3), p.Ser-371Cys (n = 2), p.Gly370Cys (n = 1) y p.Thr373Cys (n = 1). **Conclusiones:** Uno de cada 11,815 bebés nació con DT. El análisis molecular permite distinguirla de otras condrodisplasias letales y brindar un asesoramiento genético adecuado.

PALABRAS CLAVE: Displasia tanatofórica. Gen FGFR3. Fémur curvado. Osteocondrodisplasia. Letalidad.

Thanatophoric dysplasia: prevalence, clinical characteristics, and molecular findings in a public hospital from Western Mexico

Abstract

Background: Thanatophoric dysplasia (TD) is a lethal FGFR3 chondrodysplasia characterized by micromelia and bowed femurs (TD1), or straight femurs and cloverleaf skull (TD2). **Objective:** To determine the prevalence and clinical and molecular characteristics of patients with TD in a public hospital in Western Mexico. **Materials and methods:** Observational, retrospective and descriptive study. Ten live births with TD were included from a total of 118,154 births between 2009 and 2024 at the Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (Mexico). The FGFR3 gene was analyzed by PCR, followed by direct sequencing of exons 4-6 and 8. **Results:** The prevalence of TD was 0.85 per 10,000 births (95% CI: 0.32-1.37). All presented

*Correspondencia:

Jorge R. Corona-Rivera

E-mail: rocorona@cuces.udg.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: 11-05-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000183

Gac Med Mex. 2025;161:634-642

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

TD1 (4 men and 6 women), sporadic occurrence and 4/10 advanced paternal age. Phenotype: short stature, macrocephaly, hypotonia, distinctive facial features, narrow thorax, prominent abdomen, micromelia, redundant skinfolds, trident hand, short ribs, rhizomelic shortening, irregular metaphyses, platyspondyly and bowed femurs. In seven, pathogenic variants in FGFR3 were identified: p.Arg248Cys (n = 3), p.Ser371Cys (n = 2), p.Gly370Cys (n = 1) and p.Tyr373Cys (n = 1). **Conclusions:** One in 11,815 infants was born with T1D. Molecular analysis allows to distinguish it from other lethal chondrodysplasias and to provide appropriate genetic counseling.

KEYWORDS: Thanatophoric dysplasia. FGFR3 gene. Bowed femur. Osteochondrodysplasia. Lethality.

Introducción

La displasia tanatofórica (DT) es una displasia esquelética de miembros cortos con macrocefalia relativa y tórax pequeño, usualmente letal al nacimiento.¹ Su ocurrencia es esporádica y la mayoría de los casos se explican por mutaciones *de novo* con carácter autosómico dominante.^{2,3} Su forma más común, la DT tipo 1 (DT1), se caracteriza por micromelia, fémures arqueados (en «auricular de teléfono antiguo») y, ocasionalmente, craneosinostosis (MIM 187600). En contraste, la DT tipo 2 (DT2) se distingue por la presencia de fémures rectos y craneosinostosis moderada a grave con deformidad de cráneo en trébol (MIM 187601). Ambos tipos presentan, además, costillas cortas, rasgos faciales distintivos, braquidactilia, hipotonía, pliegues cutáneos redundantes en las extremidades e insuficiencia respiratoria grave. Radiográficamente se observa acortamiento rizomélico de huesos largos, metáfisis irregulares, platispondilia (vértebras en H), foramen magno pequeño con compresión del tallo encefálico y anomalías del sistema nervioso central.^{1,4,5} La muerte temprana se produce por la insuficiencia respiratoria causada por el tórax restrictivo y la hipoplasia pulmonar, aunque se han documentado casos excepcionales con supervivencia prolongada hasta los 28 años.⁶

La DT está incluida dentro del grupo de las condrodisplasias FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos).¹ FGFR3 es una proteína trasmembranal con actividad tirosina cinasa, esencial para la regulación del crecimiento celular y la osificación endocondral. Las variantes patogénicas causantes de DT producen una ganancia de función de FGFR3, lo que lleva a su activación constitutiva independiente de su ligando, inhibiendo así la proliferación, la maduración y la diferenciación de los condrocitos.^{1,7}

La evaluación ultrasonográfica prenatal y la clínica-radiográfica posnatal se utilizan usualmente para su diagnóstico, permitiendo incluso distinguir el

subtipo de DT.^{1,8} Sin embargo, en una minoría de los casos, la distinción entre DT y otras displasias óseas letales puede llegar a ser imposible solo sobre bases clínicas.⁹

Se estima que la DT afecta a alrededor de 1 de cada 20,000 recién nacidos.^{1,10} Aunque en México existen descripciones anatopatológicas de pacientes con DT,¹¹ no encontramos estudios sobre su prevalencia o hallazgos moleculares. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia y las características clínicas y moleculares de una serie de pacientes con DT en un hospital público del occidente de México.

Materiales y métodos

Tipo de estudio y características de la muestra

Realizamos un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en una cohorte de pacientes con diagnóstico de DT, todos nacidos entre enero de 2009 y diciembre de 2024, en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, en Guadalajara, Jalisco, México. La prevalencia de DT se estimó dividiendo el número de nacidos vivos con DT entre el número total de nacidos vivos en el hospital durante el periodo de estudio. El total de nacimientos se obtuvo del sistema de información del hospital como fuente primaria de datos. Nuestro hospital es un centro de referencia en el occidente de México que brinda atención médica de tercer nivel a población abierta, predominantemente urbana y de bajos recursos, atendiendo unos 7000 nacimientos al año (alrededor del 5% de los nacimientos anuales en el Estado de Jalisco).

Evaluación clínica de los casos

Los pacientes con DT fueron estudiados en el Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), nuestro programa hospitalario de

vigilancia activa de defectos congénitos, que abarca a todos los nacidos vivos de 22 o más semanas de gestación y con un peso > 500 g. Todos los padres de los bebés participantes eran de origen mestizo del occidente de México. De los casos de osteocondrodisplasias registrados en el CRIAC (códigos CIE-10 Q77 y Q78), se incluyeron solo aquellos con diagnóstico clínico de DT (código CIE-10 Q77.1). El diagnóstico de DT fue realizado por un genetista clínico certificado y se consideró en presencia de micromelia, fémures cortos arqueados o rectos, con o sin craneosinostosis, en conjunción con otras características clínicas y radiográficas comunes.¹ Los registros utilizados por el CRIAC se obtuvieron mediante la revisión de los expedientes médicos y entrevistas a las madres de recién nacidos con DT poco después del parto. Todos los casos contaron con diagnóstico prenatal, fotografías clínicas y estudios de radiografías simples. En dos casos se realizó estudio de autopsia. Las variables registradas incluyeron: 1) antecedentes familiares de consanguinidad o de enfermedades congénitas, evaluados mediante un árbol genealógico de tres generaciones; 2) edades materna y paterna (años) al nacimiento del caso índice; 3) hallazgos reportados en el estudio prenatal; 4) edad gestacional (EG) en semanas, determinada a partir de la última menstruación (o si difería en 2 o más semanas, mediante métodos de evaluación física como las puntuaciones de Capurro o Ballard);¹² 5) somatometría al nacimiento, incluyendo peso (P), talla (T) y perímetrocefálico (PC) al nacimiento, interpretados con las tablas de crecimiento de Fenton para informar puntuaciones Z (PZ) en desviaciones estándar (DE) (<https://peditools.org/fenton2013/>); y 6) hallazgos clínicos posnatales, utilizando las definiciones y los términos preferidos delineados en la serie «Elementos de morfología»,¹³⁻¹⁵ además de las conductores para los hallazgos radiográficos y de autopsia.^{1,4,5} Las evaluaciones se realizaron como parte de la evaluación médica recomendada al nacer para niños con DT.¹ El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio (Registro 1049/10). Se contó con el consentimiento informado por escrito de las madres de los pacientes incluidos para permitir la revisión y la publicación de sus registros médicos y la toma de fotografías clínicas, el cual fue solicitado posterior al nacimiento del bebé. Además, en ocho de los casos se contó con un consentimiento adicional para la obtención de una muestra sanguínea para su futuro análisis genético, los cuales fueron recabados entre los años 2013 y 2023. Los progenitores firmantes estuvieron informados por parte de los médicos genetistas

tratantes respecto a los detalles del tipo de estudio genético, el almacenamiento de la muestra, su opción de envío a otro centro para su estudio, su confidencialidad y privacidad, y que dicho permiso podrían retirarlo en cualquier momento, sin perjuicio en su atención presente o futura.

Diagnóstico molecular

El ADN genómico fue extraído a partir de una muestra de sangre utilizando el QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany), y posteriormente almacenado a -20 °C en la Unidad de Citogenética del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca hasta su análisis molecular. La búsqueda de variantes patogénicas en el gen *FGFR3* se realizó por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación Sanger. El estudio molecular se llevó a cabo en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, como parte de un proyecto colaborativo registrado sobre displasias óseas (R-2022-785-001). Dado que todos los pacientes presentaban el diagnóstico clínico de DT1, y considerando que más del 90% de los casos están asociados con las variantes p.Arg248Cys y p.Tyr373Cys, localizadas en los exones 6 y 8 del gen *FGFR3*, respectivamente,¹ solo se amplificaron dos fragmentos que incluían dichas regiones. Los iniciadores fueron diseñados con el programa Oligo®.net Primer Analysis Software v.6 (<https://www.oligo.net/downloads.html>). El primer fragmento, de 873 pb, comprendió los exones 4 a 6 (sentido 5'TCCTACACAGGACGGAACTG3' y antisentido 5'ACCCAAATCCTCACGCAACC3'), y el segundo fragmento, de 382 pb, incluyó el exón 8 (sentido 5'CCCTTCCGCTCCCAGTGGTG3', antisentido 5'CACAGCCCAGGACCAGCGTG). Las reacciones de PCR se realizaron en un volumen final de 10 µl, con 50-100 ng de ADN, buffer PCRx al 1X (PCRx Enhancer System, Thermo Fisher), 2.0 mM de MgCl₂, 5% de DMSO, 2.5 pmol de cada iniciador y 0.5 U de Taq polimerasa Platinum (Invitrogen) para la amplificación de los exones 4 a 6. Para el exón 8 se usó 0.02 U de Taq polimerasa recombinante (EP0404 Thermo Fisher). El programa de termociclado consistió en un protocolo *touchdown* con tres diferentes temperaturas de alineamiento: 66 °C (6 ciclos), 64 °C (6 ciclos) y 62 °C (26 ciclos). Los productos de PCR se visualizaron en geles de poliacrilamida al 6%, teñidos con nitrato de plata. Para la secuenciación, los amplificados se purificaron con 0.5 µl de ExoSAP-IT™

(Affymetrix, Santa Clara, CA, USA), incubándolos a 37 °C por 15 minutos y enseguida a 80 °C por 15 minutos. Las reacciones de secuenciación se llevaron a cabo en un volumen de 10 µl, con 100-300 ng de ADN, 1.5 µl de *buffer 5X*, 2.5 pmol de iniciador y 0.5 µl del kit de Big Dye Terminator kit v.3.1. (Applied Biosystems, Santa Clara, CA, USA). El programa de termociclado consistió en una desnaturalización inicial a 96 °C por 4 minutos, seguida de 25 ciclos de 96 °C por 10 segundos, 55 °C por 5 segundos y 60 °C por 2 minutos. Las reacciones de secuenciación fueron purificadas mediante columnas CentriSep llenas de medio Sephadex® G-50 (Millipore Sigma, Burlington, MA, USA), y la electroforesis capilar se realizó en el equipo SeqStudio (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Los electroferogramas obtenidos se compararon con la secuencia de referencia NM_000142.5. Para nombrar a las variantes se siguieron las recomendaciones de la Human Genome Variation Society (HGVS; varnomen.hgvs.org).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS® (IBM SPSS Statistics, versión 21.0; IBM Corp.; Armonk, NY, USA). Se reportaron los valores como frecuencias, PZ, medias, DE e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Prevalencia

Durante el periodo de 15 años, la cohorte de estudio de base hospitalaria incluyó 10 recién nacidos con diagnóstico clínico de DT registrados en el CRIAC, de un total de 118,154 nacidos vivos. Por lo tanto, la prevalencia de DT obtenida fue de 0.85 por 10,000 nacidos vivos (IC 95%: 0.32-1.37), lo que equivale a un caso por cada 11,815 nacimientos. Por subtipo clínico, todos tuvieron DT1; no identificamos ningún paciente con DT2.

Diagnóstico molecular

En siete de los ocho pacientes analizados molecularmente se encontraron variantes causantes de DT1 en el gen *FGFR3*: c.742C>T (p.Arg248Cys) (n = 3), c.1111A>T (p.Ser371Cys) (n = 2), c.1108G>T (p.Gly-370Cys) (n = 1) y c.1118A>G (p.Tyr373Cys) (n = 1).

Todas correspondieron a mutaciones de sentido erróneo y con ganancia de función. En un paciente no se detectó ninguna variante patogénica en los cuatro exones analizados, sin ser posible analizar las demás regiones del gen. Con estos datos, estimamos una prevalencia mínima de DT1 con diagnóstico molecular confirmado de 0.59 por 10,000 nacimientos (IC 95%: 0.15-1.03).

Evaluación clínica de los casos

Los datos clínicos, radiológicos y moleculares encontrados en los 10 casos identificados se presentan en la tabla 1 y la figura 1 (pacientes A a J). Todos tuvieron una ocurrencia esporádica y en ninguno se encontró antecedente familiar de consanguinidad o enfermedades congénitas. La media de edad paterna fue de 34.7 ± 8.3 años y en 4/10 casos fue mayor de 35 años. La proporción de pacientes de sexo masculino/femenino fue 0.66. Las madres se sometieron al menos a una ecografía durante la atención prenatal, reportada por medicina materno fetal como DT (n = 9) o acondroplasia (n = 1). Solo en cuatro casos se dispuso de una descripción ecográfica más detallada que incluyó hallazgos como macrocefalia, abombamiento del hueso frontal, depresión del puente nasal, tórax restrictivo (signo de tórax en campana), hipoplasia pulmonar, platispondilia y fémures cortos y curvados (Fig. 2). En 3/10 embarazos se refirió polihidramnios. La media de EG fue de 34.7 ± 2.7 días y en 8/10 casos el nacimiento fue prematuro. La PZ del P/EG fue normal en 9/10 pacientes (media -0.26 DE). Todos presentaron talla baja (PZ media de T/EG -3.7 DE) y en 6/10 se observó macrocefalia (PZ media de PC/EG 2.6 DE). Las características clínicas y radiográficas de la DT1 mostradas en la tabla 1 estuvieron presentes de manera consistente en prácticamente la totalidad de los pacientes. Los componentes que identifican la facies distintiva de un paciente con DT1 fueron frente prominente, facies plana y puente nasal deprimido. La micromelia más grave se observó en el paciente I. El encurvamiento de los fémures fue moderado en los pacientes A, B, E y H, mientras que en los pacientes A, C, F, G, I y J fue muy marcado (Fig. 1). Como hallazgo único, se encontró comunicación interventricular (paciente D) y pie equino varo grave (paciente F). En todos los pacientes la sobrevida fue menor de 5 días, con una media de edad al fallecimiento de 1.7 ± 1.1 días. Los estudios de autopsia en dos pacientes identificaron, además, hipoplasia pulmonar y desorganización de

Tabla 1. Características clínicas, radiológicas y moleculares de los pacientes con displasia tanatofórica tipo 1

Características	Paciente										Frecuencia (media ± DE)
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
Parentales y gestación											
Edad materna (años)	40	22	32	29	20	32	37	28	34	25	29.5 ± 6.2
Edad paterna (años)	44	25	34	34	24	38	37	30	49	27	34.7 ± 8.3
Polihidramnios	–	+	+	–	–	–	+	–	–	–	3/10
Diagnóstico prenatal (mes)	+ (6)	+ (6)	+ (3)	+ (8)	+ (6)	+ (7)	+ (5)	+ (8)	+ (4)	+ (8)	10/10 (6.1 ± 1.7)
Natales											
Sexo	M	M	F	F	F	F	M	F	M	F	M/F: 0.66
EG (semanas ± DE, días)	34.2	30.4	36.1	39	31.5	36.3	34.2	35.3	32.3	37.6	34.7 ± 2.7
Peso, g (PZ peso, DE)	1980 (-0.67)	1250 (-0.46)	2030 (-1.38)	2355 (-2.05)	1400 (-0.24)	2270 (-0.78)	2490 (0.58)	2720 (0.81)	2060 (0.77)	3200 (0.77)	2,175 (PZ -0.26)
Talla, cm (PZ talla, DE)	35.8 (-3.87)	32 (-4.08)	35 (-5.05)	38 (-4.92)	31.3 (-3.28)	36 (-4.56)	38.7 (-2.39)	38 (-2.78)	34.5 (-2.96)	40 (-3.03)	35.9 (PZ -3.7)
PC, cm (PZ PC, DE)	35 (3.13)	29 (3.09)	33.5 (1.88)	36 (1.31)	31.2 (2.26)	36 (2.56)	33.7 (1.72)	36.6 (3.46)	32 (1.77)	39.7 (4.67)	34.3 (PZ 2.6)
Puntaje de Aggar (min 1/5)	9/9	1/1	2/6	4/6	8/8	6/8	2/2	1/1	2/0	3/7	
Exploración física											
Hipotonía generalizada	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Talla baja para la EG	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Macrocefalia para la EG	+	+	–	–	+	+	–	–	–	–	10/10
Macrocefalia relativa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6/10
Facies distintiva	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Cuello corto	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Tórax estrecho campaniforme	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Tronco de tamaño relativamente normal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Abdomen prominente	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Microomelia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Piegues cutáneos redundantes	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Bracíodactilia con mano en tridente	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Talones prominentes	+	+	+	+	+	+	–	–	+	+	8/10
Radiofisiológicos											
Acoramiento rizomélico	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Metáfisis irregulares HTL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Costillas cortas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Unión costochondral ancha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Platispondilia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Fémures arqueados	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Huesos ilíacos hipoplásicos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/10
Crestas ilíacas cuadradas	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	10/10
Muescas sacroiliacas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Sobrevida (días)	3	1	1	4	3	1	1	1	1	1	1.7 ± 1.1
Secuenciación gen FGFR3 (exones 4–6, 8)	c.1108G > T (p.Gly370Cys) exon 8	c.742C > T (p.Arg248Cys)	Negativo	c.742C > T (p.Arg248Cys) exon 6	N	c.1111A > T (p.Tyr237Cys) exon 8	c.1111A > G (p.Ser371Cys) exon 8	c.1111A > G (p.Tyr237Cys) exon 8	c.1111A > T (p.Ser371Cys) exon 8	c.1111A > T (p.Ser371Cys) exon 8	7/10

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; F: femenino; HTL: huesos tubulares largos; M: masculino; NI: no investigado; PC: perímetrocefálico; PZ: puntuación Z.



Figura 1. Hallazgos posnatales y moleculares identificados en pacientes con displasia tanatofórica. A a J: de cada paciente se muestran su fotografía clínica (izquierda) y su radiografía (derecha). Los detalles de los hallazgos clínicos y radiológicos para cada caso se describen en la tabla 1. A la derecha se muestran los electroferogramas con las variantes patogénicas en el gen FGFR3 identificadas en siete de estos pacientes.

condrocitos (pacientes A y B), y esplenomegalia (paciente A).

Discusión

La prevalencia observada de DT de 0.85 por 10,000 nacidos vivos resulta elevada si se considera que el rango de prevalencia más frecuentemente reportado

en distintos países varía de 0.21 a 0.30 por 10,000 nacimientos.^{2,16-19} En estos estudios, la prevalencia ha sido estimada solo con base en el diagnóstico clínico de DT y, a diferencia del nuestro, en varios de ellos se incluyen muertes fetales tardías y abortos electivos.^{2,17,18} Por lo tanto, nuestra prevalencia a partir de pacientes con confirmación molecular de DT1 de 0.59 por 10,000 nacimientos (IC 95%: 0.15-1.03) podría

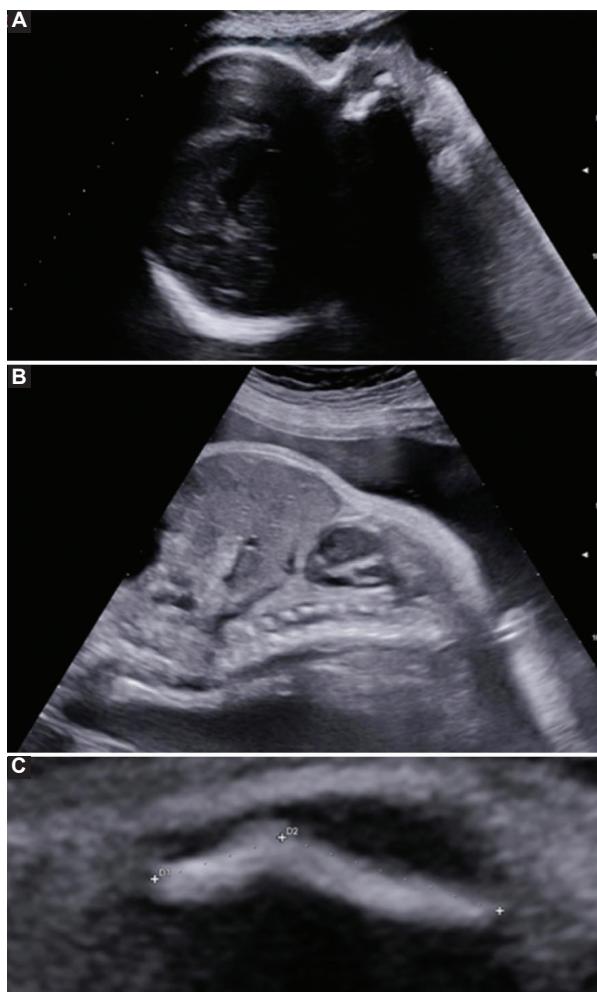


Figura 2. Hallazgos prenatales identificados por ultrasonido en pacientes con displasía tanatofórica. **A:** abombamiento del hueso frontal y depresión del puente nasal. **B:** signo de tórax en campana en su vista sagital. **C:** fémures cortos y curvados.

servir como un referente para su comparación en futuros trabajos en los que se analicen tamaños poblacionales mayores con estudio molecular.

Al igual que en otras enfermedades de herencia dominante, la ocurrencia de mutaciones *de novo* causantes de DT ha sido relacionada con una edad paterna avanzada.^{1,3} La media de edad paterna y la frecuencia de padres mayores de 35 años sugieren un efecto de la edad paterna avanzada en nuestra cohorte. Además, la edad de los padres de bebés con DT (34.7 ± 8.3 años) contrasta con la media de edad paterna de 27.8 ± 7.7 años observada en 893 padres de recién nacidos no malformados atendidos en nuestro hospital.²⁰ Como explicación, se ha propuesto que las mutaciones en los genes de receptores de tirosina cinasas, como las del gen *FGFR3*, están altamente expresadas en las células madre espermatogoniales y actúan como *driver* (mutación iniciadora o impulsora),

modificando la señalización del receptor y promoviendo su activación independiente del ligando. Esto les confiere una ventaja selectiva, favoreciendo que aumenten en número y formen expansiones subcloniales en el testículo conforme se incrementa la edad.³

La DT puede sospecharse ultrasonográficamente de forma prenatal a las 12-14 semanas de gestación; sin embargo, la mayor proporción de casos son diagnosticados en el transcurso del segundo trimestre.⁸ En nuestros casos, el polihidramnios, la macrocefalia, los fémures cortos curvados, la platispondilia y el tórax estrecho campaniforme fueron los hallazgos reportados como indicativos de DT1 (Fig. 2), los cuales fueron identificados en promedio hacia el sexto mes de gestación. Dada su letalidad perinatal, el diagnóstico temprano de DT permite considerar la opción de interrupción del embarazo como un aspecto relevante en el manejo prenatal en esta afección.^{1,8} En ningún caso de nuestra cohorte se realizó interrupción del embarazo, ya que hasta el año 2024 no estaba permitida en el Estado de Jalisco.

El diagnóstico posnatal de DT, e incluso la identificación de sus subtipos, en general no representa un problema clínico, ya que sus manifestaciones prenatales, clínicas y radiológicas tienen una penetrancia completa y una expresividad marcadamente constante.^{1,4,8} En nuestra cohorte, estas manifestaciones que afectan al cráneo, el tórax, la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos estuvieron presentes prácticamente en la totalidad de los pacientes (Tabla 1 y Figs. 1 y 2). Aunque se esperaría que alrededor del 20% de los casos presentaran un fenotipo de DT2, distinguible por el cráneo en trébol y los fémures rectos,⁴ no identificamos ninguno de este subtipo de DT en nuestra cohorte. Si bien esto podría explicarse por el tamaño de muestra relativamente pequeño, al ser un estudio de un solo centro, llama la atención que no encontramos reportes de pacientes con DT2 en México, lo que podría sugerir una diferencia poblacional, o un subdiagnóstico en recién nacidos vivos debido a su mayor letalidad prenatal, ya que en nuestro estudio no incluimos productos de abortos ni de óbitos. Dos de nuestros pacientes (A y B) en los que se realizó autopsia presentaron macrocefalia sin hidrocefalia, lo que confirmaría una megalencefalia. Otras alteraciones del sistema nervioso reportadas, como malformaciones del lóbulo temporal, hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, foramen magno pequeño, o compresión del tallo encefálico, no fueron evaluadas en nuestra cohorte.^{2,21}

La letalidad perinatal está presente en otras condrodisplasias FGFR3, ya que es común en la acondroplasia homocigota,^{1,9} y rara, pero descrita, en la acondroplasia heterocigota.²² El síndrome SADDAN (siglas en inglés de acondroplasia grave, sordera, retraso del desarrollo y acantosis *nigricans*), aunque grave, no presenta habitualmente muerte al nacimiento, salvo en los casos que requieran y no reciban apoyo ventilatorio.¹ Además, encontramos reportes aislados de pacientes con fenotipo de DT cuyo estudio molecular concluyó síndrome de Pfeiffer tipo 2,²³ o espectro hipoplasia cartílago-pelo/displasia anauxética autosómica recesiva.²⁴ Esto resalta la importancia de confirmar el diagnóstico molecular en todos los casos con el fin de poder brindar un asesoramiento genético adecuado.

En este estudio, las variantes más frecuentes fueron p.Arg248Cys y p.Ser371Cys, las cuales se reportan en alrededor del 90% de los casos de DT1, mientras que las variantes p.Gly370Cys y p.Try373Cys se reportan en menos del 2% de los casos.^{4,7} Aunque todas estas se correlacionan con la DT1 clásica, se ha propuesto que la variante p.Try373Cys se asocia con un fenotipo más grave, tal como observamos en el paciente I (Fig. 1), en el que la micromelia fue más marcada.⁴ El estudio molecular negativo en el paciente D ilustra una de las limitaciones de nuestro estudio, ya que en ese paciente no pudimos secuenciar el gen completo.

En conclusión, la prevalencia de DT en nuestro medio es de 0.85 por 10,000 nacidos vivos. Todos los casos correspondieron a DT1, sin identificar ninguno de DT2. Confirmamos que las características prenatales, la exploración física al nacimiento y el estudio radiográfico permiten un adecuado diagnóstico de DT en la mayoría de los casos. Se resalta la importancia de contar idealmente con el diagnóstico molecular en todos los casos, con el fin de excluir otras displasias óseas letales con fenotipo igual o sobrepuerto al de la DT.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las familias participantes por su colaboración para la realización del presente estudio.

Financiamiento

Ninguno que declarar.

Conflictos de intereses

Ninguno que declarar.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han 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

- French T, Savarirayan R. Thanatophoric dysplasia. 2004 May 21 [updated 2023 May 18]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1366/>.
- Martínez-Friás ML, Ramos-Arroyo MA, Salvador J. Thanatophoric dysplasia: an autosomal dominant condition? Am J Med Genet. 1988;31:815-20.
- Moura S, Hartl I, Brumovska V, Calabrese PP, Yasari A, Striedner Y, et al. Exploring FGFR3 mutations in the male germline: implications for clonal germline expansions and paternal age-related dysplasias. Genome Biol Evol. 2024;16:evae015.
- Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Kitoh H, Lachman RS, Wasmuth JJ, et al. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. Am J Med Genet. 1998;78:274-81.
- Miller E, Blaser S, Shannon P, Widjaja E. Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism. AJR Am J Roentgenol. 2009;192:48-51.
- Nikkel SM, Major N, King WJ. Growth and development in thanatophoric dysplasia — an update 25 years later. Clin Case Rep. 2013;1:75-8.
- Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry. Mol Genet Genomic Med. 2014;2:497-503.
- Bondioni MP, Pazzaglia UE, Izzi C, Di Gaetano G, Laffranchi F, Baldi M, et al. Comparative X-ray morphology of prenatal osteogenesis imperfecta type 2 and thanatophoric dysplasia: a contribution to prenatal differential diagnosis. Radiol Med. 2017;122:880-91.
- Milks KS, Hill LM, Hosseinzadeh K. Evaluating skeletal dysplasias on prenatal ultrasound: an emphasis on predicting lethality. Pediatr Radiol. 2017;47:134-45.
- Sawai H, Oka K, Ushioda M, Nishimura G, Omori T, Numabe H, et al. National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan. Pediatr Int. 2019;61:748-53.
- Padilla-Rodríguez AL, Durán-Padilla MA, Davies BR. Displasia tanatofórica: revisión de los criterios de diagnóstico en 5 casos de autopsia. Rev Mex Pediatr. 2005;72:126-32.
- Narvey M, Fletcher MA. Physical assessment and classification. En: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, editores. Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 327-50.

13. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughan J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:6-28.
14. Biesecker LG, Adam MP, Chung BH, Kosaki K, Menke LA, White SM, et al. Elements of morphology: standard terminology for the trunk and limbs. *Am J Med Genet A*. 2022;188:3191-228.
15. Biesecker LG, Aase JM, Clericuzio C, Gurrieri F, Temple IK, Toriello H. Elements of morphology: standard terminology for the hands and feet. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:93-127.
16. Donnelly DE, McConnell V, Paterson A, Morrison PJ. The prevalence of thanatophoric dysplasia and lethal osteogenesis imperfecta type II in Northern Ireland — a complete population study. *Ulster Med J*. 2010;79:114-8.
17. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1038-45.
18. Cavalcanti DP, Fano V, Mellado C, Lacarrubba-Flores MDJ, Silveira C, Silveira KC, et al. Skeletal dysplasias in Latin America. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184:986-95.
19. Katsumata N, Kuno T, Miyazaki S, Mikami S, Nagashima-Miyokawa A, Nimura A, et al. G370C mutation in the FGFR3 gene in a Japanese patient with thanatophoric dysplasia. *Endocr J*. 1998;45(Suppl):S171-4.
20. Cruz-Cruz JP, Nieto-García R, Rivera-Ramírez PB, Peña-Padilla C, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, et al. Risk factors for isolated congenital heart defects in infants from Western Mexico. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2025;65:e12589.
21. Itoh K, Pooh R, Kanemura Y, Yamasaki M, Fushiki S. Brain malformation with loss of normal FGFR3 expression in thanatophoric dysplasia type I. *Neuropathology*. 2013;33:663-6.
22. Chen S, Dong H, Luo Y, Zhang Y, Li P. Heterozygous variant in FGFR3 underlying severe phenotypes in the second trimester: a case report. *BMC Med Genomics*. 2023;16:80.
23. Chen CP, Huang JP, Huang KS, Chen YY, Wu FT, Pan YT, et al. Prenatal imaging findings of a fetus with Pfeiffer syndrome and a heterozygous c.1019A>G, p.Tyr340Cys (Y340C) mutation in FGFR2 presenting a cloverleaf skull, craniostenosis and short limbs on prenatal ultrasound mimicking thanatophoric dysplasia type II. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024;63:387-90.
24. Hall CM, Liu B, Haworth A, Reed L, Pryce J, Mansour S. Early prenatal presentation of the cartilage-hair hypoplasia/anauxetic dysplasia spectrum of disorders mimicking recurrent thanatophoric dysplasia. *Eur J Med Genet*. 2021;64:104162.

Marcadores séricos no invasivos en el momento de la admisión en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea

Raúl A. Jiménez-Castillo,¹ Luis A. González-Torres,¹ Oveed Olloqui-Martínez,²
 José M. Yáñez-Reyes,² José A. González-González,¹ Joel O. Jáquez-Quintana,¹
 Héctor J. Maldonado-Garza,¹ Gabriela E. Aguilar-Díaz,² Homero Náñez-Terreros²
 y Carlos A. Cortez-Hernández^{1*}

¹Servicio de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva; ²Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Antecedentes: Los pacientes con cirrosis hepática son propensos a infecciones bacterianas, particularmente a la peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Los estudios que han evaluado la utilidad de marcadores no invasivos para predecir la sobrevida en los pacientes con PBE son heterogéneos. **Objetivo:** Evaluar la utilidad del índice neutrófilo-linfocito (INL), la puntuación MELD-Na y el lactato sérico como marcadores no invasivos para predecir la sobrevida a 28 días en los pacientes con PBE. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. Se determinaron los puntos de corte óptimos de la puntuación MELD-Na, el lactato sérico y el INL para predecir la mortalidad a 28 días y la sobrevida a 28 días mediante la prueba de la curva ROC. También se asociaron estos marcadores al hallazgo de lesión renal aguda. **Resultados:** Se incluyeron 74 pacientes con PBE (primer episodio). La mediana de edad fue de 55 años. Para predecir la mortalidad, el valor óptimo de INL fue ≥ 9.68 , el de MELD-Na fue ≥ 27.5 y el de lactato sérico fue ≥ 3.35 . Para predecir lesión renal aguda, el valor óptimo de INL fue ≥ 9.2 y el de MELD-Na fue ≥ 25 . **Conclusiones:** La puntuación MELD-Na, el INL y el lactato sérico son marcadores séricos de fácil acceso y pueden apoyar en la predicción de la sobrevida a corto plazo.

PALABRAS CLAVE: Peritonitis bacteriana espontánea. Marcadores séricos. Diagnóstico no invasivo. Albúmina. Creatinina. Inflamación.

Non-invasive serum markers at admission in patients with spontaneous bacterial peritonitis

Abstract

Background: Patients with liver cirrhosis are prone to bacterial infections, particularly spontaneous bacterial peritonitis (SBP). Previous studies evaluating the usefulness of non-invasive markers in predicting survival in SBP patients have yielded heterogeneous results. **Objective:** To assess the utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), MELD-Na score, and serum lactate as non-invasive markers for predicting 28-day survival in patients with SBP. **Materials and methods:** This study employed a descriptive and retrospective design. The optimal cut-off values for MELD-Na, serum lactate, and NLR to predict 28-day mortality and survival were determined using ROC curves. We analyzed the relation of these markers to the presence of acute kidney injury. **Results:** We included 74 patients with a first episode of SBP. The median age was 55 years. The optimal NLR cut-off to predict mortality was ≥ 9.68 , MELD-Na ≥ 27.5 , and serum lactate ≥ 3.35 . For predicting acute kidney injury, the optimal values were NLR ≥ 9.2 and MELD-Na ≥ 25 . **Conclusions:** MELD-Na, NLR, and serum lactate are easily accessible serum markers that may support the prediction of short-term survival.

KEYWORDS: Spontaneous bacterial peritonitis. Serum markers. Non-invasive diagnosis. Albumin. Creatinine. Inflammation.

***Correspondencia:**

Carlos A. Cortez-Hernández

E-mail: drcarloscortezz@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: 03-04-2025

Fecha de aceptación: 17-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000142

Gac Med Mex. 2025;161:643-649

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación común en los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, que disminuye su sobrevida. Ocurre en un 5-25% de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática y ascitis.^{1,2} La estratificación por gravedad es importante en estos pacientes considerando que los que presentan sepsis e inestabilidad hemodinámica tienen un riesgo mayor de muerte.^{3,4} Los estudios han demostrado que los pacientes con PBE y una puntuación mayor en el Modelo para la Enfermedad Hepática Terminal (MELD) tienen desenlaces desfavorables.^{3,4}

El índice neutrófilo-linfocito (INL) y el lactato sérico son marcadores sencillos, baratos y reproducibles. La asociación del INL y el lactato sérico con el riesgo de mortalidad ha sido estudiada en poblaciones específicas (malignidad, enfermedades infecciosas e inflamatorias).⁵⁻⁸ Sin embargo, en la actualidad existe poca evidencia sobre la utilidad que tienen estos marcadores para predecir la sobrevida a corto plazo en pacientes con PBE. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la utilidad del INL y del lactato sérico como predictores de sobrevida a 28 días en pacientes con un primer episodio de PBE.

Material y métodos

Se incluyeron 74 pacientes atendidos, desde enero de 2016 hasta enero de 2021, en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en Monterrey, México. Se incluyó a todo paciente ingresado con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier origen y con diagnóstico de PBE, la cual fue definida como un hallazgo de > 250 cel/mm³ de polimorfonucleares en el líquido ascítico. Todos los pacientes recibieron como tratamiento inicial cefotaxima, 1 g/8 h por vía intravenosa durante 5 días. Se excluyeron los pacientes que no siguieron con su tratamiento en nuestro centro y los que tenían un expediente clínico incompleto. El objetivo primario fue evaluar la capacidad predictiva del INL, el lactato sérico y MELD-Na al ingreso para predecir la sobrevida a 28 días en pacientes con cirrosis hepática diagnosticados en su primer episodio de PBE. Los objetivos secundarios fueron evaluar la supervivencia tomando en cuenta diferentes puntos de corte de los marcadores séricos, y evaluar la relación de estos parámetros con el hallazgo de lesión renal aguda (LRA).

Se obtuvieron del expediente clínico las características demográficas de los pacientes, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal y comorbilidad. Se recabaron los valores de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, sodio, lactato sérico, albúmina, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, *International Normalized Ratio* y bilirrubinas. Se calcularon la puntuación de Child-Turcotte-Pugh, la puntuación MELD-Na y el INL.

Los pacientes fueron tratados de acuerdo a las guías clínicas de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado⁹ y se les dio seguimiento hasta los 28 días. Además, se calcularon los días de estancia hospitalaria desde su ingreso hasta su egreso; a los pacientes que se egresaron o fallecieron el mismo día de su ingreso, se les asignó 1 día de estancia hospitalaria. El diagnóstico de LRA en pacientes con cirrosis se definió acorde al Club Internacional de Ascitis (incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl [≥ 26.5 μ mol/l] en un periodo de 48 horas o un aumento $\geq 50\%$ con respecto al valor basal, ya sea conocido o que se presume ocurrió en los 7 días previos).¹⁰

Los resultados descriptivos se reportaron como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y como medianas (q25-q75) y medias y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas, dependiendo de su tipo de distribución (Kolmogórov-Smirnov). Para el análisis comparativo de las variables numéricas se utilizaron la prueba t de Student para muestras pareadas y no pareadas con distribución normal, y las prueba U de Mann-Whitney y Wilcoxon para las variables no pareadas y pareadas, respectivamente, con distribución no normal. Para el análisis comparativo de las variables cualitativas se aplicó la prueba de χ^2 . Se utilizaron pruebas de regresión logística para el análisis univariado y multivariado. Se realizaron curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para predecir los puntos de corte predictores de LRA y sobrevida a 28 días utilizando la puntuación MELD-Na, el lactato y el INL.¹¹ Se utilizaron la curva de Kaplan-Meier y la prueba *log-rank* para el análisis de supervivencia.¹² Los análisis de los datos se hicieron con el programa SPSS versión 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corp., Armonk, NY, USA), y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Para el cálculo de la muestra se aplicó la fórmula establecida por Hanley y McNeil¹³ para estudios que incluyen curvas ROC; se tomó el valor del área debajo

de la curva (AUC) de MELD-Na para predecir la mortalidad a 3 meses (0.862),¹⁴ y esperando encontrar valores menores considerando el menor tiempo de evaluación para el pronóstico, y los elementos a evaluar, la predicción fue tener un AUC de 0.7 obteniendo una muestra de 70 pacientes.

Resultados

Se incluyeron 74 pacientes, con una mediana de edad de 55 años (rango: 29-80), de los cuales 57 (77.0%) eran hombres. Hubo 21 (28.4%) pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. La etiología más frecuente de la cirrosis hepática fue el consumo crónico de alcohol, en 53 (71.6%) pacientes. La cirrosis criptogénica se encontró en 14 (18.9%) pacientes. La media (\pm DE) de los niveles séricos de leucocitos, neutrófilos y linfocitos fueron 13.3 ± 7.1 $10^9/l$, 11.3 ± 6.7 $10^9/l$ y $0.99 \pm 0.6810^9/l$, respectivamente; el resto de los resultados de laboratorio se muestran en la tabla 1.

La mediana de días de estancia hospitalaria fue de 7 (rango: 6-9); 14 (18.9%) admisiones tuvieron 5 días o menos, 44 (59.5%) tuvieron 6-10 días, 15 (20.3%) tuvieron 11-20 días, y 1 (1.4%) duró 21 días o más. El 49% de los pacientes presentaron LRA durante su estancia hospitalaria.

Se documentaron 27 (35.5%) fallecimientos y la causa más frecuente fue choque séptico (Tabla 2). Los pacientes que fallecieron tenían una media mayor de hemoglobina (16.87:11.30; $p = 0.001$), neutrófilos (14.89:9.24; $p < 0.001$) y lactato (5.60:2.88; $p = 0.001$) a su ingreso hospitalario.

Puntos de corte y factores de riesgo de mortalidad a 28 días

Se realizaron curvas ROC para determinar los mejores puntos de corte de INL, lactato y MELD-Na a la admisión para predecir la mortalidad a 28 días. El punto de corte óptimo del INL fue ≥ 9.68 , con una sensibilidad del 77.8% y una especificidad del 57.4%, un AUC de 0.662 y un índice de Youden (IY) de 0.31. Para el lactato sérico se obtuvo como punto de corte ≥ 3.35 , con una sensibilidad del 69.2% y una especificidad del 79.4%, un AUC de 0.789 y un IY de 0.486 (Fig. 1). Para la puntuación MELD-Na se obtuvo como punto de corte ≥ 27.5 , con una sensibilidad del 70.4% y una especificidad del 68.1%, un AUC de 0.749 y un IY de 0.385.

Tabla 1. Características de laboratorio y escalas aplicadas

Parámetro	Media (\pm DE)
Glucosa en sangre, mg/dl	120.79 (73.55)
Lactato, mg/dl	4.06 (3.28)
Leucocitos $\times 10^9/l$	13.33 (7.16)
Hemoglobina, g/dl	10.41 (2.12)
Plaquetas $\times 10^9/l$	136.32 (74.29)
Presión sistólica, mmHg	116.00 (16.73)
Presión diastólica, mmHg	70.00 (13.03)
Frecuencia cardiaca, latidos/min	105.00 (19.98)
Frecuencia respiratoria, respiraciones/min	21.0 (5.37)
Creatinina, mg/dl	1.26 (0.52)
Nitrógeno ureico en sangre, mg/dl	23.0 (13.76)
Sodio, mEq/l	130.40 (4.88)
Potasio, mEq/l	4.32 (0.97)
MELD-Na	26.0 (7.65)
Child-Turcotte-Pugh	
A	0 (0.0)
B	13 (17.6)
C	61 (82.4)
INL	15.95 (13.46)

DE: desviación estándar; INL: índice neutrófilos-linfocitos.

Tabla 2. Causas de muerte

Causa	n (%)
Choque hipovolémico	3 (11.1)
Choque séptico	13 (48.2)
Falla hepática crónica agudizada	6 (22.2)
Síndrome hepatorenal	4 (14.8)
Insuficiencia respiratoria	1 (3.7)

Tomando en cuenta los puntos de corte previamente obtenidos, el análisis univariado de los diferentes marcadores establecidos con el desenlace de muerte resultó significativo para el INL ($p < 0.021$), el lactato sérico ($p < 0.01$) y la puntuación MELD-Na ($p < 0.0001$). Al momento de realizar el análisis multivariado para aislar los factores de riesgo, el INL pierde su valor estadístico, quedando un modelo estadístico donde el MELD-Na y el lactato fueron predictores independientes de muerte, con una razón de momios de 1.122 (intervalo de confianza del 95%

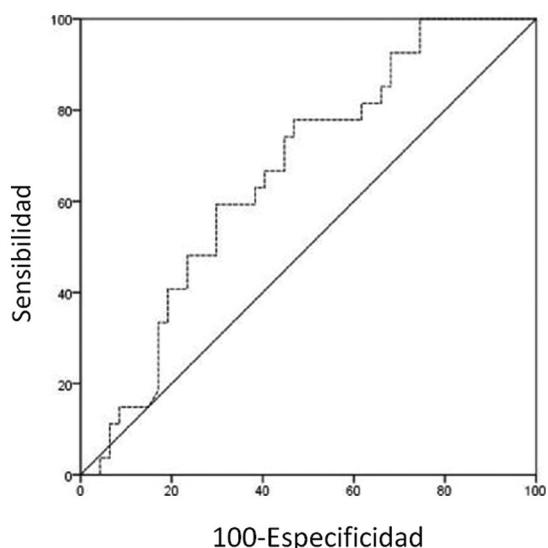


Figura 1. Predicción de mortalidad a 28 días en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea utilizando curvas ROC (Receiver Operating Characteristics).

[IC 95%]: 1.020-1.234; $p = 0.018$) y 1.299 (IC 95%: 1.029-1.640; $p = 0.028$), respectivamente.

Análisis de la sobrevida a 28 días

Al evaluar la sobrevida a 28 días en pacientes con valores de INL ≥ 9.68 , MELD-Na ≥ 27.5 y lactato ≥ 3.35 se encontraron diferencias significativas en comparación con aquellos que presentaron valores inferiores a los puntos de corte: 51% vs. 80.6% ($p = 0.015$) para INL, 44.1% vs. 80% ($p = 0.001$) para MELD-Na y 28% vs. 77.1% ($p < 0.0001$) para lactato (Fig. 2). En los pacientes con MELD-Na ≥ 27.5 e INL ≥ 9.68 , la sobrevida a 28 días fue aún menor: 52.7% vs. 94.4% ($p = 0.003$).

Puntos de corte y factores de riesgo de LRA durante la estancia hospitalaria

Se realizaron la curvas ROC para predecir qué punto de corte de cada uno de los biomarcadores séricos constituye el mayor predictor de hallazgo de LRA, y se encontró que el lactato no mostró resultados significativos, pero el INL predijo LRA con un punto de corte ≥ 9.2 con una sensibilidad del 80.5% y una especificidad del 57.89%, un AUC de 0.678, y un IY de 0.38 ($p < 0.005$); el MELD-Na fue ≥ 25 , con una sensibilidad del 77.8% y una especificidad del 71.1%, un AUC de 0.815 y un IY de 0.48 ($p < 0.0001$).

Tomando en cuenta los puntos de corte previamente obtenidos, el análisis univariado demostró que los marcadores séricos se asociaban a LRA, reportando valores significativos para el INL ($p = 0.011$) y el MELD-Na ($p < 0.0001$). En el análisis multivariado, MELD-Na fue un predictor independiente del desenlace (razón de momios: 1.208; IC 95%: 1.101-1.325; $p < 0.001$), mientras que el INL no mostró asociación significativa ($p = 0.811$).

Discusión

El aumento en la permeabilidad intestinal y la consecuente translocación bacteriana predisponen a los pacientes con cirrosis hepática a diferentes agentes infecciosos,^{15,16} lo cual causa un estado proinflamatorio que promueve una alteración en el estado hemodinámico y una descompensación en los pacientes con cirrosis hepática.^{17,18} Hasta el 25-30% de los pacientes con cirrosis hepática sufren infecciones después de haber sido admitidos a hospitalización,¹⁶ la PBE es la más común y se ha reportado que hasta el 50% de los pacientes sufren desenlaces desfavorables.¹⁹ Por lo tanto, identificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de desenlaces adversos es esencial para priorizar su posición en la lista de trasplante hepático y optimizar su manejo intrahospitalario intensivo. Estos problemas crean la necesidad de buscar índices predictores de supervivencia económicos, disponibles y fáciles de calcular.

En el año 2017, Melcarne et al.²⁰ analizaron la información de 159 pacientes internados con un primer episodio de PBE e intentaron identificar de manera retrospectiva los factores de riesgo asociados a mortalidad. Tuvieron una alta prevalencia de hombres con un consumo excesivo de alcohol como causa principal de la cirrosis hepática. Después de identificar factores potenciales y de realizar un análisis multivariado, encontraron que la leucocitosis/leucocitopenia, la encefalopatía hepática, el nitrógeno ureico en sangre y la unidad de hospitalización (hígado) fueron los factores asociados a mortalidad a 30 días. La temperatura y los niveles de creatinina se identificaron como factores de riesgo asociados a mortalidad a 90 días. También encontraron que otros factores, como la edad, el sexo, la presencia de hepatocarcinoma, el uso de inhibidores de la bomba de protones, la LRA y la encefalopatía hepática, se asociaban a una mortalidad elevada después de 1 año; y la edad, la rifaxamina y la encefalopatía hepática se asociaron a mortalidad aumentada después de 2 años. Es

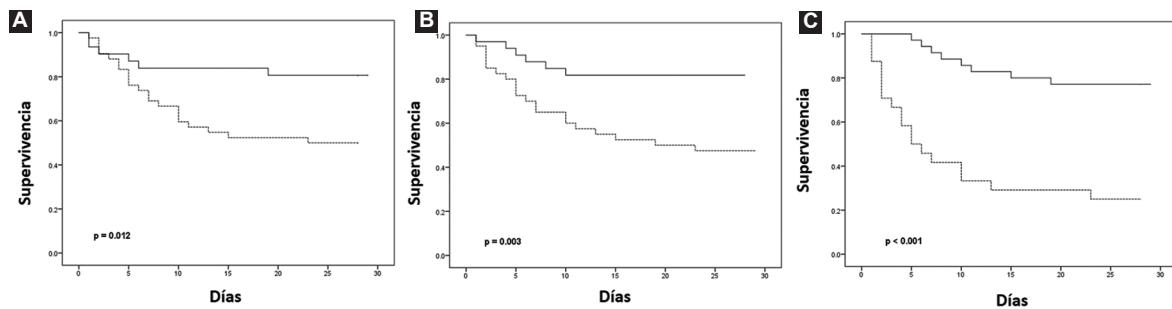


Figura 2. (A-C) La supervivencia fue significativamente menor en los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea con índice neutrófilos-linfocitos ≥ 9.68 , MELD-Na ≥ 27.5 y lactato sérico ≥ 3.35 .

interesante observar que el marcador de leucocitos y los marcadores subrogados de función renal prevalecen como factores importantes predictores de mortalidad a corto plazo en los pacientes diagnosticados con PBE por primera vez. La búsqueda de factores de riesgo predictores de desenlaces favorables ha abierto las puertas a la investigación de marcadores accesibles que desempeñen este rol fundamental en el paciente cirrótico con PBE.

El INL es un marcador simple y económico que se obtiene del cociente entre neutrófilos y linfocitos de una muestra de sangre periférica; refleja el balance entre inflamación aguda y crónica y la inmunidad adaptativa, y se ha descrito en diversas enfermedades.²¹⁻²⁴ El INL se ha identificado como un posible biomarcador predictivo de mortalidad a 30 días, tal como demostraron Iliaz et al.²⁵ quienes describieron que el INL, el MELD, la proteína C reactiva (PCR), los neutrófilos y el índice PCR/álbumina eran marcadores predictivos significativos. En este estudio se identificó que un INL > 9.2 tenía una sensibilidad del 77.8% y una especificidad del 75.5% para predecir mortalidad a corto plazo; el punto de corte ideal predictor fue de 9.68 y demostramos que los pacientes con niveles más altos tuvieron una mortalidad superior al comparar las proporciones.

La puntuación MELD-Na ha demostrado predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.¹⁴ Se ha encontrado que un nivel > 20 se relaciona con un aumento de la mortalidad.²⁶ En el estudio realizado por Iliaz et al.²⁵ se reportó que una puntuación MELD > 20.5 tuvo una sensibilidad del 83.3% y una especificidad del 80.4%, con un AUC de 0.8, para predecir la mortalidad a 30 días en pacientes con PBE. Nuestro punto de corte fue ≥ 27.5 y encontramos una supervivencia a 28 días del 28%. Es

importante notar que los estudios mencionados utilizaron el MELD y nosotros aplicamos el MELD-Na.

El hígado es el órgano principal involucrado en la eliminación de lactato, por lo que al comprometerse su función pueden producirse alteraciones en la depuración de este.²⁷ La elevación del lactato se asocia a resultados desfavorables en la sepsis (asociado a su vez a disfunción hepática) y en los eventos cardiovasculares.^{8,28,29} Se encontró un aumento en la sensibilidad para predecir la mortalidad en los pacientes sin cirrosis y una tendencia al alza en los pacientes con cirrosis dependiendo de su gravedad. En nuestro estudio encontramos que unos valores de lactato ≥ 3.35 predicen mortalidad a corto plazo.

De manera importante, el 35% de los pacientes sufrieron este evento, similar a lo encontrado en estudios previos.^{25,30} Nuestros resultados enfatizan la relevancia de la puntuación MELD-Na y del lactato sérico para predecir el desenlace de mortalidad; el INL se desempeñó como un posible factor predictor, pero sin alcanzar significancia estadística en el análisis multivariado.

Es bien sabido que la PBE tiene una alta incidencia de lesión renal que se relaciona con una marcada disfunción circulatoria y una producción local importante de citocinas.³¹ Una revisión sistemática demostró que el MELD, la inmunosupresión y la PBE intrahospitalaria se asociaron con mayor frecuencia al desarrollo de disfunción renal.³ Nosotros encontramos que el INL y la puntuación MELD-Na se asociaron a LRA con puntos de corte de 9.2 y 25, respectivamente, pero nuestro análisis multivariado sigue dando más peso a la escala MELD-Na.³

En un estudio se propuso la LINAS-Score, que combina parámetros clínicos y microbiológicos para predecir la mortalidad en pacientes con ascitis infectada, mostrando un AUC de 0.89. Aunque nuestro enfoque

se limitó a los marcadores séricos disponibles al ingreso, nuestros resultados coinciden con la necesidad de identificar de forma temprana a los pacientes de mayor riesgo.³²

Otro marcador que ha mostrado valor pronóstico en la PBE es el índice delta de neutrófilos. Lim et al.³³ reportaron que un índice delta de neutrófilos $\geq 5.7\%$ al ingreso se asoció significativamente con mayor mortalidad a 30 días (*hazard ratio*: 4.2; $p = 0.003$), con un AUC superior al de MELD y la PCR. Aunque nuestro estudio no incluyó este parámetro, sus hallazgos refuerzan el papel de los biomarcadores inflamatorios simples y accesibles para estratificar el riesgo en los pacientes con PBE.

Consideramos que los valores elevados de MELD-Na y de lactato al ingreso pueden ser útiles para identificar pacientes con alto riesgo de mortalidad temprana, lo cual tiene implicaciones prácticas importantes, como priorizar su manejo en unidades de cuidados intensivos o considerar su evaluación oportuna para trasplante hepático. Además, aunque el INL no resultó ser un predictor independiente de mortalidad, su asociación con LRA podría resultar útil como marcador de vigilancia en las fases iniciales de descompensación. Estas observaciones refuerzan la necesidad de utilizar herramientas simples y disponibles desde el ingreso para mejorar la toma de decisiones en esta población.

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron su naturaleza retrospectiva y la falta de identificación de patógenos en el líquido ascítico, que a pesar de no tener un verdadero impacto por su bajo rendimiento diagnóstico persiste como una ausencia importante. Otra limitante es la falta de información respecto a los cambios específicos en el esquema de antibióticos; nuestro protocolo incluye el uso de cefotaxima desde la sospecha, pero no tuvimos acceso a la información respecto a los cambios realizados en el tratamiento antibiótico en caso de mala respuesta terapéutica de los pacientes.

Conclusiones

Nuestros hallazgos sugieren que el MELD-Na es un marcador confiable para predecir tanto la mortalidad como la LRA en los pacientes con un primer episodio de PBE. El INL mostró valor como predictor de disfunción renal al ingreso, mientras que el lactato se asoció principalmente con desenlace mortal. A futuro, se requieren estudios prospectivos que validen estos hallazgos e integren nuevas herramientas, como

modelos predictivos basados en inteligencia artificial, para mejorar la estratificación temprana del riesgo.

Financiamiento

Ninguno.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

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

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

Referencias

1. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, et al. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol.* 2017;9:1166-75. doi:10.4254/wjh.v9.i30.1166.
2. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: a literature review. *World J Hepatol.* 2018;10:254-66. doi:10.4254/wjh.v10.12.254
3. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:260-5. doi:10.1016/j.cgh.2010.11.038.
4. Musskopf MI, Pimentel Fonseca F, Gass J, Zambam de Mattos A, Alberto John J, Bandeira de Mello Brandao A. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol.* 2012;11:915-20. doi:10.1016/S1665-2681(19)31418-8.
5. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2007;73:215-20. doi:10.1159/000127412.
6. Avci A, Avci D, Erden F, Ragip E, Cetinkaya A, Ozyurt K, et al. Can we use the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume values for the diagnosis of anterior uveitis in patients with Behcet's disease? *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:881-6. doi:10.2147/TCRM.S135260.
7. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:dju124. doi:10.1093/jnci/dju124.
8. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldi M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42:202-10. doi:10.1007/s00134-015-4127-0.

9. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406-60. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
10. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut.* 2015;64:531-7. doi:10.1136/gutjnl-2014-308874.
11. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem.* 1993;39:561-77.
12. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457. doi:10.2307/2281868.
13. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143:29-36. doi:10.1148/radiology.143.1.7063747.
14. Kim SY, Yim HJ, Lee J, Lee BJ, Kim DI, Jung SW, et al. [Comparison of CTP, MELD, and MELD-Na scores for predicting short term mortality in patients with liver cirrhosis]. *Korean J Gastroenterol.* 2007;50:92-100.
15. Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60:1310-24. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.024.
16. Fernández J, Acevedo J, Castro M, García O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 2012;55:1551-61. doi:10.1002/hep.25532.
17. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display 'sepsis-like' immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42:195-201. doi:10.1016/j.jhep.2004.10.019.
18. Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M, Shulman C, Cartier M, Zunino M, et al. Immune dysfunction in cirrhosis: distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine.* 2016;77:14-25. doi:10.1016/j.cyto.2015.10.006.
19. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:e10-8. doi:10.1097/MEG.0000000000000548.
20. Melcarne L, Sopeña J, Martínez-Cerezo FJ, Vergara M, Miquel M, Sánchez-Delgado J, et al. Prognostic factors of liver cirrhosis mortality after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. A multicenter study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110:94-101. doi: 10.17235/reed.2017.4517/2016.
21. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience.* 2016;10:702. doi:10.3332/ecancer.2016.702.
22. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. *J Clin Lab Anal.* 2014;28:27-31. doi:10.1002/jla.21639.
23. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102:653-7. doi:10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
24. Farah R, Jacoby T, Khamisy-Farah R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein, and mean platelet volume in differentiation of ascites causes. *Isr Med Assoc J.* 2025;27:211-5.
25. Iliaz R, Ozpolat T, Baran B, Demir K, Kaymakoglu S, Besisik F, et al. Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:786-91. doi:10.1097/MEG.0000000000001111.
26. Oliveira AM, Branco JC, Barosa P, Rodrigues JA, Ramos L, Martins A, et al. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:1216-22. doi:10.1097/MEG.0000000000000700.
27. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371:2309-19. doi:10.1056/NEJMra1309483.
28. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801. doi:10.1001/jama.2016.0287.
29. Jentzer JC, Schrage B, Patel PC, Kashani KB, Barsness GW, Holmes DR Jr, et al. Association between the acidemia, lactic acidosis, and shock severity with outcomes in patients with cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e024932. doi: 10.1161/JAH.121.024932.
30. Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, Cho HW, Kim JN, Kim YS, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19:131. doi:10.3350/cmh.2013.19.2.131.
31. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD Score. *Gastroenterology.* 2005;129:1944-53. doi:10.1053/j.gastro.2005.09.024.
32. Würstle S, Schneider T, Karapetyan S, Hapfelmeyer A, Isaakidou A, Studen F, et al. LINAS[®]Score: prognostic model for mortality assessment in patients with cirrhotic liver and infected ascites. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024;39:1876-84. doi:10.1111/jgh.16637.
33. Lim TS, Kim BK, Lee JW, Lee YK, Chang S, Kim SU, et al. Use of the delta neutrophil index as a prognostic factor of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: implications of a simple and useful marker. *PLoS One.* 2014;9:e86884. doi:10.1371/journal.pone.0086884.

Escala de salud integral para adultos jóvenes: diseño y validación

Azucena Brito-López¹, David Flores-Castañeda¹, Armando Muñoz-Comonfort¹, Alejandro Hernández-Chávez¹ y Raúl Sampieri-Cabrera^{1*}

Laboratorio de Prospectiva, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Los adultos emergentes (18-30 años) enfrentan retos en las dimensiones mental, social y biológica, sin políticas específicas en atención primaria orientadas a promoción y prevención. **Objetivo:** Desarrollar un constructo de salud integral y validar una escala que articule las dimensiones mental, social y biológica. **Material y métodos:** El diseño del constructo se realizó basándose en una revisión de la literatura y el consenso de expertos. Se evaluaron la validez del contenido (V de Aiken), la confiabilidad (alfa de Cronbach y omega de McDonald) y la estructura factorial (índice KMO). **Resultados:** La escala de 18 ítems mostró alta consistencia interna ($\alpha = 0.881$; $\omega = 0.871$), validez de contenido (V Aiken = 0.85) y adecuada estructura factorial ($KMO = 0.923$), con tres componentes que explican el 63.6% de la varianza. **Conclusiones:** La escala muestra potencial para el monitoreo preventivo de la salud en adultos emergentes y su aplicación en atención primaria.

PALABRAS CLAVE: Atención de salud integral. Adultos jóvenes. Escala de salud. Atención primaria de salud.

Integral health scale for young adults: design and validation

Abstract

Background: Emerging adults (18–30 years) face challenges across mental, social, and biological dimensions, yet there are no specific primary care policies focused on health promotion and prevention. **Objective:** To develop an integral health construct and validate a scale that integrates mental, social, and biological dimensions. **Materials and methods:** The construct was designed based on a literature review and expert consensus. Content validity (Aiken's V), reliability (Cronbach's alpha and McDonald's omega), and factorial structure (KMO index) were assessed. **Results:** The 18-item scale demonstrated high internal consistency ($\alpha = 0.881$; $\omega = 0.871$), strong content validity (Aiken's V = 0.85), and an adequate factorial structure ($KMO = 0.923$), with three components explaining 63.6% of the variance. **Conclusions:** The scale shows potential for preventive health monitoring in emerging adults and for use in primary care settings.

KEYWORDS: Comprehensive health care. Young adult. Surveys and questionnaires. Primary health care.

*Correspondencia:

Raúl Sampieri-Cabrera

E-mail: sampieri@comunidad.unam.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: 21-04-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000162

Gac Med Mex. 2025;161:650-658

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no únicamente como la ausencia de enfermedad.¹ La salud física está relacionada con el mantenimiento y el control de las variables fisiológicas de la persona.² En los adultos jóvenes o «emergentes» (definidos en este estudio como personas entre 18 y 30 años), por ejemplo, en la dimensión biológica, la ganancia de grasa corporal es la más acelerada entre todos los grupos etáreos,³ y la obesidad desarrollada en esta etapa tiende a mantenerse a largo plazo.⁴ La exposición temprana y sostenida a factores adversos eleva la vulnerabilidad a enfermedades metabólicas y crónicas degenerativas.^{5,6} Por otro lado, la salud mental se describe como un estado que permite gestionar estresores, desarrollar habilidades, aprender, trabajar y contribuir a la comunidad.⁷ Asimismo, existe una intersección de la salud biológica y el desarrollo de enfermedades mentales, lo que refleja la estrecha relación entre estas dos dimensiones.^{8,9}

En la dimensión social, los determinantes de la salud incluyen los factores y las condiciones en que las personas nacen, crecen, trabajan y envejecen.¹⁰ La adultez emergente implica transiciones como la independencia del hogar, el ingreso a la educación superior o al mercado laboral, y la exposición a nuevos entornos, lo que influye en la formación de hábitos de salud.¹¹ En contextos de bajos recursos, el estatus socioeconómico limita el acceso a condiciones que favorecen la calidad de vida.¹² En esta etapa suele iniciarse el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas, con efectos negativos en el desarrollo neurocognitivo y emocional.¹³ Aunque se reconoce esta etapa como clave para la prevención y la promoción de la salud mediante conductas saludables,¹⁴ los programas y servicios de atención primaria tienden a enfocarse en personas de mayor edad, desaprovechando una ventana crítica de oportunidad. Es muy importante señalar que existe un vacío en cuanto a instrumentos específicos que permitan evaluar de manera integrada el estado de salud en los jóvenes, lo que limita la capacidad de diseñar intervenciones preventivas ajustadas a las necesidades reales de esta población.

En respuesta a ello, el presente trabajo propone desarrollar un constructo que define la salud en el adulto emergente y validar una escala que articule las

dimensiones mental, social y biológica como componentes interdependientes. A dicha escala la llamaremos «Escala de salud integral para adultos jóvenes» (ESIAJ).

Material y métodos

Para garantizar el rigor y la transparencia en este estudio observacional se siguieron las directrices STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

Diseño del constructo

El diseño del constructo se desarrolló mediante un enfoque mixto que combinó una revisión de la literatura, la construcción iterativa de escalas psicométricas y la validación por juicio de expertos. Para ello se siguieron los principios de la teoría clásica del test y los lineamientos de la American Educational Research Association (AERA), la American Psychological Association (APA) y el National Council on Measurement in Education (NCME).¹⁵

La elaboración conceptual se llevó a cabo mediante un modelo Delphi modificado en el que se realizaron 15 seminarios de discusión entre los autores, con el fin de analizar los hallazgos de la literatura y definir los elementos constitutivos del concepto de salud en adultos jóvenes.

Escala de salud en población adulta joven

Para evaluar el bienestar multidimensional se diseñó una primera versión de la escala, que fue ajustada en siete sesiones para asegurar la coherencia conceptual y semántica.

De forma iterativa se trabajaron tres versiones de la escala que fueron sometidas a validación de contenido, la cual se realizó mediante el juicio de ocho expertos en medicina general y familiar, quienes evaluaron las dimensiones y los ítems, según criterios de coherencia teórica, claridad semántica y pertinencia.

La escala final contiene 18 ítems en formato Likert, divididos en tres dimensiones: mental, social y biológica (6 ítems cada una). Para su interpretación se estableció un rango de puntuación en cada dimensión, así como la evaluación de la salud integral (véase Material suplementario).

Para su análisis, los puntos de corte en las dimensiones de salud mental y salud social se contaron de forma ascendente, y en salud biológica se invierten los valores. Los valores de la escala van de totalmente en desacuerdo (1) a totalmente de acuerdo (4).

Validación en la población objetivo

El instrumento fue aplicado a una muestra de 402 participantes seleccionados mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia, utilizando la técnica de «bola de nieve» y la invitación directa por correo electrónico. Los criterios de inclusión fueron pertenecer al grupo etario de 18 a 30 años y completar el cuestionario. Se excluyeron aquellos casos con respuestas incompletas o con más de una respuesta por ítem (8 participantes). Los datos fueron recolectados a través de la plataforma Google Forms® y almacenados en hojas de cálculo para su posterior análisis. La población encuestada estuvo compuesta por personas adultas jóvenes (18 a 30 años) provenientes del Estado de México, Ciudad de México, Veracruz, Guerrero, Oaxaca, Monterrey y Morelos.

Análisis estadístico

La pertinencia del tamaño muestral se estimó conforme a los criterios de Pearson y Mundform¹⁶ quienes indican que dicho tamaño depende de la communalidad de las variables y del número de variables por factor. Se adoptó el criterio de contar con al menos 5 a 10 observaciones por variable, considerando que, para factores con más de 6 variables, entre 150 y 200 casos resultan adecuados, en especial cuando las communalidades son moderadas y la estructura factorial se encuentra razonablemente definida. Bajo estos principios, la muestra utilizada cumple con los criterios especificados.

La confiabilidad del instrumento se evaluó con los coeficientes alfa de Cronbach y omega de McDonald. La validez del contenido se valoró mediante el coeficiente V de Aiken, para lo cual se consideraron criterios de claridad, coherencia y relevancia con un intervalo de confianza de 95%.

Se realizaron análisis factorial exploratorio (AFE) y análisis factorial confirmatorio (AFC); el AFE incluyó la prueba de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) para evaluar su factibilidad. La extracción se basó en el método de componentes principales y la rotación fue con Oblimin,

que permite obtener correlaciones interfactoriales. En este proceso, se examinaron las communalidades.

Los datos presentaron una distribución no paramétrica (Kolmogórov-Smirnov, $p < 0.05$), por lo que se aplicaron las pruebas de Friedman y U de Mann-Whitney para comparar las diferencias por género y dimensión. El análisis de los datos se realizó utilizando SPSS® versión 25 y Microsoft Excel®.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo el proyecto titulado «Determinantes conductuales de comportamientos y factores de salud cardiovascular en población adulta joven» (No. dictamen: FM/DIV/22/2021).

Resultados

Los resultados se organizan en dos apartados: en el primero se presentan las definiciones operativas que sustentaron la construcción de los ítems de la escala, y en el segundo se expone el proceso de validación psicométrica.

Definiciones operativas

La dimensión de salud mental examina la capacidad del individuo para regular sus emociones, afrontar el estrés, resolver problemas y mantener unas expectativas saludables sobre el futuro. Abarca la toma de decisiones, la adaptación a las condiciones ambientales y la calidad de las interacciones personales.

La dimensión de salud social analiza la percepción de apoyo y la integración en redes de interacción. Considera la habilidad para establecer relaciones interpersonales significativas, el sentido de pertenencia y la participación en actividades comunitarias.

Dado que el estado mental y social fluctúa según las experiencias recientes y el entorno interpersonal, realizamos su medición al momento de la aplicación de la escala, lo que permite capturar con mayor fidelidad la realidad psicoemocional del individuo.

Por su parte, la dimensión de salud biológica evalúa la presencia de marcadores como fatiga, polidipsia, cefalea, alteraciones en la frecuencia urinaria y variaciones inexplicables en el peso. Estos síntomas funcionan como indicadores potenciales de disfunciones fisiológicas subyacentes y permiten inferir posibles desequilibrios en los mecanismos de autorregulación homeostática. Los ítems de esta dimensión evalúan

un periodo mensual, en atención a que los cambios fisiológicos tienden a ser más estables y acumulativos en el tiempo. La sintomatología biológica puede manifestarse de manera episódica o progresiva, por lo que una ventana temporal más amplia —sin llegar a ser retrospectiva extensa— facilita la identificación de patrones clínicamente significativos sin la distorsión propia de las variaciones diarias.

En conjunto, el constructo de salud en el adulto joven se concibe como «un estado de bienestar integral que abarca las dimensiones biológica, mental y social». Este estado se entiende como un equilibrio dinámico entre el individuo y su entorno, influenciado por factores psicológicos, fisiológicos y sociales que interactúan de manera continua durante esta etapa de transición hacia la vida adulta.

La estructura tripartita de la escala responde así a la complejidad de esta fase del ciclo de vida, y captura tanto los determinantes inmediatos como los procesos subyacentes de salud.

Validación

El instrumento se aplicó a 402 participantes, de los cuales 394 cumplieron los criterios de inclusión, 151 hombres, 242 mujeres y 1 no binario, con una media de edad de 22 años.

La escala presentó una alta consistencia interna ($\alpha = 0.881$; $\omega = 0.871$), sin mejoras sustantivas al excluir ítems individuales. La adecuación muestral fue $KMO = 0.923$.

Mediante análisis de componentes principales se obtuvieron tres componentes que se corresponden con las dimensiones salud mental, salud social y salud biológica. Los ítems correspondientes a las dimensiones mental, social y biológica mostraron cargas factoriales superiores a 0.6 (Tabla 1). Asimismo, el resultado del coeficiente V de Aiken fue de 0.85 de forma global, con valores altos en la dimensión mental (0.94) y adecuados en las dimensiones social (0.80) y biológica (0.81), según los intervalos de confianza del 95 %.

El AFE muestra que los ítems de la escala pueden ser explicados por tres componentes y el AFC verificó que el modelo de tres componentes describe la estructura de la matriz de datos. Asimismo, las comunidades indican que los factores extraídos representan la varianza de las variables originales (dimensión social, mental y biológica) (Tablas 1 a 3 y Fig. 1).

En términos de distribución de niveles de salud de los participantes, se ubicó en el nivel de salud medio

Tabla 1. Cargas factoriales por componente

Dimensión	Ítem	Componente		
		1	2	3
Salud mental	M1	0.132	-0.010	0.785
	M2	0.106	-0.012	0.790
	M3	-0.006	0.009	0.832
	M4	0.131	-0.060	0.784
	M5	0.287	0.024	0.644
	M6	0.194	0.074	0.734
Salud social	S1	0.742	0.028	0.132
	S2	0.758	-0.016	0.133
	S3	0.759	-0.011	0.159
	S4	0.784	0.027	0.072
	S5	0.646	-0.010	0.131
	S6	0.874	0.049	0.005
Salud biológica	B1	0.107	0.655	-0.151
	B2	-0.286	0.713	0.231
	B3	-0.065	0.720	0.117
	B4	0.192	0.694	-0.170
	B5	0.163	0.746	-0.148
	B6	-0.086	0.687	0.144

Se presenta la matriz de cargas factoriales obtenida mediante análisis de componentes principales con rotación Oblimin. Cada ítem se agrupa en su dimensión teórica: salud mental (M1-M6), salud social (S1-S6) y salud biológica (B1-B6). Las cargas factoriales >0.60 se interpretan como adecuadas para definir el componente correspondiente.

para las tres dimensiones: mental 55.4%, social 49.1% y biológica 46.3%. En lo general, la distribución de la población fue del 50% en el nivel medio, el 11% en el nivel bajo y el 39% en el nivel alto. No se observaron diferencias significativas entre dimensiones (Friedman, $p > 0.05$) ni entre géneros dentro de cada dimensión (U de Mann-Whitney, $p > 0.05$) (Tabla 4).

Discusión

Los ítems para evaluar la salud integral en el adulto joven conllevan una integración armónica de funciones psicoemocionales, sociales y fisiológicas, en lugar de limitarse al criterio de no presentar enfermedad.^{17,18} La dimensión mental alude a la autorregulación emocional, la capacidad de afrontamiento, la proyección de metas personales y la calidad de la toma de decisiones, lo que remite a modelos

Tabla 2. Matriz de correlaciones interfactoriales

Componente	1	2	3
Salud social	1.000	0.081	0.557
Salud biológica	0.081	1.000	0.062
Salud mental	0.557	0.062	1.000

Se observa una correlación positiva moderada entre salud mental y salud social. La dimensión de salud biológica muestra correlaciones bajas con las otras dimensiones, lo que sugiere una relativa independencia estructural.

Tabla 3. Comunalidades de los ítems

	Inicial	Extracción
M1	1.000	0.749
M2	1.000	0.728
M3	1.000	0.688
M4	1.000	0.743
M5	1.000	0.555
M6	1.000	0.749
S1	1.000	0.681
S2	1.000	0.703
S3	1.000	0.735
S4	1.000	0.688
S5	1.000	0.528
S6	1.000	0.779
B1	1.000	0.445
B2	1.000	0.558
B3	1.000	0.530
B4	1.000	0.518
B5	1.000	0.584
B6	1.000	0.489

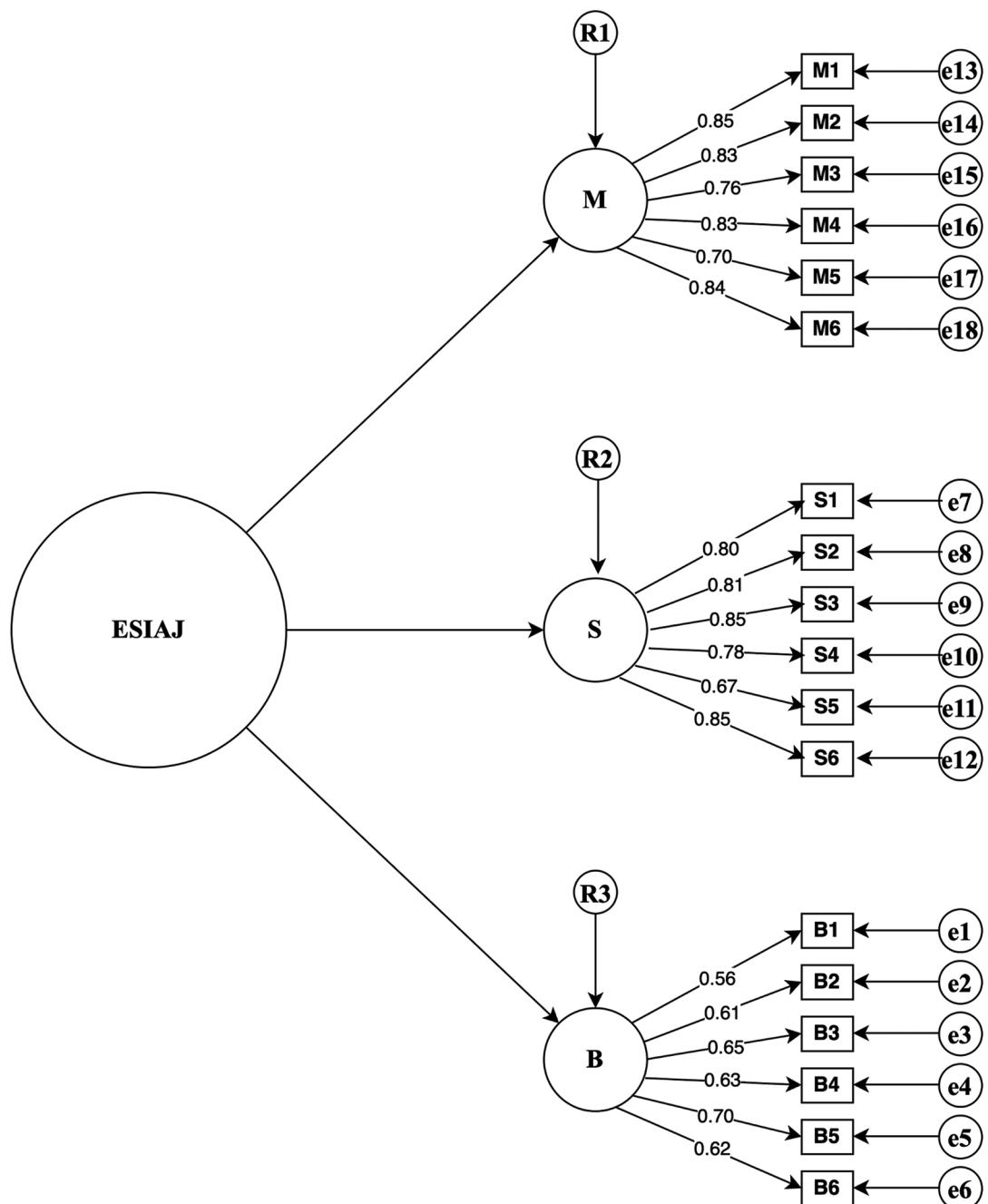
Las communalidades muestran que los ítems de las tres dimensiones están adecuadamente representados por el modelo factorial. Las dimensiones mental y social presentan los valores más altos, mientras que la dimensión biológica, aunque con communalidades menores, mantiene una representación aceptable.

contemporáneos de resiliencia psicológica, bienestar subjetivo y funcionamiento ejecutivo.¹⁹⁻²¹ La dimensión social considera variables relacionales, como sentido de pertenencia, apoyo percibido y participación comunitaria, en estrecha relación con los modelos de capital social, integración comunitaria y determinantes sociales de la salud.²²⁻²⁴ La dimensión biológica, por su parte, integra síntomas inespecíficos, pero clínicamente relevantes —como fatiga, polidipsia, cefalea o

variaciones ponderales— que funcionan como indicadores centinela de desequilibrios homeostáticos y de posibles procesos patológicos incipientes, anclándose en un abordaje de medicina preventiva sindrómica.²⁵ Estos síntomas, aunque leves, pueden reflejar alteraciones fisiológicas subclínicas detectables incluso antes de que aparezcan signos clínicos confirmados. Por ejemplo, en condiciones como el hipotiroidismo subclínico, unos niveles elevados de hormona estimulante de la tiroídes con valores normales de tiroxina se han asociado con síntomas autoinformados como fatiga, depresión o intolerancia al frío.²⁶ Estos hallazgos refuerzan un enfoque sindrómico preventivo: el autorreporte de síntomas inespecíficos actúa como sistema de alerta temprana, permitiendo identificar desequilibrios internos antes de que se consoliden en enfermedades clínicas. Asimismo, se han reportado indicadores como fatiga persistente, disrupciones del sueño o fluctuaciones de peso como predictores de deterioro metabólico y disfunción neuroinmunitaria en población joven.^{27,28}

El marco teórico que articula la ESIAJ se sustenta en tres referentes: la teoría biopsicosocial de Engel, que permite comprender la salud como producto de la interacción de sistemas biológicos, psicológicos y sociales;²⁹ la estrategia del curso de vida en salud pública, tal como propone el modelo de *Life Course Health Development*, que considera la adultez emergente como una etapa crítica en la configuración de trayectorias saludables o patológicas; y la conceptualización contemporánea de determinantes sociales de la salud, desarrollada por la OMS, que amplía la comprensión de la salud más allá del individuo hacia las estructuras contextuales. A estos fundamentos se suman aportes recientes que destacan la necesidad de instrumentos capaces de captar el bienestar en adultos jóvenes desde una perspectiva multidimensional y transdiagnóstica, reconociendo la interacción de los factores psicológicos, sociales y contextuales.³⁰ Asimismo, se enfatiza la relevancia de las experiencias acumuladas en etapas previas y del entorno de transición a la vida adulta, especialmente en poblaciones vulnerables, como determinantes clave de la salud integral.³¹ Estas contribuciones permiten situar la ESIAJ dentro de una línea de investigación centrada en la comprensión compleja e interdependiente del bienestar en esta etapa de la vida.

Entre los instrumentos desarrollados para evaluar el bienestar en adultos jóvenes destaca el *Mental Health Continuum-Short Form* (MHC-SF), ampliamente utilizado en contextos universitarios y basado



Modelo	NFI	RFI	IFI	TLI	CFI
	Delta1	rho1	Delta2	rho2	
Predeterminado	0.92	0.90	0.95	0.94	0.95

Figura 1. Evaluación del ajuste del modelo trifactorial de la Escala de Salud Integral para Adultos Jóvenes (ESIAJ). La figura integra una representación esquemática del modelo confirmatorio de tres factores, junto con los índices de ajuste correspondientes: NFI = 0.92, RFI = 0.90, IFI = 0.95, TLI = 0.94 y CFI = 0.95. Estos valores superan los criterios convencionales de aceptabilidad (> 0.90), lo que indica un ajuste adecuado entre el modelo teórico y los datos observados. La figura también muestra las relaciones entre los factores latentes y sus ítems observados, reafirmando la coherencia empírica del modelo trifactorial propuesto. B: salud biológica; M: salud mental; S: salud social.

Tabla 4. Niveles de salud por dimensión y sexo

Sexo	Nivel de salud	Salud mental		Salud social		Salud biológica		Salud global	
		n	%	n	%	n	%	n	%
No binario	Alto	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0
Mujer	Muy bajo	13	5.4	14	5.8	10	4.1	3	1.2
	Bajo	37	15.3	36	14.9	77	31.8	30	12.4
	Medio	133	55.0	121	50.0	103	42.6	127	52.5
	Alto	59	24.4	71	29.3	52	21.5	82	33.9
Hombre	Muy bajo	6	4.0	4	2.6	4	2.6	0	0.0
	Bajo	12	7.9	24	15.9	28	18.5	11	7.3
	Medio	86	57.0	73	48.3	80	53.0	69	45.7
	Alto	47	31.1	50	33.1	39	25.8	71	47.0
Global	Muy bajo	19	4.8	18	4.6	14	3.5	3	0.8
	Bajo	49	12.4	61	15.4	106	26.8	41	10.4
	Medio	219	55.4	194	49.1	183	46.3	197	49.9
	Alto	107	27.1	121	30.6	91	23.0	153	38.7

Se presenta la distribución de frecuencias y porcentajes de los niveles de salud (muy bajo, bajo, medio y alto) por dimensión (mental, social, biológica y global) y por sexo. La mayor proporción de participantes se concentra en el nivel medio de salud en todas las dimensiones. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

en un modelo tridimensional del bienestar psicológico, emocional y social.³² La mención de estos instrumentos permite contextualizar el desarrollo de la ESIAJ dentro de un campo que ha priorizado históricamente los aspectos psicológicos y sociales del bienestar, señalando la pertinencia de incorporar una dimensión biológica como parte de una visión más integral de la salud en esta etapa de la vida.^{33,34}

Por ello, la estructura factorial obtenida confirma la coherencia entre los componentes empíricos y las dimensiones teóricas previstas, con cargas factoriales superiores a 0.6 en todas las dimensiones, incluida la biológica. Estos resultados refuerzan la validez estructural del instrumento y respaldan la inclusión de síntomas fisiológicos autorreportados como indicadores relevantes de salud integral. Es decir, el desempeño de la dimensión biológica sugiere que, bajo condiciones de diseño riguroso y evaluación cuidadosa, es posible representar procesos fisiológicos subjetivos de forma fiable mediante escalas psicométricas, sin requerir marcadores objetivos complementarios en esta fase exploratoria. Esta aproximación amplía las posibilidades de monitoreo comunitario de la salud en los jóvenes, al integrar señales biológicas tempranas en un modelo comprensivo de bienestar.³⁵

La escala también se asemeja al diseño de instrumentos como el *Adolescent and Young Adult Health Questionnaire* (AYA), que prioriza la identificación de síntomas leves y transitorios, sensibles a los cambios típicos de la adultez emergente.³⁶ En comparación con el *WHO-5 Wellbeing Index*, que ha demostrado limitaciones discriminativas estadísticamente en escenarios de sobrecarga académica,³⁷ la ESIAJ permite una caracterización más granular de estados subclínicos mediante una combinación de ítems de alta especificidad psicosocial y sensibilidad sintomática.

Por su parte, la V de Aiken superó los umbrales aceptados para estudios de validación en etapa inicial, similar a procedimientos metodológicos como los usados en el «Índice Multidimensional de Bienestar Subjetivo» (IMBS), cuya construcción también se apoyó en técnicas Delphi y revisión por expertos.³⁸

A diferencia del *Health Behavior Inventory* (HBI), centrado en hábitos conductuales aislados,³⁹ la ESIAJ acentúa la interrelación de sistemas personales y contextuales. Esta aproximación resulta más coherente con los hallazgos sobre los determinantes estructurales de la salud del adulto joven, como la precarización laboral, la inestabilidad afectiva o la fragmentación de redes de apoyo.^{40,41}

Por otro lado, desde un punto de vista pragmático, la ESIAJ ofrece ventajas respecto al SF-36 y al PROMIS, tanto por su brevedad como por su adecuación cultural. Si bien estos instrumentos gozan de amplio reconocimiento institucional,⁴²⁻⁴⁴ su complejidad operativa y bajo nivel de adaptación semántica en países latinoamericanos limitan su uso en entornos comunitarios y de atención primaria.^{45,46}

Limitaciones del estudio

Aunque el instrumento validado muestra coherencia teórica y consistencia interna robusta, su alcance presenta restricciones que deben atenderse:

- El muestreo no probabilístico reduce la representatividad de los hallazgos.
- La dependencia exclusiva del autorreporte introduce sesgos perceptuales.
- La aplicabilidad del instrumento se limita al contexto mexicano, por lo que resulta indispensable su validación transcultural.
- Su utilidad está planeada para aplicarse en espacios comunitarios y no para una evaluación clínica individual.

Conclusión

La ESIAJ es una herramienta concisa, coherente y poblacionalmente útil para evaluar la salud integral en adultos jóvenes, que articula las dimensiones mental, social y biológica. Su estructura factorial y consistencia interna validan su aplicabilidad en escenarios comunitarios. De esta manera, se busca disminuir la brecha existente en la atención primaria y fortalecer las medidas de prevención y promoción de la salud de salud dirigidas a este grupo etario, promoviendo hábitos saludables desde una perspectiva integral, transdisciplinaria y multidimensional.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Departamento de Fisiología y al Laboratorio de Prospectiva por brindar el espacio y las facilidades necesarias para el desarrollo de este proyecto.

Financiamiento

Investigación realizada gracias al Programa UNAM-PAPIIT IA301325.

Conflictos 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, han obtenido el consentimiento informado de los participantes, 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 utilizaron inteligencia artificial para la redacción de este manuscrito, ChatGTP 4.0, en la edición del texto de todo el artículo.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.25000162. 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. World Health Organization. Constitution. Geneva: WHO. Disponible en: <https://www.who.int/about/governance/constitution>.
2. Cordero A, Masiá MD, Galve E. Ejercicio físico y salud. Rev Esp Cardiol. 2014;67:748-53.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384:766-81.
4. Gordon-Larsen P, Nelson MC, Adair LS. Longitudinal trends in obesity in the United States from adolescence to the third decade of life. Obesity (Silver Spring). 2009;18:1801-4.
5. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. J Am Coll Cardiol. 2020;76:1507-16.
6. Perak AM, Ning H, Kit BK, De Ferranti SD, Van Horn LV, Wilkins JT, et al. Trends in levels of lipids and apolipoprotein B in US youths aged 6 to 19 years, 1999–2016. JAMA. 2019;321:1895-902.
7. World Health Organization. Mental health. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1.
8. McCloskey A, Foster K, Huws-Thomas M, Delgado C. Physical health and wellbeing of emerging and young adults with mental illness: an integrative review of international literature. Int J Ment Health Nurs. 2012;21:274-88.
9. Brody EB. The World Federation for Mental Health: its origins and contemporary relevance to WHO and WPA policies. World Psychiatry. 2004;3:54-5.

10. World Health Organization. Social determinants of health. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_1.
11. Wood D, Crapnell T, Lau L, Bennett A, Lotstein D, Ferris M, et al. Emerging adulthood as a critical stage in the life course. En: Handbook of Life Course Health Development. Springer eBooks. 2017. p.123-43.
12. Uysal M, Berbekova A, Kim H. Designing for quality of life. *Ann Tour Res.* 2020;83:102944.
13. Degenhardt L, Stockings E, Patton G, Hall WD, Lynskey M. The increasing global health priority of substance use in young people. *Lancet Psychiatry.* 2016;3:251-64.
14. Greig AA, Tellier PP. Greig Health Record for Young Adults: preventive health care for young adults aged 18 to 24 years. *Can Fam Physician.* 2019;65:539-42.
15. American Educational Research Association, American Psychological Association, National Council on Measurement in Education. Standards for Educational & Psychological Testing. 2014. Disponible en: <https://www.aera.net/Publications/Books/Standards-for-Educational-Psychological-Testing-2014-Edition>.
16. Pearson RH, Mundform DJ. Recommended sample size for conducting exploratory factor analysis on dichotomous data. *J Mod Appl Stat Methods.* 2010;9(2):5. doi:10.22237/jmasm/1288584240. Disponible en: <https://digitalcommons.wayne.edu/jmasm/vol9/iss2/5>
17. Johnston I, Edge D, Wilson P, Beinaraviciute A, Bucci S, Drake R, et al. Increasing access to psychological therapy on acute mental health wards: staff and patient experiences of a stepped psychological intervention. *BMC Psychiatry.* 2025;25:67.
18. Pronk NP, Woodard C, Zimmerman FJ, Arena R. An ecological framework for population health and well-being. *Prog Cardiovasc Dis.* 2025;70:13-22.
19. Smith GD, Watson R, Poon S, Cross WM, Hutchison L, Jacob E, et al. A study of academic resilience, psychological resilience and psychological distress in undergraduate nursing students in Hong Kong and Australia during COVID-19 restrictions. *Nurse Educ Pract.* 2025;84:104331.
20. Bowers K, Ammerman RT, Ding L, Yolton K, Frey JR, Folger AT. Combined effects of life course maternal psychosocial experiences on perinatal mental health. *Public Health.* 2025;242:244-9.
21. Choi JW, Lee JH, MacDougall A, Sharma V, Elfakhan M, Liu A, et al. Residual subjective depressive symptoms and resilience in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2025;312:152-9.
22. Bilodeau J, Beauregard N, Haines V, Quesnel-Vallée A. Work-family interface and mental health inequalities between women and men: a gendered exposure model across Canadian provinces. *Soc Sci Med.* 2025;373:117935.
23. Young D, Hu T, Sharma A, Sunder A, Paul A, Chowdhury D. Evaluating the role of social determinants of health (SDoH) in predicting surgical delays and impact on healthcare resources utilization in early-stage NSCLC. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025;23:7146.
24. Lantigua-Martínez M, Goldberger C, Vertichio R, Kim J, Heo H, Roman AS. RSV vaccination in pregnancy and social determinants of health. *Am J Perinatol.* 2025;42:8489.
25. Seward N, Garman E, Davies T, Hanlon C, MacBeth A, Stewart RC, et al. The importance of social support and food insecurity in improving outcomes for perinatal depression: a causal mediation analysis of the AFFIRM-SA trial. *J Affect Disord.* 2025;312:159-67.
26. Azim S, Nasr C. Subclinical hypothyroidism: when to treat. *Cleve Clin J Med.* 2019;86:101-10.
27. Knop V, Cloots B, Costenoble A, Debain A, Azzopardi RV, Vermeiren S, et al. Fatigue and the prediction of negative health outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021;67:101261.
28. McCloskey A, Foster K, Kerley D, Delgado C, Turnell A. Physical health and well-being: experiences and perspectives of young adult mental health consumers. *Int J Ment Health Nurs.* 2016;25:299-307.
29. Jalali K, Marzaleh MA, Faghihi SA, Hayat AA, Rezaee R. Factors influencing the resilience of clinical education in general medicine in Iran: a qualitative content analysis study. *BMC Med Educ.* 2025;25:70.
30. Weziak-Bialowolska D, Bialowolski P, Lee MT, Chen Y, VanderWeele TJ, McNeely E. Psychometric properties of flourishing scales from a comprehensive well-being assessment. *Front Psychol.* 2021;12:652209.
31. Tsang KLV, Wong PYH, Lo SK. Assessing psychosocial well-being of adolescents: a systematic review of measuring instruments. *Child Care Health Dev.* 2011;38:629-46.
32. Franken K, Lamers SMA, Klooster PMT, Bohlmeijer ET, Westerhof GJ. Validation of the Mental Health Continuum-Short Form and the dual continua model of well-being and psychopathology in an adult mental health setting. *J Clin Psychol.* 2018;74:2187-202.
33. Machery E. Constructs in psychology: lessons from the philosophy of science. *Psychol Inq.* 2023;34:273-6.
34. De Boeck P, Pek J, Walton K, Wegener DT, Turner BM, Andersen BL, et al. Questioning psychological constructs: current issues and proposed changes. *Psychol Inq.* 2023;34:239-57.
35. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 2013;11:126.
36. Minnesota Department of Health. Adolescent and Young Adult Health Questionnaire. Disponible en: <https://www.health.state.mn.us/people/childrenyouth/ctc/teenhltth.html>.
37. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom.* 2015;84:167-76.
38. Calleja N, Mason TA. Escala de Bienestar Subjetivo (EBS-20 y EBS-8): construcción y validación. *Rev Latinoam Psicol.* 2020;52:15-32.
39. Awabil G, Anane E. The Health Behaviour Inventory: initial development, factor structure and evidence of reliability. *J Educ Soc Res.* 2018;8:45-51.
40. Srivastava K. Urbanization and mental health. *Ind Psychiatry J.* 2009;18:75-6.
41. Bolíbar M, Padrosa E. Transiciones juveniles, precariedad y bienestar: un análisis de las formas y efectos de la precariedad en el bienestar emocional de las personas jóvenes. *Anu IET Trab Relac Lab.* 2024;10:e127.
42. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.
43. Mackenbach JP. Re-thinking health inequalities. *Eur J Public Health.* 2020;30:615.
44. Cella D, Riley W, Stone A, Rothrock N, Reeve B, Yount S, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:1179-94.
45. Fernández-López JA. PROMIS®: una plataforma para evaluar el estado de salud y el resultado de las intervenciones. *Med Fam (Barc).* 2014;40:355-6.
46. Kathirvel N. Post COVID-19 pandemic mental health challenges. *Asian J Psychiatr.* 2020;53:102430.

Guía de práctica clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en México. Parte I

Gloria de L. Llamosa-García-Velázquez^{1*}, Nayeli A. Sánchez-Rosales², Francisco A. Rodríguez-Leal³, Verónica Rivas-Alonso^{4,5}, José de J. Flores-Rivera⁴, Francisco J. M. Mayer-Rivera¹, Carolina León-Jiménez⁶, Eli Skromne-Eisenberg⁷, Enrique Gómez-Figueroa,^{8,9}, Fernanda Flores-Alfaro¹⁰, Fernando Cortés-Enríquez¹¹, Gil Playas-Pérez^{12,13}, Ildefonso Rodríguez-Leyva¹⁴, Irene Treviño Frenk^{15,16}, Jair F. Ortiz-Maldonado¹⁷, Laura Ordoñez-Boschetti¹⁸, Leticia Munive-Báez^{5,19}, Lilia Núñez-Orozco^{5,20}, Ma. de la Luz Villalpando-Gueich²¹, Ma. de la Merced Velázquez-Quintana^{22,23}, Miguel A. Macías-Islas^{24,25}, Raúl A. Castillo-Lara²⁶, Roberto Rodríguez-Rivas²⁷, Sandra Quiñones-Aguilar^{20,28} y Sergio Saldívar-Dávila¹⁰

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

Resumen

Las guías clínicas internacionales destinadas a mejorar el manejo de la esclerosis múltiple son difícilmente aplicables al sistema de salud mexicano. La presente guía, desarrollada por un grupo de neurólogos expertos, miembros del Comité Mexicano para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (MEXCTRIMS), tiene como objetivo homologar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en México, adaptándolos a las características particulares del sistema de salud del país, para ofrecer al neurólogo una herramienta de consulta ágil y útil, aplicable a cada entorno.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple. Diagnóstico. México.

***Correspondencia:**

Gloria de L. Llamosa-García-Velázquez

E-mail: gllamosa@neurologiaintegral.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: 21-05-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000193

Gac Med Mex. 2025;161:659-668

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

MEXCTRIMS clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico. Part I

Abstract

International clinical guidelines aimed at improving the management of multiple sclerosis are difficult to apply to the Mexican health system. This guideline, developed by a group of expert neurologists, members of the Mexican Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MEXCTRIMS), aims to standardize the criteria for diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico, adapting them to particular characteristics of the Mexican health system, to offer the neurologist an agile and useful reference tool, applicable to each setting.

KEYWORDS: *Multiple sclerosis. Diagnosis. Mexico.*

Introducción

En los últimos años se han desarrollado guías destinadas a mejorar el manejo de la esclerosis múltiple (EM), pero resultan difícilmente aplicables de manera global. Esto sucede en el complejo sistema de salud de México, el cual incluye tres niveles de atención en instituciones públicas de alcance nacional, estatal o municipal, además de instituciones privadas, todas las cuales participan en el diagnóstico y el tratamiento de las personas con EM.

Con el objetivo de homologar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la EM en México, un grupo de neurólogos expertos que participan como miembros activos de MEXCTRIMS y que pertenecen a las principales instituciones de salud del país, tanto públicas como privadas, se dio a la tarea de elaborar la presente guía. Los importantes cambios recientes, así como la creciente disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad que mejoran el pronóstico y disminuyen el riesgo de discapacidad, obligan a contar con pautas de manejo adaptadas a las características del sistema de salud mexicano.

Esta guía pretende ser un instrumento que no solo refleje las guías elaboradas en otros países o que sean aplicables a instituciones de salud específicas, sino que atienda las necesidades de todos los ámbitos, ofreciendo al neurólogo mexicano una herramienta de consulta ágil y útil, aplicable a cada entorno, que permita un manejo adecuado, oportuno y eficiente de los pacientes.

Metodología

Para elaborar esta guía se utilizó el método Delphi en varias fases. En la primera, se revisó la evidencia, para lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica en

PubMed, Scopus y ScienceDirect. Se utilizaron como criterios de búsqueda los términos “multiple sclerosis”, “progressive”, “refractory”, “remitting” y “flares”, combinados con “epidemiology”, “diagnosis”, “differential diagnosis”, “monitoring”, “follow-up”, “management” y “guidelines”, así como los términos equivalentes en español. Se incluyeron publicaciones en inglés y español, desde 2019 hasta 2025. Para elaborar el primer resumen se prefirieron consensos, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas y sistemáticas. En la segunda fase se capacitó a los coordinadores en la metodología para el desarrollo de guías de práctica clínica y se les proporcionó el resumen para afinar las preguntas a las que dará respuesta esta guía, mediante la metodología PICO (*Patient-Problem, Intervention, Comparation, Outcome*) (https://www.nlm.nih.gov/oet/ed/pubmed/pubmed_in_ebp/02-100.html) para la búsqueda de evidencias, destacando los aspectos diferenciales con el fin de emitir unas recomendaciones de aplicación factible en el país. Para la tercera fase se seleccionó a 25 neurólogos mexicanos basándose en su experiencia y reconocido prestigio en la comunidad científica nacional, todos ellos miembros de MEXCTRIMS, procurando incluir profesionales de las principales instituciones y de los hospitales de concentración más representativos del país en materia de atención de la EM, a quienes se solicitó su opinión sobre los contenidos más relevantes para desarrollar esta guía, para lo cual les fue remitido el cuestionario en formato electrónico.

Con los resultados se elaboró un primer documento que sirvió como base para la elaboración de la guía. Se realizaron varias reuniones del grupo de especialistas, tanto presenciales como a distancia, en las que fueron requeridos nuevos protocolos de búsqueda bibliográfica.

Se elaboró un segundo borrador que se remitió a los expertos para revisión y, finalmente, se redactó el presente documento aprobado por los autores. Se consideró realizar una recomendación cuando el nivel de acuerdo entre los participantes alcanzó el 80%. Para la clasificación del nivel de evidencia y la asignación del grado o fortaleza de la recomendación se emplearon los criterios del sistema GRADE Working Group (<https://www.gradeworkinggroup.org/>).

La guía consta de dos partes, una dedicada al diagnóstico y otra al tratamiento. El presente artículo corresponde a la primera parte del documento.

Definición de la enfermedad

La EM es una enfermedad autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central. En todo el mundo, aproximadamente 2.8 millones de personas viven con EM. En México, se estima que más de 18,000 personas padecen esta enfermedad, con una prevalencia de 13.1/100,000 habitantes y una incidencia de 0.65/100,000 habitantes.¹

La EM es cuando menos dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres entre los 20 y los 40 años, aunque puede presentarse tempranamente o en forma tardía.²

Su evolución natural ha evidenciado el carácter degenerativo de la EM. Sin tratamiento, hasta el 50% de los pacientes requieren apoyo para deambular a los 15-20 años de evolución y muestran una reducción de 10 años en la esperanza de vida. Estos datos se han modificado en las últimas décadas, gracias a la disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad. Así, se ha demostrado un aumento en el tiempo hasta necesitar apoyo para deambular, una progresión más lenta hacia la fase secundaria progresiva y un incremento en la prevalencia asociado a la menor mortalidad.^{3,4}

Fenotipos

El curso de la EM se ha clasificado en diferentes fenotipos, los cuales se establecen considerando la presencia de actividad inflamatoria y la progresión de la discapacidad.

Dicha clasificación ha sufrido varias modificaciones, siendo la de Lublin et al.⁵ la actualmente aceptada, que divide la enfermedad en formas recurrentes y formas progresivas.

La actividad inflamatoria se expresa clínicamente como un brote (o recaída), el cual se define como un

cuadro de déficit neurológico mono- o multifocal, de presentación aguda o subaguda, con duración ≥ 24 horas, que ocurre en ausencia de fiebre o infección, sin una causa identificable distinta de la EM y que puede cursar con o sin recuperación.⁶

Entre las formas recurrentes se encuentra el síndrome clínico aislado (SCA), el cual representa la primera manifestación sugestiva de EM, cuando no se cumplen los criterios completos de la enfermedad. La forma de EM recurrente remitente (EMRR) es la más común, pues corresponde al 85-90% de los casos incidentes, y se manifiesta por déficits neurológicos recurrentes que tienen duración de días a semanas y que remiten de forma parcial o completa.

Dentro de los fenotipos progresivos se encuentra la forma secundaria progresiva (EMSP), que ocurre tras cursar inicialmente con EM recurrente remitente y se caracteriza por una progresión confirmada y continua de la discapacidad en ausencia de actividad inflamatoria, además de una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) ≥ 4 , y un puntaje > 2 para el sistema piramidal.⁷

La herramienta más utilizada para valorar la discapacidad neurológica es la EDSS, pero es recomendable asociar instrumentos adicionales, como el *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC). Este identifica de manera más consistente la progresión de la discapacidad mediante la prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, *Timed 25 Foot Walk*) que cuantifica la velocidad de la marcha de corta distancia, la prueba de los 9 hoyos (9HPT, *9-Hole Peg Test*) que valora la función de las extremidades superiores, y la prueba de modalidades de dígitos y símbolos (SDMT, *Symbol Digit Modalities Test*) que evalúa la velocidad del procesamiento de la información.⁸

Aunque no se tiene una definición exacta, se considera «progresión confirmada de la discapacidad» al incremento de la discapacidad que no se asocia a recaídas en los últimos 3 meses y que se mantiene por al menos 6 meses continuos, con un aumento de ≥ 1 punto en la EDSS cuando la medición basal es ≤ 5.0 o de ≥ 0.5 cuando es > 5 . Adicionalmente, se considera empeoramiento al incremento confirmado del 20% del tiempo empleado en la T25FW o la 9HPT, o un empeoramiento de ≥ 4 puntos en el SDMT.⁸

La forma de EM primaria progresiva (EMPP), que corresponde al 10-15% de los casos, se caracteriza por un déficit neurológico que evoluciona en forma continua desde el inicio de la enfermedad.⁹

Es importante señalar que las formas recurrentes pueden cursar con períodos de progresión independiente de la actividad por recaída, incluso desde el inicio de la enfermedad, y las formas progresivas pueden cursar con episodios de actividad inflamatoria. Esta clasificación destaca la naturaleza dinámica de la EM, la cual obliga a mantener una evaluación periódica en busca de evidencia de actividad o progresión de la enfermedad, y seguramente sufrirá modificaciones en el futuro.¹⁰

En los últimos años ha cobrado importancia el síndrome radiológico aislado, definido como el hallazgo incidental de lesiones sugestivas de EM en una resonancia magnética (RM) cerebral en sujetos con un examen neurológico normal y sin antecedentes de síntomas típicos.¹¹ Debido a que en los 5 años posteriores a la detección del síndrome radiológico aislado hasta el 30% de los pacientes experimentan un evento desmielinizante sintomático, y casi dos tercios presentan nuevas lesiones en la RM, este concepto se incluye en los cambios de los criterios diagnósticos propuestos durante la reunión del año 2024 del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación de la Esclerosis Múltiple (ECTRIMS).^{12,13}

Diagnóstico

Sospecha diagnóstica

La correcta interpretación de la historia personal, la exploración física y los resultados de RM y de laboratorio, así como de otros estudios paraclínicos, como tomografía de coherencia óptica (TCO) y potenciales evocados visuales (PEV), por parte de un neurólogo con experiencia en EM, sigue siendo fundamental para un diagnóstico preciso.¹⁴ Sin embargo, en el primer nivel de atención lo más importante es establecer la sospecha clínica razonable a partir de la anamnesis y la exploración física. También deben descartarse los principales diagnósticos diferenciales.⁶

Son de particular relevancia la presencia de síndromes desmielinizantes clásicos de presentación aguda y subaguda, como neuritis óptica (especialmente unilateral), mielitis incompleta de segmento corto, síndromes agudos de tallo (como oftalmoplejía internuclear, neuralgia trigeminal atípica, otras oftalmoplejías, vértigo central) y síndromes motores o sensitivos focales y cerebelosos.²

Criterios diagnósticos

Los criterios utilizados para el diagnóstico de EM son los de McDonald, que fueron revisados en 2017 con la intención de simplificar el proceso diagnóstico y aumentar la sensibilidad (nivel de evidencia 1A).⁶ Estos criterios se basan en establecer la diseminación en tiempo y en espacio de los síntomas y las lesiones desmielinizantes en el paciente, especialmente ante la presencia de síndromes cardinales.^{6,14} A pesar de ello, existen limitaciones al aplicar los criterios en las presentaciones atípicas y en los pacientes con lesiones típicas que no cumplen todos los criterios de 2017. Por ese motivo, en 2024 se propuso incluir el nervio óptico como sitio típico de lesión, las secuencias de RM altamente específicas para EM (signo de la vena central y detección del anillo paramagnético), biomarcadores como las cadenas ligeras kappa libres en líquido cefalorraquídeo (LCR), y una definición más clara del síndrome radiológico aislado y su conversión a EM.¹⁵ Estos nuevos criterios permiten utilizar otras herramientas para un diagnóstico más temprano y certero.

La tabla 1 muestra los criterios vigentes y las modificaciones propuestas.

Pruebas diagnósticas por imagen

Para establecer el diagnóstico de EM es indispensable realizar una RM de 1.5 T de encéfalo y se recomienda también de médula espinal (neuroeje completo), especialmente cuando la RM de encéfalo no fue suficiente para cumplir con los criterios de diseminación en el espacio (nivel de evidencia 1A).^{6,16} Además, puede brindar información sobre el pronóstico del paciente (nivel de evidencia 1A).¹⁶ Es necesario un protocolo estandarizado de RM cerebral y medular (nivel de evidencia 1A).⁶ El uso de magneto de 3.0 T permite identificar un mayor número de lesiones en pacientes con síndrome clínico aislado (nivel de evidencia 1A).¹⁵⁻¹⁷

Se recomienda el uso de gadolinio para evidenciar diseminación en el tiempo en una RM basal, ya que además contribuye con el diagnóstico diferencial (de acuerdo con el patrón de reforzamiento) (nivel de evidencia 2A).¹⁶

La presencia de anillo paramagnético puede incrementar la especificidad del diagnóstico, pero no es necesaria para establecerlo. En pacientes con síntomas típicos y lesiones en topografía típica, la

Tabla 1. Criterios de McDonald de 2017 y actualizaciones propuestas

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico	Cambios propuestos ECTRIMS 2024
≥ 2 ataques clínicos y evidencia objetiva de ≥ 2 lesiones	Ninguno	Se propone el diagnóstico de EM ante las siguientes situaciones: SRA + DIE + DIT SRA + DIE + BOC SRA + DIE + > 6 SVC DIE + BOC o CLLk Síntomas típicos+lesiones típicas en 4 de las 5 topografías características
≥ 2 ataques clínicos y evidencia objetiva de 1 lesión	DIE: 1 ataque adicional que implique un sitio diferente del SNC por RM	Síntomas típicos + lesiones típicas en 1 topografía + 6 SVC o APM + DIE o BOC
1 ataque clínico y evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	DIT: 1 ataque clínico adicional o por RM o BOC específicas de LCR	En pacientes con síntomas típicos y DIE, presencia de 6 lesiones de SVC En EM primaria progresiva, 2 lesiones en médula espinal son suficientes para demostrar DIE
1 ataque clínico y evidencia objetiva de 1 lesión	DIE: 1 ataque clínico adicional que implique un sitio diferente del SNC o por RM o DIT: 1 ataque clínico adicional o por RM o BOC específicas de LCR	Se sugiere el nervio óptico como quinta localización clave, demostrada por TCO, PEV o RM

APM: anillo paramagnético; BOC: bandas oligoclonales; CLLk: cadena libre ligera kappa; DIE: diseminación en el espacio; DIT: diseminación en el tiempo; LCR: líquido cefalorraquídeo; PEV: potenciales evocados visuales; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; SRA: síndrome radiológico aislado; SVC: signo de la vena central; TCO: tomografía de coherencia óptica; DIT por RM: nuevas lesiones en imágenes de seguimiento o lesiones simultáneas que refuerzan con gadolinio y sin realce en una sola RM; DIE por RM: ≥ 1 lesión sintomática o asintomática en ≥ 2 áreas, incluyendo cortical/yuxtacortical, periventricular, infratentorial o espinal (y nervio óptico).

Adaptada de ref.⁶.

presencia de una o más lesiones con anillo paramagnético y diseminación en el tiempo o LCR positivo es suficiente para el diagnóstico (nivel de evidencia 1B).^{15,18-20}

El signo de la vena central en la RM puede incrementar la especificidad del diagnóstico, pero su presencia no se requiere para establecerlo. En pacientes con síntomas típicos y diseminación en el espacio, la presencia de seis lesiones de signo de la vena central es suficiente para el diagnóstico. En pacientes con síntomas típicos y lesiones en topografía típica, la presencia de seis lesiones de signo de la vena central, diseminación en el tiempo o LCR positivo es suficiente (nivel de evidencia 1B).²¹

Idealmente se incluirá imagen de nervio óptico: secuencias en T2 y supresión grasa o tiempo de recuperación de inversión corto del nervio óptico (nivel de evidencia 2A).¹⁶

Las características sugeridas para la RM, de acuerdo con el área a explorar, se detallan en la tabla 2.²²

A pesar de que en los últimos años el conocimiento y el uso de herramientas para mejorar el diagnóstico de EM ha avanzado de manera significativa, la eficiencia en el adecuado establecimiento del diagnóstico debe seguir recayendo en un interrogatorio cuidadoso y adecuado, sumado a una exploración neurológica realizada por personal especializado.

Otras pruebas diagnósticas: bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, tomografía de coherencia óptica y potenciales evocados visuales

Cuando el diagnóstico basado en la clínica y en la RM sea claro, no es necesaria la determinación de bandas oligoclonales, reservándose este procedimiento para casos seleccionados que no cumplen los criterios de diseminación en el tiempo o con hallazgos en la RM que no sean altamente específicos de EM (nivel de evidencia 1C).²³⁻²⁵

El uso de neurofilamentos de cadena ligera solo se recomienda como parte de la monitorización y evaluación del daño neuronal, y no como una herramienta diagnóstica en la EM (nivel de evidencia 2C).^{26,27}

La afectación del nervio óptico puede evaluarse utilizando TCO y PEV. La TCO tiene una sensibilidad y una especificidad mayores que los PEV. Se sugiere realizar TCO de retina con medición del grosor de la capa de fibras nerviosas y de la capa de células ganglionares (nivel de evidencia 1A).²⁸⁻³¹

Criterios de referencia

El médico de primer contacto debe derivar al paciente al neurólogo:

Tabla 2. Protocolos de resonancia magnética para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Parámetros de RM sugeridos	Cerebro	Médula espinal	Nervio óptico
Intensidad de campo	≥ 1.5 T (preferiblemente 3.0 T)	≥ 1.5 T (3.0 T no tiene valor adicional en comparación con 1.5 T)	≥ 1.5 T
Grosor de corte	Para imágenes 3D se prefiere 1 mm isótropo, pero si es continuo (a través de plano y en plano), no > 1.5 mm, con superposición de 0.75 mm	Los cortes axiales deben ser ≤ 3 mm sin intervalos	$\leq 2-3$ mm sin intervalos
Resolución en plano	≤ 1 mm \times 1 mm	≤ 1 mm \times 1 mm	≤ 1 mm \times 1 mm
Cobertura	Cerebro completo (incluir la mayor cantidad posible de médula cervical)	Médula cervical y toracolumbar, incluyendo el cono medular	Nervio y quiasma óptico
Orientación axial	Plano subcalloso para prescribir (es decir, para imágenes 2D) o reformatear (es decir, para imágenes 3D) cortes axiales	Perpendicular al eje sagital de la médula espinal	Alineado a la orientación del nervio óptico
Secuencia de RM	Axial ponderado en T2 (TSE o FSE) FLAIR sagital ponderado en T2 (preferiblemente 3D) Opcional: imágenes ponderadas por difusión	Al menos dos: ponderadas en T2 sagitales (TSE o FSE), secuencias ponderadas por densidad de protones (TSE o FSE) o STIR	Secuencias ponderadas en T2 coronales y axiales con supresión grasa después de contraste

FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*; FSE: *fast spin echo*; RM: resonancia magnética; STIR: *short tau inversion recovery*; TSE: *turbo spin echo*.

Adaptada de ref²².

- Ante cualquier evento neurológico focal, particularmente neuritis óptica, debilidad con monoparesia o hemiparesia, ataxia, oftalmoplejía o síntomas de tallo de ≥ 24 horas de evolución, sin acompañantes como fiebre, infección o una mejor explicación.
- Si hay un hallazgo incidental de lesiones sospechosas en neuroimagen, incluso en pacientes asintomáticos.

Referencia a un neurólogo experto

Los pacientes con EM deben ser atendidos por un neurólogo con experiencia en la enfermedad, de preferencia antes de 6 semanas (nivel de evidencia 1C).²⁵

El neurólogo deberá remitir al neurólogo experto:

- En caso de duda en el diagnóstico.
- Cuando se perciba sin la suficiente experiencia, tenga limitación para el diagnóstico o el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad, o para el tratamiento integral de los pacientes con EM.
- Cuando no disponga de los estudios o de los tratamientos necesarios.
- Ante la falta de respuesta al tratamiento o la presencia de efectos adversos.

- En casos de inicio temprano o tardío, antes de los 16 años (en los que se deberán utilizar los criterios diagnósticos establecidos por el Grupo Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica), o después de los 50 años.³²
- Ante comorbilidad grave, como cáncer, enfermedades reumatólogicas y padecimientos que cursen con inmunosupresión o que requieran fármacos inmunosupresores.
- Si se trata de una mujer con planes de embarazo, ya embarazada o en periodo de lactancia.
- Ante factores de mal pronóstico que indiquen la necesidad de utilizar desde el principio medicamentos de alta eficacia, con los cuales el neurólogo no se sienta familiarizado.³³
- En caso de sospecha de síndrome radiológico aislado.
- En caso de síndrome clínico aislado de alto riesgo.
- Cuando haya progresión confirmada de la enfermedad.
- Si no se siente cómodo tratando pacientes con EM,³⁴ o se percibe con inercia terapéutica (conducta médica de no indicar tratamiento o continuarlo sin escalar a pesar de existir evidencia de actividad o progresión de la enfermedad).³⁵

Tabla 3. Enfermedades que deben considerarse en el contexto epidemiológico de México

Etiología	Enfermedades	Claves clínicas o de imagen
Inflamatoria del SNC	Neuromielitis óptica AQP-4, enfermedad asociada a MOG, EMDA, CLIPPERS	NMO NO > 20/200, bilateral, afecta quiasma óptico o > 2/3 nervio óptico, MLE, mielitis transversa completa MOG edema de papila, buena respuesta esteroides, RM perineuritis óptica, médula signo de H EMDA niños y adultos jóvenes, multifocal, aguda, acompañada de encefalopatía, suele precederse de infección o vacuna CLIPPERS inflamación pontina con síntomas de tallo, buena respuesta a esteroides, RM signo sal y pimienta
Infecciosas	Tuberculosis, sifilis, VIH, VVZ, listeria, Lyme, herpes, citomegalovirus	Afectación principalmente bilateral y grave del nervio óptico RM de cráneo puede ser normal; pueden cursar con uveítis o edema de papila Afectación de múltiples nervios craneales Alteración radicular
Vasculares	Neuropatía óptica isquémica, oclusión de rama arterial de la retina, infarto medular	Inicio hiperagudo, déficit altitudinal, no dolor ocular, > 50 años
Enfermedades reumatólogicas sistémicas	Síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, LES, granulomatosis con poliangeítis, vasculitis, Susac, trastorno relacionado con IgG4	Síntomas sistémicos Suelen acompañarse de uveítis RM puede ser normal Involucro de múltiples nervios craneales
Deficiencias metabólicas	Déficit de vitamina B12, cobre, vitamina E	Progresión por >14 días, bilateral, moderada-grave Datos hematológicos como anemia Pueden condicionar alteración cognitiva
Migraña con aura	Ausencia de signos neurológicos por > 24 h	RM normal o inespecífica para EM

AQP-4: acuaporina 4; CLIPPERS: inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a esteroides; EM: esclerosis múltiple; EMDA: encefalomielitis diseminada aguda; LES: lupus eritematoso sistémico; MLE: mielitis longitudinalmente extensa; MOG: glucoproteína de la mielina del oligodendrocito; NMO: neuromielitis óptica; NO: neuritis óptica; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela-zóster.

Cuando el paciente se atienda en un medio privado, deberá acudir al neurólogo con experiencia en EM desde el inicio.

Los pacientes sin seguro de gastos médicos ni seguridad social deberán ser referidos de inmediato a atención especializada en alguna institución pública de salud.^{36,37}

Diagnóstico diferencial

Debido a su complejidad y heterogeneidad, el diagnóstico de EM puede ser un desafío, y es fundamental considerarlo para evitar errores diagnósticos y garantizar un tratamiento adecuado. El diagnóstico diferencial requiere entender la epidemiología del país y también considerar la disponibilidad de herramientas diagnósticas.³⁸

En el diagnóstico diferencial, los síntomas y signos clínicos que deben llevar a la sospecha son:

- Neuritis óptica:

- Ausencia de dolor con los movimientos oculares, presentación aguda en horas, agudeza

visual normal, defecto visual altitudinal, progresión de más de 14 días (nivel de evidencia 1B).³⁹

- Neuritis óptica grave (nivel de evidencia 1B).
- Edema de papila grave en la evaluación inicial (nivel de evidencia 2B).⁴⁰
- Pacientes mayores de 50 años a la presentación, ausencia de discromatopsia, ausencia de defecto pupilar aferente (nivel de evidencia 1B).³⁹
- Síndromes de tallo cerebral o cerebelo:
 - Acompañados de encefalopatía, meningismo, fiebre, úlceras orales o genitales (nivel de evidencia 1B).⁴¹
 - Alteración bilateral de nervios craneales, náusea, vómito, hipo (nivel de evidencia 1C).⁴²
 - Neuralgia del trigémino en ausencia de otro síntoma (nivel de evidencia 1C).⁴³
- Mielitis:
 - Presentación hiperaguda o aguda (nivel de evidencia 1A).⁴⁴
 - Mielitis transversa completa, mielitis longitudinalmente extensa (≥ 3 espacios vertebrales). (nivel de evidencia 1B).⁴⁵

Tabla 4. Factores de mal pronóstico en la esclerosis múltiple

Factores de mal pronóstico de mayor fuerza	Factores de mal pronóstico de menor fuerza
Edad > 40 años al inicio de la enfermedad	Recaídas frecuentes (2 o más en 1 año) Recaídas graves (multifocales, remisión incompleta, afección motora, cerebelosa, cognitiva o de esfínteres)
Presencia de signos piramidales en el primer año de evolución de la enfermedad	Agujeros negros en T1, lesiones infratentoriales, lesiones medulares, atrofia cerebral discernible
EDSS ≥ 3.0 en el primer año de evolución de la enfermedad	Demográficos: sexo biológico masculino, etnia no caucásica
Alta actividad de la enfermedad en la RM: ≥ 20 lesiones al inicio de la enfermedad, o ≥ 2 lesiones captantes de gadolinio en cualquier RM al diagnóstico o en el seguimiento	Biomarcadores: neurofilamentos de cadena ligera elevados, BOC IgM elevada en LCR
Formas progresivas	Comorbilidad como diabetes, hipertensión, riesgo cardiovascular, hiperlipidemia, depresión y ansiedad no controladas, deterioro cognitivo especialmente si está presente desde el inicio

BOC: bandas oligoclonales; EDSS: *expanded disability status scale*; IgM: inmunoglobulina M; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.
Adaptada de ref.⁴⁹.

- Ausencia de reflejos en cualquier momento de la evaluación (nivel de evidencia 1B).⁴⁵
- Progresión del déficit más allá de 4 semanas del inicio del síntoma (nivel de evidencia 1A).
- Síndromes supratentoriales:
 - Presentación aislada de déficit neurológico supratentorial (nivel de evidencia 2B).
 - Presentación predominantemente cognitiva y crisis epilépticas (nivel de evidencia 1C).

Por su importancia sobresale el diagnóstico diferencial con el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, cuya confusión puede causar retraso en el tratamiento adecuado del paciente. Actualmente se cuenta con tratamientos modificadores de la enfermedad *ad hoc*, que serán motivo de una guía futura. En este espectro, las señales de alerta más importantes son una neuritis óptica grave no remisiva, la evidencia en la RM de mielitis transversa longitudinalmente extensa, el hipo y los vómitos intratables.⁴⁶

Algunas afecciones que deberían considerarse en nuestro contexto epidemiológico se describen en la tabla 3.^{38,47,48}

Factores de mal pronóstico

Aunque la mayoría de los pacientes con EM pueden experimentar una evolución lenta y estable de la enfermedad, otros presentan una evolución desfavorable. Algunos de los factores de mal pronóstico en la EM se muestran en la tabla 4.^{2,22,49-51}

Es importante destacar que cada paciente con EM es único, y que la presencia de uno o más de estos factores no necesariamente predice un mal pronóstico. Un equipo de atención médica especializado en EM puede ayudar a los pacientes a manejar la enfermedad y mejorar su calidad de vida.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de todos los profesionales de salud, instituciones y laboratorios que facilitaron la realización del presente manuscrito.

Financiamiento

Para llevar a cabo el presente proyecto se recibió apoyo económico por parte de Novartis, Roche, Merck, AstraZeneca y Biopas. Ninguno de estos patrocinadores participó en el diseño, desarrollo, análisis ni redacción del manuscrito. Todas las decisiones sobre el contenido científico fueron tomadas exclusivamente por los autores.

Conflicto de intereses

R.A. Castillo-Lara, F. Cortés-Enríquez, F. Flores-Alfaro, J.J. Flores-Rivera, I. Rodríguez-Leyva, S. Quiñones-Aguilar, S. Saldívar-Dávila, y M.L. Villalpando-Gueich declaran no tener conflictos de interés relacionados con el presente manuscrito.

E. Gómez-Figueroa: ha recibido compensación económica por impartir conferencias y participación en mesas redondas. Ha recibido apoyo para la asistencia a congresos por parte de Biogen, Merck, Roche, Novartis y AstraZeneca.

C. León-Jlménez: ha recibido apoyo para asistencia a congresos y participación en advisory boards de Biogen, Merck y Novartis.

M.A. Macías-Islas: ha brindado asesorías, conferencias y cursos para Amgen, AstraZeneca, Bayer,

Biogen, Pfizer, Grunenthal, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Teva.

M.A. Macías-Islas: recibe apoyo como miembro del advisory board de Roche, Biogen y Novartis.

F.J. M. Mayer Rivera: ha recibido becas de investigación (CONACYT), honorarios como consultor, conferencista e investigador y ha colaborado con diversas compañías farmacéuticas.

L. Munive Báez: ha sido advisor para Novartis y Roche.

L. Núñez-Orozco: ha sido ponente para Novartis, Merck, Sanofi y Roche.

L. Ordoñez-Boschetti: ha recibido honorarios como consultora, ponente e investigadora de Novartis, Stendhal, Merck Serono, Sanofi Genzyme, Teva, Roche, Biogen y Synthon.

J.F. Ortiz.Maldonado: ha recibido honorarios como ponente y asesor para Roche, Merck, Novartis, Biogen y Sanofi.

G. Playas Pérez: ha recibido compensación económica por protocolos de investigación patrocinados por Roche.

V. Rivas-Alonso: ha sido asesora y conferencista para Novartis, Merck, Sanofi, Biogen, Allergan, Roche, Teva, Stendhal, Amgen, AstraZeneca y Merz; así como investigadora en ensayos clínicos patrocinados por Sanofi, Merck, Biogen y Roche.

F.A. Rodríguez-Leal: ha recibido compensación económica de Roche, Biogen, Novartis, Amgen, Sanofi y Sandoz.

R. Rodríguez-Rivas: ha recibido compensación económica como ponente y asesor por parte de diversas compañías farmacéuticas.

N.A. Sánchez-Rosales: ha recibido compensación económica por conferencias, participación en mesas redondas y asistencia a congresos por parte de Biogen, Merck, Roche, Novartis, Amgen, AstraZeneca y Probiomed.

E. Skromne-Eisenberg: ha recibido apoyo económico por colaboraciones con Novartis, AstraZeneca, Roche y Merck.

I. Treviño Frenk: ha recibido honorarios por asesorías y conferencias para Novartis, Bayer, TEVA, Merck, Sanofi, Roche, BMS, Stendhal, Biogen, Siemens Healthineers, Pfizer, Liomont, AstraZeneca y Amgen; y ha participado como investigadora en ensayos clínicos patrocinados por Teva, Synthon, Sanofi y Roche.

M.M. Velázquez Quintana: ha recibido pagos por actividades de consultoría e investigación clínica y

epidemiológica con múltiples empresas farmacéuticas.

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. Gómez E, Moreno C, De Alba A, Guerrero N, Orozco P, Corona C, et al. The burden of multiple sclerosis in Mexico. *Neurology*. 2025;104:e213343.
2. Baskaran AB, Grebenciuova E, Shoemaker T, Graham EL. Current updates on the diagnosis and management of multiple sclerosis for the general neurologist. *J Clin Neurol*. 2023;19:217-29.
3. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:2004-15.
4. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1430-8.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278-86.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73.
7. Ziemssen T, Bhan V, Chataway J, Chitnis T, Campbell Cree BA, Havrdova EK, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: a review of clinical characteristics, definition, prognostic tools, and disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;10:e200064.
8. Bastos A, Soares M, Guimarães J. Markers of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;91:105881.
9. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:43.
10. Portaccio E, Betti M, De Meo E, Addazio I, Pastò L, Razzolini L, et al.; Italian Multiple Sclerosis Register. Progression independent of relapse activity in relapsing multiple sclerosis: impact and relationship with secondary progression. *J Neurol*. 2024;271:5074-82.
11. Chaloulas-Iakovidis P, Wagner F, Weber L, Diem L, Chan A, Salmen A, et al. Predicting conversion to multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211030664.
12. Lebrun-Fréhay C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023;146:3431-43.
13. Ramanzini LG, Frare JM, Camargo LF, Monserrat ML. Conversion of radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis: a meta-analysis (P1-6.003). *Neurolog*. 2024;102(17 Suppl 1):3140.
14. Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C, Schiavi G, Frisullo G, Ragone P, et al.; RIREMS group (Rising Italian Researchers in Multiple Sclerosis). "Better explanations" in multiple sclerosis diagnostic workup: a 3-year longitudinal study. *Neurology*. 2019;92:e2527-37.
15. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald criteria. Presented at ECTRIMS Congress; Copenhagen, Denmark; September 18-20, 2024.
16. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20:653-70.

17. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al.; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15:292-303.
18. Calvi A, Haider L, Prados F, Tur C, Chard D, Barkhof F. In vivo imaging of chronic active lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28:683-90.
19. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, Arrambide G, Alberich M, Crescenzo F, et al. Value of 3T susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:1001-8.
20. Meaton I, Altokhia A, Allen CM, Clarke MA, Sinnecker T, Meier D, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28:2212-20.
21. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al.; MAGNIMS Study Group. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76:1446-56.
22. Rocca MA, Paolo Preziosa P, Barkhof F, Brownlee W, Calabrese M, De Stefano N, et al. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Lancet Regional Health – Europe.* 2024;44:100978.
23. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain.* 2018;141:1075-84.
24. Toljan K, Daboul L, Raza P, Martin ML, Cao Q, O'Donnell CM, et al. Diagnostic performance of central vein sign versus oligoclonal bands for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024;30:1268-77.
25. NICE guideline. Multiple sclerosis in adults: management. (Consultado el 17-10-2024.) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/chapter/Recommendations>.
26. Vecchio D, Puricelli C, Malucchi S, Virgilio E, Martire S, Perga S, et al. Serum and cerebrospinal fluid neurofilament light chains measured by SIMOA™, Ella™, and Lumipulse™ in multiple sclerosis naïve patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;82:105412.
27. Mousele C, Holden D, Gnanapavan S. Neurofilaments in neurologic disease. *Adv Clin Chem.* 2024;123:65-128.
28. Outteryck O, Lopes R, Drumez E, Labreuche J, Lannoy J, Hadhoun N, et al. Optical coherence tomography for detection of asymptomatic optic nerve lesions in clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2020;95:e733-44.
29. Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, Comabella M, et al. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnosis: the utility of visual evoked potentials. *Neurology.* 2021;96:e482-90.
30. Zafeiropoulos P, Katsanos A, Kitsos G, Stefanou M, Asproudis I. The contribution of multifocal visual evoked potentials in patients with optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Doc Ophthalmol.* 2021;142:283-92.
31. Pihl-Jensen G, Wanscher B, Frederiksen JL. Predictive value of optical coherence tomography, multifocal visual evoked potentials, and full-field visual evoked potentials of the fellow, non-symptomatic eye for subsequent multiple sclerosis development in patients with acute optic neuritis. *Mult Scler.* 2021;27:391-400.
32. Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci.* 2004;25(Suppl 4):S336-9.
33. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical features of late-onset multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:102816.
34. Halpern MT, Teixeira-Poit SM, Kane H, Frost C, Keating M, Olmsted M. Factors associated with neurologists' provision of MS patient care. *Mult Scler Int.* 2014;2014:624790.
35. Saposnik G, Montalban X, Selchen D, Terzaghi MA, Bakdache F, Montoya A, et al. Therapeutic inertia in multiple sclerosis care: a study of Canadian neurologists. *Front Neurol.* 2018;9:781.
36. Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ, Espinosa-Zacarías JP, Flores-Ramírez FG, et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Med Int Mex.* 2019;35:732-71.
37. Carnero Contentti E, Giachelli S, Correale J. Barriers to access and utilization of multiple sclerosis care services in a large cohort of Latin American patients. *Mult Scler.* 2021;27:117-29.
38. Solomon AJ, Arrambide G, Brownlee WJ, Flanagan EP, Amato MP, Amezcuia L, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *Lancet Neurol.* 2023;22:750-58.
39. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Biousse V, Newman NJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.* 2023;22:89-100.
40. Asseyer S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: a systematic literature review of pathophysiology, symptoms, and current treatment strategies. *Front Neurol.* 2020;11:778.
41. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023;22:268-82.
42. Çakar A, Ulusoy C, Gündüz T, Küçükali CI, Kürtünçü M. Clinical features of the patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Noro Psikiyatr Ars.* 2019;58:21-5.
43. Sastre-Garriga J, Tintoré M. Multiple sclerosis: lesion location may predict disability in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:1648-9.
44. Sechi E, Krecke KN, Pittock SJ, Dubey D, Lopez-Chiriboga AS, Kunchok A, et al. Frequency and characteristics of MRI-negative myelitis associated with MOG autoantibodies. *Mult Scler.* 2021;27:303-8.
45. Murphy OC, Barreras P, Villabona-Rueda A, Mealy M, Pardo CA. Identification of specific causes of myelopathy in a large cohort of patients initially diagnosed with transverse myelitis. *J Neurol Sci.* 2022;442:120425.
46. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019;92:26-33.
47. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, Parisi JE, Lucchinetti CF, Pittock SJ, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain.* 2017;140:2415-25.
48. Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents. *Children (Basel).* 2021;8:280.
49. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al.; 2018 ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020;26:1031-44.
50. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2006;63:1686-91.
51. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nature Rev Neurol.* 2009;5:672-82.

Guía de práctica clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en México. Parte II

Gloria de L. Llamosa-García-Velázquez^{1*}, Nayeli A. Sánchez-Rosales², Francisco A. Rodríguez-Leal³, Verónica Rivas-Alonso^{4,5}, José de J. Flores-Rivera⁴, Francisco J. M. Mayer-Rivera¹, Carolina León-Jiménez⁶, Eli Skromne-Eisenberg⁷, Enrique Gómez-Figueroa^{8,9}, Fernanda Flores-Alfaro¹⁰, Fernando Cortés-Enríquez¹¹, Gil Playas-Pérez^{12,13}, Ildefonso Rodríguez-Leyva¹⁴, Irene Treviño Frenk^{15,16}, Jair F. Ortiz-Maldonado¹⁷, Laura Ordoñez-Boschetti¹⁸, Leticia Munive-Báez^{5,19}, Lilia Núñez-Orozco^{5,20}, Ma. de la Luz Villalpando-Gueich²¹, Ma. de la Merced Velázquez-Quintana^{22,23}, Miguel A. Macías-Islas^{24,25}, Raúl A. Castillo-Lara²⁶, Roberto Rodríguez-Rivas²⁷, Sandra Quiñones-Aguilar^{20,28} y Sergio Saldívar-Dávila¹⁰

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

Resumen

Las guías clínicas internacionales destinadas a mejorar el manejo de la esclerosis múltiple son difícilmente aplicables al sistema de salud mexicano. La presente guía, desarrollada por un grupo de neurólogos expertos, miembros del Comité Mexicano para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (MEXCTRIMS), tiene como objetivo homologar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en México, adaptándolos a las características particulares del sistema de salud mexicano, para ofrecer al neurólogo una herramienta de consulta ágil y útil, aplicable a cada entorno. Este artículo corresponde a la parte de la guía dedicada al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple. Tratamiento. México.

***Correspondencia:**

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

Fecha de recepción: 22-05-2025

Fecha de aceptación: 14-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000194

Gac Med Mex. 2025;161:669-684

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

MEXCTRIMS clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico. Part II

Abstract

International clinical guidelines aimed at improving the management of multiple sclerosis are difficult to apply to the Mexican health system. This guideline, developed by a group of expert neurologists, members of the Mexican Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MEXCTRIMS), aims to standardize the criteria for diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico, adapting them to the particular characteristics of the Mexican health system, to offer the neurologist an agile and useful consultation tool, applicable to each setting. This paper corresponds to the part of the guide focused on treatment.

KEYWORDS: *Multiple sclerosis. Treatment. Mexico.*

Introducción

En los últimos años se han desarrollado guías destinadas a mejorar el manejo de la esclerosis múltiple (EM), pero resultan difícilmente aplicables de manera global, incluido el sistema de salud de México.

Con el objetivo de homologar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la EM en México, un grupo de neurólogos expertos miembros activos de MEXCTRIMS se dio a la tarea de elaborar la presente guía. El documento consta de dos partes, una dedicada al diagnóstico y otra al tratamiento; el presente artículo corresponde a la segunda, y los objetivos y la metodología utilizada se han descrito en la primera.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico es fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se recomienda:¹

- Mejorar el estilo de vida, seguir una dieta balanceada, no fumar, control de peso e higiene del sueño.
- Manejo de la comorbilidad.
- Ejercicio regular, programas de rehabilitación física y cognitiva.
- Apoyo psicológico e intervenciones de integración social.

Tratamiento farmacológico

Actualmente, el objetivo del tratamiento de la EM es conseguir el mejor control posible de la enfermedad, para lo cual se han establecido parámetros clínicos, paraclínicos, diversas recomendaciones y

guías de práctica clínica²⁻⁴. Idealmente, las directrices deberían aplicarse de igual modo en los sectores público y privado, pero existen limitaciones de acceso a los recursos, por lo que deben adaptarse a la situación real.

Al elegir el tratamiento es necesario considerar los factores individuales del paciente:

- Acceso a sistemas de salud y disponibilidad de tratamiento modificador de la enfermedad (TME).
- Deseo reproductivo.
- Preferencias en cuanto a posología y vía de administración.
- Actividad laboral, deterioro cognitivo y estilo de vida, que pudieran afectar la adherencia.

Comienzo temprano con tratamiento modificador de la enfermedad

Se recomienda iniciar el TME tan pronto se haga el diagnóstico de EM en todas sus variantes clínicas² (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).

El inicio temprano de tratamiento con fármacos de alta eficacia mejora significativamente el pronóstico a largo plazo^{5,6} (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).

La categorización de los TME por su eficacia no está estandarizada, ya que existen controversias entre autores y no se evalúan todos los parámetros medibles. Para fines operativos, se acepta que los tratamientos de alta eficacia reducen la tasa anualizada de recaídas > 50% en comparación con un competidor activo y > 65% frente a placebo en estudios clínicos; hasta el momento, estos fármacos son el natalizumab, el alemtuzumab, el ocrelizumab, el ofatumumab y el ublituximab. Se consideran de moderada eficacia cuando reducen la tasa anualizada de

recaídas un 40-60% frente a placebo o < 50% en comparación con un competidor activo; estos incluyen fumaratos, cladribina y los moduladores de los receptores S1P (esfingosina1-fosfato). Finalmente, se consideran de baja eficacia los tratamientos que reducen la tasa anualizada de recaídas un 20-40% frente a placebo; estos son la teriflunomida, el acetato de glatirámero y los interferones⁷.

Tratamiento según el tipo de esclerosis múltiple

SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO (SRA)^{2,8}

En la revisión de criterios de McDonald de 2024⁹ se plantea que realmente se está ante una EM y debe iniciarse tratamiento en caso de síndrome radiológico aislado que cumpla con alguno de los siguientes:

- Diseminación en tiempo y espacio por resonancia magnética (RM).
- Dos localizaciones típicas y bandas oligoclonales.
- Dos localizaciones típicas y seis lesiones con signo de vena central.

Cuando no se cumplen estos criterios y se sostiene el síndrome radiológico aislado, el neurólogo experto en EM deberá establecer la pertinencia del tratamiento¹⁰.

SÍNDROME CLÍNICO AISLADO (SCA)

Los pacientes con síndrome clínico aislado (primer episodio clínico sugestivo de EM con lesiones en la RM, pero que no cumple con los criterios de EM) deben tratarse con TME, excepto si existen dudas diagnósticas, el paciente rehúsa el tratamiento o se confirma otro diagnóstico^{2,11}.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE (EMRR)

En la esclerosis múltiple recurrente-remitente se recomienda:

- Iniciar con un fármaco de la mayor eficacia posible (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte)^{9,11,12}. El TME al inicio de la enfermedad y de mayor eficacia reduce el riesgo de evolución a una forma secundaria progresiva (nivel de evidencia 2A, recomendación fuerte)^{11,13}.

- Realizar un perfilamiento de seguridad: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, perfil tiroideo, examen general de orina, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prueba de embarazo (nivel de evidencia 4, recomendación débil)¹⁴.
- La tuberculosis es endémica en México, por lo que se sugiere realizar la prueba de la tuberculina o QuantiFERON® TB a todos los pacientes, sobre todo antes de utilizar TME de moderada o alta eficacia, y si es positiva ofrecer tratamiento profiláctico para la tuberculosis (recomendación de los expertos de la guía).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA

PROGRESIVA (EMSP) Y PRIMARIA

PROGRESIVA (EMPP)

Para los pacientes que evolucionan a esclerosis múltiple secundaria progresiva, el siponimod y el ofatumumab (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte) cuentan con registro en México, aunque también hay evidencia de moderada eficacia para otros fármacos como mitoxantrona, rituximab, cladribina e interferón beta 1 B¹¹.

Se ha propuesto continuar el TME, a pesar de no haber actividad clínica, en las formas progresivas, ya que se ha documentado el riesgo de reactivación de la enfermedad¹⁵.

El único TME aprobado para la esclerosis múltiple primaria progresiva hasta la fecha es el ocrelizumab (nivel de evidencia 1A).

Pacientes naive

En los pacientes de reciente diagnóstico o que no han recibido TME se recomienda:

- Iniciar con la terapia de más alta eficacia disponible en caso de predictores de alta actividad, como edad > 40 años o síntomas motores al inicio de la enfermedad. También se recomienda, durante los primeros 2 años, en caso de pobre recuperación, > 3 recaídas, signos de falla de un TME de alta eficacia, combinación de edad > 35 años al inicio y alcanzar durante el primer año una puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ≥ 3.0, y signos piramidales (nivel de evidencia 2B, recomendación moderada).

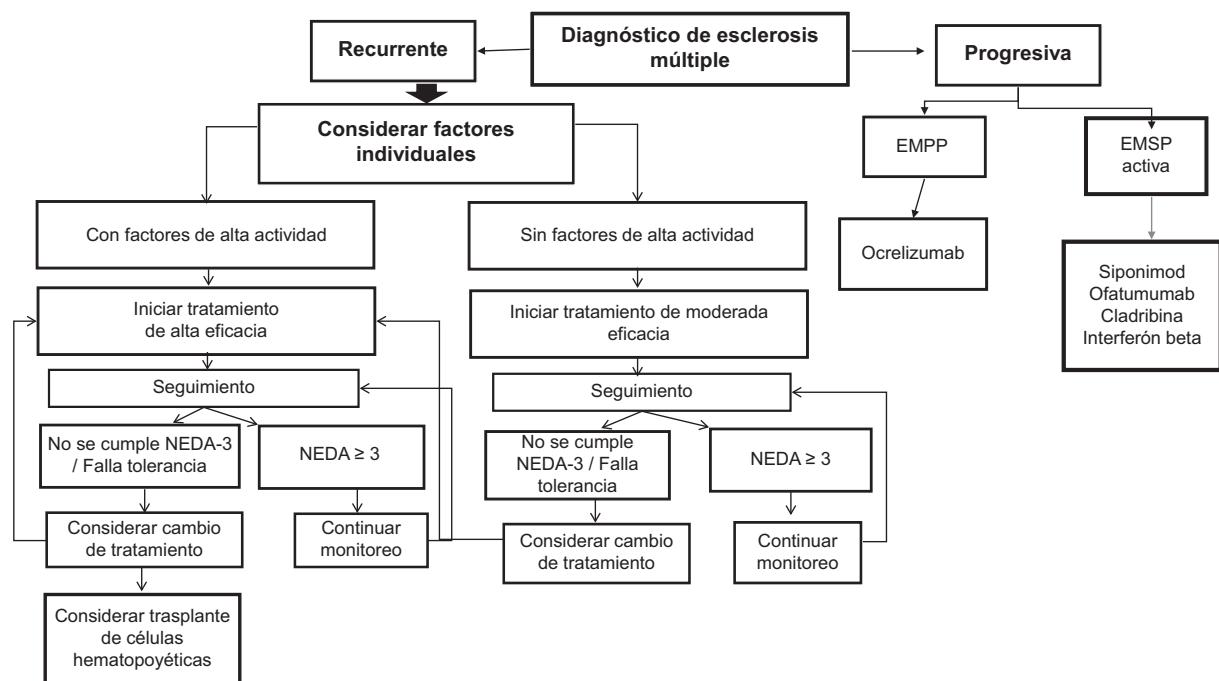


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la esclerosis múltiple. EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

- En la RM: ≥ 2 lesiones captantes de gadolinio, > 20 lesiones en T2, lesiones medulares, lesiones infratentoriales, al inicio.
- Durante el primer año: ≥ 2 lesiones nuevas captantes de gadolinio, ≥ 1 lesión medular nueva, mayor atrofia medular que cerebral, pérdida de volumen cerebral $> 0.817\%$ (nivel de evidencia 2A, recomendación moderada).
- Los neurofilamentos de cadena ligera elevados en suero o líquido cefalorraquídeo desde el inicio o durante el seguimiento; si no los hay, se puede iniciar TME de moderada eficacia, con vigilancia estrecha para detectar oportunamente una falla (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte)¹⁶.
- Se recomienda utilizar fármacos de baja eficacia únicamente en casos específicos de contraindicaciones para uso de moderada o alta eficacia (recomendación de los expertos de la guía).

El algoritmo de tratamiento recomendado se muestra en la figura 1, y las indicaciones para el TME se encuentran en la tabla 1.

Cambio de tratamiento

Se recomienda un TME de mayor eficacia cuando se documenta falla del tratamiento o pérdida de

NEDA-3 (no evidencia de actividad de la enfermedad en cuanto a recaídas o brotes, ausencia de nuevas lesiones en la RM y falta de progresión de la discapacidad) (Tabla 2)¹⁷ después de un tiempo adecuado de uso del fármaco¹⁸ (nivel de evidencia 3A, recomendación fuerte), o bien cuando el médico lo considere necesario (Fig. 1).

El tiempo mínimo de uso de un TME para evaluar su eficacia es:

- Para interferón, natalizumab, fingolimod, teriflunomida y dimetilfumarato: 3-6 meses.
- Para acetato de glatirámero: 9 meses.
- Para ocrelizumab y ofatumumab: 6 meses.
- Para alemtuzumab y cladribina: 24 meses¹⁸.

Son criterios de falla terapéutica:

- La ocurrencia de ≥ 1 brote entre el primer y el segundo año desde el inicio del TME.
- La presencia de actividad radiológica persistente durante el primer año tras el inicio del TME (≥ 3 lesiones nuevas o de mayor volumen en T2, o captantes de gadolinio).
- El empeoramiento de la discapacidad, confirmado en 6 meses, de 1.5 puntos con EDSS basal de 0; 1 punto si es de 1 a 5.5; y 0.5 puntos si es ≥ 6 .

Tabla 1. Tipos de tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple

Fármacos de baja efectividad	Vía de administración y dosis	Indicación aprobada Estudios de registro	Eventos adversos	Perfilamiento y monitoreo de seguridad
Interferones				
Modulan la respuesta inmunitaria y reducen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica				
Interferón β1a	SC 22 o 44 µg/3 x semana IM 30 µg/1 x semana	EMRR PRISMS	Síntomas pseudogripales, cefalea, hipertransaminasemia, depresión, reacciones en el sitio de inyección Ideación suicida, anafilaxis, daño hepático, empeoramiento de condiciones reumatólogicas, insuficiencia cardiaca congestiva, discrasias sanguíneas, convulsiones, hepatitis autoinmune	BH con diferencial, PFH, pruebas de función tiroidea, signos/síntomas de depresión, vigilancia de la piel
Interferón β1b	SC 0.25 mg cada 2 días	EMRR BENEFIT		
Interferón-β1a pegilado	SC 125 µg cada 14 días	EMRR ADVANCE		
Acetato de glatirámero Modula la respuesta inmunitaria e induce células T reguladoras	SC 20 mg/día 40 mg/3 x semana	EMRR GALA; PRECISE	Reacciones en el sitio de inyección y vasodilatación posinyección, lipoatrofia, necrosis de piel, anafilaxis	Laboratorios de base, vigilancia de la piel
Teriflunomida Inhibe la enzima mitocondrial DHO-DH, necesaria para la síntesis <i>de novo</i> de la pirimidina.	VO 14 mg una vez al día	EMRR TEMSO; TOWER	Síntomas gastrointestinales, náuseas, adelgazamiento del cabello, hipertransaminasemia, teratogenicidad (hombres y mujeres), reactivación de tuberculosis, neuropatía, hipertensión. Eliminación rápida disponible mediante colestiramina o carbón activado (si es necesario)	QuantiFERON o PPD antes de comenzar BH con diferencial y PFH (de base y mensualmente durante los primeros 6 meses) y periódicamente
FUMAROTOS				
Activan la vía Nrf2, con efectos antioxidantes y antiinflamatorios				
Dimetilfumarato	Titulación: 120 mg c/12 h x 7 días Mantenimiento: 240 mg c/12 h	EMRR DEFINE CONFIRM	Rubor, síntomas gastrointestinales, hipertransaminasemia, linfocitopenia, LMP	De base y cada 6 meses: BH con diferencial, PFH
Diroximelfumarato Profármaco que se convierte en monometilfumarato	Titulación: 231 mg c/12 hr x 7 días Mantenimiento: 462 mg c/12 h	EMRR EVOLVE-MS2		
Monometilfumarato* Bioequivalencia a dimetilfumarato	Titulación: 95 mg c/12 h x 7 días Mantenimiento: 190 mg c/12 h	EMRR		
S1P				
Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato, secuestra linfocitos en ganglios linfáticos				
Fingolimod	VO 0.5 mg una vez al día	EMRR FREEDOMS; TRANSFORM	Linfocitopenia, si el recuento absoluto de linfocitos es < 200/µl se recomienda modificar el tratamiento; hipertransaminasemia, cefalea, bradicardia, bloqueo cardiaco, hipertensión, riesgo de infecciones (herpéticas, LMP, meningitis por <i>Cryptococcus</i>), edema macular, cáncer de piel, vía aérea reactiva, síndrome de encefalopatía posterior reversible	BH con diferencial, PFH, IgG contra VVZ antes de comenzar el medicamento Prueba de embarazo negativa Prueba genética CYP2C9 siponimod Monitoreo cardíaco durante la primera dosis fingolimod La titulación de dosis inicial mitiga los efectos cardíacos de la primera dosis en siponimod y ozanimod. Monitoreo de todos los moduladores de S1P Exámenes oculares y de piel, PFT, BH, PFH, monitoreo de la presión arterial

(Continúa)

Tabla 1. Tipos de tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple (*continuación*)

S1P Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato, secuestra linfocitos en ganglios linfáticos				
Siponimod	VO titulación para mantenimiento de 2 mg/día: titulación de 5 días, 0.25 mg días 1 y 2, 0.5 mg día 3, 0.75 mg día 4, 1.25 mg día 5 Titulación para mantenimiento de 1 mg/día: titulación de 4 días, 0.25 mg días 1 y 2, 0.5 mg día 3, 0.75 mg día 4 Mantenimiento: 1 o 2 mg una vez al día según el genotipo CYP2C9	EMSP EXPAND		
Ozanimod*	VO titulación de dosis (diaria): 0.23 mg días 1-4, 0.46 mg días 5-7, 0.92 mg día 8 y después Mantenimiento: 0.92 mg una vez al día	EMRR SUNBEAM		
Ponesimod*	VO titulación de dosis (diaria): 2 mg días 1-2, 3 mg días 3-4, 4 mg días 5-6, 5 mg día 7, 6 mg día 8, 7 mg día 9, 8 mg día 10, 9 mg día 11, 10 mg días 12-14 Mantenimiento: 20 mg una vez al día a partir del día 15 y después	EMRR OPTIMUM		
Cladribina Análogo de purina que depleta linfocitos T y B	VO dosis de 3.5 mg/kg, dividida en dos ciclos anuales (1.75 mg/kg por ciclo); cada ciclo se divide en semana 1 y semana 5	EMRR y EMSP con actividad Clarity	Cefalea, fatiga, hepatotoxicidad, toxicidad hematológica, linfocitopenia, infecciones, reactivación de VVZ, malignidad, riesgo de teratogenicidad, enfermedad del injerto contra el huésped	PFH, IgG VVZ, paneles de VIH, hepatitis B y C; QuantiFERON TB, prueba de embarazo negativa, BH con diferencial, linfocitos absolutos > 1000/µl. Repetirla 2 y 6 meses después de cada ciclo. Linfocitos absolutos > 800/µl para dar segundo ciclo. Examen de piel
Natalizumab Anticuerpo monoclonal, inhibe la adhesión de leucocitos al endotelio vascular	IV 300 mg cada 4 semanas SC 2 ampollas de 150 mg: aplicar con intervalo de 5 min c/u. Cada 4 semanas	EMRR AFFIRM; SENTINEL	Reacciones relacionadas con la infusión, cefalea, artralgia, fatiga, efecto de fin de dosis, insuficiencia hepática, infecciones urinarias y respiratorias, herpes zóster, LMP	BH con diferencial, PFH, anticuerpos VJC séricos, cada 3-6 meses si son positivos, anualmente si son negativos. RM cerebral anual, anticuerpos contra natalizumab (si es clínicamente necesario)

(Continúa)

Tabla 1. Tipos de tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple (*continuación*)

Anti-CD-20 Anticuerpos monoclonales anti-CD-20				
Ocrelizumab [†]	Dosis inicial: 300 mg IV seguida de 300 mg IV 2 semanas después Mantenimiento: 600 mg IV cada 6 meses	EMRR y EMPP OPERA I OPERA II ORATORIO	Reacciones relacionadas con la infusión, infecciones leves a graves o recurrentes, reactivación de VHB, malignidad, neutropenia, hipoglobulinemia, alteraciones hepáticas	Panel de VHB, BH con diferencial, PFH antes de comenzar el tratamiento; BH previa a cada infusión y periódicamente, niveles de inmunoglobulinas al inicio y periódicamente
Ofatumumab	20 mg SC en las semanas 0, 1, 2, y 4; después 20 mg cada 4 semanas	EMRR ASCLEPIOS I ASCLEPIOS II	Reacciones locales en el sitio de inyección, durante las primeras dosis cuadro pseudogripeal, cefalea, reducción de inmunoglobulinas, infecciones de leves a graves, reactivación de VHB	BH con diferencial, PFH, panel de VHB y cribado cuantitativo de inmunoglobulinas en suero antes de la primera dosis; monitoreo regular durante el tratamiento
Ublituximab*,†	Dosis inicial 150 mg IV; 2 semanas después 450 mg IV Mantenimiento: 450 mg IV cada 24 semanas	EMRR ULTIMATE I ULTIMATE II	Reacciones asociadas a la infusión, neutropenia, infecciones, riesgo de LMP, herpes, hipogammaglobulinemia, insomnio, fatiga	VHC Y VHB al inicio; inmunoglobulinas séricas al inicio y luego periódicamente hasta la repoblación de células B después de la interrupción del tratamiento. Prueba de embarazo negativa antes de cada dosis. Monitoreo de reacción a la infusión al menos 1 h después de la infusión, especialmente en las primeras infusions. RM en caso de sospecha de LMP
Rituximab ^{†,‡}	Dosis inicial: 1 g IV seguida de 1 g IV 2 semanas después Mantenimiento: 1 g IV cada 6 meses	OMS 2023 Selección y uso de medicamentos esenciales	Reacciones relacionadas con la infusión, infecciones leves a graves o recurrentes, reactivación de VHB, neutropenia, leucopenia, hipoglobulinemia	Panel de VHB, BH con diferencial, PFH antes de comenzar el tratamiento; BH previo a cada infusión, niveles de inmunoglobulinas al inicio y periódicamente.
Alemtuzumab [†] Anticuerpo monoclonal anti-CD52+	2 ciclos anuales: Año 1: 12 mg IV al día × 5 días Año 2: 12 mg IV al día × 3 días	EMRR CARE-MS I CARE-MS II	Reacciones relacionadas con la infusión. Enfermedad autoinmune secundaria (disfunción tiroidea, púrpura trombocitopénica, síndrome de Goodpasture, hepatitis, encefalitis autoinmune), linfocitopenia, infecciones (VHS, VVZ, Listeria, LMP), síndrome coronario agudo, linfocitosis hemofagocítica, enfermedad vascular cerebral, malignidad	BH con diferencial mensual, PFH, análisis de orina con microscopía, TSH y T4 libre cada 3 meses, durante 48 meses después de la infusión final, examen de piel anual, cribado anual de VPH y examen ginecológico

*No disponible en México en el momento de redacción de esta guía.

†Requiere premedicación.

‡Fuera de indicación.

Se recomienda hacer una RM cerebral antes de cambiar de tratamiento por riesgo de leuocencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

BH: bioquímica hemática; IgG: inmunoglobulina G; IM: intramuscular; IV: intravenosa; LMP: leuocencefalopatía multifocal progresiva; PFH: perfil de función hepática; PFT: perfil de función tiroidea; RM: resonancia magnética; SC: subcutánea; T4: tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS: virus herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VJC: virus John Cunningham; VO: vía oral; VPH: virus del papiloma humano; VVZ: virus varicela-zóster.

Tabla 2. Parámetros de la definición de NEDA (no evidencia de actividad de la enfermedad)

1	No recaídas clínicas	Déficit neurológico mono- o multifocal, de presentación aguda o subaguda, con duración ≥ 24 h, que ocurre en ausencia de fiebre o infección, sin una causa identificable, y puede cursar con o sin recuperación
2	No progresión de la enfermedad	Aumento de ≥ 1 punto en la EDSS cuando la basal es ≤ 5.0 o de ≥ 0.5 cuando es > 5 , sin asociación a recaídas en los últimos 3 meses y mantenida por al menos 6 meses continuos, o incremento confirmado del 20% en la T25FW o el 9HPT, o empeoramiento de ≥ 4 puntos en el SDMT
3	No actividad en RM	Nuevas lesiones en T2 o con aumento de tamaño, o lesiones captantes de gadolinio

EDSS: expanded disability status scale; 9HPT: 9-hole peg test; RM: resonancia magnética; SDMT: symbol digit modalities test; T25FW: timed 25 foot walk.

- Un aumento del 20% en la prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, *Timed 25 Foot Walk*)¹⁹ o la prueba de los 9 hoyos (9HPT, *9-Hole Peg Test*)²⁰, o 4 puntos o un 10% de reducción en la prueba de modalidades de dígitos y símbolos (SDMT, *Symbol Digit Modalities Test*)^{21,22} (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).

Al cambiar de tratamiento se recomienda:

- En pacientes con terapias de reconstitución inmunitaria (cladribina, alemtuzumab), esperar a completar todo el tratamiento antes de considerar una falla. En caso de muy alta actividad de la enfermedad, antes de completarse el ciclo enviar a un neurólogo experto en EM (recomendación de los expertos de la guía).
- Cambio horizontal ante efectos adversos, pero con buen control de la enfermedad^{2,3}.
- En caso de cambio de natalizumab o de fingolimod, existe riesgo de rebote por suspensión abrupta en las siguientes 12 semanas²³, por lo que debe iniciarse el nuevo fármaco en 4 a 8 semanas^{24,25} (nivel de evidencia 3, recomendación fuerte). Se puede definir como rebote de la enfermedad la recaída más grave en la historia de un paciente con aumento de ≥ 2 puntos en la EDSS en los siguientes 6 meses luego de suspender el fármaco, o con más de una recaída en el mismo tiempo²⁶.

El tiempo para realizar el cambio de tratamiento se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Tiempo para realizar un cambio de tratamiento

TME actual	Sugerencias/comentarios
Inyectables (acetato de glatirámero e interferón)	No requiere ventana, cambio inmediato
Teriflunomida	0-30 días, preferible eliminación acelerada (obligatoria en embarazo)
Dimetilfumarato	2-4 semanas
Fingolimod	Idealmente 4 semanas o tan pronto como sea posible (otros S1P tienen menor vida media)
Cladribina	De 6 meses a 1 año después de la última dosis en caso de falla
Natalizumab	Idealmente 4 semanas, o tan pronto como sea posible Corroborar la no existencia de LMP previa a cambio a otro TME
Anti-CD20	Rituximab u ocrelizumab 5-7 meses posterior a última infusión Ofatumumab al presentar recuento de CD19 $> 1\%$ o 3 meses después de última aplicación
Alemtuzumab	De 6 meses a 1 año después de última dosis en caso de falla

LMP: leuocencefalopatía multifocal progresiva; TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

Desescalamiento y discontinuación del tratamiento

Es posible considerar el desescalamiento o la descontinuación del TME en algunos pacientes seleccionados, entre ellos los que no tengan evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA-3) durante al menos 5 años, sean mayores de 60 años y se encuentren en manejo con un TME de no alta eficacia²⁷⁻²⁹.

En caso de considerar la discontinuación del tratamiento, se recomienda referir al paciente a un experto en EM.

Terapias fuera de indicación (off-label)

El rituximab cuenta con evidencia en formas recurrentes y progresivas, e incluso la Organización Mundial de la Salud lo considera uno de los fármacos indispensables para el tratamiento de la EM (*The WHO Model list of essential medicines 2023*), por lo que, ante la ausencia de otros fármacos con indicación para la EM en cualquiera de sus formas, es posible su uso. No recomendamos el uso de otros fármacos inmunosupresores utilizados en el pasado,

por falta de efectividad o por eventos adversos. En caso de no haber disponibilidad de TME, el paciente deberá ser referido a la brevedad.

Tratamiento de un brote

- Primera línea: metilprednisolona intravenosa, 1000 mg, por 3 a 5 días.
- En general no se recomienda el uso de prednisona oral, ya que la dosis equivalente es muy alta y puede dar lugar a efectos indeseables. Sin embargo, existen estudios de no inferioridad con el uso de metilprednisolona por vía oral (no disponible en México). Se carece de estudios suficientemente robustos y es tema de debate³⁰.
- En pacientes que tengan contraindicaciones para el uso de metilprednisolona o no respondan al tratamiento, puede considerarse realizar plasmaféresis (1.5 a 2 recambios plasmáticos por 3 a 7 sesiones, una cada 48 horas), y se recomienda valoración por un experto en EM (nivel de evidencia 3, recomendación fuerte)³¹.

Manejo sintomático

Los síntomas que se presentan pueden estar directamente relacionados con la EM o deberse a comorbilidad, interacciones farmacológicas, circunstancias ambientales, etc. Por ello, se recomienda buscar otras causas y tratarlas si es necesario, evitar la polifarmacia, considerar las interacciones medicamentosas y las circunstancias del paciente, y favorecer en lo posible las medidas no farmacológicas y los cambios en el estilo de vida. Algunos síntomas pueden ser de muy difícil control y requerir un manejo multidisciplinario.

Los niveles de evidencia y recomendación para el tratamiento farmacológico sintomático se han tomado de indicaciones diferentes de la EM, lo que hace difícil establecer con certeza la evidencia y la recomendación en la EM (Tabla 4)³²⁻³⁴.

Papel del trasplante de células madre hematopoyéticas

Puede considerarse en caso de enfermedad altamente activa con falla de TME de alta eficacia, tras la valoración por un neurólogo experto en EM^{10,35}.

Casos especiales

Población pediátrica

Dado que se estima que el 1.5% de las personas que viven con EM son menores de 18 años, es importante establecer los criterios para su tratamiento. Aun considerando que varios de los TME no tienen registro aprobado para uso pediátrico, debe realizarse su prescripción racional, basada en la mejor evidencia disponible y en forma individualizada³⁶⁻³⁹.

Se hacen las siguientes recomendaciones (Tabla 5):

- El uso de metilprednisolona intravenosa como tratamiento del brote, en dosis de 10-30 mg/kg al día, por 3 a 5 días⁴⁰⁻⁴³ (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- En pacientes que cursen con infección sistémica se puede utilizar inmunoglobulina intravenosa en dosis de 0.2 a 0.4 g/kg al día, por 2 a 5 días⁴⁰ (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).
- Alternativamente, puede considerarse la plasmaféresis en caso de brote refractario⁴⁴ (nivel de evidencia 3A, recomendación débil).
- Iniciar un TME de la mayor eficacia posible en pacientes con EM recurrente-remitente^{45,46} (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Utilizar interferón beta o acetato de glatirámero en pacientes con EM recurrente-remitente pediátrica en caso de no tener acceso a fingolimod ni otros TME⁴⁵ (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).

Embarazo y lactancia

- Vivir con EM no es una contraindicación para buscar un embarazo⁴⁷ (nivel de evidencia 1B).
- Durante el embarazo existe una tendencia a la disminución de brotes a partir del segundo trimestre, y un incremento en el periodo posparto⁴⁸ (nivel de evidencia 1B).
- En pacientes con EM en edad reproductiva, el TME puede tener riesgos durante el embarazo y la lactancia que deben ser informados antes de elegir una terapia^{2,47} (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- La mayoría de los TME deben suspenderse antes de la concepción o tan pronto como se conozca el embarazo.

Tabla 4. Manejo sintomático³⁴

Síntoma	Aspectos generales	Manejo farmacológico
Fatiga	Descartar y tratar otras causas de fatiga (p. ej., EAD de medicamentos) Evitar: calor extremo, fumar Favorecer: ejercicio regular, dieta óptima, conservación de energía, higiene del sueño, optimización del clima Rehabilitación, fisioterapia, terapia cognitivo-conductual, <i>neurofeedback</i>	Emplear: 4-aminopiridina Fampiridina (evidencia baja para fatiga y alta para velocidad de la marcha) Modafinilo (evidencia muy baja) Amantadina (evidencia baja a moderada) Antidepresivos inhibidores de la serotonina (evidencia baja a moderada, efecto no sostenido) Cannabinoides (baja evidencia, pobre recomendación).
Dolor somático	Identificar mecanismo causal Rehabilitación, fisioterapia	Antiinflamatorios no esteroideos
Dolor neuropático o central	Tratar todos los tipos de dolor según su mecanismo Fisioterapia, rehabilitación En caso de falla en el control, difícil manejo, necesidad de opiáceos fuertes o manejo invasivo: clínica del dolor	Medicamentos anticrisis: Primera línea: gabapentina, pregabalina, carbamazepina. Evidencia 1A. Recomendación fuerte en neuralgia del trigémino y dolor neuropático paroxístico Segunda línea: lamotrigina, amitriptilina, duloxetina Rescate o tercera línea: opiáceos suaves (atípicos), tramadol, tapentadol
Espasticidad	Evitar inmovilidad Tratar comorbilidad Fisioterapia, rehabilitación, ejercicios activos, pasivos y de estiramiento Natación en agua tibia Férulas ortopédicas	Primera línea: baclofeno Segunda línea: gabapentina, tizanidina, toxina botulínica, bomba de infusión con baclofeno Nabiximols (<i>Cannabis sativa</i> purificada: CBD y THC)* (evidencia moderada, recomendación fuerte) Nabilona, dronabinol, THC (delta-9-tetrahidrocannabinol), CBD (CBD + THC)*
Trastornos afectivos	Manejo de depresión y ansiedad: psicoterapia, terapia cognitivo-conductual; manejo interdisciplinario con psicología y psiquiatría Vigilar EAD de antidepresivos y ansiolíticos	
Trastornos cognitivos	Evaluación neurocognitiva individualizada Manejo de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, fatiga Atención a interacciones medicamentosas y comorbilidad Cambios en la rutina, orden, evitar distracciones en el trabajo; uso de agenda, teléfono inteligente Manejo interdisciplinario, neuropsicología, psiquiatría, neurorrehabilitación, terapia ocupacional	Memantina (pobre evidencia en esta indicación)
Disfunción vesical	Descartar y tratar otras causas, manejo conjunto con urología Evitar irritantes vesicales: cafeína, tabaco, alcohol, bebidas carbonatadas Orinar por horario, ejercicios pélvicos y fortalecimiento muscular; valorar limitar líquidos Estimulación tibial o de raíces sacras Catéter suprapúbico o cateterización intermitente si el volumen residual es > 100 ml	Aumento de frecuencia: antimuscarínicos (oxibutina, solifenacina, tolterodina) Urgencia: onabotoxina botulínica A vesical, estimulación tibial, estimulación de raíces sacras, catéter suprapúbico Retención: cateterización intermitente si el volumen residual es > 100 ml

(Continúa)

Tabla 4. Manejo sintomático³⁴ (continuación)

Síntoma	Aspectos generales	Manejo farmacológico
Disfunción intestinal	Descartar otras causas y EAD de medicamentos Actividad física regular, dieta rica en fibra Manejo de líquidos Horario para defecar	Estreñimiento: Agentes que aumenten bolo fecal: cereal con fibra, <i>Psyllium plantago</i> , metilcelulosa Laxantes surfactantes: docusato Laxantes osmóticos: polietil-glicol, lactulosa, sales de magnesio Laxantes estimulantes: bisacodilo, senna, misoprostol
		Diarrea: Dieta astringente Antidiarreicos
Disfunción sexual	Descartar: depresión, aspectos emocionales, comorbilidad, interacción o efectos secundarios de medicamentos, discapacidad, espasticidad Recomendar: consejería, actividad física regular Ejercicios del piso pélvico, estimulación, vibradores, lubricación, posiciones cómodas Manejo interdisciplinario con urólogo, ginecólogo y sexólogo	Disfunción eréctil y anorgasmia: inhibidores de la fosfodiesterasa, sildenaftilo, tadalafilo Dispareunia: lubricantes para ambos y estrógeno en gel para mujeres

*No disponibles en México.

CBD: cannabidiol; EAD: efectos adversos; THC: tetrahidrocannabinol.

Tabla 5. Tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple en pediatría

Fármaco	Dosis	Comentarios	Evidencia	Recomendación	Referencia
Fingolimod*	< 40 kg: 0.25 mg/día > 40 kg: 0.5 mg/día	Edad de inicio: 10 años	1A	Fuerte	Chitnis et al. ³⁷
Teriflunomida	14 mg/d	Edad de inicio: 10 años	1A	Fuerte	Chitnis et al. ³⁸
Dimetilfumarato	120 mg c/12 h por 7 días 240 mg c/12 h posterior	Edad de inicio: 10 años No aprobado por FDA ni EMA	1C	Fuerte	Vermersch et al. ³⁹
Natalizumab	6 mg/kg (dosis máxima 300 mg) cada 28 días	Mayores de 12 años No aprobado por FDA	IV	Fuerte	Ghezzi et al. ⁴⁰
Ocrelizumab	600 mg al día en adolescentes > 40 kg	No hay estudios de alta calidad en pacientes < 40 kg	V	Fuerte	Amirov et al. ⁴¹
Rituximab	375 mg/m ² por semana durante 4 semanas (dosis total de carga 2 g) A los 6 meses, 750 mg/m ² (dosis total de 1 g)		IV	Fuerte	Chitnis et al. ³⁸ , Dale et al. ⁴² , Breu et al. ⁴³

EMA: european medicines agency; FDA: food and drug administration.

*Único tratamiento modificador de la enfermedad aprobado para uso pediátrico por COFEPRIS hasta el momento de la redacción de esta guía.

- Pueden utilizarse interferones y acetato de glatirámero por los bajos riesgos asociados^{11,47,49} (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).
- En pacientes con EM altamente activa se aconseja aplazar la concepción mediante el uso de un método anticonceptivo de alta efectividad, hasta lograr un adecuado control de la enfermedad^{11,47} (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- En casos de alta actividad, el natalizumab puede administrarse hasta la semana 32 de gestación, teniendo en cuenta el perfil beneficio-riesgo individual¹¹ (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).

- En pacientes con enfermedad altamente activa también se recomiendan anticuerpos anti-CD20 en la etapa pregestacional, con suspensión en el primer trimestre (en cuanto se confirme el embarazo)⁵⁰ (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- Las terapias de reconstitución inmunitaria con alemtuzumab o cladribina pueden ser una alternativa, siempre que se hayan completado los 2 años de tratamiento y el intervalo entre la última administración y la concepción sea ≥ 4 meses para el alemtuzumab y ≥ 6 meses para la cladribina¹¹ (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).
- El TME debe reanudarse después del parto, teniendo en cuenta las necesidades y las restricciones durante el periodo de lactancia^{11,47} (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- El interferón beta y el acetato de glatirámero pueden utilizarse durante la lactancia. El ocrelizumab, el natalizumab y el ofatumumab presentan bajo riesgo para el lactante⁴⁷ (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- La vía de resolución del embarazo y la analgesia quedarán a decisión del obstetra⁴⁷ (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).
- En pacientes mayores de 55 años que han permanecido estables con TME de alta eficacia durante al menos 5 años se puede evaluar el cambio a un TME de menor eficacia, reducir la dosis o incrementar el intervalo entre infusions, o cambiar a cladribina como tratamiento de salida⁵⁶⁻⁵⁸ (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).

Pacientes con comorbilidad

Estos pacientes deben recibir atención multidisciplinaria, eligiendo el TME considerando el balance riesgo/beneficio⁵⁹ (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).

Pacientes con otras enfermedades autoinmunes

Se recomienda llevar un manejo multidisciplinario y, si es posible, un TME que beneficie a ambas patologías. Si se requiere otra terapia inmunitaria concomitante, deberá hacerse un monitoreo estrecho⁶⁰ (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).

Recomendaciones para el seguimiento

- Despues del inicio del primera TME, realizar consulta cada 3 meses; algunos TME ameritan un seguimiento más estrecho^{2,61} (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Previo al inicio o al cambio de TME, realizar una RM⁶² (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Realizar una RM a los 3-6 meses del inicio del TME; en caso de haber actividad radiológica, repetirla en 6 meses. Si hay actividad radiológica después de los 6 meses, considerar un cambio de TME (Fig. 1); en caso de estabilidad, anualmente^{62,63} (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- En pacientes con clínica sugestiva de actividad medular o progresión se debe solicitar también una RM de médula espinal⁶² (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- En pacientes con estabilidad clínica y radiológica, citar cada 6 meses para su monitoreo. Si existe actividad de la enfermedad o sospecha de esta, el seguimiento deberá ser al menos cada

Pacientes oncológicos

Los pacientes con cáncer y EM deben ser tratados en forma conjunta con el oncólogo^{51,52} (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte). El tratamiento de la EM deberá considerarse en función del estadio, la necesidad de tratamiento oncológico y el pronóstico de la neoplasia, así como del mecanismo de acción del TME^{51,52} (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).

Pacientes de edad avanzada

- Se recomienda manejo multidisciplinario considerando la inmunosenescencia y la comorbilidad^{53,54} (nivel de evidencia 2C, recomendación débil), balanceando la eficacia y la seguridad^{53,54} (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).
- La decisión de descontinuar el tratamiento debe individualizarse, considerando también los deseos del paciente y el retorno del riesgo de actividad de la enfermedad^{54,55} (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).

Tabla 6. Seguimiento de seguridad de los distintos tratamientos modificadores de la enfermedad utilizados en la esclerosis múltiple

Año 1												
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
IFN	BH			BH			BH PFH					BH PFH PT
AG												
TER	BH PFH	BH PFH	BH PFH			BH PFH						BH PFH
DMF DRF			BH EGO			BH EGO			BH			BH EGO
FTY	BH PFH		BH PFH OFT			BH PFH						BH PFH OFT piel
SIPO	BH PFH		BH PFH			BH PFH						BH PFH
CLAD			BH				BH				BH PERF	
OCR			BH		BH						BH	
OFA			BH			BH			BH			BH
NAT						JC						JC BH PFH creat
ALEM	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO	BH, creat, PT	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO PT	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO, PT	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO, PT PERF

AG: acetato de glatirámero; ALEM: alemtuzumab; BH: biometría hemática; CLAD: cladribina; creat: creatinina; DMF: dimetilfumarato; DRF: diroximelfumarato; EGO: examen general de orina; FTY: fingolimod; IFN: interferón beta; JC: anticuerpos (IgG) contra virus John Cunningham en suero; NAT: natalizumab; PT: perfil tiroideo; OCR: ocrelizumab; OFA: ofatumumab; OFT: revisión oftalmológica; piel: revisión dermatológica; PFH: pruebas de función hepática; PERF: perfilamiento para siguiente ciclo (cuando aplique); SIPO: sionimod.

- 3 meses^{64,65} (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- Realizar evaluaciones funcionales en cada visita² (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- Establecer un plan de seguridad de acuerdo con el TME, incluyendo los TME previos (p. ej., pacientes que suspendieron natalizumab por riesgo de leuкоencefalopatía multifocal progresiva)^{62,66}.
- Realizar una evaluación cognitiva basal con seguimiento anual como marcador de progresión de la enfermedad⁶⁷ (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).
- Practicar tomografía de coherencia óptica anual como marcador de progresión⁶⁸ (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).

- La telemedicina podría sustituir algunas visitas de seguimiento en pacientes estables^{2,69} (nivel de evidencia 1C, recomendación débil).
- Se pueden emplear aplicaciones y pruebas validadas en dispositivos electrónicos (p. ej., *smartphones*) entre visitas y para completar evaluaciones^{69,70} (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).
- Utilizar escalas de calidad de vida para conocer la percepción del paciente⁶⁹ (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).
- Incluir medidas de resultados reportados por los pacientes (*PROM, patient reported outcomes measures*) para evaluar su perspectiva⁷¹ (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).

- Determinar biomarcadores, como los neurofilamentos de cadena ligera en suero^{72,73} (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).

Los principales efectos secundarios de los TME para la EM se muestran en la tabla 1. Los periodos de seguimiento de seguridad para los distintos TME en la EM se detallan en la tabla 6.

Vacunación

Se recomienda:

- Previo al inicio del TME, completar el esquema de vacunación⁷⁴ según la Cartilla Nacional de Vacunación (<https://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunacion>) y las vacunas para enfermedades emergentes. En casos especiales, como pacientes inmunosuprimidos, con discapacidad o con comorbilidad, realizar vacunación periódica contra agentes estacionales como influenza, neumococo y SARS-CoV-2 (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Prueba de anticuerpos (inmunoglobulina G) contra el virus varicela-zóster. En pacientes con anticuerpos negativos, vacunar y esperar 30 días para iniciar el TME, ya que es vacuna de virus vivos atenuados⁷⁵ (nivel de evidencia 2A, recomendación fuerte).
- No administrar vacunas con virus vivos atenuados en pacientes bajo TME inmunosupresor. Los pacientes que terminaron una terapia de reconstitución inmunitaria y no tienen linfocitopenia pueden recibirlas^{75,76} (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Administrar vacunas recombinantes o con virus inactivados en pacientes que reciben TME y las requieren⁷⁶ (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- En caso de requerir vacunas inactivadas en pacientes tratados con terapias anti-CD20 semestrales (ocrelizumab y rituximab), administrarlas al menos 3 meses después del último tratamiento y 4 a 6 semanas antes de la siguiente infusión, para optimizar la respuesta⁷⁶ (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- No aplicar vacunas durante los períodos de actividad de la EM⁶⁸ (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- En caso de requerirse vacunas de virus vivos atenuados en pacientes que reciben pulsos de esteroides en dosis altas, deben posponerse por

1 mes⁷⁶ (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de todos los profesionales de salud, instituciones y laboratorios que facilitaron la realización del presente manuscrito.

Financiamiento

Para llevar a cabo el presente proyecto se recibió apoyo económico por parte de Novartis, Roche, Merck, AstraZeneca y Biopas. Ninguno de estos patrocinadores participó en el diseño, desarrollo, análisis ni redacción del manuscrito. Todas las decisiones sobre el contenido científico fueron tomadas exclusivamente por los autores.

Conflicto de intereses

R.A. Castillo-Lara, F. Cortés-Enríquez, F. Flores-Alfaro, J.J. Flores-Rivera, I. Rodríguez-Leyva, S. Quiñones-Aguilar, S. Saldívar-Dávila y M.L. Villalpando-Gueich

E. Gómez-Figueroa: ha recibido compensación económica por impartir conferencias y participación en mesas redondas. Ha recibido apoyo para la asistencia a congresos por parte de Biogen, Merck, Roche, Novartis y AstraZeneca.

C. León-Jiménez: ha recibido apoyo para asistencia a congresos y participación en advisory boards de Biogen, Merck y Novartis.

G.L. Llamosa García-Velázquez: ha brindado asesorías, conferencias y cursos para Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biogen, Pfizer, Grunenthal, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Teva.

M.A. Macías-Islas: recibe apoyo como miembro del advisory board de Roche, Biogen y Novartis.

F.J. M. Mayer-Rivera: ha recibido becas de investigación (CONACYT), honorarios como consultor, conferencista e investigador y ha colaborado con diversas compañías farmacéuticas.

L. Munive-Báez: ha sido advisor para Novartis y Roche.

L. Núñez-Orozco: ha sido ponente para Novartis, Merck, Sanofi y Roche.

L. Ordoñez Boschetti: ha recibido honorarios como consultora, ponente e investigadora de Novartis,

Stendhal, Merck Serono, Sanofi Genzyme, Teva, Roche, Biogen y Synthon.

J.F. Ortiz Maldonado: ha recibido honorarios como ponente y asesor para Roche, Merck, Novartis, Biogen y Sanofi.

G. Playas Pérez: ha recibido compensación económica por protocolos de investigación patrocinados por Roche.

V. Rivas-Alonso: ha sido asesora y conferencista para Novartis, Merck, Sanofi, Biogen, Allergan, Roche, Teva, Stendhal, Amgen, AstraZeneca y Merz; así como investigadora en ensayos clínicos patrocinados por Sanofi, Merck, Biogen y Roche.

F.A. Rodríguez-Leal: ha recibido compensación económica de Roche, Biogen, Novartis, Amgen, Sanofi y Sandoz.

R. Rodríguez-Rivas: ha recibido compensación económica como ponente y asesor por parte de diversas compañías farmacéuticas.

N.A. Sánchez-Rosales: ha recibido compensación económica por conferencias, participación en mesas redondas y asistencia a congresos por parte de Biogen, Merck, Roche, Novartis, Amgen, AstraZeneca y Probiomed.

E. Skromne-Eisenberg: ha recibido apoyo económico por colaboraciones con Novartis, AstraZeneca, Roche y Merck.

I. Treviño Frenk: ha recibido honorarios por asesorías y conferencias para Novartis, Bayer, TEVA, Merck, Sanofi, Roche, BMS, Stendhal, Biogen, Siemens Healthineers, Pfizer, Liomont, AstraZeneca y Amgen; y ha participado como investigadora en ensayos clínicos patrocinados por Teva, Synthon, Sanofi y Roche.

M.M. Velázquez Quintana: ha recibido pagos por actividades de consultoría e investigación clínica y epidemiológica con múltiples empresas farmacéuticas.

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. Gitman V, Moss K, Hodgson D. A systematic review and meta-analysis of the effects of non-pharmacological interventions on quality of life in adults with multiple sclerosis. *Eur J Med Res.* 2023;28:294.
2. Meca-Lallana JE, Martínez Yélamos S, Eichau S, Llaneza MA, Martín Martínez J, Peña Martínez J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el tratamiento de la esclerosis múltiple y manejo holístico del paciente 2023. *Neurología.* 2024;39:196-208.
3. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:777-88.
4. Montalban X, Gold R, Thompson R, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratha D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24:96-120.
5. Merkel B, Butzkeven H, Traboulsi AL, Havrdova E, Kalinick T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:658-65.
6. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Henden B, Vollmer T. High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2022;36:1285-99.
7. Singer BA, Feng J, Chiong-Rivero H. Early use of high-efficacy therapies in multiple sclerosis in the United States: benefits, barriers, and strategies for encouraging adoption. *J Neurol.* 2024;271:3116-30.
8. Selmaij K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung HP. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol.* 2024;271:105-15.
9. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald criteria. Presented at ECTRIMS Congress; Copenhagen, Denmark; September 18-20, 2024.
10. Fernández O, Montalbán X, Agüera E, Aladro Y, Alonso A, Arroyo R, et al. XV Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2022 (II). *Rev Neurol.* 2023;77:47-60.
11. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211039648.
12. Korsen M, Pfeuffer S, Rolfs L, Meuth SG, Hartung HP. Neurological update: treatment escalation in multiple sclerosis patients refractory to fingolimod — potentials and risks of subsequent highly active agents. *J Neurol.* 2022;269:2806-18.
13. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med.* 2020;133:1380-90.e2.
14. Silva BA, Carnero Contentti E, Becker J, Carranza JL, Correa-Díaz PE, Galleguillos Goiry L, et al. Latin American consensus recommendations on the risk of infections in people with multiple sclerosis treated with disease modifying drugs. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;77:104840.
15. Hollen CW, Paz Soldán MM, Rinker JR 2nd, Spain RI. The future of progressive multiple sclerosis therapies. *Fed Pract.* 2020;37(Suppl 1):S43-9.
16. Arramíde G, Iacobaeus E, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al.; 2018 ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (2): treatment. *Mult Scler.* 2020;26:1352458520924595.
17. Bastos A, Soares M, Guimarães J. Markers of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;91:105881.
18. Callegari I, Derfuss T, Galli E. Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse Med.* 2021;50:104068.
19. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:704-10.
20. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:711-20.
21. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:721-33.
22. Ontaneda D, LaRocca N, Coetzee T, Rudick R; NMSS MSFC Task Force. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Mult Scler.* 2012;18:1074-80.
23. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1-17.
24. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, Lapointe E, Schneider R, Stefanelli M, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;65:103995.

25. Maunula A, Atula S, Laakso SM, Tienari PJ. Frequency and risk factors of rebound after fingolimod discontinuation — a retrospective study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;81:105134.
26. Frau J, Sormani MP, Signori A, Realmuto S, Baroncini D, Annovazzi P, et al. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol.* 2018;25:1270-5.
27. Prosperini L, Haggag S, Ruggieri S, Tortorella C, Gasperini C. Stopping disease-modifying treatments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of real-world studies. *CNS Drugs.* 2023;37:915-27.
28. Zhu W, Xia Z. Treatment discontinuation in older people with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2024;37:220-7.
29. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutrer GR, Morgan CJ, Seale R, et al.; DISCOMS Investigators. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2023;22:568-77.
30. Thompson CA, Arcot Jayapal L, Zabud RK. Relapse management in multiple sclerosis: corticosteroids remain the linchpin of therapies. *Practical Neurology (US).* 2024;23:12-16.
31. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, Jacob A, Yudina A. The role of plasma exchange in the treatment of refractory autoimmune neurological diseases: a narrative review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16:806-17.
32. NICE guideline. Multiple sclerosis in adults: management. (Consultado el 17-10-2024.) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/chapter/Recommendations>.
33. Shah P. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(Suppl 1):S35-42.
34. Solari A, Giordano A, Sastre-Garriga J, Köpke S, Rahn AC, Kleiter I, et al. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020;27:1510-29.
35. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic advances in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:824926.
36. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd edition. Part 1: Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings. Disponible en: <https://www.misf.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>.
37. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;379:1017-27.
38. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Güçüyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERI-KIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:1001-11.
39. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, Alroughani R, Deiva K, Pozzilli C, et al. Effect of dimethyl fumarate vs interferon β -1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: the CONNECT randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2230439.
40. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler.* 2010;16:1258-67.
41. Amirov MB, Salihi S, Yalçinkaya C, Tütüncü M, Saip S, Siva A, et al. Ocrelizumab in pediatric multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2023;43:1-5.
42. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology.* 2014;83:142-50.
43. Breu M, Sandesjö F, Milos RI, Svoboda J, Salzer J, Schneider L, et al. Rituximab treatment in pediatric-onset multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2024;31:e16228.
44. Akcay N, Barlas UK, Bektas G, Kihtir HS, Sevketoglu E. Therapeutic plasma exchange in pediatric patients with acute demyelinating syndromes of the central nervous system: a single-center experience. *Transfus Apher Sci.* 2022;61:103421.
45. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol.* 2021;78:1197-204.
46. Moreau A, Kolitsi I, Kremer L, Fleury M, Lanotte L, Sellal F, et al. Early use of high efficacy therapies in pediatric forms of relapsing-remitting multiple sclerosis: a real-life observational study. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;79:104942.
47. Graham EL, Bove R, Costello K, Crayton H, Jacobs DA, Shah S, et al. Practical considerations for managing pregnancy in patients with multiple sclerosis: dispelling the myths. *Neurol Clin Pract.* 2024;14:e200253.
48. Finkelsztein A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG.* 2011;118:790-7.
49. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, Lazar A, Waubant E. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;77:327-38.
50. Iyer P, Wiles K, Ismail A, Nanda S, Murray K, Hughes S, et al. Developing evidence-based guidelines for the safety of symptomatic drugs in multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding: a systematic review and Delphi consensus. *Mult Scler.* 2023;29:395-406.
51. Collongues N, Durand-Dubief F, Lebrun-Frenay C, Audoin B, Ayrygnac X, Bensa C, et al. Cancer and multiple sclerosis: 2023 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler.* 2024;30:899-924.
52. Melamed E, Lee MW. Multiple sclerosis and cancer: the ying-yang effect of disease modifying therapies. *Front Immunol.* 2020;10:2954.
53. Fernández O, Sørensen PS, Comi G, Vermersch P, Hartung HP, Leocani L, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol.* 2024;15:1379538.
54. DiMauro KA, Swetlik C, Cohen JA. Management of multiple sclerosis in older adults: review of current evidence and future perspectives. *J Neurol.* 2024;271:3794-805.
55. Jakimovski D, Kavak KS, Coyle PK, Goodman AD, Gottesman M, Zavadinov R, et al.; New York State Multiple Sclerosis Consortium (NYSMSC). Disease-modifying treatment, long-term outcomes and transition to progressive multiple sclerosis: data based on the New York State MS Consortium. *J Neurol.* 2024;271:711-22.
56. Macaron G, Laroche C, Arbour N, Galmar M, Girard JM, Prat A, et al. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol.* 2023;14:1197212.
57. Novak F, Bajwa HM, Østergaard K, Berg JM, Madsen JS, Olsen D, et al. Extended interval dosing with ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2024;30:847-56.
58. de Seze J, Dive D, Ayrygnac X, Castelnovo G, Payet M, Rayah, A, et al. Narrative review on the use of cladribine tablets as exit therapy for stable elderly patients with multiple sclerosis. *Neurol Ther.* 2024;13:519-33.
59. Magyari M, Sørensen PS. Comorbidity in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:851.
60. Konen FF, Möhn N, Witte T, Schefzyk M, Wiestler M, Lovric S, et al. Treatment of autoimmunity: the impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev.* 2023;22:103312.
61. Skromme-Eisenberg E, Treviño-Frenk I, Llamosa-García-Velázquez GL, Quiñones-Aguilar S, Rivas-Alonso V, Maza-Flores M, et al. Clinical practice patterns in multiple sclerosis management: Mexican consensus recommendations. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;53:103053.
62. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis Study Group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI Guidelines Working Group. 2021 MAGNIMS-CMS-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20:653-70.
63. Ciampi E, Guerra-Posada C, Treviño-Frenk I, Cortes-Enríquez F, Correa-Díaz EP, Steinberg J, et al. Practical issues concerning the use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis in Latin America: discussion from 16 centres on behalf of the Foro Latam EM Study Group. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103649.
64. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' — is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol.* 2018;25:1107-101.
65. Hobart J, Bowen A, Pepper G, Crofts H, Eberhard L, Berger T, et al. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25:1809-18.
66. Stamatellos VP, Papazisis G. Safety and monitoring of the treatment with disease-modifying therapies (DMTs) for multiple sclerosis (MS). *Curr Rev Clin Exp Pharmacol.* 2023;18:39-50.
67. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higueras Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurol Sci.* 2021;42:5183-93.
68. Cujba L, Stan C, Samoila O, Dragan T, Benedec Cutas A, Nicula C. Identifying optical coherence tomography markers for multiple sclerosis diagnosis and management. *Diagnostics (Basel).* 2023;13:2077.
69. Alonso R, Eizaguirre MB, López P, Silva B, Rojas JL, Sinay V, et al. Argentinean consensus recommendations for the use of telemedicine in clinical practice in adult people with multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2023;44:667-76.
70. Alsulami S, Konstantinidis ST, Wharrad H. Use of wearables among multiple sclerosis patients and healthcare professionals: a scoping review. *Int J Med Inform.* 2024;184:105376.
71. Zaratin P, Samadzadeh S, Seferoglu M, Ricigliano V, Dos Santos Silva J, Tunc A, et al. The global patient-reported outcomes for multiple sclerosis initiative: bridging the gap between clinical research and care — updates at the 2023 plenary event. *Front Neurol.* 2024;15:1407257.
72. Freedman MS, Gnanapavan S, Booth RA, Calabresi PA, Khalil M, Kuhle J, et al.; Consortium of Multiple Sclerosis Centers. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine.* 2024;101:104970.
73. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain.* 2021;144:2954-63.
74. Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:173-88.
75. Gold R, Fätkenheuer G, Hartung HP, Kleinschmitz C, Marks R, Maschke M, et al. Vaccination in multiple sclerosis patients treated with highly effective disease-modifying drugs: an overview with consideration of cladribine tablets. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211019598.
76. Otero-Romero S, Lebrun-Frenay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Eur J Neurol.* 2023;30:2144-76.

La medicina narrativa y la epistemología crítica en la formación médica

Alain R. Rodríguez-Orozco^{id}

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México

Resumen

Una pedagogía que incluya elementos de medicina narrativa y epistemología crítica puede contribuir a la formación de médicos más críticos. Este ensayo tiene por objetivo discutir cómo una pedagogía que incorpore conocimientos de medicina narrativa y epistemología crítica puede contribuir a la formación de médicos más críticos y reflexivos con su práctica, comprometidos con un ejercicio más ético de la medicina. Estos saberes pudieran ayudar a rescatar la humanización del acto médico y a desarrollar las capacidades y habilidades para la interacción social de los médicos con sus pares y con la sociedad.

PALABRAS CLAVE: Medicina narrativa. Epistemología crítica. Crítica. Cultura. Educación médica.

Narrative medicine and critical epistemology in medical training

Abstract

A pedagogy that includes elements of narrative medicine and critical epistemology can contribute to the training of more critical physicians. This essay aimed to analyze how a pedagogy that incorporates knowledge of narrative medicine and critical epistemology can contribute to the training of physicians who are more critical and reflective of their practice, committed to a more ethical medical practice. This knowledge could help restore the humanization of medical practice and develop the physician's capabilities and skills for social interaction with his or her peers and with society.

KEYWORDS: Narrative medicine. Critical epistemology. Criticism. Culture. Medical education.

Correspondencia:

Alain R. Rodríguez-Orozco

E-mail: alain.rodriguez@umich.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: 22-02-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000073

Gac Med Mex. 2025;161:685-690

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La medicina narrativa y la epistemología crítica contribuyen a humanizar la práctica clínica y a propiciar tolerancia y respeto por los enfermos y por sus comunidades de origen, permiten establecer un diálogo entre las formas occidentalizadas y las no hegemónicas de generar conocimiento en medicina, y también ayudan a reposicionar el papel social del médico como actor social. Este ensayo tiene por objetivo discutir cómo una pedagogía que incorpore conocimientos de medicina narrativa y epistemología crítica puede contribuir a la formación de médicos más críticos y reflexivos con su práctica, comprometidos con un ejercicio más ético de la medicina.

La medicina narrativa como herramienta para el desarrollo de la crítica reflexiva con la práctica médica

La medicina narrativa, en su doble carácter clínico y pedagógico, permite el entrenamiento de los profesionales de la salud para mejorar las competencias clínicas en comunicación y a la vez respetar los relatos de los pacientes, mejorando la calidad y el ejercicio ético de la medicina. En esta disciplina se han desarrollado teorías narrativas y fenomenológicas que promueven el activismo social con el uso de textos que permiten identificarse con el sufrimiento de los enfermos y desarrollar la empatía. Su objetivo es humanizar la práctica clínica y robustecer la relación médico-paciente.¹

El uso adecuado de la medicina narrativa permite interpretar las historias de los pacientes, y para esto es necesario adiestrar la capacidad de escuchar e interpretar sus historias, en sus propios contextos,² y entrenar las competencias en comunicación de los médicos en formación, para interpretar estas historias.

Los problemas de la práctica médica con frecuencia representan situaciones complejas y desordenadas que requieren que el planteamiento del problema que genera la atención sea entendido por ambas partes (médico y paciente). Entonces, es necesario comprender ontológicamente al enfermo y sus condiciones de vida, y el médico debe ser capaz de improvisar continuamente métodos y estrategias para abordar cada caso clínico particular.³

Vivir enfermo representa un reto constante para cualquiera, y la experiencia de la enfermedad ha sido

continuamente desaprovechada por los médicos, quienes no hemos sabido, bajo el consentimiento del paciente, acudir a sus demandas de apoyo y explorar la historia de sus sufrimientos, de su enfermedad, de sus recursos para enfrentarla, de las condiciones que han propiciado su instauración y perpetuidad. Además, para desgracia de ambos (pacientes y médicos), tampoco hemos aprendido a vivir las alegrías y las tristezas de los enfermos, a penetrar en sus almas e identificar sus implícitos.⁴

La práctica de la medicina se caracteriza por enfrentar situaciones de incertidumbre, en las que debemos reconocer las limitaciones de la racionalidad técnica; por tanto, la capacidad para ofrecer y oír relatos, e interpretarlos al compás de la cultura, es una necesidad en la formación médica que debe atenderse entre las competencias clínicas de comunicación. La investigación biomédica también requiere el desarrollo de habilidades narrativas;^{5,6} incluso cuando se trata de interpretar aspectos estadísticos, se requiere estructurar relatos para explicar los datos. Ofrecer e interpretar relatos requiere entrenar al médico para entender metáforas culturales, lo cual repercute favorablemente en mejorar la calidad de las interacciones con los pacientes y sus familias, y propiciar una atmósfera que permita una comunicación eficiente.

La complejidad del lenguaje médico con frecuencia crea una barrera para su comprensión por el paciente, que limita la eficacia del acto médico y puede profundizar la angustia que causa la enfermedad. A esta situación se añaden barreras que entorpecen la eficacia de la comunicación, como la poca disponibilidad de tiempo por el médico, la presión institucional a la que continuamente el médico está sometido, la mercantilización de los servicios de salud, la influencia en la práctica médica de los intereses de instituciones de salud y de seguros médicos, y el poco interés de los médicos en continuar su formación en humanidades una vez que egresan de las escuelas y facultades de medicina.

Desde hace más de dos décadas, la medicina del siglo xx ha sido objeto de continuas críticas por el proceso de deshumanización en que ha estado inmersa debido a factores como la supremacía del modelo biomédico de atención de salud, que se ha alejado de la interpretación del hombre como sujeto moral con derechos, contextualizado e históricamente determinado. Los lineamientos de trabajo se han enfocado a los resultados físicos en la salud del paciente y no al proceso de atención médica (aspecto interrelacional).

El sistema de atención y la economía del mercado de la salud reciben más atención que la salud misma. De tal suerte, el médico ha devenido en guardián del sistema de salud y de su propia economía, y persiste una poca preocupación por generar directrices en torno a la calidad de la comunicación médico-paciente. Los alumnos de medicina deben involucrarse más en un aprendizaje que conduzca a la reflexión sobre la salud y el bienestar, y también sobre el sufrimiento y la calidad de la existencia humana. Los aspectos humanísticos en la formación de los médicos y en el ejercicio cotidiano de la medicina se han ido diluyendo cuanto más se ha tecnicificado la atención a la salud, tanto en el ámbito público como en el privado.⁷

Para ayudar al paciente a resignificar aspectos importantes sobre la enfermedad es necesario interpretar las narraciones de sus experiencias de vida y entender la apropiación que ha hecho de metáforas culturalmente condicionadas. Bruner, citado por Carrió,⁶ refiere que negociar y renegociar significados a través de explicaciones narrativas es un destacado logro del desarrollo humano en los sentidos ontogénico y cultural. La narración que hace el paciente, a diferencia de la exposición racional, objetiva y científica, suele estar cargada de significados inmersos en sus experiencias socioculturales.^{8,9} Así, por ejemplo, analizar los relatos de varios miembros de la familia sobre un mismo evento ayuda a contrastar sus puntos de vista y a explorar la estructura y el funcionamiento familiar desde la terapia familiar sistémica y desde la medicina familiar.^{8,9}

Las metáforas impregnán nuestro lenguaje y nuestro pensamiento, constituyen recursos importantes para la comprensión y además son culturalmente condicionadas. Para Lakoff y Johnson, referido por Carrió,⁵ nuestro sistema conceptual convencional es metafórico y algunas de estas metáforas están tan arraigadas en la cultura que parecen descripciones directas y autoevidentes. Así, la metáfora, ampliamente usada como recurso poético y de la oratoria, no solo concreta el mensaje, sino que configura su comprensión. En las metáforas hay también un aspecto oculto, susceptible de análisis transcultural. Estos autores sostienen que los conceptos metafóricos más importantes de una cultura dependen de los valores más importantes de esta, y acuñan el término «fundamento experiencial de las metáforas» porque existen metáforas distintas sobre un mismo contenido surgidas de experiencias distintas.⁵

Incluso en la escritura científica hay que tener cuidado en la redacción y la interpretación de metáforas, porque ello puede contribuir tanto a la legitimación como a la deslegitimación del discurso. Lizcaíno, referido por Carrió⁵, discute como ejemplo la existencia de estudios sociales que analizan paradigmas de la ciencia como metáforas que los científicos reelaboran y «disecan» para luego publicar como simple descubrimiento, limpio y puro, de la realidad, porque la metáfora, además de organizar los contenidos del saber científico y los modos en que se percibe o construye el conocimiento, también organiza la imagen con la que los científicos presentan los resultados de su trabajo.

Antes de proponer actividades pedagógicas basadas en medicina narrativa es conveniente evaluar las competencias comunicativas en el grupo¹⁰⁻¹², y una de las más robustas maneras de hacerlo es mediante un examen clínico objetivo estructurado¹³ que permita identificar áreas de trabajo en las clases. Por ejemplo, sería conveniente identificar en nuestros estudiantes la facilidad y la disposición para trabajar en grupo, la comodidad para crear un clima de cooperación e inclusión, figuras de liderazgo con las que el profesor pueda trabajar como aliados, patrones adaptativos para enfrentar la adversidad y desarrollar resiliencia, habilidades para el desarrollo de empatía y tolerancia, y para generar acciones orientadas al bienestar común, y también para establecer una comunicación asertiva en los ambientes clínicos de aprendizaje. Resulta igualmente muy valioso evaluar las habilidades de comunicación inter- e intrapersonales. Las actividades que promueven un pensamiento reflexivo y propician la creatividad suelen ser mejores que aquellas estrategias pasivas centradas en el profesor con el fin de mejorar las competencias clínicas en comunicación;¹⁴ la elección de estas actividades podrá hacerse de acuerdo con el tipo específico de competencia comunicativa que se quiera desarrollar. Algunas de las actividades basadas en medicina narrativa con las que he tenido satisfactorias experiencias se exponen en la tabla 1.

Una pedagogía que se nutra de recursos de la epistemología crítica puede ayudar a formar médicos más activos como actores sociales. La epistemología crítica supone la construcción del conocimiento a partir de la recuperación de las perspectivas históricas de múltiples sujetos subalternos, en oposición a los paradigmas neoliberales impuestos por Occidente.¹⁵ Esta vertiente epistemológica ha considerado que para entender nuestras sociedades es necesario discutir el término «colonialidad del saber». Así, se consideró que parte de la crisis

Tabla 1. Intervenciones educativas basadas en la medicina narrativa

Lectura y discusión de textos autobiográficos cortos sobre médicos cuando se aborden los contenidos de materias relacionadas con sus descubrimientos
Analisis de fragmentos de películas sobre temas médicos e invitar a los estudiantes a representar distintos desenlaces de la historia mostrada en la película; pueden usarse técnicas de psicodrama
Discusión sobre las conductas y las emociones que transmiten los personajes en una película
Invitar a los estudiantes a narrar las experiencias sobre cómo lograron mejorar la comunicación con un paciente que se resistía a establecer una buena comunicación
Crear grupos de análisis de experiencias clínicas que durante la rotación clínica se reunan para criticar los recursos empleados para la comunicación con los pacientes
Presentar en los escenarios clínicos de aprendizaje situaciones para analizar la interacción del enfermo con su familia y con el equipo de salud. Por ejemplo, un miembro de la familia padece una enfermedad crónica y requiere cuidados especiales (oxígeno suplementario, estado de postración, estado de vigilia sin respuesta o coma, estadio avanzado de insuficiencia renal o hepática, insuficiencia respiratoria grave). Puede motivarse el pensamiento reflexivo para proponer recursos familiares que desde la perspectiva psicológica puede usar la familia con el fin de enfrentar esta crisis paranormativa y propiciar la resiliencia
Promover la escritura creativa a través de la interpretación que los alumnos hacen de obras de arte en las que se representa a un enfermo
Discutir cómo los estudiantes se han involucrado con las narrativas de sufrimiento de los enfermos y con sus necesidades insatisfechas para recibir una atención médica de calidad (inequidad, pobre acceso a la terapia y a medios de diagnóstico, estado de depresión que dificulta hacerse responsable del tratamiento, discriminación, maltrato institucional)
Entrenar la escucha activa y la empatía con recursos audiovisuales, seguido de reflexión crítica
Reconocer el procesamiento de emociones a través de la interpretación de textos literarios y formatos audiovisuales; por ejemplo, en anamnesis grabadas
Evaluando la calidad del autocuidado y el equilibrio emocional a través de reflexiones sobre lo escrito en diarios del alumno o en comentarios sobre las experiencias de vida de los estudiantes durante las rotaciones clínicas. Esto contribuirá a disminuir la carga laboral y el riesgo de desarrollar <i>burnout</i> y otros trastornos mentales
Fortalecer la humanización de la medicina a través del fomento al respeto al paciente y sus tradiciones, y facilitar la comprensión de los puntos de vista que ofrece el paciente para poder entender sus vivencias y cómo ha elaborado los constructos salud-enfermedad. Puede usarse como recurso la crítica entre pares cuando uno de los compañeros, con un instrumento elaborado para la ocasión, evalúa la calidad de la atención médica brindada por el compañero

en que estaba inmerso el pensamiento social de regiones distintas de los centros europeos y anglosajones del conocimiento, como Hispanoamérica y Brasil, se propiciaba por «un ángulo de mirada sujeto a lógicas de poder que subordinaban su trabajo a exigencias y coordenadas histórico-epistémicas que no respondían a las demandas de los sujetos que investigaban y a los objetos de estudio que valoraban», y además el análisis de sus nuevas identidades geoculturales quedaba bajo la mirada eurocentrista de sus élites.¹⁵

La construcción de un pensamiento propio a partir de una mirada epistémica más holística, que responda a las demandas socioculturales concretas de Hispanoamérica y Brasil, es uno de los bienes supremos de la actual epistemología crítica en nuestra región geográfica, y esta mirada está íntimamente vinculada a la tarea de descolonización epistémica.¹⁶

Uno de los más destacados sociólogos franceses de las últimas décadas, Alain Touraine, a propósito de la crisis económica por la que atravesó Europa de 2008 a 2012, consideró que la impotencia económica, política y cultural del viejo continente en ese tiempo no era consecuencia de la crisis, sino que era su causa general, e invitaba a tomar conciencia y romper el silencio ante una situación que apuntaba hacia el suicidio colectivo, y apostó con esperanza a las demandas de grupos minoritarios, como los colectivos feministas, que defendían la diversidad social y cultural. Touraine fue un conocedor de la realidad hispanoamericana, de la que estudió algunos de sus movimientos sociales. Es destacable que fue el fundador del Centro de Estudios para la Sociología del Trabajo, de la Universidad de Chile, en el año 1956. Expuso Touraine que, en la era de la sociedad del conocimiento, una nueva forma de generar e interpretar el conocimiento,

Tabla 2. Objetivos y actividades basados en la epistemología crítica que pueden desarrollarse

Objetivos	Actividades
Evaluar el papel del médico en la comunidad	<ul style="list-style-type: none"> – Visita a comunidades para conocer sobre el liderazgo del médico y su capacidad para intervenir en los problemas de salud de la comunidad bajo estrategias no convencionales y aprovechando los recursos de la comunidad y sus saberes en materia de salud – Discutir el papel del médico como actor social – Evaluar la capacidad de adaptación del médico en la comunidad y su habilidad para interaccionar con líderes de la comunidad para promover acciones de salud – Promover reflexiones sobre la capacidad del médico para comunicar sus puntos de vista a los pacientes y a la comunidad, y evaluar la recepción de sus actividades de salud por la comunidad y si se crea conflicto con las prácticas de salud operantes en la comunidad, como la medicina tradicional, incluyendo prácticas de chamanes y curanderos locales, y cómo el médico puede interactuar con tolerancia y respeto con quienes ejercen esta forma de medicina
Propiciar el pensamiento crítico	<ul style="list-style-type: none"> – Seminarios para aprender a evaluar la calidad de la evidencia en artículos científicos – Talleres, conferencias y foros de discusión para comparar la forma tradicional hegemónica (modelo biomédico) frente a modelos no convencionales de la medicina comunitaria y la medicina tradicional indígena respecto a alcance, sostenibilidad, enfoque holístico, costo/beneficio y respeto a la integralidad del enfermo
Propiciar la inclusión y la tolerancia, y desarrollar capacidades y habilidades del médico para brindar apoyo a grupos vulnerables y reconocer el valor de prácticas de la medicina que no se estructuran bajo el modelo biomédico hegemónico	<ul style="list-style-type: none"> – Identificar grupos vulnerables por la discriminación o el abuso de que son objeto y trabajar con ellos los riesgos para la salud, y organizar intervenciones para reconocer y usar los recursos emocionales de que disponen para la sanación y el bienestar – Organizar talleres en los que se exponga la posibilidad de trabajar juntos expertos en alopatía, homeopatía, herbolaria y acupuntura – Discutir en clases cómo la epistemología indígena del buen vivir ha propiciado un respeto a los seres vivos y la conservación de la biodiversidad en las comunidades, a diferencia del intercambio egoísta y la exclusión que sostiene la medicina bajo el modelo capitalista – Dinámicas de grupo sobre la interculturalidad y el necesario diálogo de saberes bajo normas de respeto y reconocimiento entre las partes involucradas
Criticar el nivel de compromiso del Estado con el bienestar y la salud	<ul style="list-style-type: none"> – Organizar grupos de trabajo para reflexionar sobre la eficacia de las políticas públicas; por ejemplo, programas de salud pública sobre nutrición y salud en relación con los resultados de los informes de las encuestas nacionales de salud y nutrición en las dos últimas décadas – Reconocer las formas en las que el Estado se ha ido alejando del compromiso social con la salud y ha propiciado la privatización y el deterioro de la calidad de la medicina institucionalizada
Desarrollar el juicio crítico y la autonomía	<ul style="list-style-type: none"> – Entrenar técnicas para el discurso y la argumentación – Enseñar estrategias para generar y evaluar el autoconocimiento – Aprender el uso de herramientas para desafiar paradigmas dominantes que no se adaptan a la realidad social y que contribuyen al aislamiento del hombre y a la discriminación
Cuestionar las formas de ejercicio de la medicina	<ul style="list-style-type: none"> – Generar textos que evalúen, en la comunidad, las limitaciones del modelo biomédico para el abordaje integral del hombre y cómo este ha contribuido a la inequidad en el acceso a servicios de salud de calidad – Generar textos con las reflexiones personales sobre la posibilidad de usar modelos alternativos al biomédico, y reconocer las ventajas y desventajas de estos modelos

más humana y esperanzadora, es la única vía posible para sacar a nuestras sociedades del suicidio colectivo y de la desvalorización del hombre.^{17,18}

Es entendible que una nueva pedagogía volcada a una educación que reivindique la esencia de las tradiciones históricas y filosóficas de Hispanoamérica y Brasil, y orientada desde y para nuestras naciones, encuentre en los principios filosóficos de la epistemología crítica el marco teórico para beneficiar la elaboración y la consolidación de conocimientos desde nuestras inestables realidades geoculturales, que no pueden seguirse percibiendo solo desde la óptica eurocentrista.¹⁹

El desarrollo de competencias sociales basadas en las relaciones humanas y éticas debe proveer al alumno de medicina de herramientas que le permitan el análisis de los problemas de la salud en la región a partir de la identificación de las condicionantes psicosociales de la enfermedad. También debe considerar, por ejemplo, el inequívoco acceso a los servicios de salud de calidad, la mercantilización de la salud, el desentendimiento de los Estados con los problemas de salud y el papel de las comunidades en la aceptación de las acciones de salud pública y de las prácticas de medicina alternativa. Para esto, se requiere un médico con un alto sentido crítico.

A fines del siglo XIX, la medicina social latinoamericana, motivada entre otros por los movimientos sociales indígenas, cuestiona las nociones de salud y bienestar aceptadas por los paradigmas occidentales (Europa y los Estados Unidos de América), y desde entonces ha criticado tanto las políticas públicas internacionales en salud como el papel de las organizaciones de salud global por sus enfoques aislacionistas de herencia positivista. Cuando surge la epistemología indígena del buen vivir como sistema alternativo al hegemónico, la medicina social latinoamericana estableció la necesidad de enfoques integracionistas, en tanto interculturales, para reposicionar el papel de la medicina tradicional en el abordaje de la persona enferma, con un trasfondo ideológico, antropológico y cultural que se apoya en una conexión profunda entre los sistemas vivos y de estos con su hábitat común, la Madre Tierra, para desarrollarse juntos y sobrevivir. Esta apuesta holística que defiende la biodiversidad y el respeto a las identidades culturales de los pueblos de cualquier latitud ha defendido la necesidad de una descolonización epistémica para dar cabida a la inclusión de prácticas de la medicina comunitaria y tradicional, con un valor equivalente a las de la medicina occidental.²⁰ En la tabla 2 se señalan una serie objetivos y actividades que pueden desarrollarse basándose en la epistemología crítica.

Conclusiones

Una pedagogía que incluya saberes de la medicina narrativa y la epistemología crítica puede propiciar el desarrollo de competencias clínicas en comunicación en las escuelas y facultades de medicina de México, útiles para formar médicos más críticos con su práctica. Estos saberes pudieran ayudar a rescatar la humanización del acto médico y a desarrollar capacidades y habilidades para la interacción social del médico con sus pares y con la sociedad.

Financiamiento

Ninguno.

Conflictos de intereses

Ninguno.

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. Charon R. *Narrative medicine*. En: Crawford P, Kadetz P, editores. *Palgrave Encyclopedia of the Health Humanities*. Cham: Palgrave Macmillan; 2021. p. 1-11. doi:10.1007/978-3-030-26825-1_36-1
2. De Cunto C. El valor del relato en la práctica médica. Carlos Felice. Blog personal. 2013. (Consultado el 12-09-2023.) Disponible en: <https://carlosfelice.com.ar/blog/2012/11/el-valor-del-relato-en-la-practica-medica/>
3. Cuestas E. Medicina narrativa. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba*. 2012;69:75-6.
4. Lifshitz A. Medicina, literatura y medicina narrativa. *Med Int Mex*. 2011;27:105-6.
5. Carrión S. Aproximaciones a la medicina narrativa. *Educ Med*. 2006;26:14-8.
6. Carrión S. Medicina narrativa: una estrategia para formar profesionales reflexivos. *Conexión Pediátrica*. 2008;1. (Consultado el 12-04-2022.) Disponible en: <https://es.scribd.com/document/372365657/Medicina-narrativa-Una-estrategia-para-formar-profesionales-reflexivos-pdf>
7. Ocampo-Martínez J. Las humanidades médicas hacia el siglo XXI. *LAB-acta*. 1999;11:89-92.
8. Rodríguez-Orozco AR, López-Peñaiza J, Kanán-Cedeño EG, Villalón-Santillán S, Caballero-Díaz P, Medellín-Fontes MM, et al. The family system and the allergic child: notes about the role of the symptoms in family functioning. *Rev Alerg Mex*. 2009;56:217-22.
9. Rodríguez-Orozco AR, Kanán-Cedeño G, Vázquez-Romero ME, León-Gutiérrez A, Barbosa-Sánchez CE, Tejeda-Cárdenas RG. Organizational and functional profile of the nuclear psychosomatic family with one asthmatic son. *Salud Mental*. 2008;31:63-8.
10. Makoul G. The SEGUÉ framework for teaching and assessing communication skills. *Patient Educ Couns*. 2001;45:23-34.
11. Silverman J, Kurtz S, Draper J. Skills for communicating with patients. Abingdon, Oxon (UK): Radcliffe Medical Press; 1998.
12. Tapia-Villanueva RM, Núñez-Tapia RM, Syr-Salas-Perea R, Rodríguez-Orozco AR. The undergraduate medical internship and the clinical competences: Mexico in the Latin American context. *Educ Med Super*. 2007;21(4).
13. Tapia-Villanueva RM, Núñez-Tapia RM, Syr-Salas-Perea R, Rodríguez-Orozco AR. El examen clínico objetivo estructurado como herramienta para la evaluación de competencias clínicas del internado de pregrado. *Educ Med Super*. 2008;22(1).
14. Veyra-López ME, Ruiz-García J, Roa-Sánchez V, Rodríguez-Orozco AR. El desarrollo de aptitudes clínicas en temas de familia por internos de pregrado está influenciado por el tipo de estrategia educativa empleada. *Cadernos de Atención Primaria*. 2013;19:153-4.
15. Elías CG, Carranza GR. Epistemología crítica. *Itinerario Educativo*. 2012;26:15-29.
16. Prada R. Epistemología, pluralismo y descolonización. Seminario sobre Epistemología(s) Pluralista(s) y Descolonización. Cochabamba: FUNPROIEIB, SAIH y FHCE-UMSS; 2012. (Consultado el 18-09-2024.) Disponible en: <https://www.reduii.org/cii/sites/default/files/field/doc/Epitemologia-Pluralismo-descolonizacion%20R%20Prada.pdf>.
17. Touraine A. (Consultado el 18-09-2024.) Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Alain_Touraine.
18. Touraine A. La crisis dentro de la crisis. *El País*, 26 de septiembre de 2010. (Consultado el 18-09-2024.) Disponible en: https://elpais.com/diario/2010/09/26/opinion/1285452013_850215.html.
19. Rodríguez-Orozco AR. Could reconstructive post-colonial criticism and critical epistemology contribute to forming a more critical doctor in Latin America? *Cir Cir*. 2024;92:285. doi:10.24875/CIRU.22000322.
20. Laurens V, Abadía-Barrero C. Decolonizing global health: a critical perspective from Latin America. En: *The Routledge Handbook on Anthropology and Global Health*. London: Routledge, Taylor & Francis; 2024. p 139-153; p. 293-307

Epidemiología del alacranismo en México

Eduardo A. Hernández-Muñoz,¹  Eugenio V. Zavala-Sánchez,²  Benjamín González-Aguilera,³ Jesús F. González-Roldán,⁴ y Carlos Castillo-Salgado^{5*} 

¹Unidad de Medicina Familiar No. 181, Epidemiología, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ixtlahuacán de los Membrillos, Jalisco, México; ²Servicio de Epidemiología, Hospital General de Zona No. 89, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México; ³Área de Atención Integral, Coordinación de Unidades de Atención de Primer Nivel, Servicios de Salud, IMSS Bienestar, Ciudad de México, México; ⁴Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Campus Norte, Estado de México, México; ⁵Departamento de Epidemiología, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Maryland, Baltimore, Estados Unidos

Resumen

Antecedentes: Globalmente, cada año ocurren > 1,200,000 casos y > 3,250 muertes por intoxicación por picadura de alacrán (IPPA). El 25% de los casos ocurren en México. **Objetivo:** Describir las tendencias espacio-temporales de la IPPA en México y evaluar su asociación con los determinantes sociales en salud e inequidad. **Material y métodos:** Estudio ecológico con datos de los Anuarios de Morbilidad de la Dirección General de Epidemiología y la Dirección General de Información en Salud de 1998-2022. Las tendencias se analizaron mediante regresión lineal y la correlación mediante coeficiente de Spearman. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. **Resultados:** La media anual de casos fue 270,420 (DE $\pm 28,610$). Ocurrieron 1,212 defunciones, sin diferencias entre sexos ($p = 0.17$). Se observó una tendencia negativa en las defunciones ($\beta = -0.0035$, $p < 0.05$). El 76.2% de las defunciones ocurrieron en niños < 10 años. La tasa de mortalidad por municipio y el índice de rezago social (IRS) estuvieron fuerte y positivamente correlacionadas, $r = 0.7$, $p < 0.0001$; mientras que la tasa de mortalidad por municipio y el índice de Gini estuvieron débilmente correlacionados, $r = 0.1$, $p = 0.03$. **Conclusiones:** En 6 estados se agrupó el 73% de los casos y 75% de las defunciones. El análisis de la mortalidad mostró una agrupación espacial de las defunciones en 6 zonas.

PALABRAS CLAVE: Escorpión. Epidemiología. Enfermedad tropical desatendida. México.

Epidemiology of scorpionism in Mexico

Abstract

Background: Globally, > 1,200,000 cases and > 3,250 deaths occur annually from scorpion sting envenomation (SSE). Twenty-five percent of cases occur in Mexico. **Objective:** To describe the temporal and spatial trends of SSE in Mexico and assess its association with social determinants of health and inequality using the social lag index (SLI) and the Gini index. **Material and methods:** We conducted an ecological study using open data from the Morbidity Yearbooks of the General Directorate of Epidemiology and deaths from the General Directorate of Health Information from 1998 to 2022. Trends were analyzed using linear regression and correlation by Spearman's coefficient. A p -value < 0.05 was considered significant. **Results:** The annual mean of cases was 270,420 SD $\pm 28,610$. There were 1,212 deaths with no differences between sex ($p = 0.17$). A negative trend in deaths was observed ($\beta = -0.0035$, $p < 0.05$). In children under 10 years of age occurred 76.2% of deaths. The mortality rate by municipality and social gap index (SGI) were strongly positive correlated, $r = 0.7$, $p < 0.0001$ while mortality rate by municipality and Gini index were very weakly positive correlated, $r = 0.1$, $p = 0.03$. **Conclusions:** Six states accounted for 73% and 75% of cases and deaths, respectively. Mortality analysis showed an apparent spatial clustering of deaths in six areas.

KEYWORDS: Scorpions. Epidemiology. Tropical neglected diseases. Mexico.

*Correspondencia:

Carlos Castillo-Salgado

E-mail: ccastil3@jhu.edu

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

Fecha de recepción: 29-04-2025

Fecha de aceptación: 28-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001045

Gac Med Mex. 2025;161:691-701

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Los escorpiones son artrópodos más antiguos que las cucarachas; el tiempo les ha conferido adaptaciones ecológicas, bioquímicas, fisiológicas y conductuales que les han permitido una historia de vida de más de 450 millones de años.¹ A nivel global, el orden *Scorpiones* comprende 22 familias, 208 géneros y más de 2.808 especies.^{2,3} Se considera que todos los escorpiones son venenosos; sin embargo, solo 104 especies (3.8%), distribuidas en 15 géneros (7.2%), son de importancia médica. La mayoría pertenecen a la familia Buthidae ($n = 101$, 97.1%), unas pocas a Hemiscorpiidae ($n = 2$, 1.9%) y a Scorpionidae ($n = 1$, 1%).⁴ México posee la mayor biodiversidad, con 38 géneros (18%) y más de 281 especies, lo cual representa más del 12% de todas las especies de escorpiones del planeta. De éstas, solo 19 (6.8%) son médicalemente relevantes y pertenecen al género Centruroides (Marx, 1890); se distribuyen principalmente desde el centro del país hacia los estados de la costa del Pacífico.^{2,5}

Anualmente, más de 2,5 mil millones de personas están en riesgo de sufrir un accidente por picadura de escorpión con envenenamiento (SSE). Se registran aproximadamente 1.200.000 casos y al menos 3.250 muertes, que resultan en una letalidad global del ~0.27%. La SSE afecta poblaciones que viven en zonas tropicales y subtropicales,⁶ con zonas de alta incidencia en el norte del Sahara, Medio Oriente, India, sur de Estados Unidos, México y Centro y Sudamérica.⁷ México tiene el número más alto de casos de SSE.⁸ La mortalidad por SSE en México ya se ha analizado con anterioridad; sin embargo, no se han incluido datos de morbilidad.⁹ El aumento de casos en Brasil, México, Sudán y varios países de Centro y Sudamérica demanda una mejor comprensión de las características demográficas, ambientales y socioeconómicas relacionadas, para desarrollar e implementar estrategias de prevención y control basadas en evidencia en localidades hiperendémicas.^{7,8,10-14}

Siqueira et al.¹⁵ analizaron los casos de SSE en Brasil y su relación con los determinantes sociales de la salud, utilizando el Índice de Gini que mide la desigualdad de los ingresos: a mayor valor, mayor desigualdad e incremento de vulnerabilidad. No obstante, esta relación no ha sido evaluada en México. El Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL) mide la pobreza mediante el Índice de Rezago Social (IRS), que incorpora 4 indicadores:

rezago educativo, acceso a servicios de salud, calidad y espacios de la vivienda, y servicios básicos en el hogar.

El objetivo de este estudio es actualizar las tendencias y la distribución espacial de los casos y muertes por SSE en México, y evaluar su asociación con determinantes sociales de la salud y la desigualdad mediante el Índice de Gini y el IRS.

Métodos

El diseño del estudio fue ecológico analítico, de base poblacional, realizado en México. Para las fuentes de datos se utilizaron los informes oficiales anuales del compendio de *Anuarios de Morbilidad 1984-2022* de la Dirección General de Epidemiología (DGE), disponibles en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-a-2022>. Se obtuvieron datos de todos los casos humanos de envenenamiento por picadura de alacrán (SSE) reportados del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2022. Para el análisis de mortalidad, se consultó la base de datos de defunciones de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) (http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/da_egresoshosp_gobmx.html), desde 1998 hasta 2022. Las variables —casos anuales de SSE por grupo etario, casos por mes de ocurrencia, proporción de incidencia por grupo etario, entidad federativa y municipio (estos últimos disponibles solo para defunciones)— fueron seleccionadas manualmente, descargadas y organizadas por categoría en carpetas digitales.

A nivel nacional, los casos y defunciones por SSE se notifican semanalmente de manera obligatoria por ley y conforme a la Norma Oficial Mexicana-017-SSA2 para vigilancia epidemiológica. Los casos confirmados de SSE se determinaron con base en las definiciones operativas descritas en el *Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica del SSE*¹⁶ y están codificados con CIE-10 (T63.2, X22) como efectos tóxicos de sustancias producidas por veneno, subcategoría de intoxicación por veneno de escorpión.¹⁷ Ningún caso descrito fue excluido del análisis de morbilidad.

Para el análisis estadístico, los datos se extrajeron de las carpetas digitales, se transformaron, validaron y cargaron utilizando el complemento Power Query®, basado en el lenguaje de programación M, y fueron analizados con el software de Microsoft Corporation: Microsoft Excel 365® [Internet] (<https://www.microsoft.com/en-us/microsoft-365>).

La mortalidad se calculó como el número de defunciones por SSE dentro de un periodo determinado dividido entre la población al final de dicho periodo. Las poblaciones empleadas para los cálculos de mortalidad se obtuvieron de las estimaciones proporcionadas por el Consejo Nacional de Población (CONAPO) para cada estado (periodo 1990-2050). El IRS promedio y el índice de Gini por municipio para el periodo 2000-2020 se obtuvieron del CONEVAL. Las tendencias en el número de defunciones y en la mortalidad se analizaron mediante regresión lineal. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la relación entre el total de defunciones y la tasa de mortalidad por municipio (2000-2020) con el IRS y el índice de Gini, tras no observarse una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El software R (R Foundation for Statistical Computing, 2020) se utilizó para el análisis estadístico de mortalidad y la generación de mapas.

Las variables cualitativas se expresaron como manera descriptiva mediante frecuencias y proporciones y las variables como media y desviación estándar (DE). Los resultados se presentaron en tablas, gráficas y mapas.

La investigación siguió las recomendaciones de la extensión RECORD de STROBE.^{18,19} No se requirió aprobación ética para este estudio porque se realizó utilizando datos observacionales anónimos, recolectados de manera rutinaria y provenientes de informes de acceso público.

Resultados

Morbilidad

Durante el periodo de estudio se registraron 6.254.379 casos de SSE en 22 años, con un promedio (prom.) de 270.420 (± 28.610 DE) casos al año a nivel nacional (Tabla 1). La morbilidad por grupo de edad se muestra en la Tabla 2. El grupo más afectado fue el de 25-44 años, con un promedio de 71.688 (± 10.388 DE, 26.6%) casos por año, mientras que el menos afectado fue el grupo < 1 año, con un prom. de 1.968 (± 412 DE, 0.7%) casos por año. La proporción de incidencia es una medición indirecta del riesgo y se muestra en la Fig. 1. Los estados con una proporción media de incidencia (PMI) (por 100.000 habitantes) de SSE ≥ 1.000 fueron Morelos, Colima, Nayarit y Guerrero; PMI ≥ 500 y < 1.000 : Michoacán, Jalisco y Guanajuato; PMI ≥ 100 y < 500 : Durango, Sinaloa, Zacatecas, Querétaro, Puebla, Sonora,

Aguascalientes y Oaxaca; PMI > 10 y < 100 : México (estado), Baja California Sur y San Luis Potosí; el resto de los estados presentó una PMI ≤ 10 . La PMI nacional fue de 238.75 por 100.000 habitantes.

Distribución geográfica

Los casos de SSE se notificaron en todos los estados (Tabla 1). Los estados que concentraron el 73% de los casos fueron: Jalisco (prom. 49.491 ± 4.996 DE, 18.3%), Guerrero (prom. 38.688 ± 10.977 DE, 14.8%), Guanajuato (prom. 32.184 ± 7.271 DE, 12.1%), Morelos (prom. 29.862 ± 3.600 DE, 11.1%), Michoacán (prom. 29.749 ± 3.084 DE, 11%) y Nayarit (prom. 14.959 ± 1.222 DE, 5.5%).

Estacionalidad

El SSE ocurre durante todo el año; sin embargo, presenta un patrón estacional (Fig. 2). El SSE aumenta entre febrero y junio, luego muestra una ligera disminución en julio-agosto, vuelve a incrementarse en septiembre-octubre y disminuye nuevamente entre noviembre y enero. Este patrón se ha mantenido sin cambios durante los últimos 22 años y resulta relevante para la implementación oportuna de estrategias de prevención en salud pública y campañas de promoción de la salud en zonas de alto riesgo.

Mortalidad

Durante el periodo de estudio se registraron 1.212 defunciones (Tabla 3). Alrededor del 52% ($n = 630$) correspondieron a hombres, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en comparación con las mujeres ($p = 0.168$). Se observó una tendencia negativa en la mortalidad por SSE a lo largo del periodo ($\beta = -0.0035$, $p < 0.05$), disminuyendo de 1.39 muertes por millón de habitantes en 1998 a 0.1 en 2022. Los estados con mayor número de defunciones fueron: Guerrero ($n = 348$, 28.7%), Nayarit ($n = 159$, 13.1%), Jalisco ($n = 153$, 12.6%), Michoacán ($n = 121$, 10%), México ($n = 64$, 5.3%), Puebla ($n = 63$, 5.2%) y Morelos ($n = 57$, 4.7%), todos los cuales mostraron tendencias descendentes estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la mortalidad por SSE. Las tasas de mortalidad por millón de habitantes para subperiodos muestran que, excepto en 1998-2000 y 2021-2022, Nayarit presentó las tasas más altas, seguido de Guerrero (Fig. 1). Nayarit presentó un incremento en la mortalidad por SSE durante

Tabla 1. Casos de envenenamiento por picadura de alacrán en México, 2000-2022

Rango	Estado	2000-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2020	2021-2022	Total	Promedio anual de casos	DE	%
1	Jalisco	272,501	278,753	254,809	244,053	93,829	1,143,945	49,491	4,996	18.3
2	Guerrero	155,774	216,420	268,712	208,038	76,126	925,070	38,688	10,977	14.8
3	Guanajuato	149,068	148,425	164,993	212,540	82,317	757,343	32,184	7,271	12.1
4	Morelos	183,966	159,217	166,936	134,665	47,086	691,870	29,862	3,600	11.1
5	Michoacán	164,407	155,777	168,392	145,511	53,621	687,708	29,749	3,084	11
6	Nayarit	85,042	74,861	74,584	81,936	28,694	345,117	14,959	1,222	5.5
7	Puebla	85,840	79,356	70,649	68,157	27,552	331,554	14,353	1,369	5.3
8	Colima	59,420	51,468	56,855	55,857	18,493	242,093	10,478	1,037	3.9
9	Sinaloa	45,274	42,048	52,715	50,606	19,907	210,550	9,046	1,438	3.4
10	Estado de México	28,787	38,804	54,287	59,052	25,746	206,676	8,371	3,130	3.3
11	Durango	29,245	31,721	41,498	47,818	18,127	168,409	7,048	1,973	2.7
12	Sonora	40,477	22,425	27,115	23,920	8,963	122,900	5,169	1,601	2
13	Oaxaca	23,543	27,612	27,706	23,816	10,509	113,186	4,854	789	1.8
14	Querétaro	24,976	21,026	27,987	21,871	8,716	104,576	4,502	680	1.7
15	Zacatecas	16,123	19,217	18,531	23,871	9,526	87,268	3,701	838	1.4
16	Aguascalientes	10,264	9,910	9,544	12,443	4,712	46,873	1,988	458	0.7
17	Ciudad de México	1,588	2,394	2,605	1,857	228	8,672	340	147	0.1
18	Chihuahua	2,290	1,954	2,146	1,690	529	8,609	368	66	0.1
19	Tamaulipas	2,069	1,529	2,012	1,484	479	7,573	318	90	0.1
20	San Luis Potosí	1,383	1,668	1,622	1,721	532	6,926	288	83	0.1
21	Chiapas	1,251	1,606	1,635	1,187	385	6,064	251	80	0.1
22	Veracruz	1,223	1,373	1,065	1,257	710	5,628	238	60	0.09
23	Hidalgo	1,458	999	1,156	1,233	550	5,396	232	36	0.09
24	Nuevo León	1,552	1,096	874	491	150	4,163	158	98	0.07
25	Coahuila	572	988	1,003	921	375	3,859	158	53	0.06
26	Baja California	638	735	822	588	284	3,067	129	37	0.05
27	Quintana Roo	496	702	645	408	232	2,483	100	46	0.04
28	Baja California Sur	654	580	436	345	123	2,138	87	32	0.03
29	Tlaxcala	308	270	261	290	120	1,249	52	14	0.02
30	Campeche	214	379	332	200	80	1,205	48	26	0.02
31	Tabasco	208	220	241	252	233	1,154	45	27	0.02
32	Yucatán	280	307	239	172	57	1,055	43	16	0.02
	Total	1,390,891	1,393,840	1,502,407	1,428,250	538,991	6,254,379	270,420	28,610	100

2011-2022, sin revertir la tendencia descendente del indicador. No se notificaron muertes en Baja California, Campeche, Coahuila, Tabasco, Tlaxcala y Yucatán.

Las muertes se registraron en todos los grupos de edad (Fig. 3); sin embargo, el 75.3% correspondió a menores de 10 años. La letalidad general fue

Tabla 2. Morbilidad y mortalidad por envenenamiento por picadura de alacrán en México, 2000-2022

Grupo de edad	Casos	Promedio anual de casos	Desviación estándar	%	Defunciones	%	Tasa de letalidad
< 1 año	46,030	1,968	412	0.7%	194	19.9%	0.4%
1-4 años	488,126	21,118	2,121	7.8%	445	45.7%	0.1%
5-9 años	624,746	27,084	2,117	10.0%	94	9.7%	0.02%
10-14 años	709,119	30,703	2,880	11.3%	19	2.0%	0.003%
15-19 años	718,931	31,057	3,591	11.5%	12	1.2%	0.002%
20-24 años	634,894	27,378	3,580	10.2%	11	1.1%	0.002%
25-44 años	1,666,516	71,688	10,388	26.6%	47	4.8%	0.003%
45-49 años	324,745	13,867	2,653	5.2%	7	0.7%	0.002%
50-59 años	459,195	19,505	4,136	7.3%	39	4.0%	0.008%
60-64 años	186,998	8,001	1,440	3.0%	21	2.2%	0.011%
≥ 65 años	384,857	16,490	2,750	6.2%	83	8.5%	0.022%
Desconocido	10,222	405	193	0.2%	1	0.1%	0.010%
Total	6,254,379	270,420	28,610	100%	973	100%	0.02%

de 0,02% (2 muertes por cada 10.000 SSE). La mortalidad por grupo de edad se presenta en la Tabla 2. Las defunciones por municipio se muestran en la figura 4.

No se observó una correlación entre el total de muertes por municipio y el IRS ($r = 0.1$, $p = 0.1$), mientras que el total de muertes por municipio y el índice de Gini mostró una correlación positiva débil ($r = 0.2$, $p = 0.0002$). Sin embargo, la diferencia en el tamaño de la población fue una variable de confusión, la tasa de mortalidad por municipio y el IRS sí estuvieron estrechamente correlacionadas de manera positiva ($r = 0.7$, $p < 0.0001$), mientras que la tasa de mortalidad por municipio y el índice de Gini mostraron una correlación positiva muy débil ($r = 0.1$, $p = 0.03$).

Discusión

México es uno de los países con mayor incidencia de SSE y el país con más casos descritos. Alrededor del 25% de los casos mundiales ocurren en México.^{6,8,9}

En el grupo de edad de < 1-9 años, la letalidad se triplicó hasta el 0,06% (6 muertes por 10.000 SSE), mientras que en el grupo de < 1 año, la letalidad fue 20 veces mayor, 0.4% (42 muertes por 10.000 SSE) frente a la letalidad general. A pesar de que los grupos de edad < 1-9 años y ≥ 60 años representan el 27% de los casos, concentran el 86% de las muertes. En este sentido, tanto las clasificaciones previas

como las guías clínicas nacionales que consideraban grupos de riesgo deben actualizarse para incluir estos rangos de edad. En la última década, en el grupo de < 1 a 14 años, el SSE se situó entre las principales causas de mortalidad sujetas a vigilancia epidemiológica en México. En 2012, el SSE fue la principal causa de muerte entre las enfermedades sujetas a vigilancia epidemiológica en niños de 1-4 años, superando al VIH/SIDA, dengue, meningitis, influenza, tuberculosis, tosferina y rickettsiosis; mientras que en 2015 fue la tercera causa, solo por debajo de infección respiratoria aguda y enfermedad diarreica aguda.²⁰ En 2019, el SSE causó más muertes en niños de 1-4 años que los parásitos intestinales.²⁰ En 2021, en el grupo de < 1 año, el SSE causó más muertes que todas las enfermedades prevenibles por vacunación juntas (rotavirus, rubéola, parotiditis, tosferina, difteria) y la rickettsiosis.²⁰ Ese mismo año, en el grupo de 1-4 años, el número de muertes fue menor que el causado por COVID-19, pero mayor que el de tuberculosis, intoxicación por plaguicidas, rickettsiosis y VIH/SIDA. Finalmente, en 5-14 años, el SSE ocasionó un número de muertes igual al de meningitis.²⁰

Respecto a la estacionalidad, el SSE tiene una variación constante, con mayor frecuencia en temporadas cálidas y lluviosas (precipitación > 30 mm/mes), y durante inundaciones, como se ha reportado en Brasil y otros estudios nacionales.^{7,21-23}

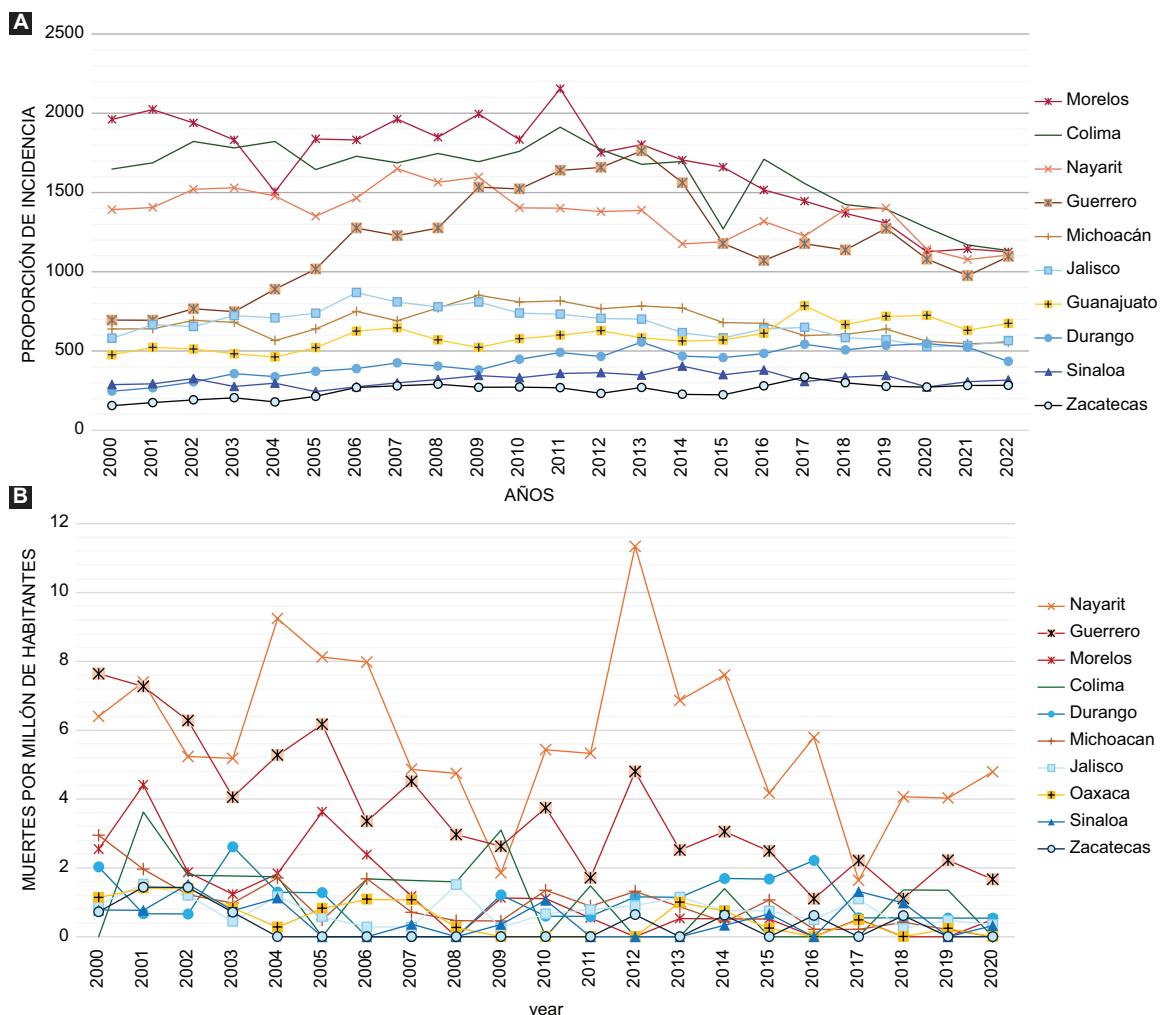


Figura 1. A: proporción de incidencia de envenenamiento por picadura de escorpión (SSE) en los 10 estados de México con mayor número de casos por año (periodo 2000-2022). Gráfica lineal que muestra los 10 estados con las mayores proporciones de incidencia (por 100,000 personas) durante el periodo de estudio (2000-2022). La proporción de incidencia se obtuvo de los Anuarios de Morbilidad 1984-2022 de la Dirección General de Epidemiología (DGE), disponibles en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-a-2022> [consultado el 13 de diciembre de 2023]. Valores por 100.000 habitantes. B: tasa de mortalidad por envenenamiento por picadura de escorpión (SSE) por millón de habitantes en los 10 estados de México con mayor mortalidad por año (periodo 2000-2020). Gráfica lineal que muestra los 10 estados con las mayores tasas de mortalidad por millón de habitantes durante el periodo de estudio (2000-2020). La mortalidad se calculó como el número de muertes por SSE por año y por estado dividido entre la población estimada. El número de defunciones se obtuvo de la base de datos de mortalidad de la Dirección General de Información en Salud, disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc_defunciones_gobmx.html. La población se obtuvo de «Reconstrucción y proyecciones de la población de los municipios de México 1990-2040» del Consejo Nacional de Población, disponible en: <https://www.gob.mx/conapo/documentos/reconstruccion-y-proyecciones-de-la-poblacion-de-los-municipios-de-mexico-1990-2040>.

Las regiones de alta incidencia en México se localizan desde los estados del centro hacia la costa occidental; en Brasil, estas regiones se extienden del centro hacia la costa este y sureste.⁷

Este estudio demostró una fuerte correlación positiva entre el IRS y la tasa de mortalidad por municipio, lo cual significa que la tasa de mortalidad por SSE es mayor en municipios donde el IRS (resumen de 4 carencias sociales en la medición de pobreza) es más

elevado. El 48,1% de las muertes ocurrió en municipios con IRS muy alto, alto o medio.

El presente estudio, además, muestra una correlación positiva débil entre las muertes totales y el índice de Gini, lo cual significa que el número de muertes por SSE es ligeramente mayor cuando existe una mayor desigualdad de ingresos. No obstante, la mortalidad se ve influida por otras vulnerabilidades sociales tales como el rezago educativo,

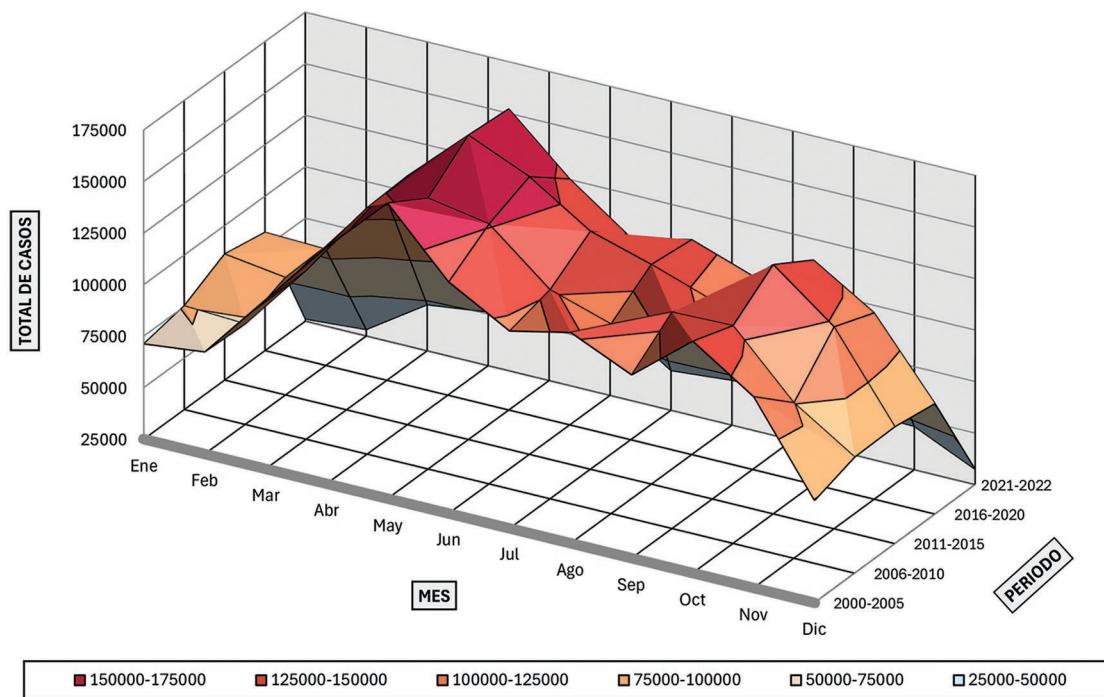


Figura 2. Gráfico de superficie tridimensional que representa los meses del año y el número total de casos de envenenamiento por picadura de alacrán durante el periodo de estudio (2000-2022).

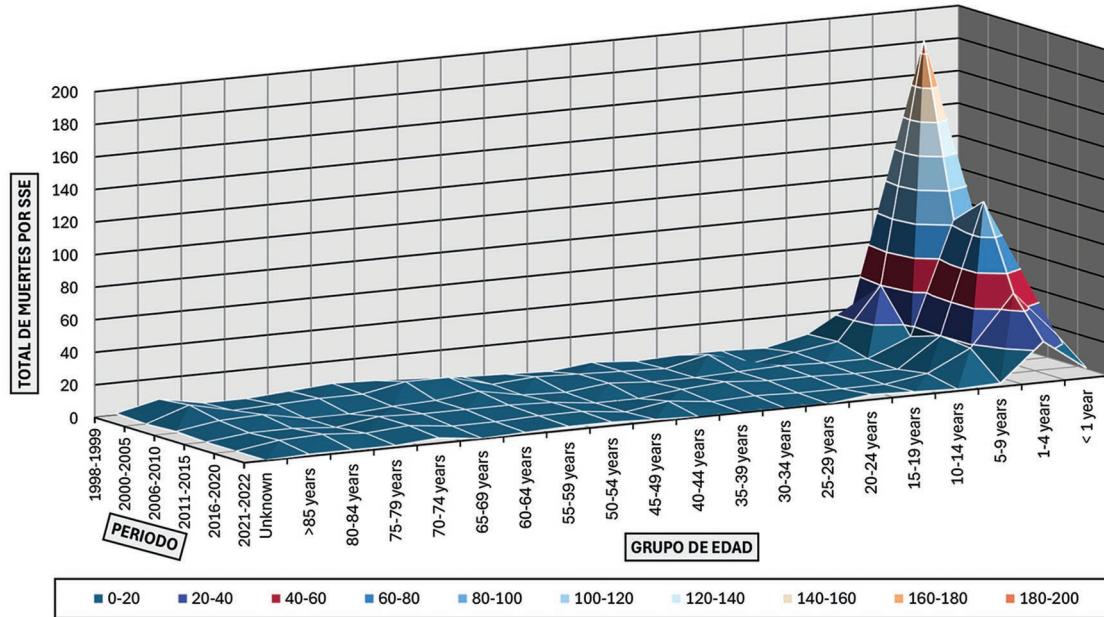


Figura 3. Gráfica de superficie tridimensional que muestra el número total de muertes por envenenamiento por picadura de escorpión (SSE) en cada grupo de edad; resalta los grupos etarios con mayor número de defunciones (1998-2022).

el acceso a servicios de salud, la calidad y el espacio de la vivienda, y los servicios básicos en el hogar, y no solo por la desigualdad de ingresos

(índice de Gini). Otro estudio concluyó que una alta incidencia de SSE se asoció a una mayor vulnerabilidad social.¹⁵

Tabla 3. Defunciones por envenenamiento por picadura de alacrán en México, 1998-2022

Estado	1998-1999	2000-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2020	2021-2022	Total	%
Guerrero	77	117	58	52	30	14	348	28.7
Nayarit	20	40	26	41	25	7	159	13.1
Jalisco	27	39	23	34	22	8	153	12.6
Michoacán	30	38	20	21	5	7	121	10.0
Estado de México	17	31	7	7	2	0	64	5.3
Puebla	24	25	6	3	4	1	63	5.2
Morelos	15	25	10	4	2	1	57	4.7
Oaxaca	0	21	9	8	3	3	44	3.6
Guanajuato	5	18	8	5	3	1	40	3.3
Sinaloa	7	13	5	3	8	3	39	3.2
Durango	1	13	3	11	8	1	37	3.1
Sonora	5	7	2	4	1	1	20	1.7
Colima	5	5	5	2	2	0	19	1.6
Zacatecas	4	6	0	2	2	0	14	1.2
Ciudad de México	0	1	0	1	5	0	7	0.6
Chiapas	0	1	0	2	2	2	7	0.6
Chihuahua	1	0	1	2	1	0	5	0.4
Querétaro	0	0	2	1	1	0	4	0.3
Desconocido	0	0	0	0	2	1	3	0.2
Aguascalientes	1	0	0	0	0	0	1	0.08
Hidalgo	0	0	1	0	0	0	1	0.08
Veracruz	0	0	0	0	1	0	1	0.08
Tamaulipas	0	0	0	1	0	0	1	0.08
Quintana Roo	0	1	0	0	0	0	1	0.08
San Luis Potosí	0	0	0	0	1	0	1	0.08
Baja California Sur	0	0	0	0	0	1	1	0.08
Nuevo León	0	0	0	1	0	0	1	0.08
Total	239	401	186	205	130	51	1212	100

El percentil 90 de las muertes totales agrupa aproximadamente el 50% ($n = 594$) de las muertes nacionales y se distribuye en 40 (1.6%) de los 2.446 municipios del país. Este análisis permitió a los autores identificar 6 zonas con el mayor número de muertes durante este periodo (Fig. 4).

La primera zona se ubica en la frontera noreste de Nayarit con Jalisco y Durango. Excluyendo las capitales de estado, el porcentaje medio de personas que

viven en pobreza extrema es de 29.6%; la población que habla una lengua indígena es en promedio 43.1% (rango: 4.6–77.4%) y el 18.1% son analfabetas, de las cuales el 60% son mujeres, lo que evidencia una disparidad de género. La 2^a zona se encuentra en los estados de Guerrero y Morelos. Excluyendo las capitales, el porcentaje medio de personas en pobreza extrema es 36.1%; el porcentaje promedio de hablantes de lengua indígena es 33.2% (rango 1.6–88%) y

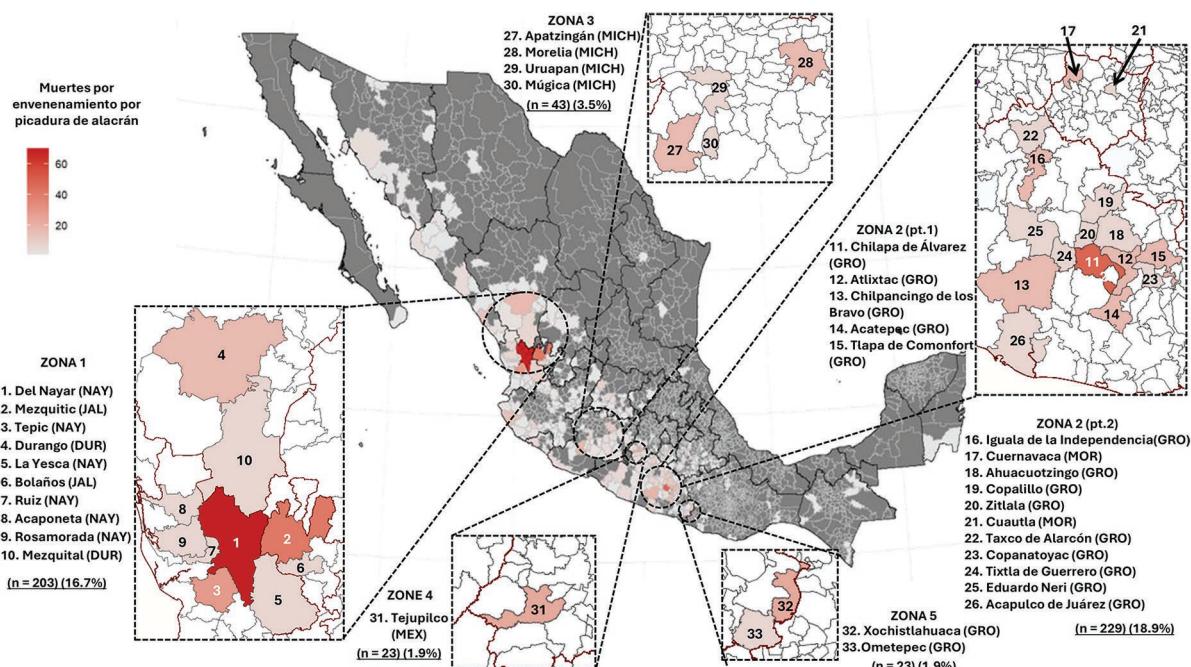


Figura 4. Mapa coroplético de México a nivel municipal que muestra la distribución de las muertes por envenenamiento por picadura de escorpión, agrupadas por zonas. Elaborado por los autores utilizando los datos de mortalidad de la Dirección General de Información en Salud, Secretaría de Salud de México, 1998-2022.

el 15.1% son analfabetas. La 3^a zona está en Michoacán; excluyendo Morelia, el porcentaje medio de población en pobreza extrema es 8.3%; la población hablante de lengua indígena es 3.1% (rango: 0.3–8.2%) y el 7.8% son analfabetas.^{24,25} A nivel nacional, el 4.7% de la población es analfabeta y el 5.9% (7.52 millones) habla una lengua indígena.^{24,25} Una consulta interactiva del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reveló que, durante el mismo periodo del estudio, el 30% de las muertes por SSE ocurrió en personas mayores de 3 años que hablaban una lengua indígena; no obstante, en el 20% de los casos esta variable no se especificó en el certificado de defunción. En menores de 5 años, el 55% no hablaba una lengua indígena o la información no se registró en el certificado, a pesar de que el Manual de Llenado del Certificado de Defunción y de Muerte Fetal indica que en muertes en este grupo de edad, si alguno de los padres habla una lengua indígena, este dato debe consignarse.^{26,27} En este sentido, la proporción de muertes en población indígena podría ser mayor. La 4^a zona se ubica en el Estado de México (Tejupilco), donde el porcentaje de personas en pobreza extrema es 13.1%, la población hablante de lengua indígena es 0.1% y el 10.4% son analfabetas. La 5^a zona está en el sur de Guerrero

(Ometepec y Xochistlahuaca): el porcentaje de personas en pobreza extrema es 31.1% y 41.3%, respectivamente; la población que habla lengua indígena es 29.6% y 85.4%, y la población analfabeta es 16% y 36.8%. La 6^a zona agrupa municipios no contiguos en Jalisco (Guadalajara, Tomatlán), Guanajuato (León), Sinaloa (Mazatlán), Colima (Manzanillo) y Guerrero (Zihuatanejo de Azueta).^{24,25} Estos “puntos calientes” donde ocurren las muertes pueden orientar a los responsables de políticas públicas para desarrollar y dirigir estratégicamente estrategias de prevención y control para estas poblaciones vulnerables.

Un estudio previo informó que el 20% de los casos de SSE registrados en la base de datos de lesiones y causas de violencia de la Dirección General de Información en Salud entre 2010 y 2017 ocurrieron en personas analfabetas.²¹ Otro estudio mostró que la mortalidad en poblaciones con menos de 2.500 habitantes es casi doce veces mayor que la observada en aquellas con más de 20.000 habitantes.⁹ Otro estudio en México encontró que el número anual de SSE en cada estado se correlacionó inversamente con el PIB ($r = -0.36$; $p < 0.046$) y no encontró correlación con el IRS ($p > 0.51$).²⁸ Un estudio brasileño concluyó que la incidencia de SSE era mayor en municipios con mayor índice de vulnerabilidad social.¹⁵

Un estudio analizó factores socioeconómicos asociados al SSE y encontró los siguientes factores de riesgo para presentar un SSE: vivir en una casa con piso de tierra (OR = 1.97; IC95%: 1.36–2.86), techo sin concreto (OR = 1.53; IC95%: 1.11–2.11), uso de leña para cocinar (OR = 1.83; IC95%: 1.41–2.39).²⁹

Las defunciones que ocurrieron en capitales de estado pueden explicarse por casos graves de SSE que ocurrieron en otros municipios y fueron referidos a unidades de atención especializada o buscaban atención médica en otro lugar.

La letalidad del SSE fue más alta en niños < 1 año, lo cual podría explicarse por una mayor concentración de veneno de escorpión en niños y por la falta de acceso oportuno a la atención médica. Un estudio en Túnez analizó casos de SSE en niños y encontró que el tiempo entre la picadura y el ingreso hospitalario fue en promedio 5 ± 4.27 horas (rango: 1–48 horas), y < 120 minutos únicamente en el 18% de los pacientes.³⁰

Existen varias limitaciones en este estudio. Se basa en datos secundarios provenientes de notificaciones pasivas de SSE. Las muertes registradas en hospitales o grandes ciudades pueden corresponder a casos originados en otros municipios, lo que podría sobreestimar las defunciones en ciudades y subestimar las de zonas rurales. En cuanto a morbilidad, existe una subestimación debido al reto que representa diagnosticar SSE en edad pediátrica si el escorpión no es identificado por los padres o cuidadores. También existen casos leves que no buscan atención médica o que sobreviene en áreas rurales remotas. En México, esta proporción es desconocida; sin embargo, estimaciones en Brasil sugieren que entre 4–10% de los casos, incluso en zonas urbanas, son invisibles al sistema oficial de vigilancia.²²⁻³¹ Todos los casos de SSE que buscan atención médica deben ser notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (en México, describir casos y muertes por SSE es obligatorio por ley). No obstante, existe subregistro tanto en zonas rurales como urbanas, cuya magnitud es desconocida.¹⁶ Un estudio en México encontró que en zonas rurales el 70% de los niños con SSE requirió atención en un hospital o centro de salud.²⁹ En este sentido, el problema de salud pública asociado al SSE en México es más crítico de lo descrito, y los datos presentados se deben interpretar con cautela. Se requieren estudios adicionales para evaluar el análisis espacial de estos aparente conglomerados.

Esta investigación muestra que las muertes por SSE ocurren principalmente en zonas empobrecidas

de México dentro de comunidades con vulnerabilidades sociales y aporta evidencia que respalda que el SSE cumple con todos los criterios para ser reconocido como una enfermedad tropical desatendida (ETD) por la OMS.¹³⁻³² Afecta desproporcionadamente a comunidades empobrecidas en regiones tropicales, causando consecuencias sanitarias, sociales y económicas devastadoras. La elevada mortalidad en niños, grupos indígenas y personas analfabetas (mayoritariamente mujeres) refleja un impacto devastador en grupos con baja representación política. Las muertes en niños generan una profunda carga emocional para familiares y personas cercanas. Económicamente, una muerte prematura se traduce en pérdida de productividad y limita el desarrollo socioeconómico.^{33,34} El SSE comparte factores de riesgo y determinantes sociales con otras ETD. Al reconocer formalmente al SSE como una ETD, la OMS podría movilizar recursos financieros y humanos para mitigar su impacto sustancial en regiones rurales y empobrecidas. Este reconocimiento fortalecería la investigación, los sistemas de salud, mejoraría la vigilancia epidemiológica para desarrollar estrategias efectivas de prevención y control (tanto en zonas urbanas como rurales), promovería la educación pública para buscar atención médica oportuna y alentaría a las autoridades estatales a garantizar el acceso a la atención y la disponibilidad de antivenenos seguros y eficaces en regiones de alto riesgo. La preparación del personal de salud es fundamental para enfrentar este «viejo conocido enemigo de la salud pública internacional».

Conclusiones

Seis estados concentraron el 73% de los casos y el 75% de las muertes. El análisis de mortalidad mostró agrupamientos geográficos de mortalidad en 6 zonas. La mortalidad se concentró principalmente en zonas empobrecidas y vulnerables. La tasa de mortalidad municipal se correlacionó positivamente con el IRS.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

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

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

Referencias

- Sharma PP, Fernández R, Esposito LA, González-Santillán E, Monod L. Phylogenomic resolution of scorpions reveals multilevel discordance with morphological phylogenetic signal. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015 Apr 7;282(1804):20142953.
- Santibáñez-López CE, Francke OF, Ureta C, Possani LD. Scorpions from Mexico: From Species Diversity to Venom Complexity. *Toxins (Basel)*. 2015;8(1):2.
- Rein JO. The Scorpion Files. Trondheim: Norwegian University of Science and Technology. [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 3]. Disponible en: <https://www.ntnu.no/ub/scorpion-files>
- Ward MJ, Ellsworth SA, Nystrom GS. A global accounting of medically significant scorpions: Epidemiology, major toxins, and comparative resources in harmless counterparts. *Toxicon* [Internet]. 2018;151:137–55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010118303039>
- Ponce-Saavedra J, Francke OF. Una especie nueva de alacrán del género *Centruroides* (Scorpiones: Buthidae) del norte de México. *Rev Mex Biodivers.* 2019;90:e902660. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-34532019000101209&lng=es
- Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. Vol. 107. *Acta Tropica*. 2008. p. 71–9.
- Guerra-Duarte C, Saavedra-Langer R, Matavel A, Oliveira-Mendes BBR, Chavez-Olortegui C, Paiva ALB. Scorpion envenomation in Brazil: Current scenario and perspectives for containing an increasing health problem. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Feb 9;17(2):e0011069.
- Hernández-Muñoz EA, Zavala-Sánchez EV, Rubio-Atundo A, López-Chávez JA, Arredondo-Rojas V, Reyes-Reyes JS. Scorpion sting envenomation outbreak in Mexico. Strategies for prevention and control. *Toxicon*. 2024;237:107549.
- Celis A, Gaxiola-Robles R, Sevilla-Godínez E, Valerio M de JO, Armas J. Tendencia de la mortalidad por picaduras de alacrán en México, 1979-2003. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2007;21(6):373-80.
- Gutiérrez JM, Chippaux JP, Ibáñez GK. PLOS Neglected Tropical Diseases broadens its coverage of envenomings caused by animal bites and stings. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jun 17;15(6):e0009481.
- Khalid H, Siyam ME, Elamin MEMO, Azrag RS. Scorpion stings envenomation in Sudan: a retrospective study of hospital-based incidence. *Toxicol Commun*. 2023;7(1). doi: 10.1080/24734306.2023.2285123
- Trinidad-Orfírio BE, Morales-Pérez A, Nava-Aguilera E, Flores-Moreno M, Morales-Nava L, García-Leyva J, et al. Occurrence of scorpion sting and associated factors in a highly marginalized municipality in Guerrero, Mexico: Across-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(5):e0011271.
- Kumar A, Goyal S, Garg MK, Gopalakrishnan M. Scorpion Sting Envenomation, a Neglected Tropical Disease: A Nationwide Survey Exploring Perspectives and Attitudes of Resident Doctors from India. *Am J Trop Med Hyg*. 2023 Oct 4;109(4):957–64.
- Borges A, Rojas de Arias A, Montaño AM, de Souza CM V. Scorpion Envenomation as an Emerging Public Health Problem in Paraguay, Bolivia, and Midwest Brazil: Involvement of *Tityus confluens* and the Need for a Panregional Evaluation of Available Antivenoms. *Am J Trop Med Hyg*. 2024 Dec 4;111(6):1166–72.
- Siqueira TS, dos Santos AJ, Santos JLC, da Silva RRN, Silva JRS, Santos VS. Scorpion envenomation in Brazil and its relationship with the social determinants of health: A population-based ecological study. *Acta Trop*. 2024;253:107165.
- Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología, eds. *Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Intoxicación por Picadura de Alacrán*. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2012.
- Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica. Diario Oficial de la Federación. 19 de febrero de 2013.
- Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001885.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandebroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology*. 2007;18(6):800–4.
- Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología. *Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad por Causas Sujetas a Vigilancia Epidemiológica en México*. CDMX;
- Hernández Muñoz E, Lara Lona E, Hernández Robles C, Díaz Martínez DA, Magos Vázquez FJ. Características sociodemográficas asociadas a la picadura de alacrán en México. *Revista De Salud Pública de la Sociedad Mexicana de Salud Pública*. 2019;
- Monteiro WM, Gomes J, Fé N, Mendonça da Silva I, Lacerda M, Alencar A, et al. Perspectives and recommendations towards evidence-based health care for scorpion sting envenomation in the Brazilian Amazon: A comprehensive review. *Toxicon*. 2019;169:68–80.
- Santos MSV, Silva CGL, Neto BS, Grangeiro Júnior CRP, Lopes VHG, Teixeira Júnior AG, et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Scorpionism in the World: A Systematic Review. *Wilderness Environ Med*. 2016;27(4):504–18.
- Gobierno de México. Data Mexico [Internet]. [cited 2024 Mar 18]. Disponible en: <https://www.economia.gob.mx/datamexico/es/profile/geo/mexico>
- Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL). Sistema de información geográfica de pobreza, 2020 [Internet]. [cited 2024 Mar 18]. Disponible en: <https://municipal-coneval.hub.arcgis.com>
- INEGI. Conjunto de datos: Defunciones registradas (mortalidad general) [Internet]. [cited 2024 Dec 12]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/Proyectos/bd/continuas/mortalidad/MortalidadGeneral.asp>
- Dirección General de Información en Salud. *Manual de Llenado del Certificado de Defunción Y Certificado de Muerte Fetal Modelo 2022*. Gobierno de México; 2022.
- Chippaux JP, Celis A, Boyer L, Alagón A. Factors involved in the resilience of incidence and decrease of mortality from scorpion stings in Mexico. *Toxicon*. 2020;188:65–75.
- Silva-Domínguez R, Paredes-Solís S, Cortés-Guzmán AJ, Flores-Moreno M, Baldazo-Monsiváiz JG, Anderson N, et al. Factores asociados con la picadura de alacrán en escolares: estudio transversal en dos comunidades rurales de Guerrero, México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(2).
- Chabchoub I, Kallel H, Hamida C Ben, Chelly H, Dammak H, Bouaziz M, et al. Scorpion Envenomation Among Children: Clinical Manifestations and Outcome (Analysis of 685 Cases). *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83(5):1084–92.
- Silva Tanajura H, Kobler Brazil T, Souza Teles AM. Scorpion accidents in Bahia, Brazil: a retrospective study of underreportings by SINAN in 2006. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*. 2013;1(2).
- Gutiérrez JM, Chippaux JP, Ibáñez GK. PLOS Neglected Tropical Diseases broadens its coverage of envenomings caused by animal bites and stings. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(6):e0009481.
- Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals A road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Geneva: World Health Organization Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.; 2020.
- WHO. The WHO strategic and technical advisory group for neglected tropical diseases (WHO STAG). Recommendations for the adoption of additional diseases as neglected tropical diseases [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 8]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ntds/strategic-and-advisory-group-on-neglected-tropical-diseases-\(stag-ntds\)/ninth-ntd-stag-report-2016-annex-adoption-additional-ntds.pdf?sfvrsn=7f13cc25_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ntds/strategic-and-advisory-group-on-neglected-tropical-diseases-(stag-ntds)/ninth-ntd-stag-report-2016-annex-adoption-additional-ntds.pdf?sfvrsn=7f13cc25_7)

Fatiga por compasión y *burnout* en personal de emergencias: estrategias de intervención y prevención

Compassion fatigue and burnout in emergency personnel: intervention and prevention strategies

Kenny Escobar-Segovia,¹  Javier Fagundo-Rivera²  y Juan Gómez-Salgado^{3,4} 

¹Facultad de Ingeniería en Ciencias de la Tierra FICT, ESPOL Universidad Politécnica, Guayaquil, Ecuador; ²Centro Universitario de Enfermería Cruz Roja, Universidad de Sevilla, Sevilla, España; ³Departamento de Sociología, Trabajo Social y Salud Pública, Facultad de Ciencias del Trabajo, Universidad de Huelva, Huelva, España; ⁴Programa de Posgrado en Seguridad y Salud, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

El personal que trabaja en el área de emergencias (enfermeros, médicos, técnicos, bomberos, etc.) está continuamente expuesto a diversas situaciones que son altamente de desgaste mental, inclusive llegando a un 80% de malestar psicológico en España durante la pandemia.¹ Al existir una combinación de presión laboral, extensas jornadas de trabajo y sobre todo situaciones de emociones intensas propias del trabajo, como por ejemplo lo que ocurrió en la pandemia de COVID-19 o en desastres naturales meteorológicos como la DANA o incendios forestales, se genera o crea un espacio para que aparezcan dos tipos de fenómenos que están relacionados, pero que son distintos: el síndrome de *burnout* y la fatiga por compasión.²

El *burnout* se define como agotamiento emocional, despersonalización y disminución de la realización personal ocasionados por un estrés laboral crónico,³ mientras que la fatiga por compasión se trata de un nivel elevado de tensión y preocupación provocado por el sufrimiento de las personas a quienes se brinda ayuda, lo cual puede generar un tipo de estrés traumático secundario en quienes ofrecen el servicio. Como consecuencia, esto afecta negativamente la salud mental y el bienestar de los profesionales de la salud, y puede influir en la calidad de la atención que proporcionan.⁴

Durante la pandemia, el nivel promedio de *burnout* en los profesionales de la salud fue alto, destacando el agotamiento emocional y la despersonalización, mientras que la fatiga por compasión aumentó de media a alta.⁵ Estos factores pueden reducir la calidad del servicio,

ocasionar errores en procedimientos críticos y afectar la comunicación en situaciones de alta presión, lo que incrementa el riesgo de errores en emergencias.⁶ Además, el *burnout* deteriora la relación terapéutica y los resultados clínicos, afectando el juicio clínico y aumentando el riesgo de diagnósticos y tratamientos inadecuados. Las tasas de síntomas de agotamiento que se han asociado con efectos adversos en los pacientes, el personal sanitario, los costos y la salud de los médicos superan el 50% en estudios tanto de médicos en formación como de médicos en ejercicio. Esto representa impactos negativos en médicos, pacientes, organizaciones y sistemas de salud en general;⁷ se estima que aproximadamente 4600 millones de dólares en costos relacionados con la rotación de médicos y la reducción de horas clínicas son atribuibles al agotamiento profesional cada año en los Estados Unidos de América.⁸

Si analizamos el lado del costo-eficiencia, el *burnout* y la fatiga van a generar un incremento en el ausentismo y la rotación del personal, dando como resultado un gasto asociado con la contratación de personal de reemplazo y la capacitación de nuevos trabajadores. Los errores médicos relacionados con la fatiga también generan costos adicionales debido a demandas legales, tratamientos prolongados y reingresos hospitalarios. En un estudio, más del 70% de los cirujanos atribuyeron el error a factores individuales en lugar de a factores del sistema, y cada aumento de un punto en la despersonalización se asoció con un aumento del 11% en la probabilidad de reportar un

***Correspondencia:**

Juan Gómez-Salgado

E-mail: salgado@uhu.es

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: 11-02-2025

Fecha de aceptación: 09-04-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000057

Gac Med Mex. 2025;161:702-704

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

error, mientras que cada aumento de un punto en el agotamiento emocional se asoció con un aumento del 5%.⁹ Por otro lado, los servicios de salud mental necesarios para el personal afectado representan un gasto adicional para las organizaciones; por ejemplo, los recursos económicos, humanos y organizativos que deben invertirse para atender las consecuencias psicológicas de la fatiga (contratación de psicólogos, psiquiatras u otros profesionales especializados, implementación de programas de apoyo psicológico, costos de seguros médicos o subsidios por tratamientos relacionados con salud mental).¹⁰

Es fundamental plantear estrategias de intervención, destacando la importancia del reconocimiento y la detección temprana para abordar estos problemas. Resulta clave diseñar e implementar sistemas de evaluación continua para el personal de emergencias. Existen diversas herramientas validadas para la medición de estas variables, como el *Maslach Burnout Inventory* (MBI),¹¹ la *Burnout Assessment Tool* (BAT)¹² y la *Professional Quality of Life Scale* (ProQOL),¹³ así como el *Compassion Fatigue and Satisfaction Self-Test for Helpers*¹⁴ y el Cuestionario para la Evaluación del Síndrome de Quemarse por el Trabajo (CESQT).¹⁵

Es posible establecer objetivos anuales de gestión en las instituciones sanitarias orientados a la mejora de los distintos servicios. Entre estos, se pueden incluir programas de intervención en autocuidados en salud mental para los trabajadores y el diseño de una red de profesionales centinela, más capacitados y motivados en cada servicio, para la detección temprana de situaciones de riesgo.¹⁶ Tras la evaluación de las variables que afectan al personal de emergencia, sería fundamental implementar programas de capacitación en resiliencia y manejo del estrés, con el fin de fortalecer las competencias del personal y promover estrategias como la meditación o el *mindfulness*.¹⁷

La presencia de referentes en materia de prevención encargados de detectar, a modo de cribado, los casos o situaciones incipientes en sus fases iniciales y coordinarse con los responsables de gestión del personal, salud laboral y salud mental, es una estrategia relevante. Estos referentes, en colaboración con otros profesionales de la salud ocupacional, pueden encargarse de impartir sesiones de actualización de forma trimestral o semestral, siempre que se mantenga un enfoque integral que garantice la efectividad del programa, cubriendo todos los niveles necesarios para preservar la cultura preventiva y la actitud adecuada (sensibilización, información, formación y entrenamiento).¹⁸

Dentro de este programa, debe considerarse la inclusión de sesiones informativas como rutina habitual en los equipos de emergencias.¹⁹ Paralelamente, es imprescindible trabajar en el ámbito organizativo, implementando medidas para reducir la carga administrativa, establecer turnos más cortos, habilitar espacios de descanso adecuados y promover prácticas de autocuidado.²⁰ Actividades como el ejercicio regular, una alimentación equilibrada y un sueño adecuado pueden contribuir significativamente a la recuperación del personal, favoreciendo el equilibrio entre la vida laboral y la vida personal.²¹

En conclusión, el *burnout* y la fatiga por compasión representan riesgos relevantes para el sistema de salud. Su prevención requiere tanto del compromiso individual del personal sanitario como del respaldo institucional, garantizando el bienestar de los trabajadores y la calidad del servicio. La implementación de estrategias de prevención e intervención es clave para asegurar un desempeño saludable y sostenible en los servicios de emergencia.

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. García-Iglesias JJ, Yıldırım M, Gómez-Salgado J, Goh Shawn YS. Editorial: Mental health in healthcare workers and its associations with psychosocial work conditions. *Front Public Health*. 2024;12(April):2020-2.

2. Arias-Ulloa CA, Gómez-Salgado J, Escobar-Segovia K, García-Iglesias JJ, Fagundo-Rivera J, Ruiz-Frutos C. Psychological distress in healthcare workers during COVID-19 pandemic: a systematic review. *J Safety Res.* 2023;87:297-312.
3. Meira-Silva VST, Freire ACTN, Zinezzi DP, Ribeiro FCR, Coutinho GD, Lima IMB, et al. Burnout syndrome in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Rev Bras Med Trab.* 2022;20(1):122-31.
4. Hui L, Garnett A, Oleynikov C, Boamah SA. Compassion fatigue in healthcare providers during the COVID-19 pandemic: a scoping review protocol. *BMJ Open.* 2023;13(5):e069843.
5. Franzia F, Basta R, Pellegrino F, Solomita B, Fasano V. The role of fatigue of compassion, burnout and hopelessness in healthcare: experience in the time of Covid-19 outbreak. *Psychiatr Danub.* 2020;32(Lucatini):S10-4.
6. Cocker F, Joss N. Compassion fatigue among healthcare, emergency and community service workers: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(6):1-18.
7. West CP, Dyrbye LN, Shanafelt TD. Physician burnout: contributors, consequences and solutions. *J Intern Med.* 2018;283(6):516-29.
8. Han S, Shanafelt TD, Sinsky CA, Awad KM, Dyrbye LN, Fiscus LC, et al. Estimating the attributable cost of physician burnout in the United States. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):784-90.
9. Shanafelt TD, Balch CM, Bechamps G, Russell T, Dyrbye L, Satele D, et al. Burnout and medical errors among American surgeons. *Ann Surg.* 2010;251(6):995-1000.
10. Ventrucci C, Zangheri L, Fersini F, Gnucci V, Ingravallo F. Fatigue-related risk: what are the consequences for professionals and health-care organizations? *G Ital Med Lav Ergon.* 2012;34(3):723-5.
11. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Organ Behav.* 1981;2:99-113.
12. Schaufeli WB, Desart S, De Witte H. Burnout Assessment Tool (BAT) — development, validity, and reliability. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):1-21.
13. Stamm BH. The Concise ProQOL Manual. 2nd ed. Pocatello, ID: ProQOL.org. 2010. Disponible en: https://www.proqol.org/uploads/ProQOL_Concise_2ndEd_12-2010.pdf.
14. Figley CR, editor. Compassion fatigue. Coping with secondary traumatic stress disorder in those who treat the traumatized. New York: Routledge, Taylor & Francis Group; 1995. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Charles-Figley/publication/326273881_COMPASSION_FATIGUE_Coping_with_Secondary_Traumatic_Stress_Disorder_in_Those_Who_Treat_the_Traumatized_NY_BrunnerRoutledge/links/5b43aef8458515f71cb88350/COMPASSION-FATIGUE-Coping-with-Secondary-Traumatic-Stress-Disorder-in-Those-Who-Treat-the-Traumatized-NY-Brunner-Routledge.pdf
15. Gil-Monte PR, CESQT. Cuestionario para la Evaluación del Síndrome de Quemarse por el Trabajo. 2nd ed. Madrid: TEA Ediciones; 2019. doi:10.13140/RG.2.1.5008.0969/1.
16. Allande-Cussó R, Gómez-Salgado J. Specialisation in emergency nursing: an essential driver for quality and safety in emergency care. *Emergencias.* 2024;36(5):389-90.
17. Mäkinen M, Jaakonsalo E, Saarivainio R, Koskineni J, Renholm M. The effects of mindfulness training for emergency department and intermediate care unit nurses. *Appl Nurs Res.* 2024;76:151770.
18. Tsutsumi A, Shimazu A, Yoshikawa T. Proposed guidelines for primary prevention for mental health at work: an update. *Environ Occup Health Pract.* 2019;1(1):2-12.
19. Ho SS, Sosina W, DePierro JM, Perez S, Khan A, Starkweather S, et al. Promoting resilience in healthcare workers: a preventative mental health education program. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(10):1365.
20. Shanafelt TD, Noseworthy JH. Executive leadership and physician well-being: nine organizational strategies to promote engagement and reduce burnout. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):129-46.
21. Magno S. Self-care per operatori sanitari. *Recent Prog Med.* 2020; 1(11):205-6.

Atención primaria y salud mental pospandemia: retos y estrategias para la población general

Primary care and post-pandemic mental health: challenges and strategies for the general population

Kenny Escobar-Segovia¹ , Sara Domínguez-Salas²  y Juan Gómez-Salgado^{3,4*} 

¹Facultad de Ingeniería en Ciencias de la Tierra, Escuela Superior Politécnica del Litoral, Guayaquil, Ecuador; ²Departamento de Psicología Experimental, Facultad de Psicología, Universidad de Sevilla, Sevilla, España; ³Departamento de Sociología, Trabajo Social y Salud Pública, Facultad de Ciencias del Trabajo, Universidad de Huelva, Huelva, España; ⁴Programa de Posgrado en Seguridad y Salud, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

La pandemia de la COVID-19 marcó un punto de inflexión en la percepción y el abordaje global de la salud mental. Un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reveló que los casos de ansiedad y depresión aumentaron un 25% a nivel mundial debido a la pandemia.¹ El impacto psicológico causado por factores como el confinamiento, el aislamiento social, la pérdida de seres queridos y la inestabilidad económica ha puesto de manifiesto la importancia de priorizar la salud mental como un componente esencial del bienestar integral. Estos factores han provocado un aumento en la demanda de servicios de salud mental y una revisión crítica de cómo las sociedades atienden las necesidades emocionales y psicológicas en tiempos de crisis.²

En este escenario pospandémico, las instituciones sanitarias y los profesionales de la salud se erigen como pilares fundamentales para mitigar los efectos del deterioro psicológico en la población general. En particular, los profesionales de la salud general desempeñan un papel crucial al actuar como primer punto de contacto para muchos pacientes, lo que les permite identificar signos tempranos de estrés, ansiedad o depresión y derivar a los pacientes a especialistas cuando sea necesario.³

Diversos estudios han descrito un incremento en la prevalencia de trastornos como la ansiedad, la depresión y el trastorno por estrés postraumático durante y después de la pandemia.⁴ Además, la pandemia

exacerbó las desigualdades sociales y económicas, afectando especialmente a ciertos grupos vulnerables, como adultos mayores, trabajadores esenciales y personas con enfermedades crónicas.

El aumento en la demanda de servicios de salud mental tras la pandemia puso en evidencia las limitaciones estructurales de los sistemas de salud en muchos países. Las principales barreras son:⁵

- Recursos insuficientes: ha habido una escasez notable de profesionales de salud mental capacitados, como psicólogos, psiquiatras y asesores, lo cual ha generado largas listas de espera y, en algunos casos, una falta total de acceso a atención oportuna. Esta escasez es particularmente grave en zonas rurales, donde los pacientes pueden necesitar recorrer largas distancias para recibir ayuda.
- Estigma social: en muchas sociedades, especialmente en comunidades más tradicionales o rurales, los prejuicios culturales y los conceptos erróneos sobre la salud mental aún disuaden a las personas de buscar ayuda. Esto se ve agravado por la falta de conciencia y alfabetización en salud mental, lo que a menudo lleva a que las personas sufran en silencio.
- Brecha tecnológica y de conectividad: aunque la telemedicina emergió como una herramienta fundamental durante la pandemia, vastas regiones, especialmente en países de ingresos bajos o

***Correspondencia:**

Juan Gómez-Salgado

E-mail: salgado@uhu.es

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: 11-02-2025

Fecha de aceptación: 22-05-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001041

Gac Med Mex. 2025;161:705-707

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

áreas remotas, siguen enfrentando barreras para acceder a Internet confiable y a infraestructura tecnológica. Esta brecha ha dificultado que estas regiones se beneficien plenamente de las consultas virtuales y de los recursos de salud mental en línea.

La salud mental pospandémica requiere un abordaje intersectorial que priorice la cobertura universal, protocolos claros, investigación sobre el impacto, mejores prácticas y cooperación internacional para mitigar los efectos, integrando los sectores de salud, educación, trabajo y bienestar social, con especial atención a regiones vulnerables y sistemas sanitarios débiles.²

Capacitar y contratar a más especialistas, ampliar los centros de atención y formar agentes comunitarios son intervenciones esenciales. Tanto los programas grupales como la telesicología mejoran el alcance de los servicios, especialmente en áreas rurales. Garantizar la conectividad y el acceso a estas herramientas es clave para reducir las desigualdades en la atención psicológica y psiquiátrica.⁶

Tanto gobiernos como organizaciones deben diseñar políticas específicas para abordar las necesidades de los grupos más afectados por la pandemia, como programas de intervención temprana para niños y adolescentes, asistencia psicológica para trabajadores esenciales y estrategias para combatir la soledad en adultos mayores.^{7,8}

Las instituciones sanitarias no solo deben garantizar la disponibilidad y accesibilidad de servicios especializados de salud mental, sino también promover la integración de estos servicios en los sistemas de atención primaria, asegurando así la detección precoz y el tratamiento oportuno. A su vez, se espera que los profesionales de la salud mental, como psicólogos y psiquiatras, lideren la implementación de programas de intervención basados en la evidencia, adaptados a las necesidades específicas de los distintos grupos poblacionales, incluidos los más vulnerables.³

No obstante, críticas recientes a la estrategia de salud mental de la OMS han generado preocupación por la insuficiente priorización de enfermedades psiquiátricas graves a favor de patologías más amplias y menos discapacitantes. El Informe Mundial de Salud Mental de 2022 de la OMS pone demasiado énfasis en ampliar los servicios para más de 1.000 millones de personas con síntomas leves o moderados, mientras minimiza las necesidades urgentes de quienes padecen afecciones como la esquizofrenia, uno de los trastornos mentales más discapacitantes.⁹ Este abordaje corre el riesgo de violar el principio ético de

equidad vertical, que exige priorizar los recursos según la gravedad de la enfermedad. Se requiere un cambio estratégico, especialmente en países de ingresos bajos y medios, encaminado hacia el fortalecimiento de la atención comunitaria y hospitalaria para enfermedades mentales graves, antes de intentar intervenciones a gran escala para sufrimiento leve, que han demostrado un impacto limitado en la reducción de la carga de enfermedad en países de altos ingresos.¹⁰

En última instancia, afrontar los desafíos de salud mental pospandemia requiere un compromiso colectivo. En este sentido, la sociedad en su conjunto debe reconocer que la salud mental es tan importante como la salud física, y que invertir en su atención no solo mejora la calidad de vida, sino que también fortalece el tejido social y económico de la comunidad. Para que estos abordajes tengan éxito, es imprescindible que los sectores público y privado colaboren estrechamente, compartiendo recursos, conocimientos y estrategias para construir sistemas de salud mental resilientes. Las alianzas y la cooperación internacional también desempeñarán un papel crucial en la armonización de estándares de atención y en garantizar que los servicios de salud mental sean accesibles a nivel global, independientemente de las barreras geográficas o socioeconómicas.¹¹

Además, las estrategias a largo plazo deben centrarse no solo en el alivio inmediato, sino también en construir resiliencia en salud mental en las comunidades, prevenir futuras crisis y promover una cultura de bienestar. Esto incluye integrar la salud mental en los planes de estudio escolares, políticas laborales y actividades comunitarias, fomentando la educación temprana y la sensibilización, y reduciendo el estigma que a menudo rodea el hecho de buscar ayuda.¹² Solo así podremos garantizar que las enseñanzas de la pandemia no se olviden y que la salud mental continúe siendo priorizada como un componente esencial de la salud y el bienestar global.

Financiamiento

Este estudio no ha recibido financiamiento de organizaciones públicas ni privadas.

Conflictos de intereses

Los autores de esta investigación no tienen ningún conflicto de intereses y la información presentada es el resultado del análisis de los datos obtenidos.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en 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. No aplican las directrices SAGER.

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. Kupcova I, Danisovic L, Klein M, Harsanyi S. Effects of the COVID-19 pandemic on mental health, anxiety, and depression. *BMC Psychol.* 2023;11:108.
2. Zhang Y, Lange KW. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and global mental health. *Glob Health J.* 2021;5:31-6.
3. Tselebis A, Pachi A. Primary mental health care in a new era. *Healthcare (Basel).* 2022;10:2025.
4. Alqahtani IM, Al Garni AM, Abumelha MS, Alsaghi SA, Alshehri FA, Alqahtani AA, et al. Prevalence of depression, anxiety, and stress among the general population during COVID-19 pandemic: a systematic review. *J Family Med Prim Care.* 2023;12:1030-7.
5. Ftouni R, AlJardali B, Hamdanieh M, Ftouni L, Salem N. Challenges of Telemedicine during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22:207.
6. Faria M, Zin ST, Chestnov R, Novak AM, Lev-Ari S, Snyder M. Mental health for all: the case for investing in digital mental health to improve global outcomes, access, and innovation in low-resource settings. *J Clin Med.* 2023;12:6735.
7. Marques De Miranda D, Da Silva Athanasio B, Sena Oliveira AC, Simoes-E-Silva AC. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *Int J Disaster Risk Reduct.* 2020;51:101845.
8. Su Y, Rao W, Li M, Caron G, D'Arcy C, Meng X. Prevalence of loneliness and social isolation among older adults during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr.* 2023;35:229-41.
9. World Health Organization. Transforming Mental Health for All; 2022. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356119/9789240049338-eng.pdf?sequence=1> [Last accessed on 2025 May 10].
10. Allison S, Bastiampillai T, Looi JC, Kisely SR, Lakra V. The new world mental health report: believing impossible things. *Australas Psychiatry.* 2023;31:182-5.
11. Xiang YT, Jin Y, Cheung T. Joint international collaboration to combat mental health challenges during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Psychiatry.* 2020;77:989-90.
12. Rapado-Castro M, Arango C. Building up resilience in an uncertain world: mental health challenges in the aftermath of the first modern pandemic. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271:1001-3.

Caracterización clínica y molecular de seis pacientes mexicanos con craneosinostosis sindrómica relacionada con FGFR2

Clinical and molecular characterization of six Mexican patients with FGFR2-related syndromic craniosynostosis

Angel R. González-Cuevas,¹ Eugenia D. Ruiz-Cruz,² Grecia C. Olivera-Bernal,¹ Laura Santana-Díaz,³ Juan C. Huicochea-Montiel,⁴ y Juan Carlos Zenteno^{5,6*}

¹Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ²División de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; ³Servicio de Genética, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; ⁴Servicio de Genética Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; ⁵Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana"; ⁶Departamento de Bioquímica, Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Raras, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

La craneosinostosis, definida como la fusión prematura de una o más suturas craneales, tiene una incidencia de 1 en cada 2.100-2.500 nacidos

vivos.¹ Aproximadamente el 10-20% de los casos de craneosinostosis son sindrómicos, con una incidencia de 1 en cada 30.000-100.000 nacidos vivos. En la

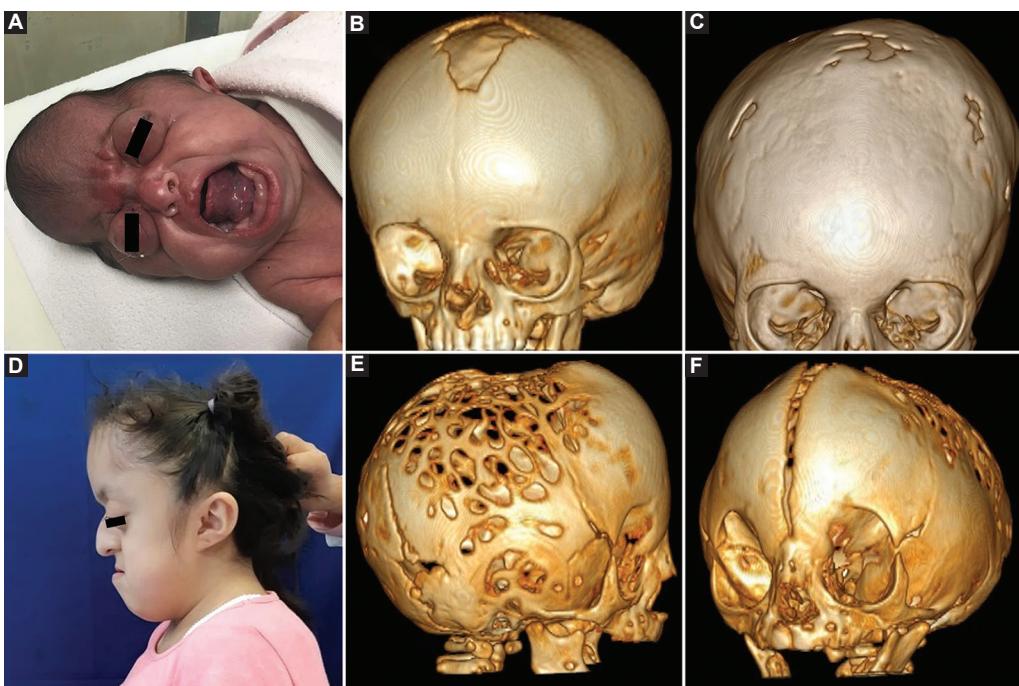


Figura 1. Fenotipo facial o tomografía de los pacientes 1-5. **A:** P-1, vista frontal que muestra cráneo en trébol y exoftalmos severo. **B:** P-2, sinostosis coronal bilateral con oxicefalia resultante. **C:** P-3, sinostosis coronal bilateral con braquicefalia resultante. **D:** P-4, vista lateral que muestra hipoplasia mediofacial, exoftalmos, nariz en gancho y prognatismo. **E-F:** P-5, vista lateral y anterior mostrando sinostosis coronal bilateral con protrusión metópica y sinostosis sagital.

***Correspondencia:**

Juan Carlos Zenteno

E-mail: jczenteno@institutodeoftalmologia.org

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: 31-03-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001043

Gac Med Mex. 2025;161:708-712

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Tabla 1. Hallazgos clínicos y moleculares de los pacientes con síndromes de craneosinostosis asociados a FGFR2

	Apert	Crouzon	Pfeiffer tipo 1	Pfeiffer tipo 2	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	P-6
Forma del cráneo	Braquicefalia	Braquicefalia	Oxicefalia	Trébol	Oxicefalia	Braquicefalia	Oxicefalia	Oxicefalia	Oxicefalia	Braquicefalia
Proposis ocular	+	+	+	Extrema	Extrema	+	+	+	+	+
Hipertelorismo	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Nariz en gancho	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Hipoplasia mediofacial	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Apriñamiento dental	+	+	+	ND	ND	+	+	+	ND	ND
Mandíbula	Micrognatia Prognatismo	Micrognatia Prognatismo	Micrognatia Prognatismo	Micrognatia Prognatismo	Micrognatia	Micrognatia	Prognatismo	Micrognatia	Micrognatia	Micrognatia
Hipoacusia	Conductiva Ausente	Conductiva Ausente	Conductiva Ausente	Conductiva Ausente	Inmadura	Inmadura	-	-	Inmadura	Inmadura
Sindactilia	Manos y pies	-	-	-	-	-	-	-	Manos y pies	Manos y pies
Pulgar y hallux ancho	-	-	+	+	Manos y pies	-	Manos y pies	-	-	-
Columna	Occasional	Occasional	Occasional	Occasional	-	Costilla hipoplasica	-	-	Hemivértebra T3	-
Suturas afectadas	Coronal bilateral multiple	Coronal bilateral multiple	Coronal bilateral multiple	Trébol	Coronal bilateral	Coronal bilateral	Coronal bilateral	Coronal bilateral/Sagital	Coronal bilateral	Coronal bilateral
Retraso del desarrollo	Occasional	Occasional	Occasional	Siempre	Falleció antes de evaluación	+	-	+	-	ND
Edad del paciente	ND	ND	ND	2 días	1 año	4 años	10 años	1 mes	3 meses	
Edad de los padres	ND	ND	ND	Padre 23 Madre 20	Padre 37 Madre 37	Padre 29 Madre 26	Padre 40 Madre 33	Padre 46 Madre 37	Padre 38 Madre 38	
Hermanos (solo el paciente afectado)	ND	ND	ND	1	4	1	3	3	3	7
Región familiar de origen	ND	ND	ND	Ciudad de México	Ciudad de México	Ciudad de México	Ciudad de México	Naucalpan, Edo. Méx	Veracruz	

(Continúa)

Tabla 1. Hallazgos clínicos y moleculares de los pacientes con síndromes de craneosinostosis asociados a FGFR2 (continuación)

	Apert	Crouzon	Pfeiffer tipo 1	Pfeiffer tipo 2	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	P-6
Variantes asociadas	Ser252Trp, Pro253Arg, Ser252Phe	Cys278Phe, Trp289Gly, Tyr290Gly, Ser267Pro, Tyr328Cys, Gly338Arg, Tyr340His, Cys342Tyr, Cys342Arg, Cys342Ser, Cys342Phe, Cys342Ser, Cys342Trp, Ser351Arg, Val359Phe	Ala314Ser, Asp321Ala, Thr342Pro, Cys278Phe, Cys342Tyr, Trp290Cys, Tyr340Cys, Cys342Arg, Cys342Ser, Cys342Trp, Ser351Arg, Val359Phe	Trp290Cys	Trp290Cys	Cys278Phe	Ser267Pro	Cys342Ser	Gly338Arg	Ser267Pro

Las características clínicas y moleculares reportadas en la literatura fueron obtenidas de las referencias 4-10: -: ausente; +: presente; ND: no disponible; P-1: Paciente 1; P-2: Paciente 2; P-3: Paciente 3; P-4: Paciente 4; P-5: Paciente 5; P-6: Paciente 6 (adaptado de las referencias 4 y 10).

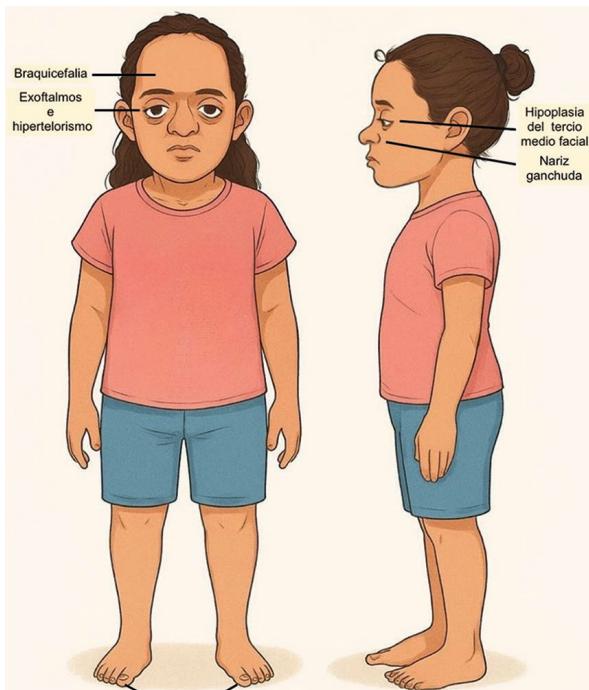


Figura 2. Fenotipo compuesto de los pacientes 1-6. Vista anterior y lateral del fenotipo compuesto de los 6 pacientes; el cráneo en trébol del paciente 1 y la sindactilia de manos y pies del paciente 6 fueron excluidos debido a que alteran significativamente el fenotipo. Se señalan los rasgos principales.

actualidad, se han descrito más de 180 entidades sindrómicas diferentes con la craneosinostosis como una de sus características. La mayoría de los casos sindrómicos exhiben un patrón de herencia autosómico dominante, con diversos grados de penetrancia y una expresión altamente variable. En estos casos, la sinostosis bilateral de las suturas coronales es la presentación más común.² Hasta la fecha, se han reconocido, como mínimo, 96 genes para los cuales existe evidencia razonable de que las mutaciones están causalmente relacionadas con craneosinostosis.³ Las variantes en los genes FGFR son las más descritas. Las variantes heterocigotas dominantes en FGFR2 se conocen como causa de al menos 8 síndromes de craneosinostosis: Crouzon, Apert, Pfeiffer, Antley-Bixler, Beare-Stevenson cutis gyrata, Jackson-Weiss, displasia ósea con curvatura relacionada con FGFR2 y síndrome tipo Saethre-Chotzen.⁴

Existe poca o ninguna información proveniente de muchos países en vías de desarrollo, donde la anomalía ha sido abordada principalmente desde un punto de vista clínico y terapéutico, dejando de lado el diagnóstico molecular.⁵ En el presente artículo se describe un abordaje clínico y molecular combinado en 6 pacientes mexicanos con diagnóstico de síndrome de craneosinostosis asociado a FGFR2 provenientes de

Tabla 2. Hallazgos moleculares en los 6 pacientes con una variante patogénica

Caso	Gen y transcripto	Ubicación	Variante	Cigosidad	Clasificación	Diagnóstico	Patrón de herencia	Origen
1	FGFR2 ENST00000358487.9 NM_000141.4 NP_000132.3 P21802	Exón 7	c. 870G>T p.Trp290Cys	Heterocigota	Patogénica	Síndrome de Pfeiffer tipo 2	Autosómica dominante	De novo
2	FGFR2 ENST00000358487.9 NM_000141.4 NP_000132.3 P21802	Exón 7	c. 833G>T p.Cys278Phe	Heterocigota	Patogénica	Síndrome de Crouzon	Autosómica dominante	De novo
3	FGFR2 ENST00000358487.9 NM_000141.4 NP_000132.3 P21802	Exón 7	c. 799T>C p.Ser267Pro	Heterocigota	Patogénica	Síndrome de Crouzon	Autosómica dominante	De novo
4	FGFR2 ENST00000358487.9 NM_000141.4 NP_000132.3 P21802	Exón 8	c. 1024T>A p.Cys342Ser	Heterocigota	Patogénica	Síndrome de Pfeiffer tipo 1	Autosómica dominante	De novo
5	FGFR2 ENST00000358487.9 NM_000141.4 NP_000132.3 P21802	Exón 8	c. 1012G>A* p.Gly338Arg	Heterocigota	Probablemente patogénica	Síndrome de Crouzon	Autosómica dominante	De novo
6	FGFR2 ENST00000358487.9 NM_000141.4 NP_000132.3 P21802	Exón 7	c. 755C>G p.Ser252Trp	Heterocigota	Patogénica	Síndrome de Apert	Autosómica dominante	De novo

*: variante novedosa.

la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, utilizando evaluación clínica, secuenciación dirigida por Sanger de los “hot-spots” de FGFR2, y análisis in silico.

Ocho pacientes evaluados entre marzo de 2016 y febrero de 2019 cumplieron con los criterios clínicos para el diagnóstico de síndromes de craneosinostosis asociados a FGFR2. El análisis molecular de FGFR2 se realizó en el Departamento de Genética del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”. Se diseñaron reacciones en cadena de la polimerasa para amplificar los exones 7, 8, 9 y 10 de FGFR2, utilizando pares de cebadores derivados de la secuencia publicada de FGFR2. Las secuencias de los cebadores y las condiciones de PCR están disponibles previa solicitud. Los productos de amplificación fueron posteriormente secuenciados por Sanger. Las variantes identificadas se clasificaron según los estándares y guías del *American College of Medical Genetics and Genomics* y la *Association for Molecular Pathology*.⁶

Seis pacientes no relacionados y 1 caso familiar (madre e hija) fueron incluidos en este estudio, todos cumpliendo criterios clínicos para uno de los síndromes asociados a FGFR2. Todos los pacientes eran de origen mestizo mexicano. El rango de edad de los probandos fue de 2 días a 10 años. A todos los pacientes se les realizó tomografía computarizada de cráneo con reconstrucción ósea que confirmó la presencia de sinostosis craneal. Cinco casos recibieron tratamiento quirúrgico y 1 no alcanzó las condiciones necesarias para recibirla y falleció 4 meses después. Los resultados de la evaluación clínica de nuestros pacientes, así como la comparación clínica con casos previamente descritos, se resumen en la tabla 1, figura 1 y figura 2. La descripción molecular de las variantes patogénicas encontradas en nuestra cohorte se resume en la tabla 2.

Muy pocos pacientes con craneosinostosis sindrómica han sido analizados molecularmente en nuestro país.^{7,8}

Se obtuvo una tasa de detección de mutaciones en FGFR2 del 75%, lo cual avala esta estrategia diagnóstica en pacientes seleccionados con CS, PS1, PS2 o AS. Se deben señalar algunos datos clínicos que difieren de descripciones previas: el sexo más afectado fueron las mujeres, totalizando 5 de los 6 casos, en contraposición directa con la proporción hombre: mujer de 2:1 previamente descrita en asociación con variantes patogénicas en FGFR2.4 La distribución relativamente uniforme de las formas craneales en nuestros casos —braquicefalia, oxicefalia y cráneo en trébol, con 2 casos de cada tipo— concuerda con informes previos.^{9,10}

Este análisis fue diseñado por el laboratorio para cubrir los *hot-spots* de mutación del gen FGFR2, los más frecuentemente asociados con craneosinostosis sindrómica.¹⁰ Sin embargo, no todos los casos de craneosinostosis sindrómica se encuentran en estos exones. Hasta un 15% de las mutaciones causantes de enfermedad en FGFR2 se localizan en otras regiones del gen.⁴ La mayoría de las variantes descritas en FGFR2 muestran un alto grado de correlación fenotipo-genotípico, característica presente en cinco de nuestros pacientes, permitiendo al clínico realizar un abordaje más adecuado y un seguimiento más específico de estas enfermedades, además de orientar la búsqueda de complicaciones, evitando o reduciendo secuelas asociadas.

Una limitación importante de nuestro estudio fue el tamaño pequeño de la muestra (solo 6 casos), por lo que realizamos únicamente un análisis descriptivo. El consenso internacional actual favorece el uso de paneles de genes,³ ya que disminuyen el número de falsos negativos, mejoran la precisión del asesoramiento genético y favorecen las decisiones reproductivas informadas, particularmente en el contexto del diagnóstico prenatal.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que, en un grupo seleccionado de pacientes con alta sospecha clínica de síndromes de Crouzon, Pfeiffer o Apert, puede lograrse una tasa de detección de mutaciones muy similar a la obtenida con paneles de genes, pero a un costo significativamente menor, utilizando la secuenciación de los exones 7, 8 y 10 de FGFR2, especialmente en entornos donde el acceso a secuenciación de nueva generación es limitado por razones financieras o logísticas.

Agradecimientos

Los autores desean reconocer la incalculable contribución de los pacientes a esta investigación.

Conflictos de intereses

Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Este estudio fue financiado por los autores en acuerdo con sus instituciones respectivas.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores siguieron los protocolos institucionales de confidencialidad, obtuvieron consentimiento informado y recibieron aprobación del Comité de Ética. Las guías SAGER fueron aplicadas 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

- Johnson D, Wilkie AOM. Craniosynostosis. European Journal of Human Genetics. 2011;19(4):369–76.
- Wang JC, Nagy L, Demke JC. Syndromic Craniosynostosis. Facial Plast Surg Clin North Am. 2016;24(4):531–43.
- Goos JAC, Mathijssen IMJ. Genetic causes of craniosynostosis: An update. Mol Syndromol. 2019;10(1–2):6–23.
- Azoury SC, Reddy S, Shukla V, Deng CX. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mutation related syndromic craniosynostosis. Int J Biol Sci. 2017;13(12):1479–88.
- Villagómez JM, Téllez GY, Corona BP, Agudelo YR, Méndez AG. Frecuencia de craneosinostosis simple en el Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional la Raza del 2010–2016. Archivos de Neurociencias. 2017;22(1):18–22.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine. 2015 May 8;17(5):405–24.
- Ibarra-Arce A, Almaraz-Salinas M, Martínez-Rosas V, Ortiz de Zárate-Alarcón G, Flores-Peña L, Romero-Valdovinos M, et al. Clinical study and some molecular features of Mexican patients with syndromic craniosynostosis. Mol Genet Genomic Med. 2020;8(8):1–13.
- Ibarra-Arce A, De Zárate-Alarcón GO, Flores-Peña LG, Martínez-Hernández F, Romero-Valdovinos M, Olivo-Díaz A. Mutations in the FGFR2 gene in Mexican patients with Apert syndrome. Genetics and Molecular Research. 2015;14(1):2341–6.
- Rai R, Iwanaga J, Dupont G, Oskouian RJ, Loukas M, Oakes WJ, et al. Pfeiffer type 2 syndrome: review with updates on its genetics and molecular biology. Childs Nerv Syst. 2019;35(9):1451–5.
- Jezela-Stanek A, Krajewska-Walasek M. Genetic causes of syndromic craniosynostoses. European Journal of Paediatric Neurology. 2013; 17(3):221–4.

Pacientes con pielonefritis enfisematosas de acuerdo con el tipo de tratamiento y la gravedad

Patients with emphysematous pyelonephritis according to the type of treatment and severity

Manuel Y. Arnao-Villegas^D

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

He leído con gran interés el artículo titulado *Desenlaces clínicos de pacientes con pielonefritis enfisematosas de acuerdo con el tipo de tratamiento y la clasificación de gravedad por Huang-Tseng*, publicado en *Gaceta Médica de México*.¹ Este trabajo de investigación presenta un valioso aporte médico en una patología poco tratada y conocida, pero de alta mortalidad, que es causada por uropatógenos formadores de gas a causa de infecciones del tracto urinario.

Esta enfermedad afecta principalmente a las mujeres y la diabetes *mellitus* tipo 2 es el principal factor de riesgo, en asociación con la obstrucción frecuente del tracto urinario. La situación se ve más agravada en países de bajos ingresos, donde el tratamiento es limitado por la falta de recursos y de atención médica.² Por otro lado, las detecciones a tiempo salvan vidas, así como los tratamientos de la pielonefritis, que han evolucionado de manera significativa con el pasar del tiempo.

En la actualidad, los abordajes son más conservadores y van de la mano desde manejo médico, drenaje endoscópico o percutáneo hasta nefrectomía de urgencia.³ Por ello, considero que la clasificación de Huang y Tseng resulta una herramienta útil para estratificar la gravedad de la enfermedad y orientar a tratamientos de forma personalizada tomando en cuenta los factores de riesgo que presentan los pacientes.³

Por último, es importante fomentar la detección temprana de la pielonefritis en pacientes que presentan algún factor de riesgo, como diabetes *mellitus* tipo 2, ya que un diagnóstico oportuno y un tratamiento personalizado permiten lograr mejores resultados terapéuticos.

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/>).

y disminuir las complicaciones y la mortalidad, así como contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente.

Financiamiento

El autor declara que no hubo financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con esta carta.

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. Buenrostro-Valenzuela JC, Paredes-Moreno FA, García-García JA, Rosales-Salyano VH, Márquez-Frías MF. Desenlaces clínicos de pacientes con pielonefritis enfisematosas de acuerdo con el tipo de tratamiento y la clasificación de gravedad por Huang-Tseng. *Gac Med Mex*. 2025;161:140-7. doi: 10.24875/GMM.25000987.
2. Hollingshead C, Luttmann K, Georgescu C. Bilateral emphysematous pyelonephritis. *IDCases*. 2021;23:e01042. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e01042.
3. Wu S-Y, Yang SS-D, Chang S-J, Hsu C-K. Emphysematous pyelonephritis: classification, management, and prognosis. *Tzu Chi Med J*. 2022;34:297-302. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_257_21.

Fecha de recepción: 11-06-2025

Fecha de aceptación: 17-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000230

Gac Med Mex. 2025;161:713

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com