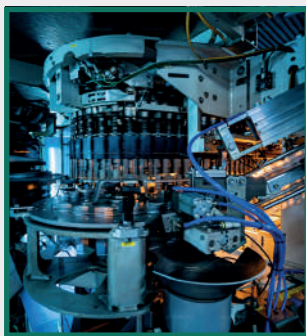




GENERACIÓN DEL CONOCIMIENTO Y SU IMPACTO EN LA SALUD



Rodrigo Ramos-Zúñiga
Mónica Vázquez- Del Mercado
(Coordinadores)

Generación del conocimiento y su impacto en la salud

Generación del conocimiento y su impacto en la salud

Rodrigo Ramos-Zúñiga
Mónica Vázquez- Del Mercado
(Coordinadores)



Primera edición, 2026

D.R. © 2026, Mónica Vázquez-Del Mercado.

D.R. © 2026, Rodrigo Ramos-Zúñiga

Victoria 1531. Providencia.

C.P. 44647 Guadalajara México.

ISBN: 979-13-88087-30-1

Editado y hecho en México

Edited and made in Mexico

Contenido

Prólogo	7
<i>Raúl Carrillo Esper</i>	
Introducción	9
<i>Rodrigo Ramos-Zúñiga y Mónica Vázquez del Mercado</i>	
En continua búsqueda de la piedra angular para el tratamiento de las enfermedades hepáticas: la historia científica del Dr. Juan Armendáriz-Borunda	11
<i>Juan Armendáriz-Borunda y Rebeca Rosas-Campos</i>	
La ciencia que nos cuida: cómo la investigación médica transforma comunidades en el campo de las enfermedades alérgicas	31
<i>Martin Bedolla Barajas</i>	
Trayectoria científica, médica e institucional Dr. Genaro Gabriel Ortiz	41
Importancia de conocer los autoanticuerpos en las enfermedades reumáticas autoinmunes	63
<i>Ignacio García De La Torre e Irene Mendoza Lujambio</i>	
Las aportaciones científicas a la salud pública desde el laboratorio: un enfoque “One Health”	91
<i>Manuel Iván Girón-Pérez</i>	

La investigación quirúrgica y su impacto en la salud. Alejandro González Ojeda	109
Infertilidad. Un subestimado problema de salud pública <i>Efraín Pérez Peña, Ernesto Pérez Luna, Antonio Vidal Pascual Rodríguez, Juan Francisco Lizárraga Salas, Rebeca Álvarez Aubert y Alejandra Pérez Corres</i>	123
La perspectiva traslacional en la generación del conocimiento biomédico <i>Rodrigo Ramos-Zúñiga y Rudy Mercado-Lopez</i>	143
Emprendimiento de base tecnológica en salud: ruta hacia una economía del bienestar <i>Arturo Santos García, Carlos Téllez Martínez, Joel Cano González y Juan Carlos Altamirano Vallejo</i>	159
Aportación al conocimiento de la enfermedad vascular cerebral y otras enfermedades neurológicas en México. Visión del maestro y alumnos <i>José Luis Ruiz Sandoval , Amado Jiménez Ruiz y Naomi Nazareth Becerra Aguiar</i>	175
El fascinante mundo de la investigación en enfermedades autoinmunes reumáticas: una trayectoria de 35 años <i>Mónica Vázquez-Del Mercado, Beatriz Teresita Martín-Márquez, Erika Aurora Martínez-García, Andrea Fernanda Aguilar-Vázquez, Arcelia Llamas-García, Flavio Sandoval-García y Christian Juárez-Gómez</i>	193
Cirugía pediátrica con visión de futuro: ciencia, educación y compromiso social desde la práctica clínica mexicana <i>Guillermo Yanowsky Reyes, Fátima Jazmín Vázquez Castellanos y Nícte Susana Alvarado Pérez</i>	211

Prólogo

La obra que hoy se presenta, versa sobre la generación del conocimiento científico y su importancia para la salud pública. Desde su título, este libro tiene una perspectiva destacada por varios aspectos que merecen ser subrayados.

Por una parte representa el esfuerzo colaborativo y el trabajo en equipo del grupo colegiado de académicos de la Academia Nacional de Medicina en Jalisco y la región, al que se agrega una acertada visión de postular los aspectos fundamentales que son de alta pertinencia en la divulgación del conocimiento.

Estos se ven representados por los aspectos traslacionales y de gestión del conocimiento, en un formato que pretende lograr una mayor vinculación con la toma de decisiones por la sociedad.

A través de 224 páginas los académicos describen su historial académico y su obra científica, a partir de la cual han logrado trascendentes logros de alto impacto para la salud individual y colectiva. Con ello fortalecen la vocación y el objeto social e institucional de la Academia Nacional de Medicina de México, que es servir a la sociedad a través de la ciencia, con la argumentación objetiva de que su quehacer científico define los enlaces que le dan congruencia y consolidan los compromisos implícitos con el concepto de una sola salud.

En los contenidos de esta obra se identifica el hilo conductor de la producción académica, el rigor científico, la integridad ética y muchos años de esfuerzo colectivo para llevarnos a la culminación exitosa de un texto de esta naturaleza.

La experiencia en la investigación básica, las aplicaciones con la práctica clínica, sus rutas con la gestión y transferencia del conocimiento, la propiedad intelectual, y el emprendimiento, definen una perspectiva virtuosa en sus contenidos, que además contribuyen a la consolidación del capital humano en formación.

Adicionalmente y como una muestra de su compromiso con la ciencia y la sociedad, los productos derivados de estas investigaciones representan una historia dedicada a la ciencia biomédica desde la innovación y la transdisciplina, dejando al margen los escenarios estrechos y reduccionistas. Es decir, se compromete con la apertura del conocimiento hacia la sociedad y promueve la generación de sinergias y alianzas que contribuyan al reconocimiento y la atención oportuna de los retos más apremiantes para la salud pública de nuestro país y nuestra región.

Escrita por académicos destacados con una amplio reconocimiento y liderazgo, considero que esta obra debe emularse para dar a conocer la relevancia de nuestra institución en la sociedad, no solo en el escenario profesional, sino en todos los ámbitos incluyendo la toma de decisiones en las políticas públicas.

Tengo la certeza de que sus alcances innovadores en la divulgación del conocimiento, generará dividendos favorables y positivos en todos los sentidos, por lo que seguramente marcará un punto de referencia sobre la importancia del trabajo colegiado desde la perspectiva proactiva y prosocial.

Les invito a que compartan su lectura, que además tendrá una libre distribución a través de su versión E-Book, y la versión impresa quedará en la memoria de bibliotecas y repositorios para su acceso abierto por la comunidad, para estudiantes de pregrado y posgrado además de los profesionales de distintas ramas vinculadas con las ciencias de la vida.

Reciban todos los miembros del capítulo Jalisco de la ANMM nuestro reconocimiento y beneplácito por la edición de esta magnífica obra colaborativa.

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper

Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México A.C.

Introducción

La Academia Nacional de Medicina de México A. C. representa una de las instituciones con mayor tradición científica en nuestro país. Su vinculación con tareas sustantivas en la generación y divulgación del conocimiento biomédico ha trascendido más allá de los procesos educativos y se ha integrado a la toma de decisiones y a la orientación técnica y humanística del quehacer médico, desde la salud individual y la salud pública.

Como órgano consultor de las instituciones que determinan las directrices de salud en nuestro país y desde la visión global de lo que ahora denominamos una sola salud, ha tenido un rol preponderante en la creación y el fortalecimiento de las instituciones de salud, la educación médica y el liderazgo preventivo, hechos que le han conferido una particular relevancia en los procesos sistemáticos y operativos de los planes sanitarios en periodos ordinarios, así como en la participación proactiva en condiciones emergentes como la pandemia.

Su representación colegiada constituye, entre sus activos más relevantes, el liderazgo científico y su visión sustantiva orientada a consolidar las estrategias de salud desde la veracidad, la certidumbre científica, la equidad y la justicia, sustentándose en los códigos deontológicos que caracterizan al profesionalismo médico.

Uno de los retos que ha sido compartido y adoptado como prioritario en el capítulo Jalisco es, justamente, promover la vinculación del conocimiento con la sociedad, con la finalidad de mejorar las condiciones

para que las personas puedan tomar sus decisiones referentes a su salud y que, además, esta información trascienda en términos de gestión del conocimiento para integrarse a la fundamentación de las políticas públicas en el área sanitaria.

Por este motivo, se ha validado por consenso, la participación de los académicos en este libro de divulgación, a través del cual hagamos posible la ampliación e impacto de los avances médicos desde la difusión de los productos científicos que se han generado en el seno de la institución; todo desde la perspectiva de la ciencia traslacional y la transdisciplina.

Con este ejercicio comunicativo, consideramos que se puede validar, también desde el profesionalismo, que todas las experiencias, hallazgos y contribuciones de destacados líderes científicos tengan eco en la sociedad y en la salud de las personas.

Los objetivos de este libro se han trazado desde rutas que consideramos de enorme interés y relevancia, como *A) Promover que se identifique y reconozca a la Academia Nacional de Medicina de México como una institución al servicio de la sociedad a partir de la productividad científica de sus académicos y su visión transdisciplinar; B) Divulgar el conocimiento científico generado por distintos líderes, que ha trascendido en el escenario biomédico y el estado del arte de la medicina desde nuestra región; y C) Fortalecer el impacto de la generación del conocimiento en la sociedad para promover la toma de decisiones con un sustento científico y su vinculación con las políticas públicas en salud.*

Consideramos que esta obra contribuirá con el compromiso de la divulgación de la ciencia en beneficio de la comunidad, con la finalidad de conformar alianzas del conocimiento desde y hacia los ecosistemas sociales y naturales, tal y como lo promueve el horizonte de la Organización Mundial de la Salud, de “Una sola Salud”.

Acad. Dr. Rodrigo Ramos-Zúñiga
Acad. Dra. Mónica Vázquez-Del Mercado

En continua búsqueda de la piedra angular para el tratamiento de las enfermedades hepáticas: la historia científica del Dr. Juan Armendáriz-Borunda

Juan Armendáriz-Borunda^{,**}*

*Rebeca Rosas-Campos^{**,*}*

Semblanza

El Dr. Juan Armendáriz-Borunda obtuvo la licenciatura en la Facultad de Ciencias Químicas de la UACH y posteriormente realizó estudios de maestría y doctorado en Bioquímica en el CINVESTAV del IPN. En 1988 inició un posdoctorado en Biología Molecular en la Universidad de Tennessee, Memphis, donde llegó a ocupar el cargo de instructor/profesor asistente. Actualmente es profesor investigador en la Universidad de Guadalajara y “*Faculty of Excellence*” en el Tecnológico de Monterrey. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores, Nivel III Emérito. Ha recibido múltiples premios y reconocimientos nacionales e internacionales, y destaca el del año 2023 cuando recibió el máximo galardón a un médico/científico mexicano: el Premio Nacional de Ciencias Mario

* Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

** Tecnológico de Monterrey, EMCS, Guadalajara, Jalisco, México

Molina. Es importante hacer notar que es el primer y único en recibir esta distinción en nuestra Benemérita Universidad de Guadalajara.

El Dr. Armendáriz-Borunda ha publicado más de 200 artículos indizados en revistas científicas de alto impacto, acumulando más de 5,300 citas y un índice H de 42 (Scopus). Además, cuenta con más de 35 patentes relacionadas con el tratamiento de la fibrosis, algunas de ellas ya con impacto directo en la sociedad.

Resumen

Las enfermedades hepáticas representan un grave problema de salud pública, responsables de alrededor de dos millones de muertes anuales. Dentro de este espectro de enfermedades destaca la fibrosis hepática, un proceso caracterizado por la acumulación de tejido cicatricial en el hígado. Durante tres décadas, el Dr. Armendáriz-Borunda ha contribuido de manera decisiva al entendimiento y tratamiento de estas enfermedades, destacando dos estrategias principales: la terapia génica y la intervención farmacológica con pirfenidona. Su grupo demostró que genes como UPA y MMP-8 pueden revertir la fibrosis hepática mediante la activación de metaloproteinasas o la inhibición de señales profibróticas como TGF- β . Paralelamente, la pirfenidona, un fármaco con efectos antifibróticos, antioxidantes y antiinflamatorios, ha mostrado eficacia notable en modelos animales y diversos ensayos clínicos, especialmente en su formulación de liberación prolongada (PR-PFD). Además, investigaciones recientes del grupo han revelado que la pirfenidona ejerce efectos epigenéticos relevantes, modulando miARN y patrones de metilación del ADN relacionados con la fibrosis. Estos desarrollos no solo transformaron el entendimiento científico de la fibrosis, sino que también culminaron en un medicamento actualmente disponible para pacientes, comercializado como KitosCell LP, llevando el conocimiento del laboratorio a terapias reales que hoy mejoran vidas.

1. Introducción

Las enfermedades hepáticas constituyen una carga significativa para la salud global, causando dos millones de muertes anualmente y siendo

responsables del 4 % de la mortalidad. La enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) es el trastorno hepático crónico más prevalente en todo el mundo, afectando a más de un tercio de los adultos, con una mayor prevalencia en poblaciones obesas y diabéticas. La MASLD se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado que supera el 5 %, junto con la presencia de al menos un factor de riesgo cardiometabólico. Esta acumulación ocurre porque el hígado recibe más grasas de las que puede procesar o eliminar, ya sea por un exceso en la ingesta de alimentos grasos, por resistencia a la insulina o por alteraciones metabólicas.¹ Esta grasa acumulada puede interferir con la función hepática y, si persiste, puede desencadenar inflamación y daño celular, lo que lleva a etapas más avanzadas de la enfermedad hepática, como la esteatohepatitis. Aproximadamente el 20 %-35 % de los casos de MASLD progresan a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), caracterizada por balonamiento de los hepatocitos, inflamación lobulillar y fibrosis.²

La fibrosis hepática es un proceso en el que el hígado, al sufrir daño repetido o crónico, comienza a formar tejido cicatricial, similar a como la piel crea una cicatriz después de una herida. Esta “cicatriz” en el hígado se produce principalmente por la activación de las células estelares hepáticas (HSC, por sus siglas en inglés), que producen proteínas de depósito de matriz extracelular, como el colágeno I y III. Sin embargo, a diferencia de una cicatriz en la piel que simplemente cierra una herida, la fibrosis hepática puede dificultar que el hígado funcione correctamente, ya que el tejido cicatricial reemplaza al tejido sano y afecta la capacidad del órgano para realizar sus funciones vitales.³

La fibrosis no es causada únicamente por MASLD/MASH; existen varios factores que provocan daño crónico y repetitivo al hígado. Entre los más

-
- 1 Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-1556.
 - 2 Wang S, Friedman SL. Found in translation-Fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *Sci Transl Med.* 2023;15(716):eadi0759. doi: 10.1126/scitranslmed.adi759.
 - 3 Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, Gitto S, Marra F. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression. *Cells.* 2021;10(10):2759. doi: 10.3390/cells10102759.

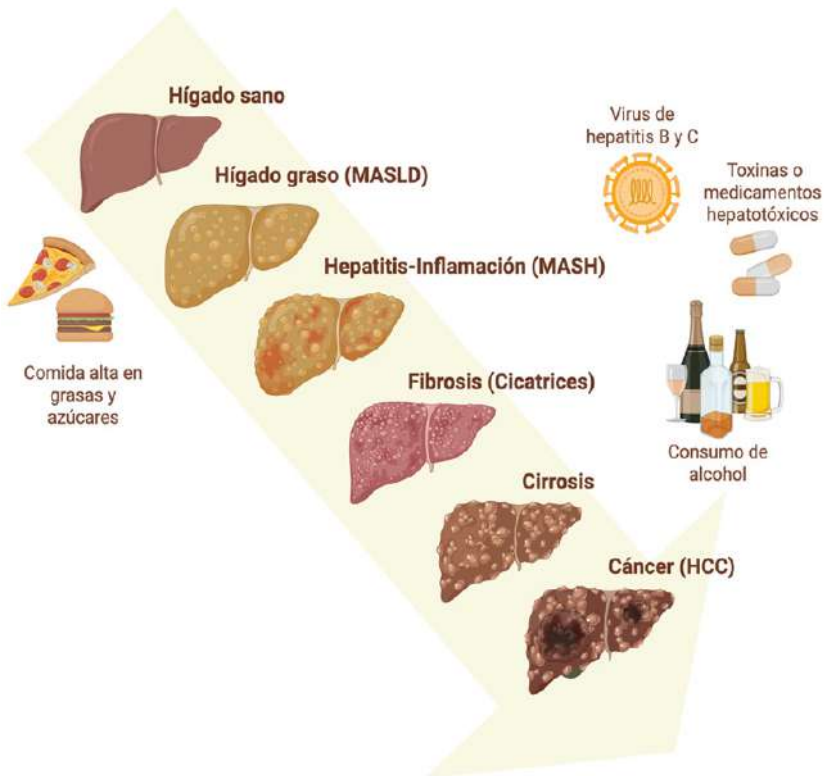
comunes se encuentran las infecciones por los virus de hepatitis B y C, el consumo excesivo y prolongado de alcohol, y la exposición a toxinas o medicamentos hepatotóxicos. La fibrosis hepática se desarrolla en varias etapas, dependiendo del grado de acumulación de tejido cicatricial en el hígado, que van desde F1 y F2, consideradas fibrosis intermedia, hasta F3 y F4, que representan fibrosis avanzada.³

Cuando la fibrosis alcanza un estado muy avanzado, se produce la cirrosis, caracterizada por nódulos regenerativos y una pérdida significativa de la arquitectura normal, lo que conduce a insuficiencia hepática progresiva y a complicaciones clínicas graves. Finalmente, la cirrosis aumenta significativamente el riesgo de desarrollar cáncer, específicamente llamado carcinoma hepatocelular (HCC), el cual presenta una alta incidencia a escala mundial y es una de las principales causas de mortalidad por cáncer debido a su agresividad y diagnóstico tardío. El HCC afecta la función hepática y puede diseminarse a otros órganos, dificultando su tratamiento y pronóstico (figura 1).⁴

Durante los últimos 30 años, el Dr. Armendáriz-Borunda ha dedicado sus esfuerzos a comprender y desarrollar terapias efectivas para el tratamiento de las enfermedades hepáticas, enfocándose principalmente en la fibrosis. Como resultado de su trabajo, destacan dos líneas de investigación: la terapia génica y la pirfenidona (PFD). En este capítulo, detallaremos ambas intervenciones, su desarrollo, los resultados principales y su contribución al conocimiento.

4 Galicia-Moreno M, Silva-Gomez JA, Lucano-Landeros S, Santos A, Monroy-Ramirez HC, Armendariz-Borunda J. Liver Cancer: Therapeutic Challenges and the Importance of Experimental Models. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:8837811. doi: 10.1155/2021/8837811.

Figura 1
Historia natural de las enfermedades hepáticas



2. Terapia génica y su aplicación a las enfermedades hepáticas

La terapia génica es una estrategia de biología molecular cuyo objetivo es tratar o prevenir enfermedades mediante la introducción de material genético dentro de las células. Esta técnica puede corregir genes defectuosos o agregar nuevos genes que ayuden al organismo a recuperar funciones que se han perdido. Para ello, se utilizan virus modificados que actúan como vehículos, conocidos como vectores, los cuales han sido diseñados para no causar enfermedad, sino únicamente para transportar el gen terapéutico hasta las células del órgano que se desea tratar. Una vez dentro,

ese gen permite que las células produzcan proteínas beneficiosas capaces de mejorar la salud del tejido afectado.⁵

El grupo de investigación del Dr. Juan Armendáriz-Borunda buscó revertir la fibrosis hepática seleccionando genes capaces de estimular la eliminación de matriz extracelular (cicatriz). Entre las proteínas con capacidad de degradar la matriz extracelular destacan las metaloproteinasas (MMP), una familia de enzimas dependientes de zinc que pueden descomponer colágeno, fibronectina, laminina, elastina y otros componentes estructurales asociados a la fibrosis.

En condiciones normales, las MMP se producen dentro de la célula en forma inactiva (pro-MMP) y se liberan hacia el espacio extracelular, donde pueden activarse para realizar su función. Sin embargo, en la fibrosis hepática se ha observado que ese proceso de activación se bloquea, por lo que las MMP permanecen inactivas, impidiendo la degradación de la cicatriz hepática. Con base en esta observación, en el año 2000, el grupo del Dr. Armendáriz seleccionó para la terapia génica el gen del activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), una proteína capaz de activar a las MMP endógenas. uPA es una enzima de tipo serin-proteasa que convierte el plasminógeno (una molécula inactiva presente en la sangre) en plasmina (su forma activa), la cual puede degradar componentes de matriz y, además, activar otras MMP.

Esta terapia fue administrada mediante adenovirus en un modelo experimental de ratas a las que se les indujo cirrosis. De forma notable, una sola inyección fue suficiente para llegar al hígado y aumentar la expresión de uPA, lo que permitió activar las MMP existentes, particularmente MMP-2, e inducir la degradación de la matriz. Como resultado, se observó una reducción aproximada del 85 % de la fibrosis hepática, acompañada de una mejoría significativa en la función del hígado (figura 2). Estos hallazgos fueron pioneros, ya que demostraron que el tejido hepático podía revertir la fibrosis activando mecanismos naturales propios del organismo.⁶

5 Salazar-Montes AM, Hernández-Ortega LD, Lucano-Landeros MS, Armendariz-Borunda J. New gene therapy strategies for hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 7;21(13):3813-25. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3813.

6 Salgado S, García J, Vera J, Siller F, Armendariz-Borunda J, *et al*. Liver cirrhosis is reverted by

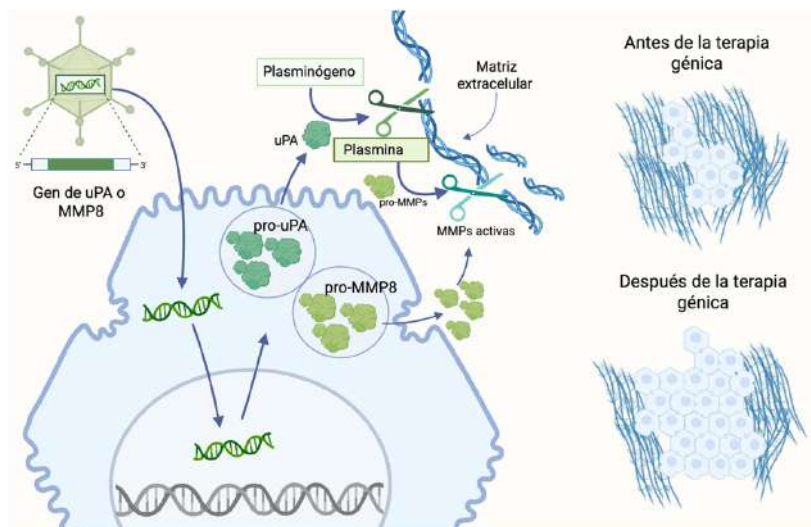
Posteriormente, en 2004, el equipo desarrolló una segunda estrategia de terapia génica basada en la idea de aumentar directamente la presencia de una MMP específica que degradara colágeno tipo I, el componente principal de la fibrosis. En esta ocasión se empleó el gen de MMP-8, también utilizando un adenovirus como vector, en un modelo de ratas cirróticas. Esta intervención logró disminuir alrededor del 45 % de la fibrosis y mejorar los parámetros bioquímicos del hígado (figura 2).⁷

En un enfoque complementario e innovador, el grupo del Dr. Armendáriz-Borunda investigó la vía de señalización de TGF- β , una citocina crucial que promueve la activación de las HSC. Normalmente, cuando TGF- β se une a sus receptores en la membrana celular, se desencadena una cascada de señales intracelulares que inducen la transcripción de genes responsables de la síntesis de colágeno tipo I, al tiempo que inhiben los mecanismos de degradación de la matriz. En 2004, el grupo empleó una versión modificada del receptor de TGF- β , denominada “receptor tipo II dominante-negativo”, al que se le eliminó el dominio intracitoplasmático, impidiendo así la transmisión de la señal normal de TGF- β . De esta forma, aunque TGF- β se una a este receptor, la señal intracelular no puede activarse. Al expresar este receptor tipo II dominante-negativo en células hepáticas mediante terapia génica, el receptor compite con los receptores funcionales por unirse a TGF- β , secuestrando la molécula, pero sin transmitir la señal imperativa de “produce colágena”. En un modelo de ratas cirróticas, se demostró que esta estrategia redujo hasta cinco veces la expresión de colágena tipo I, contribuyendo significativamente a disminuir la fibrosis hepática.⁸

urokinase-type plasminogen activator gene therapy. *Mol Ther.* 2000 Dec;2(6):545-51. doi: 10.1006/mthe.2000.0210.

- 7 Siller-López F, Sandoval A, Salgado S, Salazar A, Armendariz-Borunda J, *et al.* Treatment with human metalloproteinase-8 gene delivery ameliorates experimental rat liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 2004;126(4):1122-34.
- 8 Hernandez-Cañaveral I, González J, López-Casillas F, Armendariz-Borunda J. Amplified expression of dominant-negative transforming growth factor-beta type II receptor inhibits collagen type I production via reduced Smad-3 activity. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(4):380-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03292.x.

Figura 2
Mecanismo de acción de la terapia génica con
uPA o MMP-8 para revertir la fibrosis hepática



La administración del vector adenoviral permite la expresión del gen terapéutico en el hígado, promoviendo la activación de MMP endógenas o aumentando directamente la degradación de la matriz extracelular. Como resultado, disminuye la acumulación de colágeno y se reduce la fibrosis hepática, promoviendo la proliferación de los hepatocitos.

Estos trabajos posicionaron al Dr. Armendáriz-Borunda como pionero a escala mundial en el uso de terapia génica para tratar enfermedades hepáticas, y dieron lugar a publicaciones en revistas científicas icónicas de gran relevancia internacional como *Molecular Therapy* (factor de impacto (FI):12) y *Gastroenterology* (FI: 25.9), *Journal of Gene Medicine* (FI: 7) y *Gene Therapy* (FI 8). Estos resultados abrieron una línea de investigación sin precedentes en el tratamiento de las enfermedades hepáticas avanzadas.

3. Intervenciones farmacológicas: la pirfenidona

Motivado por desarrollar una intervención que pudiese llegar a los pacientes, el Dr. Armendáriz-Borunda comenzó a explorar el uso de intervenciones farmacológicas que pudiesen tener un efecto antifibrótico. Fue en esta búsqueda donde se encontró con la pirfenidona (PFD). La PFD es un

fármaco sintético de la familia de las piridonas también conocido como 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona, el cual se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP1A2. Esta pequeña molécula ha demostrado propiedades antifibróticas, antioxidantes y antiinflamatorias, lo que la convierte en una estrategia eficaz para tratar potencialmente enfermedades que cursan con fibrosis al prevenir o reducir la deposición excesiva de la matriz extracelular (ECM) en diversos órganos, incluidos los pulmones, la piel, los ojos, los riñones y el hígado.⁹ La PFD fue aprobada por primera vez en Europa en 2011, seguida de la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos en 2014 para su uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

El grupo del Dr. Armendáriz-Borunda ha centrado su investigación, en los últimos 25 años, en el uso de PFD para el tratamiento de la fibrosis hepática. En 2002, utilizando un modelo de cirrosis experimental en ratas, demostraron que la PFD redujo la fibrosis en un 70 %, acompañada por una disminución en la activación de las HSC, lo que resultó en su publicación en *Journal of Hepatology* (FI: 33),¹⁰ que actualmente es la revista más importante en el orden mundial en esta disciplina. En un modelo similar, la PFD también mejoró la capacidad antioxidante mediante la inducción de la expresión génica de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), enzimas antioxidantes encargadas de la detoxificación de compuestos.¹¹

Para 2006, el Dr. Armendáriz-Borunda realizó el primer estudio piloto que destacaba la mejoría en la esteatosis y la fibrosis en pacientes mexicanos tratados con PFD. Quince pacientes con enfermedad hepática avanzada debido a la infección crónica por el virus de la hepatitis C recibieron

9 Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, Sanchez-Enriquez S, Armendariz-Borunda J, *et al.* Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. *Int J Med Sci.* 2015;12(11):840-7. doi: 10.7150/ijms.11579.

10 García L, Hernández I, Sandoval A, Salazar A, Garcia J, Armendariz-Borunda J, *et al.* Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol.* 2002;37(6):797-805. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00272-6.

11 Salazar-Montes A, Ruiz-Corro L, López-Reyes A, Castrejón-Gómez E, Armendáriz-Borunda J. Potent antioxidant role of pirfenidone in experimental cirrhosis. *Eur J Pharmacol.* 2008;595(1-3):69-77. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.110.

1,200 mg/día de PFD durante doce meses. Los resultados mostraron una reducción de la esteatosis en el 60 % de los casos y una disminución de la fibrosis en el 30 % de los casos, publicado en la revista *Gut* (FI:26.2).¹² Posteriormente, en 2014 publicaron que la administración prolongada de PFD durante un periodo de dos años potenció sus efectos terapéuticos, resultando en una disminución de la fibrosis en el 67 % de los pacientes y el 82 % mostró una disminución en la inflamación.¹³

Motivado por ofrecer una intervención terapéutica innovadora, el Dr. Armendáriz-Borunda, en colaboración con Cell-Pharma, SA de CV, desarrollaron una nueva formulación de PFD, conocida como pirfenidona de liberación prolongada (PR-PFD). Esta formulación fue diseñada para mantener concentraciones plasmáticas estables de PFD con una dosis administrada cada doce horas (600 mg), en contraste con la PFD de liberación estándar, que requiere administración cada ocho horas.¹⁴ La PR-PFD ayuda a mejorar la adherencia al tratamiento al reducir la frecuencia de la dosificación, manteniendo las concentraciones plasmáticas estables y la eficacia terapéutica comparables a las de la formulación estándar. Posteriormente, esta nueva formulación fue evaluada en una cohorte de 281 pacientes con fibrosis hepática avanzada de diversas etiologías, incluyendo NAFLD, infección por HCV, hepatitis autoinmune (AIH) y enfermedad hepática alcohólica (ALD), además de la atención médica estándar. Interesantemente, la fibrosis se redujo significativamente en el 35 % de los pacientes con PR-PFD, en comparación con solo el 4.1 % en aquellos sin PR-PFD.¹⁵ Recientemente, la eficacia de la PR-PFD se ha reafirmado en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo. En este estudio, 180 pacientes con cirrosis compensada fueron asignados a recibir placebo o PR-PFD en dosis de 1,200 mg

12 Armendáriz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-García E, *et al.* A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. *Gut*. 2006;55(11):1663-5.

13 Flores-Contreras L, Sandoval-Rodríguez AS, Mena-Enriquez MG, *et al.* Treatment with pirfenidone for two years decreases fibrosis, cytokine levels and enhances cb2 gene expression in patients with chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:131.

14 Poo JL, Aguilar JR, Bernal-Reyes R, *et al.* Prolonged release pirfenidone pharmacokinetics is modified in cirrhosis GENESIS study. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115712.

15 Poo JL, Torre A, Aguilar-Ramírez JR, *et al.* Benefits of prolonged-release pirfenidone plus standard of care treatment in patients with advanced liver fibrosis: PROMETEO study. *Hepatol Int*. 2020;14(5):817-827.

o 1,800 mg/día durante 24 meses, además del tratamiento estándar. Los autores demostraron que la dosis de 1,200 mg redujo significativamente la fibrosis hepática medida por elastografía de transición (24.2 ± 2.4 kPa vs. 15.4 ± 2.4 kPa, $p < 0.001$), acompañada de mejorías en las pruebas de función hepática, el puntaje Model for End-Stage Liver Disease (MELD) y la calidad de vida. De manera inesperada, la dosis de 1,800 mg/día no resultó en cambios significativos en la rigidez hepática ni en el FibroTest. Los autores plantearon la hipótesis de que esto podría atribuirse a una saturación del citocromo P450.¹⁶ Estos resultados demostraron de manera significativa y con solidez en un ensayo clínico la efectividad de la PR-PFD para el tratamiento de la fibrosis hepática.

El desarrollo de la PR-PFD permitió al Dr. Armendáriz-Borunda obtener diversas patentes nacionales e internacionales, ahora comercializadas por la empresa mexicana CellPharma con la formulación KitosCell LP, un tratamiento oral para la fibrosis hepática avanzada y la fibrosis pulmonar. De manera significativa, la formulación para fibrosis pulmonar fue incorporada al compendio nacional de medicamentos, lo que garantiza su acceso a miles de pacientes.

Más allá del logro científico y tecnológico, esta transferencia exitosa del laboratorio a la sociedad representa uno de los mayores impactos de su carrera: convertir años de investigación en una intervención real que mejora la calidad de vida de personas que conviven con enfermedades crónicas y progresivas. Con KitosCell LP, su trabajo no solo generó conocimiento, también transformó directamente la vida de los pacientes y sus familias.

4. Entendiendo las bases moleculares por las cuales actúa la pirfenidona: mecanismos epigénéticos

Las investigaciones del Dr. Armendáriz-Borunda no solo se han centrado en demostrar la efectividad de la PFD en el ámbito clínico, sino también en desentrañar los mecanismos moleculares a través de los cuales ejerce su efecto terapéutico en el contexto de las enfermedades hepáticas. Ac-

16 Muñoz-Espinosa LE, Torre A, Cisneros L, *et al.* Noninvasive Evaluation of Prolonged-Release Pirfenidone in Compensated Liver Cirrhosis. ODISEA Study, a Randomised Trial. *Liver Int.* 2025;45(6):e70131.

tualmente, se reconoce a la PFD por su capacidad de inhibir TGF- β , PDGF, COL1A1, moléculas profibróticas, y las citocinas inflamatorias IL-6 y TNF. Sin embargo, en los últimos años el grupo de investigación se ha centrado en explorar los mecanismos epigenéticos mediante los cuales la PFD actúa.¹⁷ Las principales modificaciones epigenéticas son la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la regulación por micro-ARN (miARN), los cuales desempeñan un rol central en la patogenia y progresión de las enfermedades hepáticas.

4.1. Micro-ARN

Los miARN son pequeñas moléculas de ARN que no codifican proteínas, pero desempeñan un rol crucial en la regulación postranscripcional de la expresión génica. Los miARN degradan o inhiben la traducción de ARNm específicos mediante el emparejamiento de bases. Diversos miARN se han implicado en la desregulación del metabolismo lipídico hepático, la fibrosis y la progresión hacia el HCC, convirtiéndose en posibles dianas terapéuticas.¹⁸

El grupo investigó los efectos de la PR-PFD sobre la expresión de los miARN hepáticos implicados en el desarrollo de MASLD/MASH, específicamente miR-21a-5p, miR-34a-5p, miR-122-5p y miR-103-3p. En ratones C57BL/6J alimentados con una dieta alta en carbohidratos y grasas, la administración diaria de PR-PFD (300 mg/kg) durante ocho semanas resultó en mejoras histológicas en los puntajes de inflamación, esteatosis y fibrosis. De manera notable, el análisis por RT-PCR mostró que la PR-PFD redujo significativamente la expresión de miR-21a-5p y miR-122-5p, mientras que miR-34a-5p y miR-103-3p mostraron una fuerte tendencia a la disminución. Cabe destacar que estos cambios fueron acompañados por un aumento en la expresión de los genes diana de los miARN, incluyendo Fatty Acid Binding Protein 1 (Fabp1), Sirtuin 1

17 Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, Sanchez-Enriquez S, Armendariz-Borunda J, *et al.* Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. *Int J Med Sci.* 2015 Oct 14;12(11):840-7. doi: 10.7150/ijms.11579.

18 Rodríguez-Sanabria JS, Escutia-Gutiérrez R, Rosas-Campos R, Armendáriz-Borunda JS, Sandoval-Rodríguez A. An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:770504.

(Sirt1), Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta (Ppard) y Carnitine Palmitoyltransferase 1A (Cpt1a), proteínas clave para metabolizar los ácidos grasos en el hígado.¹⁹

Recientemente, se ha confirmado que la PFD tiene la capacidad de restaurar la expresión de miARN alterados en pacientes con fibrosis hepática. El Dr. Armendáriz-Borunda demostró en treinta y ocho pacientes con fibrosis residual avanzada tras la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), quienes ya habían logrado eliminar el virus, es decir, presentaron una respuesta viral sostenida (RVS), pero aún presentan fibrosis. Los pacientes recibieron PR-PFD (1,200 mg/día) durante doce meses, además del tratamiento estándar. De estos, el 28.94 % mostró una reducción de al menos un grado de fibrosis según las biopsias hepáticas, mientras que el 44.73 % presentó una reducción del 30 % en la rigidez hepática, medida por FibroScan. En contraste, en la cohorte control de 20 pacientes con RVS que recibieron únicamente el tratamiento estándar, solo el 15 % mostró una reducción del 30 % en la rigidez hepática (FibroScan). De manera notable, la intervención con PR-PFD se asoció con una disminución de miR-34a-5p, miR-16-5p, miR-192-5p y miR-200a-3p y un aumento de miR-122-5p en las biopsias hepáticas, determinado por RT-PCR. Todos estos miARN han sido implicados en la progresión de la fibrosis. Específicamente, miR-16 suprime el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y Smad7, ambos reconocidos como moléculas antifibróticas. Además, los miembros de las familias miR-192 y miR-200 potencian la expresión de TGF- β 1 al inhibir las proteínas ZEB1 y ZEB2, que funcionan como represores de TGF- β 1.²⁰

4.2. Metilación del ADN

La metilación del ADN es una modificación epigenética caracterizada por la adición de grupos metilo a las bases citosina del ADN, predominantemente en sitios CpG. En términos generales, cuando las islas CpG se encuentran

19 Escutia-Gutiérrez R, Rodríguez-Sanabria JS, Monraz-Méndez CA, *et al.* Pirfenidone modifies hepatic miRNAs expression in a model of MAFLD/NASH. *Sci Rep.* 2021;11(1):11709.

20 Cerda-Reyes E, de la Rosa-Bibiano R, Sandoval-Rodríguez A, *et al.* HCV patients with residual fibrosis after DAA treatment re-establish their epigenetic signature after prolonged-release pirfenidone: MINERVA study. *Clin Epigenetics.* 2025;17(1):157.

metiladas, se dificulta el acceso de los factores de transcripción a sus sitios de unión, lo que conduce a la inhibición de la expresión génica; a esto se le denomina hipermetilación. Por el contrario, cuando estas marcas de metilación disminuyen, hablamos de hipometilación, generalmente asociada con la activación de los genes. Es importante destacar que estos cambios modifican la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN.¹⁹

En condiciones patológicas, como la fibrosis hepática, suelen observarse patrones aberrantes de metilación: ciertos genes con funciones protectoras, como las MMP, que deberían estar hipometilados (por tanto, activos), se encuentran hipermetilados (apagados). Inversamente, genes profibróticos que normalmente deberían estar reprimidos, aparecen hipometilados y, por tanto, activos. En este sentido, investigaciones previas han identificado un incremento en la hipometilación del gen TGF- β 1 en pacientes con MASLD y fibrosis avanzada, lo que indica una mayor activación de esta citocina profibrogénica. En el estudio previamente descrito de Cerda-Reyes en pacientes con fibrosis hepática residual avanzada tratados con PR-PFD durante un año, también se evaluó el efecto sobre la metilación del ADN. De forma notable, el tratamiento con PR-PFD indujo hipermetilación en tres sitios CpG clave de TGF- β 1, lo cual sugiere una disminución en la transcripción de esta citocina profibrótica. Este hallazgo podría explicar un mecanismo mediante el cual la PR-PFD reduce los niveles de TGF- β 1, disminuyendo así los estímulos que favorecen la producción de colágeno.²⁰

Por otro lado, la metilación aberrante del ADN también es un rasgo característico HCC, que incluye hipometilación global, particularmente en elementos repetitivos y regiones oncogénicas (genes que favorecen el desarrollo del cáncer), así como hipermetilación específica de genes supresores de tumores (genes que inhiben el desarrollo tumoral). Las ADN metiltransferasas (DNMT, por su siglas en inglés) son las enzimas responsables de establecer y mantener los patrones de metilación del ADN. DNMT1 participa principalmente en el mantenimiento de la metilación durante la replicación, mientras que DNMT3A se considera una metiltransferasa de novo, responsable de establecer nuevos patrones de metilación. El grupo de investigación reportó que la PR-PFD restaura la metilación global

y aumenta la expresión de DNMT1 y DNMT3A en un modelo murino de HCC. Además, la PR-PFD disminuyó la expresión nuclear de Glypican-3, β -catenina y c-Myc, los cuales son genes oncogénicos. Particularmente, la hipometilación de c-Myc se ha asociado con el desarrollo de HCC, por lo que estos resultados sugieren que la pirfenidona podría contribuir a restaurar la hipermetilación en oncogenes clave.²¹

4.3. Histonas

En el núcleo, el ADN se encuentra empaquetado en unidades llamadas nucleosomas. Cada nucleosoma está formado por aproximadamente 150 pares de bases de ADN enrolladas alrededor de un octámero de proteínas conocidas como histonas, compuesto por dos copias de H2A, H2B, H3 y H4. Las histonas cumplen una función esencial en la regulación de la expresión génica: cuando están muy compactadas (cerrada) impiden el acceso de los factores de transcripción, y cuando se encuentran más relajadas (abierta) favorecen la activación de los genes. Esta capacidad de compactar o descompactar la cromatina se controla mediante diversas modificaciones postraduccionales de las histonas, como metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación y sumoilación, entre otras.¹⁹

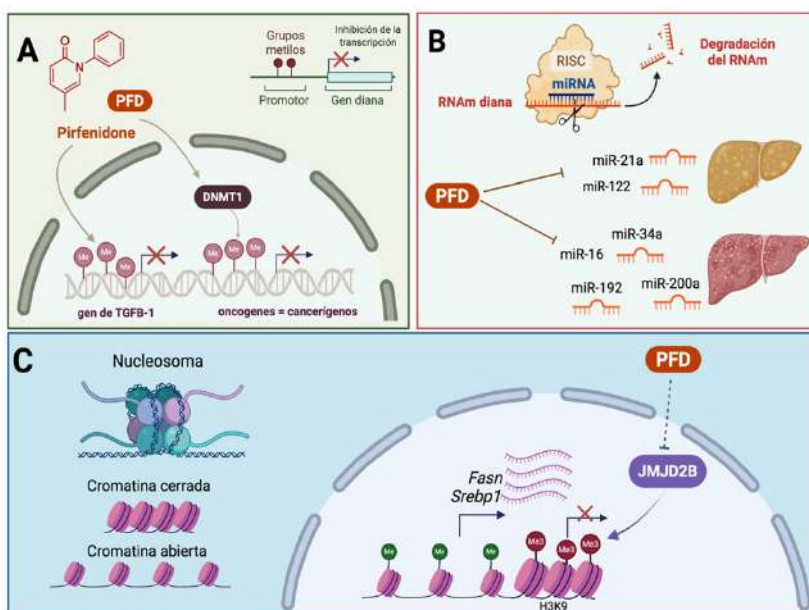
La metilación de histonas es particularmente relevante en las enfermedades hepáticas. Esta modificación es catalizada por histona metiltransferasas (HMT), que agregan grupos metilo, y por histona desmetilasas (HDM), que los eliminan. La proteína 2B que contiene el dominio Jumonji (JMJD2B) es una desmetilasa que remueve principalmente las marcas de trimetilación en H3K9 y H3K4 (H3K9me3 y H3K4me3), lo que provoca una mayor compactación de la cromatina y, por tanto, una disminución de la transcripción. En la esteatosis hepática, la expresión de JMJD2B aumenta y conduce a la pérdida de estas marcas de trimetilación, favoreciendo la activación de genes lipogénicos relacionados con la acumulación de triglicéridos, como *Pparg*, *Srebp1* y *Fasn*. Recientemente, el grupo de

21 Miranda-Roblero HO, Saavedra-Salazar LF, Galicia-Moreno M, et al. Pirfenidone Reverts Global DNA Hypomethylation, Promoting DNMT1/UHRF/PCNA Coupling Complex in Experimental Hepatocarcinoma. *Cells*. 2024;13(12):1013. doi: 10.3390/cells13121013.

investigación demostró que la PR-PFD disminuyó los niveles de JMJD2B y restauró la trimetilación de H3K9 en un modelo murino de MASH, lo cual se correlacionó con la reducción de la expresión de los genes lipogénicos y la disminución de la esteatosis hepática. De forma notable, el grupo propuso que la PFD pudiera actuar a través de la inhibición directa de JMJD2B, al identificar posibles sitios de unión de la PFD en el dominio catalítico de esta enzima.²²

Figura 3

Mecanismos epigenéticos modulados por la pirfenidona



(A) La pirfenidona regula la metilación del ADN y reduce la expresión de genes profibróticos como TGF-β1. (B) La pirfenidona inhibe miARN implicados en fibrosis y metabolismo hepático, favoreciendo la restauración de sus niveles y la expresión de sus genes diana. (C) La pirfenidona inhibe la desmetilasa JMJD2B, restaurando marcas de trimetilación de histonas (H3K9me3) y disminuyendo la activación de genes lipogénicos.

22 Rodríguez-Sanabria JS, Rosas-Campos R, Vázquez-Esqueda Á, *et al.* H3K9me3 demethylation by JMJD2B is regulated by pirfenidone resulting in improved NASH. *Sci Rep.* 2024;14(1):24714. doi: 10.1038/s41598-024-75458-2.

4.4. Formulaciones tópicas de pirfenidona

Un aporte notable del Dr. Armendáriz-Borunda, en colaboración con la empresa CellPharma, fue el desarrollo de formulaciones tópicas de PFD para mejorar la cicatrización de la piel. Estos productos, KitosCell Gel, KitosCell Q y ZaxCell, hoy se utilizan ampliamente para tratar cicatrices hipertróficas, queloides, lesiones por pie diabético y acné, convirtiéndose en herramientas que han transformado la calidad de vida de miles de pacientes.

En 2012, el grupo publicó un ensayo clínico en pacientes pediátricos con cicatrices hipertróficas por quemaduras, una población especialmente vulnerable. En el estudio, 33 niños recibieron gel de pirfenidona al 8 % aplicado tres veces al día durante seis meses, mientras que 30 niños del grupo control fueron tratados con terapia de presión. Los resultados fueron realmente alentadores, el 27 % de los pacientes tratados con pirfenidona mostraron una reducción mayor al 55 % en la severidad de sus cicatrices (según la escala de Vancouver), mientras que 67 % presentó una mejoría del 30 % al 45 %, siendo superior al tratamiento convencional.²³

Estos avances no solo representan resultados clínicos; significan una recuperación más digna y menos dolorosa, especialmente para niños que enfrentan no solo las secuelas físicas sino también el impacto emocional y social de vivir con cicatrices visibles. Un caso clínico publicado ilustra de forma profunda el valor de esta intervención. Una niña de 16 meses, víctima de un ataque severo por un perro rottweiler en la zona media de la cara, fue tratada con cirugía reconstructiva complementada con pirfenidona tópica. Tras 20 meses de seguimiento, se observó una notable mejora en la apariencia y la funcionalidad del tejido afectado. La pirfenidona ayudó a modular la inflamación, mejorar la vascularización, regular citocinas y favorecer una síntesis adecuada de colágena, facilitando una recuperación que de otro modo habría sido mucho más compleja.²⁴

23 Armendariz-Borunda J, Lyra-Gonzalez I, Medina-Preciado D, Gonzalez-García I, Martinez-Fong D, *et al.* A controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of pathological skin scarring caused by burns in pediatric patients. *Ann Plast Surg.* 2012;68(1):22-8. doi: 10.1097/SAP.0b013e31821b6d08.

24 Cantú-Cantú MZ, Lyra-González I, Armendáriz-Borunda J. Coadjuvant treatment with surgery and pirfenidone in severe facial trauma due to dog bite. *J Craniofac Surg.* 2013;24(2):675-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e31828609cb.

Además de su uso en cicatrices hipertróficas, la pirfenidona tópica también ha mostrado beneficios en heridas de difícil cicatrización, como ocurre en el pie diabético. En un ensayo clínico, se evaluó una combinación de pirfenidona en gel con un antimicrobiano/antiséptico, el óxido de disulfuro de dialilo modificado (M-DDO), frente al tratamiento convencional con ketanserina. La combinación PFD + M-DDO fue significativamente más eficaz, logrando una mejoría de 4.5 puntos en la escala de cicatrización, comparado con solo 1.5 puntos obtenidos con ketanserina.²⁵

En conjunto, estas formulaciones tópicas son otro ejemplo concreto de cómo la investigación del Dr. Armendáriz ha trascendido el laboratorio, impactando directamente la vida de los pacientes y ofreciendo soluciones terapéuticas que hoy forman parte del uso clínico cotidiano.

5. Trayectoria y contribuciones institucionales

El Dr. Juan Armendáriz-Borunda ha dejado huella no solo por sus artículos y patentes, sino también por su rol central en la construcción de infraestructura académica y formación de recursos humanos en investigación en México. En 1995, junto con otros colegas, impulsó y coordinó el Doctorado en Biología Molecular en Medicina del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara, uno de los programas pioneros a escala nacional en lo que hoy se denomina medicina genómica. En ese mismo periodo promovió la creación del Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, del cual es fundador y director hasta la fecha. Más adelante, en 2005, fundó el Departamento de Biología Molecular y Genómica del CUCS, consolidando un núcleo académico dedicado a la investigación molecular aplicada a la salud.

Desde entonces ha orientado su labor hacia la formación de profesionales de la salud, en niveles de pregrado y posgrado, capacitados en biología molecular y medicina genómica, fomentando el vínculo entre la práctica clínica y la investigación básica. Ha obtenido financiamiento

25 Gasca-Lozano LE, Lucano-Landeros S, Ruiz-Mercado H, Salazar-Montes A, Armendariz-Borunda J, *et al.* Pirfenidone Accelerates Wound Healing in Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *J Diabetes Res.* 2017;2017:3159798. doi: 10.1155/2017/3159798.

para una amplia variedad de proyectos destinados a dilucidar mecanismos moleculares de enfermedades y problemas clínicos relevantes: cirrosis hepática, cáncer cérvico-uterino, nefropatía diabética, cicatriz hipertrófica y queloide, contractura de la mano por fibrosis posoperatoria, contractura capsular mamaria tras implantes, prevención de cicatriz hipertrófica y queloide posabdominoplastía, úlcera de pie diabético y prevención de estenosis esofágica tras ingestión de cáusticos, entre otros.

Su liderazgo institucional y académico incluye cargos y participaciones de alto impacto: en 2016 fue nombrado presidente de la Comisión Evaluadora del Área II del Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Ha sido integrante de la Comisión Nacional para el Genoma Humano, miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y de la Academia Nacional de Medicina, y forma parte de diversos comités nacionales e internacionales dedicados a la evaluación de proyectos, definición de políticas públicas en ciencia y arbitraje de trabajos científicos en biomedicina, hepatología y terapia génica.

A lo largo de su carrera ha recibido múltiples reconocimientos nacionales e internacionales que atestiguan su contribución científica y social. Entre ellos destaca el Premio Nacional de Ciencias Mario Molina 2023, la mayor distinción que un médico/científico puede recibir en México, y convirtiéndose en el primero y el único en recibirlo en la historia de la Universidad de Guadalajara.

En conjunto, su obra combina producción científica, transferencia tecnológica (patentes y aplicaciones clínicas) y construcción institucional, dejando un legado tangible en la formación de científicos y en la mejora de la salud pública en México.

6. Perspectivas futuras

El Dr. Armendáriz-Borunda continúa explorando nuevas alternativas terapéuticas para abordar dimensiones clave de las enfermedades hepáticas, entre ellas la interacción entre el hígado y la microbiota intestinal. Su grupo ha desarrollado diferentes estrategias con potencial clínico. Una de ellas, formulada a partir de alimentos tradicionales mexicanos, incrementó

de manera significativa las bacterias benéficas del intestino y redujo de forma notable la esteatosis hepática en modelos murinos.²⁶ Otro desarrollo consiste en una formulación de compuestos donadores de grupos metilo, diseñado para corregir directamente la metilación aberrante del ADN. En un modelo de MASLD en ratones, esta intervención restauró los patrones de metilación y disminuyó la acumulación de grasa hepática.²⁷ Ambas formulaciones se encuentran actualmente en evaluación clínica en pacientes con MASLD.

Paralelamente, el grupo del Dr. Armendáriz-Borunda ha mantenido activa su línea de investigación en terapia génica, extendiéndola a otras patologías fibrosantes. Destaca el desarrollo de una estrategia basada en el envío del gen de la Sirtuina 1, una deacetilasa, para tratar la fibrosis pulmonar, la cual, en modelos preclínicos, ha demostrado desacetilar a la histona H3 y prevenir el desarrollo de fibrosis de manera efectiva.²⁸

Para el Dr. Armendáriz-Borunda, la investigación es una búsqueda constante. En años recientes ha comenzado a explorar nuevas intervenciones farmacológicas, incluyendo enfoques basados en nanopartículas y antioxidantes, con el objetivo de generar terapias coadyuvantes que sean eficaces, accesibles y de menor costo, ampliando así las opciones disponibles para los pacientes con enfermedades hepáticas.

A pesar de los logros alcanzados, desde terapias innovadoras hasta desarrollos ya transferidos a la sociedad, su compromiso con la ciencia permanece intacto. Su labor continúa guiada por la convicción de que siempre es posible ofrecer alternativas más seguras, más efectivas y humanas para mejorar la vida de quienes padecen enfermedades crónico-degenerativas.

26 Rosas-Campos R, Sandoval-Rodríguez AS, Rodríguez-Sanabria JS, Vazquéz-Esqueda ÁO, Armendáriz-Borunda J, *et al.* A Novel Foodstuff Mixture Improves the Gut-Liver Axis in MASLD Mice and the Gut Microbiota in Overweight/Obese Patients. *Antioxidants* (Basel). 2024;13(6):664. doi: 10.3390/antiox13060664.

27 Vazquez-Esqueda A, Rosas-Campos R, Escutia-Gutiérrez R, de la Rosa-Bibiano R, Sandoval-Rodríguez A, *et al.* Exploring the metabolic and molecular benefits of methyl donor supplementation in a model of metabolic and fatty liver disease. *Annals of Hepatology*. 2024;29:101467.

28 Saavedra-Salazar LF, García-Bañuelos J, Monroy-Ramírez HC, Sandoval-Rodríguez A, Armendáriz-Borunda J, *et al.* Epigenetic regulation of histone 3 acetylation and p53 by SIRT1 overexpression in an experimental model of alveolar epithelium damage. *J Biosci*. 2025;50:77.

La ciencia que nos cuida: cómo la investigación médica transforma comunidades en el campo de las enfermedades alérgicas

*Martin Bedolla Barajas**

1. Introducción a las enfermedades alérgicas y su impacto social

Las enfermedades alérgicas son condiciones en las que el sistema inmunológico reacciona de manera exagerada contra sustancias usualmente inofensivas, los llamados alérgenos, tales como el polen, los ácaros del polvo casero, ciertos alimentos o medicamentos. Estas reacciones pueden afectar diferentes partes del cuerpo, lo que provoca molestias que van desde un grado leve, como estornudos y picazón, hasta problemas graves como la dificultad respiratoria o la anafilaxia.

En las últimas décadas, la prevalencia de enfermedades alérgicas ha incrementado considerablemente en muchas partes del mundo; así, se han convertido en un problema de salud pública que afecta a millones

* Médico especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología Clínica, con una maestría en Investigación Clínica. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II, del CONACYT. También forma parte de la Academia Mexicana de Pediatría, A. C., de la Academia Nacional de Medicina de México, A. C., del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C., de la Organización Mundial de la Alergia (WAO, por sus siglas en inglés), de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología; así como del Colegio de Pediatría de Jalisco, A. C. Actualmente, se desempeña como jefe del Centro de Atención Respiratoria Integral (CARI) del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

de personas. Este incremento no solo impacta la salud individual, sino también la calidad de vida familiar, laboral y social, lo que genera costos económicos para los sistemas de salud y las comunidades.

El impacto social de las alergias es amplio: las personas afectadas pueden experimentar limitaciones en su vida diaria, estigmatización o falta de comprensión sobre su condición. Por ello, la investigación médica desempeña un rol fundamental para entender mejor estas enfermedades, desarrollar métodos efectivos de diagnóstico y tratamiento, y diseñar estrategias de prevención que beneficien a toda la comunidad.

El objetivo de esta revisión es explicar cómo la investigación médica ayuda a mejorar la salud de la población, especialmente en relación con las enfermedades alérgicas. Se muestra cómo los avances científicos permiten diagnosticar, tratar y prevenir mejor las alergias, y cómo la participación de las personas y las comunidades es clave para lograr cambios positivos en la salud de todos.

2. Tipos y frecuencia de las enfermedades alérgicas

A escala mundial se reconocen diversos tipos de enfermedades alérgicas, entre las más frecuentes se encuentran el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica. Sin embargo, en los últimos años se ha incrementado la preocupación por las reacciones alérgicas asociadas al consumo de alimentos. En zonas rurales, o en áreas donde hay presencia de abejas, las reacciones alérgicas a su veneno son frecuentes. Asimismo, con la introducción de nuevos medicamentos también se ha incrementado el riesgo de efectos adversos de origen alérgico.

Diferentes estudios han sido llevados a cabo alrededor del mundo para analizar qué tan frecuentes son las enfermedades alérgicas, los agentes que contribuyen a que se manifiesten y su impacto sobre la gente. Estos trabajos han permitido identificar variaciones según la región, el estilo de vida, la exposición ambiental y la genética, lo que contribuye al desarrollo de estrategias más efectivas de prevención y tratamiento.

En la actualidad, se estima que casi 400 millones de personas en el mundo padecen asma, y alrededor de 300 millones sufren de rinitis alér-

gica. En México, entre el 5 % y el 10 % de la población presenta asma; el 20 %, rinitis alérgica; y entre el 3 % y el 5 %, dermatitis atópica. Por otro lado, la alergia a los alimentos podría afectar del 10 % al 20 % de la población. En pocas palabras, todo parece indicar que estamos frente a una verdadera epidemia de enfermedades alérgicas.

3. Manifestaciones de las enfermedades alérgicas

El asma, una de las enfermedades alérgicas más frecuentes, se caracteriza por la presencia de tos, especialmente al realizar ejercicio o durante la noche. También puede presentarse dificultad para respirar al realizar actividades que normalmente no la provocaban, y en algunos casos se percibe un sonido en el pecho similar a un silbido suave. Estas molestias suelen desaparecer de forma espontánea o con el uso de medicamentos broncodilatadores, como el salbutamol inhalado.

Otra enfermedad alérgica frecuente es la rinitis alérgica, también conocida como catarro alérgico. Esta se caracteriza por la presencia de al menos dos de las siguientes cuatro molestias: escurrimiento nasal, comezón dentro de la nariz, estornudos en serie (más de cinco seguidos) y obstrucción nasal. Estos síntomas suelen presentarse tras la exposición a agentes como el polen de plantas, el contacto con perros o gatos, el polvo doméstico o la humedad.

Finalmente, como ejemplo de otra enfermedad alérgica, está la dermatitis atópica o piel atópica. Esta se manifiesta principalmente por sequedad, enrojecimiento y comezón intensa en la piel. Las lesiones suelen aparecer en los pliegues de los codos, detrás de las rodillas, en el cuello o en las mejillas, especialmente en niños pequeños. La intensidad de los síntomas puede variar y, en muchos casos, se acompaña del antecedente en la familia de alergias como asma o rinitis alérgica.

4. El rol de la investigación médica en el conocimiento de las alergias

La investigación médica desempeña un rol muy importante en lo que sabemos sobre las alergias. Gracias a los estudios científicos, hoy enten-

demos mejor por qué ocurren las alergias, qué las causa y cómo se pueden prevenir o tratar. Por ejemplo, ahora sabemos que las alergias son una reacción del cuerpo a cosas que normalmente no hacen daño, como ciertos alimentos, el polvo o el polen.

Gracias a la investigación, también se han creado pruebas para saber a qué es alérgica una persona, y se han desarrollado tratamientos más efectivos y seguros. Incluso existen vacunas especiales para algunas alergias, y medicamentos nuevos que ayudan a controlar mejor enfermedades como el asma o la dermatitis atópica.

5. Avances científicos en el diagnóstico de enfermedades alérgicas

En años recientes, se han logrado importantes avances para diagnosticar mejor las enfermedades alérgicas. Antes, los médicos usaban pruebas que detectaban alergias a mezclas completas de sustancias, pero ahora se pueden identificar las partes exactas de los agentes que causan la reacción. Esto ayuda a saber con mayor precisión si una persona es realmente alérgica. Además, existen pruebas de laboratorio más modernas que pueden detectar con mayor precisión las alergias, usando pequeñas muestras de sangre para analizar muchas sustancias alérgicas a la vez. También se han desarrollado pruebas que estudian cómo reaccionan las células del sistema inmune frente a los alérgenos, lo que aporta información más detallada sobre la alergia. Por otro lado, se está investigando el rol de los genes y otros cambios en el cuerpo que pueden influir en la aparición de alergias, lo que podría permitir en el futuro identificar a las personas con mayor riesgo y tomar medidas preventivas desde temprano. Las pruebas en la piel también han mejorado, con extractos más puros y seguros, lo que hace que los diagnósticos sean más fiables y menos riesgosos. Además, se buscan nuevas formas de medir sustancias en sangre o en otros líquidos del cuerpo que ayuden a confirmar la alergia o evaluar cómo está evolucionando. Finalmente, el uso de computadoras y programas inteligentes está comenzando a ayudar a los médicos a interpretar todos estos datos de

manera más rápida y precisa, mejorando así el diagnóstico y el tratamiento personalizado para cada paciente.

6. Nuevos tratamientos y terapias desarrollados gracias a la investigación

Gracias a la investigación científica, en años recientes se han desarrollado nuevos tratamientos que han contribuido a mejorar la vida de las personas con enfermedades alérgicas. Entre estos avances están medicamentos más específicos que actúan directamente sobre los mecanismos de la alergia, reducen los síntomas con mayor eficacia y menos efectos secundarios. Un ejemplo destacado es el uso de fármacos biológicos, diseñados para bloquear moléculas clave en el proceso de inflamación, y que han mostrado gran eficacia en casos de asma grave, dermatitis atópica y urticaria. También se han perfeccionado la inmunoterapia para alérgenos, las vacunas contra alérgenos, que ayudan a “entrenar” al sistema inmunológico para que deje de reaccionar de forma exagerada a sustancias como el polen o los ácaros del polvo casero.

7. Investigación en prevención y control de reacciones alérgicas

La investigación científica también ha avanzado en la prevención y el control de las reacciones alérgicas, lo que ha permitido mejorar la calidad de vida de muchas personas. Gracias a diversos estudios, hoy se conoce mejor qué factores pueden incrementar el riesgo de desarrollar alergias y cómo evitarlos desde etapas tempranas de la vida. Por ejemplo, se ha investigado el rol de la alimentación en la infancia, la exposición ambiental y la genética en la aparición de enfermedades alérgicas. Además, se han desarrollado estudios para identificar de forma temprana a las personas con alto riesgo y se han diseñado estrategias educativas para evitar el contacto con alérgenos. En casos de alergias graves, como la anafilaxia, se han mejorado las recomendaciones sobre el uso oportuno de medicamentos de rescate, como la adrenalina, y se promueve la capacitación de pacientes, familias y personal escolar.

8. La importancia de los estudios epidemiológicos en comunidades afectadas

Los estudios epidemiológicos son importantes para entender cómo, cuándo y por qué ocurren las enfermedades alérgicas en diferentes poblaciones. Gracias a estas investigaciones, se puede conocer cuántas personas están enfermas, cuáles son los factores de riesgo más frecuentes en ciertas regiones y qué grupos de edad o condiciones sociales presentan mayor vulnerabilidad. Esta información es importante para diseñar campañas de prevención, mejorar el diagnóstico temprano y orientar los recursos de salud pública hacia donde más se necesitan; además, permite identificar cambios en la frecuencia o gravedad de las alergias a lo largo del tiempo, lo que ayuda a responder mejor a nuevas tendencias, como el incremento de las enfermedades alérgicas.

9. Participación comunitaria en proyectos de investigación sobre alergias

La participación de la población en proyectos de investigación sobre las enfermedades alérgicas es cada vez más reconocida como un elemento importante para el éxito de estos estudios. Cuando las personas enfermas, sus familias y otros miembros de la comunidad se involucran activamente, se obtiene información más precisa y útil sobre cómo impactan las enfermedades alérgicas en la vida diaria. Además, su participación ayuda a que las investigaciones respondan mejor a las necesidades reales de la población. La colaboración comunitaria también facilita la difusión del conocimiento, promueve hábitos de prevención y fortalece la confianza en el sistema de salud. Ya sea por participar en encuestas, asistir a talleres, ayudar a difundir resultados o formar parte de comités consultivos, la voz de la comunidad enriquece los estudios y contribuye a generar soluciones más efectivas y cercanas a la realidad.

10. Educación y difusión basada en evidencia científica para mejorar la calidad de vida

La educación y difusión de la información que tuvo como base la evidencia científica es importante para mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades alérgicas. Cuando la población cuenta con información clara, confiable y actualizada, puede tomar decisiones más seguras sobre su salud, identificar síntomas a tiempo y evitar factores desencadenantes. Esta educación no solo beneficia a los pacientes, sino también a sus familias, al personal escolar y a profesionales de la salud, quienes desempeñan un rol clave en el manejo de las alergias. A través de campañas informativas, talleres, materiales educativos y el uso de medios digitales, se promueve una mayor conciencia sobre estas enfermedades, se corrigen mitos frecuentes y se fomenta el uso adecuado de tratamientos. La difusión de conocimiento científico permite que las personas estén mejor preparadas y acompañadas, lo que se traduce en una mejor prevención, control y, en última instancia, una mejor calidad de vida.

11. Mitos y realidades sobre las alergias

Las enfermedades alérgicas son cada vez más frecuentes, pero también existen muchas ideas equivocadas sobre ellas. Estas creencias pueden hacer que sea más difícil reconocerlas o tratarlas bien. Por ejemplo, muchas personas piensan que las alergias siempre son enfermedades leves. Sin embargo, algunas pueden ser graves, como el asma o la anafilaxia, y pueden poner en peligro la vida si no se atienden a tiempo.

También se cree que solo los niños tienen alergias, pero eso no es cierto. Aunque muchas alergias empiezan en la infancia, también pueden aparecer por primera vez en la adolescencia o en la edad adulta. Otro error común es pensar que si un alimento causa molestias es porque hay una alergia. La verdad es que muchas veces se trata de una intolerancia o una sensibilidad, que no son lo mismo que una alergia.

Además, algunas personas creen que hay animales “hipoalergénicos” que no causan alergias. En realidad, no existen mascotas 100 % libres de causar síntomas en personas alérgicas. Incluso los animales que se

promocionan como hipoalergénicos pueden provocar reacciones. Por último, hay quienes piensan que los medicamentos para las alergias, como los inhaladores o los antihistamínicos, causan adicción. Esto tampoco es cierto. Estos tratamientos son seguros y no generan dependencia si se usan correctamente y bajo la indicación de un médico.

12. Alergias emergentes y cambios ambientales

Las alergias emergentes son aquellas que están apareciendo con mayor frecuencia o en nuevas poblaciones, y muchas veces están relacionadas con los cambios ambientales que vivimos hoy en día. Factores como la contaminación del aire, el cambio climático, la urbanización y la alteración de los ecosistemas pueden influir en la aparición y gravedad de las alergias. Por ejemplo, el aumento de temperaturas puede prolongar las temporadas de polinización, incrementando la exposición al polen y, por tanto, la frecuencia de alergias respiratorias. Además, la contaminación puede sensibilizar más al sistema inmunológico, provocando reacciones alérgicas más intensas. Estas nuevas tendencias en alergias emergentes representan un reto para la salud pública, ya que requieren investigación constante para entender mejor su origen y desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento que consideren el impacto ambiental.

13. El futuro de la investigación médica en las enfermedades alérgicas y su impacto comunitario

El futuro de la investigación médica en las enfermedades alérgicas es prometedor y representa una gran oportunidad para transformar la vida de millones de personas. Gracias al desarrollo de nuevas tecnologías y al mayor conocimiento sobre el sistema inmunológico, se espera que en los próximos años se logren diagnósticos más precisos, tratamientos más personalizados y estrategias de prevención más eficaces. La medicina de precisión, el uso de biológicos específicos y la inteligencia artificial para el análisis de datos son algunas de las herramientas que ya están comenzando a marcar una diferencia. Además, se reconoce cada vez más la importancia de incluir a las poblaciones en el proceso de investigación, desde

la identificación de necesidades locales hasta la aplicación práctica de los hallazgos. Este enfoque colaborativo asegura que los avances científicos realmente beneficien a quienes más los necesitan, al reducir desigualdades y mejorar la salud y el bienestar a nivel colectivo.

Trayectoria científica, médica e institucional

Dr. Genaro Gabriel Ortiz

Tiempo, células y memoria: una vida entre ciencia y medicina



Médico cirujano y partero, Universidad de Guadalajara

Maestría en Ciencias Biomédicas (Biología Celular), Universidad de Guadalajara

Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México y Universidad de Texas, EE. UU.

Estudios posdoctorales en Neuroendocrinología, Departamento de Biología Celular y Estructural: Health Science Center at San Antonio, EE. UU.

* Profesor investigador. Depto. de Disciplinas metodológicas e instrumentales. Depto. de Salud Pública. Profesor de posgrado en gerontología. cucs Universidad de Guadalajara.

1. Prólogo

Siempre he creído que la vida científica es una forma distinta de medir el tiempo. No se marca por años ni calendarios, sino por experimentos, hipótesis, descubrimientos, pacientes, conversaciones, encuentros afortunados, y también por algunas derrotas silenciosas. Cuando miro hacia atrás y repaso estas décadas de trabajo, desde la primera vez que crucé la puerta de un laboratorio universitario hasta los días recientes en que aún me siento frente a jóvenes estudiantes y colegas para seguir hablando de neurodegeneración, envejecimiento o melatonina, descubro que mi historia —como todas las historias humanas— es un tejido entrelazado de decisión, estudio, intuición y serendipia.

Este capítulo intenta narrar ese recorrido, no solo como un registro de hechos científicos, sino también como la crónica personal de alguien que tuvo la fortuna de encontrar en la ciencia un hogar, y en la medicina, un sentido humanista.

2. Primeros pasos: entre clases de bioquímica y sueños de laboratorio (1973-1981)

Mis primeros pasos en la docencia y la ciencia ocurrieron en un mundo mucho más sencillo que el actual. Eran los años setenta, una época de cambios intelectuales, efervescencia juvenil y, en la Universidad de Guadalajara, una etapa de expansión académica. Yo era un joven estudiante de medicina e instructor de Bioquímica en la Facultad de Medicina de la UdeG; recuerdo claramente el olor a reactivos en los laboratorios, las tarimas de madera desgastadas por generaciones anteriores y la sensación de descubrimiento que acompañaba cada clase. Mi primer nombramiento oficial (1974) decía “Técnico en Inmunoquímica”, aunque en realidad yo era —simple y orgullosamente— un instructor práctico que intentaba transmitir a los estudiantes el orden y la belleza molecular de la vida.

Pocas veces en la vida uno sabe que ha encontrado su camino. Yo lo supe entonces, no por un momento epifánico, sino por la manera en que me transformaba estar frente a la pizarra explicando rutas metabólicas, o frente a una mesa de laboratorio interpretando el comportamiento de

una proteína. La docencia fue mi primera puerta, y la investigación, el pasillo que se abrió más adelante.

3. El nacimiento de una facultad y el nacimiento de una vocación (1981-1985)

Regresé de la Ciudad de México en 1981, después de estar un breve pero fructífero periodo en el CINVESTAV del IPN cursando una maestría, la cual dejé (la razón: los temas de investigación no fueron de mi interés) por integrarme a un nuevo programa de biología celular en la Unidad de Investigación Biomédica de Occidente (hoy Centro) del IMSS, donde culminé mi maestría en Biología Celular bajo la dirección del Dr. Alfredo Feria Velasco, el cual me mostró el hermoso camino de la investigación del sistema nervioso y en especial las técnicas de morfología más actuales de esa época: microscopía fotónica y fluorescente, microscopía de transmisión y de barrido, las cuales moldearon mi formación en esos primeros años de mi carrera científica. En 1983, la Universidad de Guadalajara estaba en plena gestación de un nuevo proyecto: la Facultad de Ciencias, integrada por las áreas de Biología, Matemáticas y Física. Nadie lo sabía entonces, pero ese proyecto sería la cuna de algunas de las líneas científicas más importantes del occidente del país. El ingeniero Edmundo Ponce Adame, su primer director, era un hombre imponente en inteligencia y sencillez. Una mañana me llamó a su oficina, me entregó unas llaves plateadas y me dijo:

—Dr. Genaro, este será el Área de Investigación.

Me condujo a un pequeño anexo en la parte posterior del edificio; entré. No había sillas, no había mesas, no había equipo, solo un espacio vacío y silencioso. Fue en esa ausencia material donde comenzó todo, ahí nos reunimos el Dr. Eduardo Vázquez Valls, el Dr. Eulogio Pimienta, el Dr. Carlos Beas Zárate, el Mtro. Rogelio Camacho y varios jóvenes biólogos llenos de entusiasmo. No teníamos nada excepto... voluntad y ganas de hacer ciencia y docencia. Esas pequeñas habitaciones sin muebles fueron mi primer laboratorio real; aprendí que la ciencia no comienza con equipos costosos, sino con la convicción de que algo importante puede

descubrirse; sin embargo, la vida universitaria no estaba ajena a los movimientos políticos, y con el tiempo esas circunstancias me llevaron a buscar otro rumbo. Lo que entonces parecía una ruptura después se convertiría en un puente hacia una de las experiencias más formativas de mi vida.

4. La ciencia como puente: rumbo a la UNAM y a Texas (1985-1994-1997)

Mis estudios de maestría en Biología Celular (UdeG) marcaron un nuevo horizonte. La biología celular de esa época era el preludio de la biología molecular moderna: el estudio minucioso de los orgánulos, las señales intracelulares, las moléculas que condicionan el destino de una célula. Esa formación me permitió competir por un lugar en uno de los programas más selectivos del país: el Doctorado conjunto UNAM-University of Texas.



Recibir la carta de aceptación fue como abrir una ventana a otro mundo, no solo académico sino también cultural, humano, intelectual. Cuando crucé por primera vez las puertas de la University of Texas Health Science Center at San Antonio (UTHSCSA), sentí que entraba en un universo paralelo. Recuerdo los pasillos extensos, los laboratorios repletos de equipos que en México aún no estaban disponibles, debatiendo científicos de todo el

mundo en ese laboratorio de biología celular y estructural sobre melatonina, oxidación, ritmos circadianos y neuroprotección. Pero nada se comparaba con conocer al Dr. Russell J. Reiter. Hombre brillante, disciplinado, generoso con su conocimiento y, sobre todo, profundamente humano. Su laboratorio era un crisol de ideas, ahí trabajamos investigadores de Italia, Polonia, Turquía, España, Alemania, Japón, China, Estados Unidos... y yo, el único mexicano; además, yo era también el único con formación previa en microscopía óptica y fluorescencia, de transmisión y de barrido (figura 1).

Figura 1

Neuroendocrinological research group; Department of Cellular and structural biology. Texas University, 1995, San Antonio, Texas, EE. UU. España, Alemania, Italia, Polonia, Sudáfrica, Taiwán, China y México presentes en este grupo transdisciplinar



Mi formación previa de bioquímica me permitió ser un punto de fusión entre las imágenes celulares, la biología molecular, la bioquímica, la toxicología, etc. En ese laboratorio, entre espectrómetros, microscopios, tubos de ensayo, cultivos celulares y debates cotidianos, descubrir la dimensión profunda de la melatonina como:

- antioxidante y *scavenger* de excepción,
- regulador génico,
- regulador-modulador del metabolismo,
- protector neuronal.

Pero no fue todo; las enseñanzas del Dr. Feria en microdisecciones me convirtieron en una pieza clave en las actividades experimentales de muchos de los protocolos que se realizaron en ese tiempo. En la figura 2 estoy con el Dr. Russel J. Reiter en un experimento en el cual él realiza la pinealectomía y después yo extraigo, del modelo experimental: hipocampus, núcleo estriado, corteza sensorimotora, cerebro medio, cerebelo y tallo.

Figura 2



Las investigaciones en distintos modelos neuropatológicos y crónico-experimentales y sus resultados nos convirtieron en pioneros internacionales, fueron años intensos, exigentes, extraordinarios. Durante esta etapa de mi doctorado y posdoctorado (1994-1997) publiqué 30 artículos; esto demuestra la intensidad de ese tiempo y el más citado es el clásico: “A review of the evidence supporting melatonin’s role as an antioxidant” (1995). Ese trabajo se transformó —sin exagerar— en una pieza fundacional.

Al concluir mis estudios, me ofrecieron trabajo en tres universidades estadounidenses y, sin embargo, no lo dudé: regresé a México, siempre supe que mi país me estaba esperando, incluso antes de que yo lo entendiera por completo.

5. El regreso: el nacimiento de las neurociencias en el occidente de México (1998-2005)

Volví a Guadalajara en 1998 y me reintegré al Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO-IMSS). Regresar con un doctorado nacional-internacional y un *fellow* en Neuroendocrinología, así como con el impulso de los descubrimientos recientes, fue como llegar con un río desbordado dentro de mí. Mi primera tarea fue fundar la División de Neurociencias en el CIBO-IMSS, no existía nada parecido en Jalisco. Si bien existían investigadores y áreas de neurociencias en el CUCS de la UdeG, no existía un grupo formal con vínculos nacionales e internacionales, así como participación de instituciones de salud, ni líneas de investigación establecidas, ni una organización científica con visión de largo plazo como la que estaba planteando en esos días, y sí, la construimos desde cero.

Creamos:

- Laboratorios.
- Líneas de investigación en neuroregulación, neuroinmunología, neuroquímica, neuroprotección y estrés oxidativo, neuropsicología, envejecimiento-enfermedades neurodegenerativas.
- Plataformas de biología celular-molecular.
- Un grupo robusto de investigadores en el SNI.
- Colaboraciones interinstitucionales de salud locales y nacionales.
- Convenios interinstitucionales UNAM, CINVESTAV, institutos de salud (Nacional de Psiquiatría y Nacional de Neurología).
- Interacciones entre universidades e institutos de salud en Jalisco, en México y en el extranjero, en especial con España, Argentina, Uruguay y varios países sudamericanos y del Caribe.

Fue la primera división formal de neurociencias en el estado. Era el inicio de un sueño hecho realidad en los ámbitos regional y nacional (figura 3).

Figura 3

**Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO)
del Instituto Mexicano del Seguro Social, y División de Neurociencias.
Guadalajara, Jalisco, México**



6. El salto a la clínica: el encuentro con el Dr. Miguel Ángel Macías Islas

Una tarde, el Dr. Miguel Ángel Macías Islas, jefe de Neurología de la Torre de Especialidades del IMSS, me llamó para conversar:

—Genaro, necesitamos que te incorpores a los proyectos de neurología de este hospital de especialidades.

—Miguel, no he hecho clínica en más de cinco años.

—Pues... empieza.

Así, sin dramatismos, comenzó mi vida clínica.

Ese fue el puente entre la ciencia y el paciente. A partir de ahí, mi trabajo se volvió híbrido: científico en el laboratorio, médico frente al paciente, académico en las aulas.

7. Mi interacción con otros centros universitarios de la Universidad de Guadalajara, en especial con el CUCEI: Dr. Fermín Pacheco Moisés

En esa transición aparecieron en mi vida varios colegas e investigadores, pero rescato al Dr. Fermín Paul Pacheco Moisés, un científico mexicano formado en instituciones de élite: CINVESTAV, UNAM, Instituto Nacional de

Cardiología; él venía del mundo de la neuroquímica; yo traía el bagaje de la biología estructural y molecular. Entre ambos se creó un puente natural: formamos una mancuerna científica que derivó en proyectos interinstitucionales, tesis, publicaciones, simposios, y una visión compartida de lo que debía ser la neurociencia en México. La ciencia es diálogo, y con Fermín ese diálogo se volvió fértil; además de esta interacción hemos formado más de 30 doctores y maestros en ciencias de distintas áreas, los cuales hoy en día son rectores de centros universitarios, profesores-investigadores, no solo de Jalisco sino también de México y fuera de él; muchos de ellos ya son coordinadores de carreras, jefes de departamento y posgrados en institutos de salud, universidades públicas y privadas de Jalisco y de otros estados de la república.

8. La docencia como segunda vida: UdeG, posgrados (1973-2006)

La docencia siempre fue un hilo paralelo en mi vida, tras mi regreso de Texas impartí Biomoléculas en el CUCEI, donde durante años formé a generaciones de ingenieros y químicos.

En 2006 fui invitado por el Tecnológico de Monterrey (campus Guadalajara-Zapopan) para fundar tres programas de licenciatura:

- Medicina
- Bioingeniería
- Biotecnología

Participé en la estructura curricular y fui parte de la primera generación docente del campus Guadalajara.

Después regresé al CUCS-UdeG, donde actualmente soy profesor del Departamento de Filosóficas Metodológicas e Instrumentales; amén de colaborar en el posgrado en Gerontología del Departamento de Salud Pública, del que actualmente formo parte como profesor y miembro del núcleo básico y de la junta de esta maestría, así como otros programas no solo universitarios, también en instituciones de salud: el Hospital General-Geriátrico de SSA-Jalisco y la UMAE-HE; IMSS; el CIBO, en el que sigo siendo profesor-investigador invitado-externo.

En suma, llevo medio siglo enseñando.

9. El SNI y la consolidación profesional

En el CIBO IMSS avancé desde un nombramiento inicial de “asociado A” hasta llegar a la categoría máxima: investigador titular “D”. En el país poseo la distinción de “Investigador Nacional Emérito”, la cúspide del Sistema Nacional de Investigadores. Ambos reconocimientos representan décadas de trabajo continuo, proyectos, publicaciones, formación de recursos humanos y una profunda vocación de servicio científico.

10. Líneas de investigación: el mapa de una vida

Mis líneas de trabajo incluyen:

1. Envejecimiento y neurodegeneración
2. Enfermedad de Alzheimer y Parkinson
3. Esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes
4. Biomarcadores moleculares
5. Cronobiología y melatonina
6. Estrés oxidativo
7. Microbiota y eje intestino-cerebro
8. Epidemiología del envejecimiento

Ver el desglose más abajo... Estos temas no son solo líneas de investigación; son capítulos de vida.

11. La clínica de trastornos cognitivos: quince años de un sueño médico y social

Fundé y coordiné durante quince años la clínica de trastornos cognitivos/demencias del Departamento de Neurología en la UMAE-HE-CMN, IMSS Jalisco; fue una de las primeras en su tipo en el país. Atendimos a muchos pacientes, realizamos estudios clínicos, neuropsicológicos de biomarcadores, y formamos a generaciones de estudiantes de doctorado y residentes de distintas áreas de la biomedicina, así como de la neurología, hoy en día, en varios institutos o universidades de Jalisco-México-extranjero.

12. El Grupo 10/66: Latinoamérica unida en las demencias

Durante quince años participamos en el proyecto 10/66 de Alzheimer's Disease International (ADI), junto con colegas de:

- República Dominicana
- México (CDMX y Jalisco)
- Argentina
- Uruguay
- Chile
- Brasil
- Cuba
- Etcétera
- Desarrollamos y probamos instrumentos, escalas, protocolos y proyectos epidemiológicos que hoy siguen vigentes.

13. Principales líneas de Investigación: desglose

Durante más de dos décadas, mi trabajo integró la investigación básica, la neurobiología clínica y el estudio de enfermedades degenerativas, en especial las neurológicas, que hoy representan prioridades en salud e importantes retos para la salud pública en México:

1. Desarrollo-Envejecimiento y Enfermedades Neurodegenerativas
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Enfermedad de Parkinson
 - Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso (incluyendo esclerosis múltiple)
2. Biomarcadores Biológicos y Moleculares en Enfermedades Neurodegenerativas
 - Evaluación de biomarcadores sanguíneos y tisulares
 - Enfoque en diagnóstico temprano, pronóstico y estratificación clínica
3. Banco de Tejidos Cerebrales y Nerviosos para Diagnóstico e Investigación (2006-2018). Fundado en coordinación con el Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE-CMNO, este banco fue pionero en el occidente de México para estudios neuropatológicos

y traslacionales. En aquellos tiempos solo existían dos: uno con el Dr. Raúl Mena López (QDEP) del CINVESTAV IPN CDMX; el otro, el nuestro. Entre los dos establecimos el protocolo de donación y obtención de cerebros humanos para el diagnóstico y la investigación.

4. Cronobiología y Estudios Básicos y Clínicos de la Glándula Pineal-Melatonina. Extensión natural de mis trabajos en la Universidad de Texas. Incluye ritmos circadianos, neuroprotección y regulación redox.
5. Estrés Oxidativo y Enfermedades Crónicas
6. Mecanismos celulares de daño oxidativo causa o efecto
7. Neuroinflamación
8. Interacciones redox en neurodegeneración
9. 6. Microbiota-Microbioma y Alimentos Funcionales
10. Exploración de la interacción eje intestino-cerebro, neuroinmunomodulación y metabolismo.

14. Algunos de los artículos relevantes en mi etapa como investigador básico y posteriormente como clínico-epidemiológico

1. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant

Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D. Journal of Pineal Research. 1995;18(1):1-11. DOI: ★★10.1111/j.1600-079X.1995.tb00133.x. PubMed.

Este es uno de mis artículos publicados donde: a) muestro ser un pionero a escala internacional en el estudio de la melatonina como antioxidante y regulador de importantes actividades neuroendocrinas, dentro del importante grupo de investigación de la Universidad de Texas Health Science Center at San Antonio, dirigida por el Dr. Russel J Reiter; b) este fue el inicio de un grupo de publicaciones altamente citadas en la literatura mundial (ver Ortiz GG; PubMed). El artículo ha sido ampliamente citado en la literatura científica y es considerado un trabajo muy influyente dentro de la biología del estrés oxidativo y la melatonina: según los registros de Science Citation Index y PubMed, este artículo ha sido

citado aproximadamente 1,196 veces desde su publicación; esta es una cifra confiable y representativa de su impacto académico general.

2. *Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study*

Martin Prince *et al.*, 10/66 Dementia Research Group (include—CIBO/IMSS y Universidad de Guadalajara). The Lancet. 2003;361:909–17.

El artículo surge de una necesidad crítica: la falta de instrumentos diagnósticos válidos, sensibles y culturalmente neutrales para identificar demencia en países de ingresos bajos y medios. Las variaciones en alfabetización, escolaridad, idioma y diferencias culturales hacían imposible usar directamente los instrumentos neuropsicológicos clásicos desarrollados en países desarrollados. La red 10/66 Dementia Research Group coordinó un estudio multicéntrico global para:

- Desarrollar un instrumento diagnóstico estandarizado,
- Culturalmente sensible,
- Útil en diversas regiones del mundo,
- Y que no sesgara por niveles de escolaridad.

El estudio incluyó 2,885 adultos mayores ≥ 60 años en 25 centros de India, China, Sudeste Asiático, África, Latinoamérica y el Caribe.

Se compararon cuatro grupos:

1. Personas con demencia
2. Personas con depresión sin demencia
3. Controles con alta escolaridad
4. Controles con baja escolaridad

3. *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Developing Countries*

(10/66 Dementia Research Group, 2004) International Psychogeriatrics. 2004;16:4, 441–459. 001: 10.1017/51041610204000833.

Este estudio monumental —uno de los primeros esfuerzos internacionales sistemáticos para caracterizar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD) en países de ingresos bajos y medios— marcó una etapa crucial en el entendimiento global de la demencia. Participaron 17 países y 21 centros, entre ellos México, con dos sedes: Ciudad de

México y Guadalajara, donde nuestro equipo (HE-CMNO/CIBO-IMSS y la Universidad de Guadalajara) desempeñó un rol esencial en la recolección, estandarización y validación de datos.

15. Artículos relevantes en Jalisco-México

1. Prevalence of Cognitive Impairment and Depression among Adults ≥ 60 Years in the Metropolitan Area of Guadalajara, Mexico (2012)

Ortiz GG, Arias-Merino ED, Flores-Saiffe ME, Velázquez-Brizuela IE, Macías-Islas MA, Pacheco-Moisés FP. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2012. Volume 2012, Article ID 175019, 6 pages. DOI:10.1155/2012/175019.

Este artículo marca un hito fundador tanto para Jalisco como para México: fue el primer estudio formal, sistemático, probabilístico y epidemiológicamente robusto sobre: a) Deterioro cognitivo, y b) Síntomas depresivos; se desarrolló en adultos mayores de una entidad federativa mexicana. Hasta ese momento, México dependía casi exclusivamente de:

- estudios pequeños no representativos (generalmente urbanos, con conveniencia de muestreo),
- datos extrapolados de poblaciones mexicanas en EE. UU.,
- o encuestas nacionales que no discriminaban adecuadamente diagnóstico clínico vs. queja subjetiva.

Por primera vez en México, un estado y zona metropolitana contó con datos propios, locales, válidos y comparables sobre envejecimiento, cognición y salud mental en adultos de ≥ 60 años. Este artículo es uno de los logros más sólidos, más influyentes y citados de salud pública en neuroenvejecimiento en una muestra representativa de 1,142 adultos ≥ 60 años, seleccionados representando los municipios de:

- Guadalajara
- Zapopan
- Tlaquepaque
- Tonalá
- El Salto
- Zapotlanejo

Esto lo convierte en un estudio estadísticamente representativo del segundo conglomerado urbano más grande de México, y en él se mostraron datos significativos de la Zona Metropolitana de Guadalajara sobre:

- la prevalencia real de deterioro cognitivo,
- la prevalencia de depresión,
- sus factores asociados,
- y la correlación entre ambas condiciones.

Con este estudio se establecieron líneas base epidemiológicas para Jalisco —algo que ninguna otra entidad del país tenía—. Esto lo convierte en un estudio estadísticamente representativo del segundo conglomerado urbano más grande de México.

Resultados:

Prevalencia de demencia: 9.5 %.

Este valor es superior al promedio nacional reportado en aquel momento y marcó un precedente clave: Jalisco presentaba una prevalencia comparable a la de países con poblaciones envejecidas rápidamente.

Los hallazgos mostraron mayor frecuencia en:

- Mujeres
- Personas con bajo nivel educativo
- Mayores de 70 años
- Personas sin pensión o apoyo económico
- Personas solas o sin pareja
- Sujetos con depresión
- Sujetos con limitaciones funcionales

Relación entre demencia y depresión. El estudio demostró:

- Depresión presente en 32 % de personas con demencia
- Asociación significativa: OR = 2.56

Este hallazgo reforzó el enfoque que impulsó: que el deterioro cognitivo no puede diagnosticarse ni tratarse sin evaluar el estado emocional, algo que antes casi nadie mencionaba en la literatura clínica mexicana.

El artículo concluye que:

- La demencia en Jalisco es un problema serio de salud pública.
- Los resultados deben impulsar la creación de un Estudio Nacional de Demencia, inexistente hasta hoy.
- La intervención temprana, educación del cuidador y estrategias de salud pública son urgentes.

La publicación también enfatiza que México no cuenta con suficientes estudios epidemiológicos, y que iniciativas como la nuestra son esenciales para comprender la magnitud real del problema. Después del primer estudio (2012), este trabajo amplía la muestra, incorpora nuevas variables y consolida a nuestro grupo como la única referencia sólida en epidemiología de trastornos cognitivos en Jalisco y el occidente del país.

Nuestras colaboraciones con CUCS, CUCEI, IMSS, Neurología UMAE-HECMNO, SSA-Jalisco, DIF, etc., muestra una visión multicéntrica interinstitucional a partir de esta evidencia epidemiológica; hasta hoy, Jalisco sigue siendo uno de los pocos estados con datos propios, generados por un grupo clínico-científico local, impulsados por nuestro grupo de investigación.

2. Prevalence of Dementia, Emotional State and Physical Performance among Older Adults in Jalisco, Mexico

Irma E. Velázquez-Brizuela, Genaro G. Ortiz, Lucia Ventura-Castro, Elva D. Árias-Merino, Fermín P. Pacheco-Moisés, and Miguel A. Macías-Islas. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2014. Volume 2014, Article ID 387528, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/387528>

Este estudio representa uno de los primeros esfuerzos formales, robustos y sistemáticos en México —y el primero en el estado de Jalisco— para medir de manera directa la prevalencia de demencia, depresión y limitaciones funcionales en población adulta mayor. En este trabajo organizamos la primera base de datos poblacional integral sobre demencia en Jalisco, usando un muestreo probabilístico multietápico, entrevistas domiciliarias y una batería estandarizada, lo que lo convierte en investigación epidemiológica de alta calidad, equiparable a encuestas de países desarrollados.

Es uno de los primeros estudios epidemiológicos del envejecimiento en un estado con datos representativos de toda su población de adultos de 60 años y más en México. Hasta entonces, México solo contaba con estimaciones pequeñas, clínicas, o estudios indirectos; ninguno tenía representatividad estatal, ya que analizamos las principales regiones sanitarias del estado (trece) con una N representativa de todo el estado y una potencia estadística del 90 %.

Estos resultados guiaron durante la década siguiente a:

- Clínicas de memoria en Jalisco
- Programas de detección de deterioro cognitivo
- Estudios nacionales comparativos
- Formación de personal clínico y gerontológico
- La visión regional en el occidente de México

Objetivo y relevancia del estudio:

El estudio tuvo como propósito estimar la prevalencia de demencia, depresión y discapacidad funcional en una muestra representativa de adultos mayores (≥ 60 años). En ese tiempo, la población de personas mayores de 60 años y más era de 483,909. La relevancia radica en que México atraviesa una transición demográfica acelerada, y no existían hasta ese momento datos epidemiológicos de calidad que permitieran dimensionar la magnitud real de la demencia a escala estatal.

El diseño fue:

- Transversal poblacional, puerta-a-puerta, con muestreo probabilístico multietápico.
- N = 2,494 adultos mayores de 60 años y más con un nivel de confianza del 99 %. La muestra se dividió en Zona Metropolitana de Guadalajara (1,150, un 46 %), resto del estado (1,344, un 55 %); uno de los tamaños más grandes reportados en la literatura nacional.
- Baterías empleadas:
 - Mini-Mental State Examination (cognición)
 - Geriatric Depression Scale (GDS)
 - Katz Index (actividades de la vida diaria)

- Diagnóstico clínico siguiendo DSM-IV.
- Análisis estadístico con *odds ratios* e intervalos de confianza, lo que permitió identificar factores de riesgo específicos en la población jalisciense.

Esta metodología no solo era innovadora en México: era equivalente a los estándares internacionales, como los de 10/66, ADI y estudios europeos.

Resultados:

Prevalencia de deterioro cognitivo: 13.8 %.

Esto duplicó la cifra nacional del momento (≈ 7.7 %).

Mostró que Jalisco tenía una carga oculta de trastornos cognitivos.

Prevalencia de depresión: 29.1 %.

Una de las cifras más altas reportadas en Latinoamérica.

Asociación entre deterioro cognitivo y depresión:

OR = 3.26, una correlación muy significativa.

Confirmó que la depresión es un marcador de riesgo clínico y un posible fenómeno prodrómico.

Principales factores de riesgo identificados:

CONDICIÓN	FACTORES ASOCIADOS
Deterioro cognitivo	≥ 75 años, baja escolaridad, no casado, depresión
Depresión	Ser mujer, baja escolaridad, no casado, ≥ 75 años

Estas asociaciones fueron fundamentales para:

- Programas estatales de tamizaje.
- Ajustes en Unidades de Medicina Familiar.
- Lineamientos clínicos para neuropsicología geriátrica.
- La creación de Clínicas de Trastornos Cognitivos.

Nuestro grupo fue el primero en México en:

- diseñar un estudio estatal representativo,
- aplicar instrumentos estandarizados,
- obtener prevalencias confiables,
- demostrar correlaciones con impacto en salud pública.

Además, fuimos pioneros en lo que hoy es la base del Programa Estatal de Atención al Envejecimiento.

Impacto en políticas públicas y planeación en salud:

El estudio fue usado por:

- Secretaría de Salud Jalisco
- IMSS Delegación Jalisco
- UdeG (CUCS)
- Sistemas de formación de especialistas y doctores en Geriátria-Gerontología

Generó evidencia local que justificó:

- creación de clínicas,
- programas de capacitación,
- líneas de investigación estatal,
- posteriores protocolos CONACYT sobre envejecimiento.

16. Estimación total de citas de los trabajos del Dr. Genaro Gabriel Ortiz

Según el perfil que aparece en redes académicas y métricas científicas: Science Citation Index:

- *Total de publicaciones listadas: ~ 173.*
- *Número total de citas acumuladas de todos sus trabajos: ~ 6,117 citas.*

Esto corresponde a un recuento de citas de todas las publicaciones del autor.

16.1. Notas importantes sobre este número

1. No se trata de un recuento directo de PubMed, sino de un cálculo agregado de fuentes académicas que indexan PubMed y otros repositorios: Science Citation Index, ResearchGate, entre otros.
 - PubMed por sí sola no reporta dinámicamente el número total de veces que un autor ha sido citado.
 - Herramientas como PubMed Central, Science Citation Index, Google Scholar o Research Gate estiman citas acumuladas por autor.

2. La cifra de ~6,117 citas incluye todas las referencias recibidas por tus artículos científicos, tanto básicos como clínicos y epidemiológicos.
3. Algunos trabajos altamente citados que contribuyen a ese total incluyen, por ejemplo:
 - *A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant* (citado ~1,196 veces).
4. Las citas de capítulos y libros son más de 2,300 (no incluidas en este análisis) (Thompson Reuters).

16.2. Estimación de impacto por tipo de publicación (artículos)

TIPO DE TRABAJO	CONTRIBUCIÓN ESTIMADA AL TOTAL DE CITAS
Revisiones de alto impacto internacional (ej., melatonina)	> 1,200
Artículos de neurociencia y estrés oxidativo	~300-500
Epidemiología y demencia (incl. 10/66)	Centenas de citas globales
Estudios clínicos y regionales (2012, 2014)	Decenas de citas nacionales
Otras contribuciones científicas	Varias decenas

Nota: Estas cifras son estimativas basadas en tendencias citacionales de publicaciones acreditadas. La citación real por artículo puede variar según la base que se consulte (Science Citation Index, PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, etc.).

16.3. Resumen del impacto citacional del Dr. Genaro Gabriel Ortiz

~6,117 citas acumuladas por todos sus trabajos científicos (perfil académico).

1. Presencia en temas de melatonina, estrés oxidativo, neurodegeneración y demencia.
2. Artículos altamente citados en los ámbitos internacional y regional.
3. Reconocido como uno de los investigadores más influyentes de Jalisco en neurociencias.

17. Redes regionales y el futuro

Hoy coordino una red regional con presencia en el estado de Jalisco y con especial participación de las principales zonas sanitarias de Jalisco: Zona Metropolitana de Guadalajara (nueve municipios); zonas Altos, Sur, Ciénega, Valles, Tonalá, etcétera.

Estamos por iniciar el segundo estudio más grande del estado en este 2026 (los primeros ya los realizamos entre 2006–2016) con una N de 1,200 personas de 60 años y más en estas áreas prioritarias: grupos vulnerables (personas mayores y salud mental). Esta es la propuesta:

“Prevalencia de Trastorno Cognitivo-Demencia, Depresión, Funcionalidad y Dependencia Física en Adultos Mayores de 60 años y más en el estado de Jalisco: Estudio Transdisciplinario Interinstitucional”.

Este estudio reflejará la realidad actual de dos prioridades nacionales en salud: Grupos vulnerables y salud mental de 1,080,000 personas mayores, en Jalisco.

18. Reflexión final: una vida entre células, tiempo y ser humano

Cuando repaso este camino, descubro que la ciencia y la medicina no han sido dos mundos distintos para mí, sino dos maneras complementarias de mirar la vida. La célula y el paciente, el microscopio y la conversación clínica, el experimento y la cátedra...

TODO FORMA PARTE DE UNA MISMA HISTORIA.

MI HISTORIA.

19. Epílogo

La ciencia, la clínica y el servicio forman un solo tejido. A lo largo de mi trayectoria he buscado que el conocimiento no quede en los laboratorios, sino que llegue a las personas, a las familias y a las instituciones que más lo necesitan. El envejecimiento, la demencia y la vulnerabilidad humana requieren no solo datos, sino también comprensión profunda, acompañamiento y presencia: mi trabajo ha sido un intento constante por servir con rigor académico y con humanidad.

Importancia de conocer los autoanticuerpos en las enfermedades reumáticas autoinmunes

*Ignacio García De La Torre^{**}*

*Irene Mendoza Lujambio^{***}*

1. Introducción

Las enfermedades reumáticas autoinmunes (ERAÍ) son padecimientos inflamatorios crónicos en los que el sistema inmune, que generalmente defiende el organismo contra infecciones, ataca por equivocación con autoanticuerpos que se producen y están dirigidos contra sus propias células y tejidos, incluyendo articulaciones, músculos, riñones, piel y pulmones. Ejemplos de estas enfermedades son: la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso generalizado (LEG), el síndrome de Sjögren (SSj), las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), las vasculitis y la esclerodermia difusa o esclerosis sistémica progresiva (ES), por señalar a las más frecuentes (1,2). Una característica distintiva de las ERAÍ es la existencia de distintos autoanticuerpos en sangre y su detección se ha constituido como herramienta muy útil para los reumatólogos para el diagnóstico, clasificación, seguimiento y revisión de la respuesta al tratamiento de las

* Departamento de Inmunología y Reumatología. Hospital General de Occidente. Secretaría de Salud, Zapopan, Jal., México.

** Departamento de Fisiología. CUCS. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal., México.

*** Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México.

diferentes ERAI. Una de las principales metas es la identificación de algunos autoanticuerpos específicos para cada una de las enfermedades autoinmunes, obteniéndose así biomarcadores característicos de estas ERAI. La disponibilidad actual de productos analíticos para detectar y medir cada vez más anticuerpos al mismo tiempo ha posibilitado el uso de perfiles de autoanticuerpos en las muestras de pacientes con sospecha de alguna ERAI, desempeñando un rol importante como herramientas:

- De diagnóstico, siendo cruciales para confirmar o excluir la presencia de una o más ERAI.
- De clasificación de los pacientes con alguna enfermedad reumática, para distinguir subgrupos con propiedades clínicas en común.
- De seguimiento de las ERAI, ya que la posibilidad de medir los niveles de los autoanticuerpos puede auxiliar a vigilar la actividad de las ERAI.
- De pronóstico de las ERAI, ya que la medición de los autoanticuerpos circulantes ayuda a revisar la respuesta al tratamiento y la virtual predicción de recaídas o remisiones (3,4).

En la actualidad, diferentes autoanticuerpos se han identificado en algunas ERAI y se han estado usado en la atención médica, ya que permiten hacer un diagnóstico rápido y llevar a cabo un tratamiento apropiado. Sin embargo, debe hacerse notar que la positividad de los autoanticuerpos por sí misma no determina el diagnóstico, debido a que algunos autoanticuerpos pueden estar presentes hasta en 10 %-15 % de las personas sanas. Entonces, el enfoque más acertado es que los médicos indiquen los estudios de laboratorio en asociación con la historia clínica y la exploración física del paciente para evitar resultados falsos positivos (5).

2. Autoanticuerpos en ERAI

2.1. Factor reumatoide (FR)

Es un anticuerpo que se produce contra la fracción Fc de las inmunoglobulinas (6). Es positivo en alrededor de 70 %-80 % de los pacientes con AR y representa un mal pronóstico (7). Los niveles elevados de FR están

relacionados con enfermedad articular agresiva, nódulos reumatoides y otros síntomas fuera de las articulaciones como manifestaciones cutáneas y la neuropatía periférica (7,8). Igualmente, en otras pruebas, un resultado positivo de FR por sí mismo no es suficiente para el diagnóstico, debido a que es posible que el 15 % de las personas sanas pueden ser positivas en niveles bajos. Además, aproximadamente 20 %-30 % de los pacientes de AR son negativos para FR, por consiguiente, una prueba de FR negativo no descarta el diagnóstico de AR. El FR también puede ser positivo en algunas enfermedades infecciosas, así como en otras enfermedades reumáticas como el síndrome de Sjögren, el LEG y la fibrosis intersticial pulmonar (9,10) (tabla 1).

Tabla 1

Frecuencia de la positividad del factor reumatoide en diferentes ERAI (11)

Enfermedades reumáticas autoinmunes	Frecuencia (%)
Artritis reumatoide	70-80
Artritis psoriásica	<15
Artritis reactiva	<5
Síndrome de Sjögren	70-80
Lupus eritematoso generalizado	15-25
Enfermedad mixta de tejido conectivo	50-60
Esclerosis generalizada	20-30
Dermatomiositis/Polimiositis	20
Vasculitis sistémica	5-20
Colangitis biliar primaria	45-70

2.2. Anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-ACPA)

Son anticuerpos generados contra péptidos de citrulina que son altamente específicos para la AR y se encuentran en 60 %-80 % de los pacientes con AR (12-15). Incluyen diferentes anticuerpos, entre los cuales el antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) es el más específico para la AR, incluso más que el FR, por lo que es más utilizado para el diagnóstico de esta enfer-

medad (16, 31). El anti-CCP de primera generación (anti-CCP1) tiene una especificidad del 96 % para la AR, mientras que el anti-CCP de segunda generación (anti-CCP2) tiene una especificidad del 99 % para la AR (17, 30). Estos anticuerpos se pueden detectar antes de que los pacientes con AR presenten manifestaciones clínicas. Los pacientes con AR se pueden clasificar en positivos o negativos para ACPA (18,19). Al principio de la AR, ambos grupos presentan síntomas similares; sin embargo, conforme pasa el tiempo, se ha observado que los pacientes ACPA positivos tienen una forma de la enfermedad más grave (20). La determinación de los anticuerpos anti-CCP no puede usarse para hacer el seguimiento de la AR, ya que sus niveles no se correlacionan con la actividad de la enfermedad (21). Por otro lado, los anticuerpos anti-ACPA se han detectado con menor frecuencia en otras ERAI que en su mayoría cursan con artritis erosiva o con síndromes de sobreposición, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2
Anticuerpos ACPA en diferentes ERAI (22, 23)

Enfermedades reumáticas autoinmunes	Frecuencia (%)
Artritis reumatoide	60-80
Artritis psoriásica	8.6
Artritis idiopática juvenil	7.7
LEG	7.8
Síndrome de Sjögren	5.7
Esclerosis generalizada	6.8
Vasculitis	4.7
Dermatomiositis/Polimiositis	0

2.3. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Estos son anticuerpos específicos que se generan contra los gránulos citoplasmáticos de los granulocitos neutrófilos polimorfonucleares (24). Se pueden encontrar en diversas vasculitis, como la vasculitis de pequeños vasos y la granulomatosis con poliangeítis (GPA) (25). También se ha descrito que estos anticuerpos son positivos en el 15 % al 20 % de los pacientes

con LEG, particularmente en los que presentan nefritis lúpica (26). Existen dos tipos de anti-ANCA: los que están dirigidos contra todo el citoplasma, denominados C-ANCA, y los que muestran una tinción únicamente alrededor del núcleo, llamados P-ANCA. El estudio se lleva a cabo en dos pasos. Primero, se hace una prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y, si esta resulta positiva, se hace un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Estos anticuerpos se pueden encontrar también en la vasculitis asociada a ANCA inducida por fármacos, AR, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes tipo I, pero en estas condiciones se considera que los ANCA no tienen un valor diagnóstico (27-29).

2.4. Anticuerpos antinucleares (AAN)

Esta prueba es uno de los primeros estudios en el abordaje de las ERAI. Este estudio detecta una gran variedad de anticuerpos que pueden reaccionar con antígenos en el núcleo, el nucléolo, el citoplasma y en células en división y se detectan por inmunofluorescencia indirecta, que se ha posicionado como una herramienta diagnóstica importante en las ERAI (30). Sin embargo, esta prueba debe complementarse con el estudio y determinación de autoanticuerpos que tienen un uso clínico de gran utilidad como marcadores de diagnóstico, de pronóstico y para el monitoreo de las ERAI (31-32). El estándar de oro es el uso de IFI para observar los patrones de tinción de los sueros de pacientes en diferentes diluciones sobre portaobjetos con células Hep-2, por parte de un laboratorista experto. Un resultado se considera positivo cuando los AAN se observan en diluciones de 1:320 o mayores. En ocasiones, estos patrones de AAN pueden indicar alguna ERAI, pero alrededor de 10 %-15 % de la población sana puede presentar diluciones variables de algunos AAN (33). Se ha informado que existen diferentes patrones de AAN, los cuales ocurren debido a que hay diferentes antígenos extraíbles del núcleo (ENA) contra los cuales se forman estos autoanticuerpos, que van a ser los responsables de mostrar los diferentes patrones. La tabla 3 resume los diferentes patrones de AAN que existen y las enfermedades con que se han relacionado.

Tabla 3
Patrones de anticuerpos antinucleares (AAN) (34)

Anticuerpos antinucleares (IFI)	Antígeno contra el cual está dirigido	Enfermedades reumáticas autoinmunes asociadas
PATRONES NUCLEARES		
AC-1 HOMOGÉNEO	dsDNA, nucleosoma histonas Scl-70	LEG, HAC, AIJ
AC-2 GRANULAR FINO DENSO	DFS70/LEDGF	No se asocia con ERAI
AC-3 CENTRÓMERO	CENP-A/B	ES, ES cutánea limitada, CBP, SS
AC-4 GRANULAR FINO	SSA/Ro, SSB/La Mi-2 TIF1 χ , TIF1 β , Ku	SS, LEG, LEG cutáneo subagudo DM ES y síndrome de sobreposición de ES-miositis autoinmune (MAI)
AC-5 GRANULAR GRUESO/GRANDE	hnRNP, U1RNP, Sm, ARN polimerasa III	LEG, ES, EMTC, síndrome de sobreposición de ES-MAI y ENTIC
AC-6 GRÁNULOS MÚLTIPLES	Sp-100, proteínas PML, MJ/NXP-2	CBP, MAI-(DM)
AC-7 GRÁNULOS ESCASOS	P80-coilina, SMN	LEG, ES y SS
AC-8 NUCLEOLAR HOMOGÉNEO	PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, B23/nucleofosmina, nucleolina, No55/SC65	ES, síndrome de sobreposición de ES-MAI, pacientes de otras ERAI
AC-9 NUCLEOLAR GRUMOSO	U3-snoRNP/fibrilarina	ES
AC-10 NUCLEOLAR GRANULAR	ARN polimerasa I, hUBF/NOR-90	ES, FdeR, SS, y cáncer
AC-11 MEMBRANA NUCLEAR LISA	Laminas A, B, C, o proteínas asociadas con las laminas	Citopenias autoinmunes, EHAI, escleroderma lineal, SAF y ERAI
AC-12 MEMBRANA NUCLEAR GRANULAR	Complejo de proteínas de los poros nucleares (gp210)	CBP, EHAI y ERAI

AC-13 PARECIDO A PCNA	PCNA	LEG, ES, MAI, AR
AC-14 PARECIDO A CENP-F	CENP-F	No se asocia con ERAI, cáncer
AC-25 HUSO MITÓTICO	HsEg5	SS y LEG
AC-26 PARECIDO A NuMA	NuMA	SS, LEG, EITC, ES limitada o AR
AC-28 ENVOLTURA CROMOSÓMICA MITÓTICA	Histona H3 modificada, MCA-1	Bajo valor predictivo para cualquier ERAI
PATRONES CITOPASMÁTICOS		
AC-15 C. FIBRILAR LINEAL	Actina, miosina no muscular	HAI tipo 1, poco frecuente en ERAI
AC-16 C. FIBRILAR FILAMENTAR	Vimentina, citoqueratina y tropomiosina	No se asocia con ERAI, algunos casos de HAI
A-17 C. FIBRILAR SEGMENTADO	Actina-alfa, vinculina	LEG, nefritis lúpica, HAI tipo 1
AC-18 C. GRANULAR DISCRETO/PARECIDO A CUERPOS GW	GW182, Su/Ago2	Distintas ERAI
AC-19 C. GRANULAR FINO DENSO	PL-7, PL-12, proteína P ribosomal	LEG, LEG con anemia hemolítica autoinmune, SAS, EPI, PA, FdeR y MM
AC-20 C. GRANULAR FINO	Jo-1/sintetasa del ARNt de histidil	SAS, EPI, PA, FdeR y MM
AC-21 C. RETICULAR/AMA	PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, subunidad E1B de PDC, E3BP/proteína X	PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, subunidad E1B de PDC, E3BP/proteína X

AC-22 C. GRANULAR POLAR/PARECIDO A GOLGI	Giantina/macrogolgina, golgin-95/GM130, golgina-160, golgina-97, golgina-245	Poco frecuente, presente en pocos pacientes con SS, LEG, AR, EMTC, vasculitis GPA
AC-23 BASTONES Y ANILLOS	IMPDH2	Poco frecuente en LEG
AC-24 CENTROSOMA	Pericentrina, nineína, Cep250, Cep110	Poco frecuente en pacientes con FdeR, ES localizado, ES, LEG y AR
AC-27 PUENTE INTERCELULAR	Ninguno	Bajo valor predictivo para cualquier ERAI
PATRÓN MIXTO		
AC-29 ADN TOPOISOMERASA I SIMILAR A (TOPO I)	ADN topoisomerasa I	Muy específico para ES como ES cutánea difusa y formas más agresivas de ES

dsDNA: ADN de doble cadena; LEG: Lupus eritematoso generalizado; HCAI: Hepatitis crónica autoinmune; AIJ: Artritis idiopática juvenil; FdeR: Fenómeno de Raynaud; SS-A: Síndrome de Sjögren antígeno A; SS-B: Síndrome de Sjögren antígeno B; SS: Síndrome de Sjögren; SAF: Síndrome antifosfolípido; EHAI: Enfermedades hepáticas autoinmunes; AR: Artritis reumatoide; PA: Poliartritis; MM: Manos de mecánico; HAI: Hepatitis autoinmune; SAS: Síndrome antisintetasa; EMTC: Enfermedad mixta de tejido conectivo; GPA: Granulomatosis con poliangeitis; EITC: Enfermedad indiferenciada de tejido conjuntivo; DM: Dermatomiositis; EG: Esclerosis generalizada; PM: Polimiositis; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; MAI: Miositis autoinmune; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: Colangitis biliar primaria; ERAI: Enfermedades reumáticas autoinmunes.

2.5. Antígenos extraíbles del núcleo (ENA)

Los ENA son antígenos de naturaleza proteica identificados por los AAN. Se han descrito más frecuentemente en enfermedades autoinmunes, lo más común es que estén localizados en el núcleo, pero también puede haber antígenos extraíbles del nucleolo y del citoplasma (35). Estos antígenos se han empleado para identificar un grupo de autoanticuerpos altamente específicos para algunas ERAI. Los autoanticuerpos más estudiados o también llamados “clásicos” son: el anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl-70, anti-Jo-1, anti-CENP-B, anti-NUC. El anti-dsDNA no es propiamente un ENA, ya que no es proteico, sino que es ADN y general-

mente se determina con un método particular (IFI con *Crithidia luciliae*), sin embargo, en ocasiones se agrupa con los ENA. Estos autoanticuerpos se pueden detectar con diferentes métodos como hemaglutinación, inmunodifusión, Inmuno Blot, y por ELISA, los cuales tienen diversos grados de sensibilidad y especificidad. El estudio de los ENA ayuda a diferenciar entre diferentes ERAI (36–37).

3. Autoanticuerpos en las diferentes ERAI

3.1. *Lupus eritematoso generalizado (LEG)*

El LEG es una de las ERAI con síntomas muy variables, involucrando potencialmente cualquier órgano. Algunas de las manifestaciones incluyen dolor en las articulaciones, erupciones de la piel, fatiga, inflamación de las membranas serosas (pleura, pericardio y peritoneo), citopenias autoinmunes, pérdida anormal del cabello, reumatismo palindrómico, condiciones neuropsiquiátricas y enfermedad renal (38). El LEG se distingue por la generación de una numerosa cantidad de autoanticuerpos (más de 100) (39). Presentan AAN positivos por IFI. Los autoanticuerpos que se asocian al LEG son: anti-dsDNA, anti-Sm o antifosfolípidos positivos (40). La tabla 4 muestra algunos de los autoanticuerpos más comunes en el LEG.

Tabla 4
Autoanticuerpos asociados al LEG y su importancia clínica (41)

AUTOANTICUERPO	FRECUENCIA (%)	IMPORTANCIA CLÍNICA
AAn	90-95	Criterio diagnóstico
Anti-dsDNA	50-60	Criterio diagnóstico
Anti-Sm	5-20	Criterio diagnóstico
Antiribosomal P	20-40	Lupus con condición neuropsiquiátrica
Anti nucleosoma	55-85	Asociado a actividad de la enfermedad y nefritis
Anti histonas	40	Lupus inducido por medicamentos
Anti-SS-A/Ro60	30-70	Lupus cutáneo, fotosensibilidad, LN
Anti-SS-B/La	10-20	LN, SS secundario
Anti-C1q	20-60	Nefritis lúpica, vasculitis
Anti-ssDNA	70	Sin utilidad clínica
Anti-PCNA	2-50	Artritis, niveles bajos de complementos
Anti-U1-RNP	50	No específico, artritis, FdeR, MM, EMTC
Anticardiolipina	50	Criterio diagnóstico, trombocitopenia, abortos recurrentes
Anti-beta-2-microglobulina	25	Criterio diagnóstico, riesgo de trombosis

AAn: Anticuerpos antinucleares; LN: Lupus neonatal; ss: Síndrome de Sjögren; FdeR: Fenómeno de Raynaud; MM: Manos de mecánico; EMTC: Enfermedad mixta de tejido conectivo.

3.2. Síndrome de Sjögren (ss)

El ss es una de las enfermedades reumáticas autoinmunes más frecuentes. Afecta las glándulas lagrimales y salivales, lo que ocasiona sequedad en los ojos y la boca (42,43). Hasta un tercio de los pacientes también presentan compromiso en otras partes del cuerpo (manifestaciones extraglandulares), tales como: articulaciones, pulmones, riñones y sistema nervioso. Se presenta más en mujeres, mostrando una proporción de mujeres y hombres de 9:1, con un riesgo incrementado en la etapa posmenopáusica (44-46). El ss primario se caracteriza por la ausencia de otras condiciones autoinmunes, mientras que el ss secundario ocurre con otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR) y esclerosis generalizada (EG). El diagnóstico normalmente se basa en la detección de los síntomas orales y oculares, la obtención de una biopsia labial para buscar una infiltración linfocítica focal, y la detección y la identificación de autoanticuerpos en suero (47,48). En la tabla 5 se muestran los autoanticuerpos encontrados en el ss.

Tabla 5
Autoanticuerpos asociados con el síndrome de Sjögren (49)

AUTOANTICUERPO	FRECUENCIA (%)
AA _n	SS de inicio temprano, asociado a anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La, FR, manifestaciones extraglandulares
Anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La	SS de inicio temprano, infiltración linfocítica, manifestaciones extraglandulares
Factor reumatoide (FR)	SS de inicio temprano, asociado a anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La, AA _n , manifestaciones extraglandulares
Anti-SP-1, anti-CA6 y anti-PSP	SS de inicio temprano, anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La negativos
Antimitocondrial	Compromiso de hígado

Anticentrómero	SS de inicio tardío, FR, baja prevalencia de anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La
Anti-MDM2	Duración larga de SS, índice alto de actividad de la enfermedad (ESSDAI)
Anti-NR2	Problemas de memoria y depresión

SS: Síndrome de Sjögren; FR: Factor reumatoide.

3.3. Miositis

También llamadas miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), son enfermedades autoinmunes que afectan el tejido muscular. Por esta razón, estas enfermedades se caracterizan por debilidad muscular y por inflamación, elevación de las enzimas musculares —principalmente creatinina fosfoquinasa (CPK)—, infiltrado de linfocitos en tejido muscular, manifestaciones en otros órganos —principalmente en pulmón—, así como la presencia de autoanticuerpos específicos. La inflamación puede ocasionar fatiga, dolor articular, problemas para la deglución e incluso dificultad para respirar. Las características clínicas, histológicas e inmunes permiten agruparlas en distintos grupos de MII: dermatomiositis (DM), dermatomiositis amiopática (DMA), dermatomiositis juvenil (DMJ), polimiositis (PM), miositis por cuerpos de inclusión (MCI) y miopatía con necrosis inmunomediada (MNIM). Las MII se presentan generalmente en adultos, exceptuando a la dermatomiositis juvenil (50–53). La causa de las MII aún no se conoce totalmente, sin embargo, se han encontrado autoanticuerpos específicos de miositis (AEM) y autoanticuerpos asociados a miositis (AAM), lo que sugiere que hay un componente autoinmune involucrado en el desarrollo de las MII (54). La presencia de AEM tiene un gran valor pronóstico de estas enfermedades, debido a que pueden ser detectados antes de las primeras manifestaciones clínicas; asimismo, se han encontrado algunas asociaciones de los autoanticuerpos específicos de miositis con fenotipos específicos (55). En la tabla 6 se muestran algunos autoanticuerpos presentes en MII y su importancia clínica.

Tabla 6

Autoanticuerpos presentes en miositis y su importancia clínica (56)

AUTOANTICUERPO	FRECUENCIA (%)	IMPORTANCIA CLÍNICA
AAAn	90-95	Criterio diagnóstico
Anti-dsDNA	50-60	Criterio diagnóstico
Anti-Sm	5-20	Criterio diagnóstico
Antiribosomal P	20-40	Lupus con condición neuropsiquiátrica
Anti nucleosoma	55-85	Asociado a actividad de la enfermedad y nefritis
Anti histonas	40	Lupus inducido por medicamentos
Anti-SS-A/Ro60	30-70	Lupus cutáneo, fotosensibilidad, LN
Anti-SS-B/La	10-20	LN, SS secundario
Anti-C1q	20-60	Nefritis lúpica, vasculitis
Anti-ssDNA	70	Sin utilidad clínica
Anti-PCNA	2-50	Artritis, niveles bajos de complementos
Anti-U1-RNP	50	No específico, artritis, FdeR, MM, EMTC
Anticardiolipina	50	Criterio diagnóstico, trombocitopenia, abortos recurrentes
Anti-beta-2-microglobulina	25	Criterio diagnóstico, riesgo de trombosis

AEM: Autoanticuerpos específicos de miositis; AAM: Autoanticuerpos asociados a miositis; SAS: Síndrome antisintetasa; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; PA: Poliartritis; MM: Manos de mecánico; FdeR: Fenómeno de Raynaud; MNIM: Miopatía con necrosis inmunomediada; DM: Dermatomiositis; DMA: Dermatomiositis amiofática; DMAC: Dermatomiositis asociada a cáncer; PM: Polimiositis; EMTC: Enfermedad mixta de tejido conectivo; EG: Esclerosis generalizada/Escleroderma.

3.4. Artritis reumatoide (AR)

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica. Afecta principalmente a las articulaciones de todo el organismo, pero tiene un amplio rango de manifestaciones extraarticulares (57-59). Esto se traduce con el tiempo en daño articular, dolor, discapacidad, deformidad y reducción de la expectativa de vida en de tres a 18 años (60-62). La AR es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, cuya prevalencia global puede fluctuar de 0.5 % a 2 % (63,64). En México, afecta a 1.6 % de la población general y es el principal motivo de consulta en el Servicio de Reumatología (65,66). Esta condición es más prevalente en mujeres que en hombres, con una relación de 2-3:1 (64). Esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad, aunque afecta más frecuentemente a personas entre 40 y 70 años, con un pico entre 35 a 45 años (57). El primer anticuerpo detectado en esta enfermedad es el factor reumatoide (FR), descrito en 1,957 en pacientes con AR. Sin embargo, este anticuerpo no es específico de la AR y está presente en varias ERAI, como LEG y síndrome de Sjögren (22,67,68). Otros autoanticuerpos presentes en pacientes con AR son los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA), que incluyen a las isoformas IgG, IgA, IgM e IgE (69,70). Los ACPA muestran una alta sensibilidad (60 %-80 %) y especificidad (86 %-99 %) (71,72). En esta enfermedad existe una proporción significativa de pacientes “seronegativos” (hasta 40 %) (73). Esta seronegatividad se define como la ausencia de anticuerpos ACPA y/o FR (74).

3.5. Esclerosis generalizada (esclerodermia, EG)

Es una ERAI grave con síntomas muy variados y afectación en diferentes órganos, como: endurecimiento y engrosamiento de la piel (esclerodermia), alteraciones en vasos sanguíneos, órganos internos (afectación pulmonar, dolor articular y muscular, problemas cardíacos), fatiga y problemas gastrointestinales (acidez, estreñimiento o diarrea) (77). Se encuentran principalmente tres trastornos: vasculopatía de pequeños vasos, acumulación de tejido fibroso y activación del sistema inmune con producción de autoanticuerpos (78). Es notable la presencia de autoanticuerpos que

son muy prevalentes y específicos para la enfermedad como los AAn, los anticuerpos anticentrómero (ACA) o los anticuerpos antitopoisomerasa I (ATA/ Scl70) (79). Estos autoanticuerpos son muy útiles para el diagnóstico, la clasificación de subtipos e, incluso, el pronóstico de la progresión de la enfermedad (80). Por ejemplo, la positividad de ACA se asocia con síntomas de piel limitados (ES cutánea limitada, EScl), alteraciones gastrointestinales y progresión lenta de la enfermedad, mientras que los casos positivos de ATA se correlacionan con síntomas generalizados de piel (ES cutáneo difuso, EScd). En la tabla 8 se muestran los autoanticuerpos asociados con la EG.

Tabla 8

Autoanticuerpos asociados con la esclerosis generalizada (81-83)

AUTOANTICUERPO	FRECUENCIA (%)	IMPORTANCIA CLÍNICA
AAn	90	Criterio diagnóstico
Anti-centrómero (ACA)	20-60	Criterio diagnóstico
Antitopoisomerasa/ Anti-Scl70 (ATA)	14-70	Criterio diagnóstico
Anti-ARN polimerasa (ARA)	4-20	Lupus con condición neuropsiquiátrica
Anti-U3 RNP	4-10	Asociado a actividad de la enfermedad y nefritis
Anti-Th/To	2-5	Lupus inducido por medicamentos
Anti-U11/U12 RNP	1-3%	Lupus cutáneo, fotosensibilidad, LN
Anti-eIF2B	1.3%	LN, SS secundario
Anti-U1 RNP	2-14	Nefritis lúpica, vasculitis
Anti-PM-Scl	4-11	Sin utilidad clínica
Anti-Ku	2.2	Artritis, niveles bajos de complementos

Anti-RuvBL1/2	1.7-4.6	No específico, artritis, FdeR, MM, EMTC
Anticardiolipina	50	Criterio diagnóstico, trombocitopenia, abortos recurrentes
Anti-beta-2-microglobulina	25	Criterio diagnóstico, riesgo de trombosis

AAn: Anticuerpos antinucleares; EG: Esclerosis generalizada; EScl: Esclerosis cutáneo limitado; ESCd: Esclerosis cutáneo difuso; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; HPA Hipertensión pulmonar arterial; ERAI: Enfermedades reumáticas autoinmunes; EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo.

4. Conclusiones

Los diferentes autoanticuerpos que se han descrito en los últimos 25 años deben estar disponibles, sobre todo, para los clínicos, ya que les va a permitir poder hacer una mejor interpretación de los patrones de fluorescencia, y de acuerdo con el patrón solicitar pruebas específicas que les van a permitir, en muchas ocasiones, poder establecer un diagnóstico preciso, sobre todo en casos clínicamente complejos.

Mientras más se utilicen estos patrones de fluorescencia que han surgido de diferentes consensos de este grupo que iniciamos en el año 2014, nos va a permitir tener una mayor experiencia que va a ser en beneficio de los pacientes con estas enfermedades reumáticas autoinmunes.

Actualmente, la detección de esta gran variedad de autoanticuerpos nos ha permitido clasificar de una mejor manera estos padecimientos, y en varios de los casos iniciar un tratamiento adecuado que nos permite tener una mejor evolución del padecimiento, y en algunos casos lograr una remisión del padecimiento.

Esperamos que esto se pueda lograr con una mayor difusión de estos conocimientos, así como con la realización de eventos y reuniones que nos permitan discutir, con un cada vez mayor número de clínicos, estos conocimientos, y lograr un intercambio de experiencias de las cuales el paciente será el más beneficiado para el tratamiento de su padecimiento.

5. Bibliografía

- Shaharir SS, Abdul Wahab A. Chapter 3 - Rheumatic diseases: From bench to bedside. Editor(es): Nima Rezaei, en *Translational Immunology, Translational Autoimmunity*. Academic Press, 2023. Pp. 27-46.
- Lee KS, Kronbichler A, Eisenhut M, Lee KH, Shin JI. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: An integrated view for the treating physicians. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):201-214.
- Watts R. Autoantibodies in the autoimmune rheumatic diseases. *Medicine*. 2006. 34(11):441-444.
- Bizzaro N. Autoantibody Profiles in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Mediterr J Rheumatol*. 2019. 30(2):86-89.
- Birtane M, Yavuz S, Taştekin N. Laboratory evaluation in rheumatic diseases. *World J Methodol*. 2017. 7(1):1-8.
- Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A, Youinou P. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity*. 2005. 38:11-16.
- Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A, Daragon A, Tron F, Le Loet X. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2003. 42:939-946.
- Quintero Rodríguez HJ, Pila Pérez R, Pila Peláez R, Hernández Benedito R. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2008. 12(1).
- Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010. 125:S238-S247.
- Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum*. 1991. 34:951-960.
- Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol*. 2018. 25:112-125.

- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies. 1998. *Journal of Immunology*. 2015. 195(1):8-16.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and Rheumatism*. 2000. 43(1):155-163.
- Lee DM, Schur PH: Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003. 62(9):870-874.
- Demoruelle MK, Parish MC, Derber LA, Kolfschoten JR, Hughes-Austin JM, Weisman MH, Gilliland W, Edison JD, Buckner JH, Mikuls TR, *et al*. Performance of anti-cyclic citrullinated Peptide assays differs in subjects at increased risk of rheumatoid arthritis and subjects with established disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2013. 65(9):2243-2252.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, *et al*. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010. 62:2569-2581.
- van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present, and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011. 7:391-398.
- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004. 50:380-386.
- van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther*. 2008. 10:205.
- Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tjhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, Tak PP, van de Stadt RJ, van der Laken CJ,

- Dijkmans BA, *et al.* Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010. 69:490-494.
- Aggarwal A. Role of autoantibody testing. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014. 28:907-920.
- Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009. 15;61(11):1472-83.
- Lingampalli N, Sokolove J, Lahey LJ, Edison JD, Gilliland WR, Holers VM, Deane KD, Robinson WH. Combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with increased systemic inflammatory mediators and more rapid progression from preclinical to clinical rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 2018. 195:119-126.
- Weiner M, Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmun Rev.* 2016. 15(10):978-82.
- Noël LH. Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA): description and immunopathological role. *Ann Med Interne (París).* 2000. 151(3):178-83.
- Wang Y, Yu X, Xie X, Li H, Yang W, Liang Y, Lu W. Clinical features and outcomes of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive systemic lupus erythematosus. *Ren Fail.* 2023. 45(1):2235431.
- Savage J, Davies D, Falk RJ, Jennette JC, Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int.* 2000. 57(3):846-62.
- Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem.* 2006. 52(2):171-81.
- Omura T, Tamura Y, Kodera R, Oba K, Toyoshima K, Chiba Y, Sugihara T, Itabashi M, Shigemoto K, Araki A. Oldest-old type 1 diabetes patient receiving insulin pump treatment with positive myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody complication: A case report. *Geriatr Gerontol Int.* 2019. 19(9):957-958.

- Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, Fritzler MJ, Herold M, Mimori T, Satoh M, Andrade LE, Chan EK, Conrad K. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights*. 2016. 7(1):1.
- Nell VPK, Machold KP, Stamm TA, *et al*. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005. 64(12):1731-1736.
- Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2017. 83:95-112.
- González DA, León AC, Varela AR, García MG, Rahola M de S, Pérez M del C, *et al*. Autoantibody detection with indirect immunofluorescence on HEP-2 cells: starting serum dilutions for systemic rheumatic diseases. *Immunol Lett*. 2011. 140(1-2):30-5.
- ANA Patterns (s/f). Recuperado de <https://www.anapatterns.org> (Fecha de acceso: junio de 2025).
- Phan TG, Wong RCW, Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: Making detection and interpretation more meaningful. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2002. 9(1):1-7.
- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med*. 2000. 124:71-81.
- Banhuk FW, Pahim BC, Jorge AS, Menolli RA. Relationships among Antibodies against Extractable Nuclear Antigens, Antinuclear Antibodies, and Autoimmune Diseases in a Brazilian Public Hospital. *Autoimmune Dis*. 2018. 2018:9856910.
- Merris, H, Derrett-Smith EC. Autoantibodies in autoimmune rheumatic disease. *Medicine*. 2022. 50(1):2-6.
- Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis*. 2014. 2014:321359.

- Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *J Autoimmun.* 2014. 48-49:10-3.
- Juárez-Dobjanschi C, Ferrándiz-Pulido C, Marín-Sánchez A, García-Pantos Briones V. Role of autoantibodies in the diagnosis of systemic autoimmune rheumatic diseases with skin involvement. Antinuclear antibodies and extractable nuclear antigens. (Part 1). *Piel. Formación Continuada en Dermatología.* 30(3):169-180.
- Wey SJ, Chen YM, Lai PJ, Chen DY. Primary Sjögren syndrome manifested as localized cutaneous nodular amyloidosis. *J Clin Rheumatol.* 2011. 17:368-70.
- Sowa T, Komatsu T, Fujinaga T, Kato T. A case of solitary pulmonary nodular amyloidosis with Sjögren's syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2013. 19:247-9.
- Cafaro G, Croia C, Argyropoulou OD, Leone MC, Orlandi M, Finamore F, *et al.* One year in review 2019: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019. 37 Suppl. 118:3-15.
- Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2010. 9:A305-A310.
- Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int. J. Med. Sci.* 2017. 14:191-200.
- Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013. 9:544-556.
- Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005. 366:321-331.
- Veenbergen S, Kozmar A, van Daele PLA, Schreurs MWJ. Autoantibodies in Sjögren's syndrome and its classification criteria. *J Transl Autoimmun.* 2021. 27(5):100138.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *Engl J Med.* 1975. 292:344-77.
- Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, *et al.* European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile

- idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017. 76(12):1955-64.
- Tsatskan V, Aldous A, Serafi S, Yakovleva A, Sami H, Mamyrova G, *et al*. Long-term outcomes in juvenile myositis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2020. 50(1):149-55.
- Svensson J, Arkema EV, Lundberg IE, Holmqvist M. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017. 56(5):802-10.
- Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Jama*. 2011. 305(2):183-90.
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003. 349:1526-1533.
- García-De La Torre I, García-Valladares I. Alteraciones de laboratorio y autoanticuerpos [Laboratory abnormalities and autoantibodies]. *Reumatol Clin*. 2009. 5 Suppl 3:16-9.
- Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2005. 12(3):153-165.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003. 423(6937):356-361.
- Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007. 7(2):137-142.
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, *et al*. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003. 48(1):54-8.
- Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Med Clin North Am*. 2021. 105(2):355-365.
- Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009. 1 Suppl 1(Suppl 1):S1.

- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*. 2002. 4(Suppl 3):S265-S272.
- Turesson C, Matterson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004. 16(3):206-211.
- Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, *et al*. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011. 86(Suppl): 3-8.
- Ramos NF, Bernard MG, Lom OH. Manual Clínico de Reumatología. 2.^a ed. México: El Manual Moderno; 2004. Pp. 79-87.
- Franklin EC, Holman HR, Muller-Eberhard HJ, Kunkel HG. An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 1957. 105:425-438.
- Nienhuis RLF, Mandema E, Smids C. New serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis*. 1964. 23:302-305.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, *et al*. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007. 146(11):797-808.
- Jónsson T, Steinsson K, Jónsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1998. 18(3):119-22.
- Szekanecz Z, Szabo Z, Zeher M, Soos L, Danko K, Horvath I, Lakos G. Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population. *Immunol Res*. 2013. 56:439-443.
- de Brito RS, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2019. 59:2.

- Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022. 63(2):138-151.
- Routsias JG, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Autoantibodies to intracellular autoantigens and their B-cell epitopes: molecular probes to study the autoimmune response. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2006. 43(3):203-48.
- Nakano K, Fujita S, Hiramatsu-Asano S, Nagasu A, Tsuji S, Koide Y, Yamada M, Mizuta Y, Ikeda M, Hirano H, Morita Y. Clinical Significance of Antinuclear Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: From SETOUCHI-RA Registry. *J Clin Med*. 2025. 26;14(5):1553.
- de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2019. 17;59(1):2.
- Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Chalmeta Verdejo I, Fernández Llanio N, Ivorra Cortés J, Román Ivorra JA. Esclerosis Sistémica. [Internet]. Valencia: Sección Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset; 2019. [Citada: 2025, junio]. Disponible en: <https://svrreumatologia.com>
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum*. 1997. 40:1725.
- Liem SIE, Neppelenbroek S, Fehres CM, *et al*. Progression from suspected to definite systemic sclerosis and the role of anti-topoisomerase I antibodies. *RMD Open*. 2023. 9(1):e002827.
- Damoiseaux J, Potjewijd J, Smeets RL, Bonroy C. Autoantibodies in the disease criteria for systemic sclerosis: The need for specification for optimal application. *J Transl Autoimmun*. 2022. 4;5:100141.
- Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis: News and perspectives. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018. 3(3):201-213.

- Yang C, Tang S, Zhu D, Ding Y, Qiao J. Classical Disease-Specific Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Clinical Features, Gene Susceptibility, and Disease Stratification. *Front Med (Lausana)*. 2020. 19;7:587773.
- Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, Lazzaroni MG, Garrafa E, Franceschini F. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023. 64(3):412-430.

Las aportaciones científicas a la salud pública desde el laboratorio: un enfoque “One Health”

*Manuel Iván Girón-Pérez**

Semblanza

Doctor en Biomedicina, con orientación en Inmunología, por la Universidad de Guadalajara (UdeG). Maestro en Ciencias Químico-biológicas por el Instituto Politécnico Nacional (IPN). Químico farmacobiólogo por la Universidad Autónoma de Nayarit (UAN). Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel III. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México A. C. y la Academia Mexicana de Ciencias A. C. Autor de más de 100 artículos científicos publicados en revistas internacionales indexadas, los cuales han recibido más de 2,000 citas (Índice H = 28). Profesor investigador titular C de la Universidad Autónoma de Nayarit. Ha fundado dos laboratorios científicos en la Universidad Autónoma de Nayarit y promovió la creación de la Licenciatura en Biomedicina Ambiental Traslacional de la misma universidad. Ha realizado estancias en investigación en la Universidad de Lleida en España y la Universidad Nacional de Córdoba en Argentina.

* Universidad Autónoma de Nayarit, Secretaría de Investigación y Posgrado. Laboratorio Nacional LANIIA-Nayarit. Cd de la Cultura Amado Nervo s/n. Tepic Nayarit, México. c. p. 63000.

Resumen

La trayectoria del Dr. Manuel Iván Girón Pérez narra la evolución de un niño curioso, hasta convertirse en un referente de la inmunotoxicología. Tras una formación de excelencia académica en la Universidad de Guadalajara y el Instituto Politécnico Nacional, donde exploró la conexión entre el cerebro y el sistema inmune, regresó a la Universidad Autónoma de Nayarit para enfocar su ciencia en problemas locales.

Cambiando el modelo de estudio a la tilapia nilótica, el Dr. Girón descubrió el “sistema colinérgico linfocitario” en peces, un mecanismo clave que explica cómo los plaguicidas agrícolas deprimen las defensas de la fauna acuática. Durante dos décadas, ha construido un mapa toxicológico de la región, estudiando desde agroquímicos hasta contaminantes emergentes como microplásticos y Bisfenol-A (BPA), siempre bajo el paradigma “One Health” (Una Sola Salud).

Su compromiso social trascendió el laboratorio al liderar el diagnóstico masivo de COVID-19 durante la pandemia y al fundar la Licenciatura en Biomedicina Ambiental Traslacional, asegurando así un legado de científicos capaces de entender la salud humana y ambiental como una unidad indisoluble.

1. El alquimista de Puga y el despertar de la curiosidad

La ciencia, antes de ser método, rigor y estadística, suele ser asombro. Para muchos investigadores, el camino hacia el descubrimiento no comienza en una universidad de prestigio ni frente a un microscopio de última generación, sino en los rincones más cotidianos de la infancia. Para el Dr. Manuel Iván Girón Pérez, ese camino comenzó entre el polvo, el sol y el aroma a caña quemada de Francisco I. Madero, un poblado nayarita mejor conocido por todos como Puga.

Nayarit es una tierra de contrastes, donde la riqueza natural se entrelaza con la vida rural e industrial. Puga, con su imponente ingenio azucarero, marca el ritmo de la vida de sus habitantes. En este escenario, hijo de una madre dedicada al hogar y de un padre profesor de primaria —quien seguramente sembró en él el respeto por el conocimiento y la

disciplina—, creció Iván. Era un niño como cualquier otro, que gastaba las suelas de los zapatos jugando con sus primos y amigos en las calles del pueblo, pero que guardaba un secreto fascinante en sus momentos de soledad compartida.

Mientras otros niños soñaban con ser futbolistas o superhéroes, Iván encontraba su magia en los medicamentos desechados de su bisabuela. En aquella casa, los medicamentos caducados no eran simplemente basura; para él, eran los ingredientes de un misterioso laboratorio improvisado.

Podemos imaginar la escena: un niño bajo la luz de la tarde nayarita, con frascos de vidrio y recipientes viejos, mezclando pastillas de colores con líquidos diversos. No sabía entonces de estequiometría ni de reacciones moleculares, pero sus ojos se iluminaban con la efervescencia. Ver cómo una tableta inerte cobraría vida al tocar el agua, burbujeando y liberando colores, fue su primer contacto con la transformación de la materia. Aquellas mezclas, que para los adultos eran solo un juego de niños o una travesura potencialmente desordenada, eran en realidad los primeros experimentos de un futuro científico. Iván estaba haciendo preguntas al mundo físico, y el mundo físico le respondía con espuma y color. Esa fascinación por lo invisible que se hace visible sería el sello distintivo de su carrera.

2. La vida universitaria y la preparación científica

La educación formal fue moldeando esa curiosidad innata. Iván cursó todos sus estudios básicos en su pueblo natal, absorbido por la dinámica de una comunidad trabajadora, hasta que llegó el momento de dar el salto hacia la educación superior. La elección no fue fortuita; la química, esa vieja amiga de sus juegos de infancia, lo llamaba. Se matriculó en la carrera de Químico Farmacobiólogo (QFB) en la Universidad Autónoma de Nayarit (UAN).

La universidad fue el catalizador definitivo. Si las mezclas en Puga le enseñaron que la materia cambia, la academia le enseñó por qué y cómo lo hace. Pero fue en las aulas de la UAN donde ocurrió el verdadero punto de inflexión, ese momento en el que la vocación deja de ser un interés para convertirse en una pasión de vida. Iván Girón se topó con la inmunología.

La inmunología es, quizás, una de las ramas más fascinantes y complejas de la biología. Es la ciencia que estudia cómo un organismo distingue lo que es “propio” de lo que es “extraño”; es la biología de la identidad y la defensa. Para el joven estudiante, entender cómo un ejército microscópico de células patrulla el cuerpo, se comunica, ataca amenazas y recuerda batallas pasadas, fue revelador.

Aquella emoción que sintió al ver las burbujas de los medicamentos caducos se transformó en una admiración profunda por la maquinaria de defensa de la vida. Iván comprendió que la salud no es un estado pasivo, sino una guerra activa y constante que se libra a nivel celular. Y lo más importante: entendió que esa guerra podía ser estudiada, medida y, eventualmente, protegida.

Pero la fascinación por sí sola no construye carreras científicas; se requiere disciplina. Y en eso, Manuel Iván demostró ser implacable. Aquel joven que inició su viaje en Puga no solo terminó la carrera, sino que lo hizo destacando por encima de todos sus pares, obteniendo el mejor promedio de su generación. Este logro no fue un mero número en un certificado, sino el pasaporte que le permitiría cruzar fronteras académicas y geográficas.

Con el título bajo el brazo y una sed de conocimiento que las aulas ya no podían saciar, Iván dirigió su mirada hacia la ciudad de Guadalajara. Su destino fue el majestuoso e histórico Hospital Civil de Guadalajara, un recinto donde la historia de la medicina mexicana se respira en cada pasillo. Allí, lejos de la comodidad de su hogar, se enfrentó al rigor de la investigación biomédica de alto nivel para realizar su tesis de licenciatura.

Fue en este escenario donde el Dr. Girón comenzó a tejer el hilo conductor de toda su obra científica futura. Su proyecto de tesis no fue un estudio convencional. Decidió adentrarse en un terreno entonces emergente y fascinante: la interacción entre el cerebro y las defensas del cuerpo.

Utilizando como modelo a los famosos ratones BALB/c —esos pequeños roedores albinos que son los héroes anónimos de la inmunología mundial—, Iván se planteó una pregunta audaz: ¿Puede un fármaco diseñado para la mente afectar la capacidad del cuerpo para defenderse?

El fármaco en cuestión era la clomipramina, un antidepresivo tricíclico utilizado para tratar trastornos obsesivo-compulsivos y depresión

mayor. La lógica tradicional dictaba que este medicamento actuaba sobre las neuronas y los neurotransmisores. Sin embargo, la hipótesis de Iván iba más allá. Él sospechaba que el sistema inmune estaba “escuchando” la conversación química del cerebro.

Sus experimentos se centraron en medir la expresión de citocinas. Para explicarnos mejor: si el sistema inmune fuera un ejército, las citocinas serían las órdenes transmitidas por radio entre los soldados; son las señales que dicen “ataquen”, “inflamen” o “retírense”.

Lo que encontró fue revelador. Al administrar clomipramina a los ratones, no solo cambiaba su comportamiento, sino que también se alteraba la producción de estas señales inmunológicas. Iván estaba observando en tiempo real la psiconeuroinmunología: la evidencia tangible de que el sistema nervioso y el sistema inmune no son entidades separadas, sino que dialogan constantemente.¹

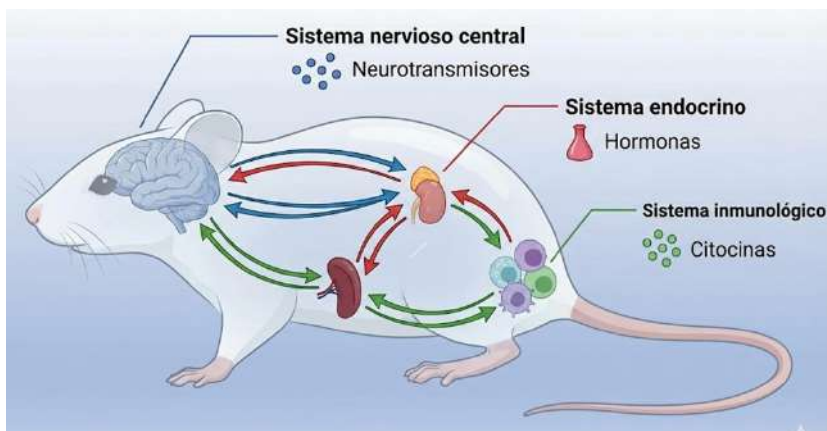
Aquellos días en Guadalajara, entre jaulas de ratones BALB/c y ensayos moleculares, fueron mucho más que un requisito de titulación. Fueron el entrenamiento intensivo donde el Dr. Girón afiló su lente científica. Aprendió que si alteras la química cerebral, alteras la inmunidad. La tesis de licenciatura culminó con el reconocimiento máximo: una Mención Honorífica que sellaba su etapa universitaria. Sin embargo, para un científico en ciernes, los finales son simplemente nuevos comienzos. Con el impulso de la excelencia académica, Iván comprendió que para entender a fondo los secretos del sistema inmune debía ir a donde se formaban los mejores. Hizo las maletas y se trasladó a la Ciudad de México para matricularse en la Maestría en Ciencias Químico-Biológicas de la legendaria Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB).

Entrar a la ENCB es entrar a las “grandes ligas” de la ciencia en México. Ahí, la exigencia es la norma. Fue en este entorno de alto rendimiento donde el Dr. Girón encontró en el departamento de Inmunología un mundo fascinante.

1 Girón Pérez MI. Efecto de la clomipramina sobre la producción de citocinas en ratones BALB/c [tesis de licenciatura]. Guadalajara: Universidad Autónoma de Nayarit; 2000.

Figura 1

Interacciones neuroinmunoendocrinas son indispensables para la homeostasis de los organismos. Dichas interacciones pueden ser alteradas por fármacos y contaminantes ambientales



En esta nueva aventura, Iván dejó temporalmente los modelos animales para enfrentarse a la complejidad de la patología humana. Su objetivo de estudio fue la espondilitis anquilosante.

Esta enfermedad es un enigma médico fascinante y cruel. Se trata de un padecimiento autoinmune donde el cuerpo, en un error de cálculo biológico, ataca sus propias articulaciones, principalmente en la columna vertebral. Con el tiempo, la inflamación crónica provoca que las vértebras se fusionen, convirtiendo una espalda flexible en una estructura rígida, similar a una caña de bambú.

Para el joven, estudiar la espondilitis anquilosante fue una inmersión profunda en el “lado oscuro” de la inmunidad. Aprendió cómo las mismas células diseñadas para protegernos pueden, si se desregulan, convertirse en nuestros peores verdugos. Analizó los marcadores inflamatorios, la genética detrás del ataque y el sufrimiento celular que conlleva la autoinmunidad.²

2 Girón Pérez MI. Determinación de la molécula cd69 y la expresión intracelular de IL-4 e IFN-gama en linfocitos T cd4+ y cd88+ de sangre periférica de pacientes con espondiloartropatías [tesis de maestría]. Ciudad de México: Instituto Politécnico Nacional; 2003.

Pero el aprendizaje del Dr. Girón no se limitó a los conceptos abstractos de la patología. Para desentrañar los secretos de enfermedades tan complejas como la espondilitis, necesitaba ver lo invisible. Fue en aquellos años, en los laboratorios de la capital, donde el Dr. Girón aprendió herramientas que, por aquel entonces en México, representaban la frontera del conocimiento técnico.

Hoy en día, tras la pandemia, casi todos han oído hablar de la PCR. Pero en aquellos años, dominar esta técnica era casi un acto de brujería científica. Le permitía tomar un fragmento minúsculo de ADN —una aguja en un pajar genético— y amplificarlo millones de veces hasta hacerlo visible y cuantificable.

Si la PCR le permitía leer el código de la vida, la citometría le permitía hacer un censo detallado de sus soldados. Imaginemos una manguera por la que las células pasan en fila india, una por una, a una velocidad vertiginosa, mientras un láser las ilumina para revelar su identidad, su tamaño y su estado de salud. Eso es la citometría. Con esta tecnología, Iván podía cuantificar y clasificar las células del sistema inmune con una precisión quirúrgica.

A pesar del éxito académico en la capital y del dominio de técnicas de vanguardia que le abrían puertas en cualquier centro de investigación nacional, Iván sentía una fuerza gravitatoria que lo jalaba de vuelta. Era el llamado de la tierra, la añoranza por los suyos y la convicción de que la ciencia debe servir, ante todo, a la comunidad que vio nacer al científico.

Con la maestría concluida, Iván regresó a Nayarit. No volvió solo como un egresado más, sino que consiguió una posición como profesor en su alma mater, la Universidad Autónoma de Nayarit (UAN). Este regreso marcó el inicio de una etapa de observación crítica. Ya no era el estudiante que absorbía conocimientos; ahora era el académico que analizaba su entorno con ojos nuevos, entrenados en el rigor del método científico.

Al establecerse nuevamente en su estado, el Dr. Girón se quitó la bata de laboratorio por un momento para mirar la realidad social y ambiental. Nayarit es un estado inmensamente rico en agricultura: tabaco, frijol, caña, mango. Pero esa productividad tenía un costo oculto. Iván notó que

la prosperidad del campo venía acompañada de una sombra constante: el uso indiscriminado de plaguicidas y agroquímicos.

Las noticias y las pláticas locales contaban historias de intoxicaciones agudas en jornaleros, de ríos que cambiaban de color y de fauna que perecía inexplicablemente. Para un inmunólogo, esto encendió todas las alarmas. Si estos químicos estaban afectando a las personas de manera visible, ¿qué estaban haciendo a nivel celular y molecular en el ecosistema?

La pregunta era demasiado grande para ignorarla, y las herramientas que tenía, aunque avanzadas, necesitaban enfocarse en este problema específico. Fue entonces cuando decidió dar el siguiente gran paso académico: el doctorado.

Iván sabía que para combatir este problema de salud pública necesitaba profundizar aún más. Buscó una línea de investigación que uniera su pasión por la inmunología con la urgente toxicología ambiental. Así, sus pasos lo llevaron de vuelta a la perla de occidente, matriculándose en el Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UdeG, seleccionando la orientación en Inmunología.

Fue en los laboratorios de la UdeG donde ocurrió la transformación más radical en su carrera científica. Hasta ese momento, Iván había estudiado la inmunología en ratones (modelos murinos) y en humanos. Pero el problema de Nayarit estaba en el agua. Los plaguicidas terminaban en los ríos, y los primeros afectados no eran los mamíferos terrestres, sino los organismos acuáticos.³

Con una visión pragmática y audaz, el Dr. Girón decidió cambiar de modelo biológico. Dejó atrás a los ratones BALB/c para centrar su atención en un organismo que es vital tanto para la economía como para los ecosistemas: la tilapia nilótica (*Oreochromis niloticus*).

Esta decisión fue brillante por varias razones. Primero, la tilapia es un pez resistente, capaz de sobrevivir en condiciones adversas, lo que significa que si la tilapia enferma, el ambiente está verdaderamente comprometido.

3 Girón-Pérez MI, Santerre A, Gonzalez-Jaime FB, Casas-Solis J, Hernández-Coronado AC, Peregrina-Sandoval J, *et al.* Immunotoxicity and hepatic function evaluation in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) exposed to diazinon. *Fish Shellfish Immunol.* 2007 Oct;23(4):760-9.

Segundo, su sistema inmune, aunque diferente al humano, comparte principios fundamentales de defensa. Y tercero, y más importante bajo el enfoque "One Health": la tilapia es alimento. Estudiar a la tilapia no era solo biología acuática; era estudiar la seguridad alimentaria.

Así, Iván comenzó a utilizar a la tilapia no solo como un pez, sino también como un modelo biomédico. Aprendió a extraer sus células inmunes, a medir sus respuestas ante el estrés químico y a aplicar aquellas técnicas avanzadas de PCR y citometría que había aprendido en la Ciudad de México, pero ahora adaptadas a la sangre fría de un pez.

Estaba naciendo una línea de investigación pionera en la región: la evaluación de cómo los venenos agrícolas "apagan" el sistema inmune de los peces, convirtiéndolos en centinelas silenciosos de una catástrofe ambiental.⁴

La tesis doctoral de Iván Girón no fue simplemente un requisito académico; fue una incursión audaz en un territorio fisiológico que, hasta ese momento, estaba lleno de dogmas. En la biología clásica, se enseñaba que los sistemas del cuerpo operaban en departamentos separados: el sistema nervioso se encargaba de transmitir electricidad y pensamientos, mientras que el sistema inmune se encargaba de patrullar y defender. Se creía que hablaban idiomas distintos.

Sin embargo, el Dr. Girón tenía una hipótesis diferente, alimentada por sus primeros experimentos con la clomipramina y los ratones. Intuía que existía un "traductor universal" entre el cerebro y las defensas. Su investigación doctoral se centró en hallar ese traductor en su nuevo modelo, la tilapia.

La acetilcolina es famosa por ser el neurotransmisor "mensajero": es la sustancia química que las neuronas disparan para decirle a un músculo que se mueva o al cerebro que procese información. Pero, ¿qué pasaría si las células inmunes también tuvieran "oídos" para escuchar a la acetilcolina?

Lo que el Dr. Girón demostró en su doctorado fue revolucionario para su campo: confirmó la existencia y funcionalidad del sistema colinérgico linfocitario en peces.

4 Girón-Pérez MI. Influence of the cholinergic system on the immune response of teleost fishes: potential model in biomedical research. Clin Dev Immunol. 2012;2012:864380.

Descubrió que los linfocitos —los glóbulos blancos encargados de la defensa adaptativa— no son sordos a las señales nerviosas. Al contrario, poseen receptores específicos (muscarínicos y nicotínicos) capaces de detectar la acetilcolina. Más asombroso aún, descubrió que los propios linfocitos tienen la maquinaria para sintetizar y liberar su propia acetilcolina.⁵

Aquí es donde la ciencia básica del Dr. Girón se encontró de frente con la problemática ambiental. La mayoría de los plaguicidas usados en el campo (organofosforados y carbamatos) funcionan inhibiendo una enzima llamada acetilcolinesterasa. Su trabajo es destruir el exceso de acetilcolina. Si el plaguicida bloquea a la enzima, el cuerpo se inunda de acetilcolina.

En un insecto, esto causa una sobreestimulación nerviosa y la muerte. Pero el Dr. Girón planteó una pregunta importante: ¿Qué le hace ese exceso de acetilcolina al sistema inmune de un pez que no muere, pero que vive en agua contaminada?

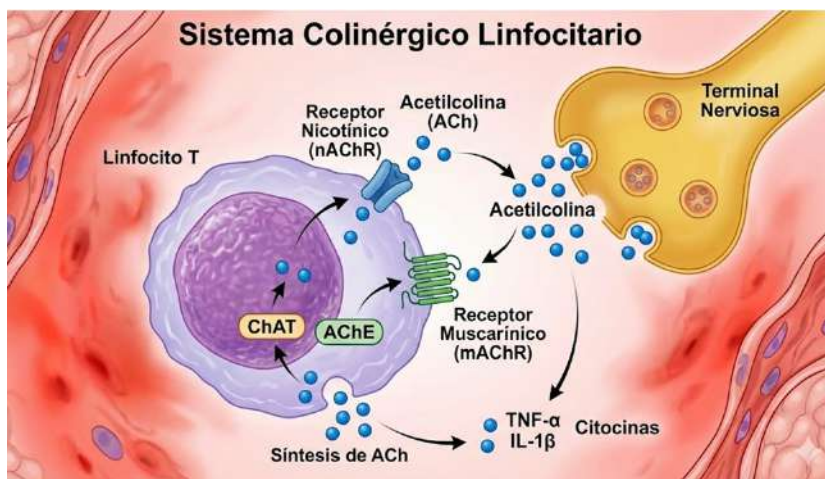
Su tesis reveló que la regulación de la respuesta inmune depende de un equilibrio delicado de acetilcolina. Al alterarse este equilibrio por culpa de los plaguicidas, el “sistema colinérgico linfocitario” colapsa. Las señales se confunden. Los linfocitos dejan de proliferar adecuadamente o mueren (apoptosis).

El Dr. Girón había encontrado el mecanismo exacto: los plaguicidas no solo atacaban el sistema nervioso de la fauna acuática; estaban saboteando sus líneas de comunicación inmunológica, dejándolos expuestos a enfermedades. Había descifrado, a nivel molecular, por qué los peces expuestos a plaguicidas estaban inmunodeprimidos.

5 Girón-Pérez MI, Zaitseva G, Casas-Solis J, Santerre A. Effects of diazinon and diazoxon on the lymphoproliferation rate of splenocytes from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*): the immunosuppressive effect could involve an increase in acetylcholine levels. *Fish Shellfish Immunol.* 2008 Nov;25(5):517-21.

Figura 2

Imagen donde se muestra la interacción del sistema nervioso con el sistema inmune. La comunicación se lleva a cabo a través de neurotransmisores y citosinas



3. El regreso a sus orígenes

En la ciencia, hay descubrimientos que son como relámpagos: iluminan todo por un segundo y luego se desvanecen. Pero el verdadero progreso científico se parece más a la erosión de una montaña: es constante, persistente y acumulativo. Tras su doctorado, el Dr. Manuel Iván Girón Pérez no abandonó la línea de investigación que había descubierto. Al contrario, la convirtió en la columna vertebral de su vida académica durante los siguientes casi 20 años.

Regresar a la Universidad Autónoma de Nayarit y fundar formalmente el laboratorio fue plantar una bandera. Desde ese cuartel general, el Dr. Girón y su creciente equipo de estudiantes se dedicaron a documentar, paso a paso, artículo tras artículo, la realidad química de los ecosistemas locales.

La inmunotoxicología de plaguicidas dejó de ser una novedad para convertirse en una disciplina robusta en la UAN. A lo largo de estas dos décadas, el Dr. Girón ha publicado múltiples artículos científicos en revistas de alto impacto internacional. Pero más allá de las métricas académicas o

el “factor de impacto”, estos artículos constituyen una crónica ambiental de la inmunotoxicología de los plaguicidas.

Cada publicación ha sido una pieza de un rompecabezas gigante. En un estudio, desentrañaban cómo el diazinón (plaguicida organofosforado) afectaba la fagocitosis; en otro, exploraban cómo el glifosato alteraba la expresión genética de las citocinas; en otro más, comparaban la resistencia de diferentes especies.⁶

Esta constancia ha permitido algo que pocos laboratorios logran: trazabilidad. Gracias a su trabajo sostenido, hoy podemos entender cómo ha evolucionado la salud de nuestros cuerpos de agua a lo largo del tiempo. Su obra no es una foto instantánea, sino una película de larga duración que muestra cómo la actividad agrícola humana ha dejado una huella indeleble en la fisiología de la fauna acuática.

El Dr. Girón demostró que la ciencia hecha desde una universidad estatal puede tener resonancia global. Al describir mecanismos universales en la tilapia, sus *papers* son citados por investigadores en China, Brasil o Europa que enfrentan problemas similares. Convirtió a la UAN en un nodo crucial de la red mundial de toxicología acuática, demostrando que para hacer ciencia de frontera no se necesita estar en el extranjero, sino tener preguntas pertinentes y la perseverancia para responderlas durante veinte años.

4. El rol durante la pandemia

El año 2020 llegó para reescribir la historia moderna. Justo cuando la línea de investigación en inmunotoxicología se encontraba en su cénit —con tesis graduándose, artículos publicándose y el reconocimiento internacional consolidándose—, la pandemia de COVID-19 puso al mundo en pausa.

6 Covantes-Rosales CE, Trujillo-Lepe AM, Díaz-Resendiz KJG, Toledo-Ibarra GA, Ventura-Ramón GH, Ortiz-Lazareno PC, *et al.* Phagocytosis and ROS production as biomarkers in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) leukocytes by exposure to organophosphorus pesticides. *Fish Shellfish Immunol.* 2019 Jan;84:189-95.

Para muchos, la incertidumbre trajo parálisis. Para el Dr. Manuel Iván Girón Pérez, trajo un llamado al deber.

En ese momento crítico, quedó demostrada la importancia de aquella “caja de herramientas” que Iván había comenzado a llenar años atrás en la Ciudad de México y perfeccionado en Nayarit. La técnica de PCR, que su equipo utilizaba rutinariamente para medir la expresión de citocinas en peces, era la misma tecnología —el “estándar de oro”— requerida para detectar al virus SARS-CoV-2.⁷

Con una capacidad de respuesta que solo poseen los líderes natos, el Dr. Girón tomó una decisión audaz: reconfiguró su grupo de investigación. Temporalmente, las tilapias y los plaguicidas pasaron a un segundo plano. El laboratorio de la UAN se transformó, casi de la noche a la mañana, en una trinchera de diagnóstico molecular.

No fue una tarea sencilla. Requirió adaptar protocolos, establecer medidas de bioseguridad extremas y capacitar al personal para manejar muestras humanas altamente infecciosas. Pero el objetivo lo valía. En un momento donde la incertidumbre reinaba y las pruebas escaseaban, el laboratorio del Dr. Girón se convirtió en un faro para la sociedad nayarita.

Bajo el estandarte de la Universidad Autónoma de Nayarit, el equipo realizó miles de pruebas diagnósticas ofertadas a la población abierta. Cada resultado entregado no era solo un dato clínico; era certeza para una familia angustiada, era la posibilidad de aislar a un enfermo a tiempo, era una herramienta para cortar cadenas de contagio.⁸

Dicen que las crisis son crisoles donde se forjan las grandes ideas. Mientras el mundo lidiaba con el confinamiento y la incertidumbre de la pandemia, la mente del Dr. Girón no descansaba. Las largas jornadas en el laboratorio de diagnóstico COVID le confirmaron una verdad ineludible: los problemas de salud del siglo XXI no respetan fronteras disciplinarias. Un

7 Andreu-Perez J, Pérez-Espinoza H, Timonet E, Kiani M, Girón-Pérez MI, Benítez-Trinidad AB, *et al.* A Generic Deep Learning Based Cough Analysis System from Clinically Validated Samples for Point-of-Need Covid-19 Test and Severity Levels. *IEEE Trans Serv Comput.* 2022;15(3):1220-32.

8 Girón-Pérez DA, Fonseca-Agüero A, Toledo-Ibarra GA, Gómez-Valdivia J, Díaz-Resendiz KJG, Benítez-Trinidad AB, *et al.* Post-covid-19 Syndrome in Outpatients and Its Association with Viral Load. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 17;19(22):15145.

virus animal había saltado al humano (zoonosis) debido a desequilibrios ambientales. Era la prueba definitiva de que la biología, la medicina y la ecología no podían seguir estudiándose por separado.

Fue en medio de esa tormenta cuando el Dr. Girón concibió su proyecto más ambicioso en términos educativos: la creación de una nueva licenciatura en la Universidad Autónoma de Nayarit.

Así nació la Licenciatura en Biomedicina Ambiental Traslacional. El nombre del programa no es casualidad; es una declaración de principios. Desglosemos lo que significa para entender la visión del Dr. Girón:

Biomedicina: Porque la base es la salud y los mecanismos moleculares de la enfermedad.

Ambiental: Porque no se puede entender la salud sin el contexto del ecosistema donde vivimos.

Traslacional: Este es el término clave. En ciencia, “traslacional” significa tener la capacidad de llevar el conocimiento “del banco del laboratorio a la cama del paciente” (o, en este caso, a la comunidad).

Este programa académico es la materialización curricular del paradigma “One Health”. El Dr. Girón diseñó un plan de estudios para formar a una nueva generación de científicos híbridos: profesionales capaces de entender la toxicología de un río, la inmunología de un pez y la salud pública de una comunidad humana, todo al mismo tiempo.

Con la fundación de esta carrera, el Dr. Girón aseguró que su legado no se limite a sus propios descubrimientos. Ahora, las aulas de la UAN están formando a los “detectives ambientales” del futuro, jóvenes nayaritas que no tendrán que esperar 20 años para conectar los puntos entre la naturaleza y la salud, porque están aprendiendo a hacerlo desde su primer día de clases.

5. Nuevas líneas de investigación y el paradigma “One Health”

Cuando la emergencia sanitaria de la COVID-19 comenzó a ceder y el mundo intentó volver a la normalidad, el Dr. Girón Pérez sabía que “normalidad” no significaba ausencia de riesgos. La pandemia había agudizado nuestra

percepción sobre la fragilidad biológica, y con esa visión renovada, su laboratorio decidió ampliar el horizonte. Si durante dos décadas habían cazado plaguicidas agrícolas, ahora era el turno de enfrentar a los contaminantes emergentes.⁹

El término suena técnico, pero la realidad es doméstica y aterradora. Hablamos de compuestos que usamos a diario y que, por su persistencia, están saturando los ecosistemas acuáticos. El Dr. Girón puso la mira en dos de los más ubicuos: el Bisfenol A (BPA) y los microplásticos.

El BPA es un compuesto químico utilizado para fabricar plásticos duros y resinas epóxicas; está en botellas, envases de alimentos y revestimientos de latas. El problema es que el BPA es un “impostor” molecular. Actúa como un disruptor endocrino, imitando a las hormonas naturales del cuerpo (especialmente a los estrógenos).

Fiel a su línea de inmunotoxicología, el Dr. Girón no se conformó con saber que el BPA “cambia el sexo” de los peces o altera su reproducción (algo ya conocido). Su equipo comenzó a indagar en cómo este plástico disuelto confunde al sistema inmune. ¿Puede un envase de plástico debilitar las defensas de una tilapia? La respuesta que están construyendo apunta a que sí, demostrando que la contaminación plástica es también un problema de inmunidad.

Por otro lado, la investigación se volcó hacia los microplásticos: fragmentos de polímeros menores de cinco milímetros que son prácticamente omnipresentes.

En los cuerpos de agua de Nayarit, estos fragmentos son ingeridos por la fauna. El Dr. Girón aborda este fenómeno desde una perspectiva de “One Health” pura. El microplástico no es solo un cuerpo extraño que causa daño físico (como una obstrucción); funciona como un vehículo, un “Caballo de Troya” que transporta bacterias patógenas o absorbe otros tóxicos del agua para liberarlos dentro del organismo del pez.

9 Girón-Pérez MI, Ventura-Ramón GH, Covantes-Rosales CE, Benítez-Trinidad AB, Razura-Carmona FF, Marmolejo-Murillo LG, *et al.* Effect of bisphenol-A and bisphenol-S on functional parameters of human leukocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2025;47(5):621-30.

Figura 3

La imagen representa el paradigma One Health. un enfoque integral que reconoce la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental, promoviendo la colaboración multidisciplinaria (médicos, veterinarios, ecólogos) para abordar amenazas sanitarias como enfermedades zoonóticas, resistencia antimicrobiana y el cambio climático



6. El eco de una sola salud

Si miramos en retrospectiva la trayectoria del Dr. Manuel Iván Girón Pérez, podríamos caer en la tentación de ver fragmentos aislados: un niño fascinado por la efervescencia en un pueblo cañero, un joven estudiando antidepresivos en ratones, un doctor analizando tilapias en ríos contaminados y un brigadista molecular durante una pandemia global. Sin embargo, al dar un paso atrás, la imagen se revela con una claridad asombrosa. No son historias distintas; son versos del mismo poema científico.

Aquella curiosidad primigenia que nació mezclando medicamentos caducos en Puga no desapareció; simplemente maduró. Evolucionó de

la simple observación de colores y burbujas a la comprensión profunda de cómo las moléculas invisibles —sea la acetilcolina, un pesticida, un virus o un microplástico— tienen el poder de dictar el destino de la vida.

La verdadera aportación del Dr. Girón no reside únicamente en haber descubierto que los linfocitos de un pez pueden “hablar” con su sistema nervioso, ni en sus decenas de artículos indexados. Su legado fundamental es haber derribado, desde un laboratorio en Nayarit, las barreras artificiales que separaban la salud humana de la salud ambiental.

A través de sus investigaciones, hemos aprendido que la inmunosupresión de una tilapia no es un evento aislado, sino un espejo de nuestra propia vulnerabilidad. Al demostrar cómo los plaguicidas y los contaminantes emergentes rompen el diálogo interno entre el cerebro y las defensas, el Dr. Girón nos ha dado la evidencia biológica irrefutable del paradigma “One Health” (Una Sola Salud). Nos ha enseñado que no existen tres saludes —una para personas, otra para animales y otra para ecosistemas—, sino una sola red interconectada, donde el tirón de un hilo resuena en toda la trama. Cuando la pandemia de COVID-19 azotó al mundo, esa visión integral le permitió transformar su conocimiento básico en una herramienta de supervivencia social. Y hoy, esa misma visión se cristaliza en las nuevas generaciones que se forman en la Licenciatura en Biomedicina Ambiental Traslacional. Ellos son los herederos de una ciencia que no se queda en la torre de marfil, sino que baja al río, entra al hospital y dialoga con el agricultor.

El Dr. Manuel Iván Girón Pérez comenzó buscando respuestas en los frascos de su bisabuela y terminó encontrando las preguntas que definirán el futuro de la salud pública. Su obra nos recuerda, con la insistencia de la marea, que, para sanarnos a nosotros mismos, primero debemos sanar el agua que nos rodea. Él sigue ahí, en su laboratorio de la UAN, actuando como el intérprete del silencio acuático, asegurándose de que escuchemos lo que la naturaleza tiene que decirnos antes de que sea demasiado tarde.

Declaratoria de conflicto de interés y uso de IA: El autor declara que no existe ningún conflicto de interés financiero, comercial, profesional o personal que haya influido en la elaboración, interpretación o presentación de este capítulo. La in-

vestigación y la narración biográfica aquí presentadas se han realizado con fines exclusivamente académicos y de divulgación científica.

Durante la fase de preparación de este manuscrito se utilizó inteligencia artificial generativa (Gemini, desarrollado por Google) con el propósito de asistir en la estructuración narrativa, redacción de estilo y síntesis de la información biográfica y técnica proporcionada por el autor. El autor fue responsable de suministrar los datos fácticos, fechas, nombres y conceptos científicos, asumiendo plena responsabilidad por el contenido de esta publicación.

La investigación quirúrgica y su impacto en la salud

Alejandro González Ojeda

1. Formación académica

Con más de 40 años de egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara —actualmente Centro Universitario de Ciencias de la Salud—, en la que ingresó en el año 1978, el académico Dr. Alejandro González Ojeda inició su trayectoria académica tras cursar la educación media superior en la Escuela Vocacional de la misma universidad. En 1984, fue distinguido como el mejor alumno de la generación, recibiendo el Premio A. H. Robbins correspondiente a la generación de 1978-1984. En febrero de 1985, inició la residencia de Cirugía General en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (hoy Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán) con aval de la Universidad Nacional Autónoma de México, concluyéndola en 1990. Está certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía General y por el Consejo Mexicano de Gastroenterología (Cirugía del Aparato Digestivo) con vigencia hasta el año 2028.

Este año se cumplen 36 años de la publicación de su primer artículo científico, un reporte de caso elaborado en colaboración con distinguidos profesores del Instituto Nacional de la Nutrición, entre ellos el Dr. Carlos Fernández del Castillo, actualmente profesor de Cirugía en la Universidad de Harvard.

* Profesor investigador. Facultad de medicina. Universidad de Colima.

1 Fernández del Castillo C, González-Ojeda A, Reyes E, Quiroz-Ferrari F, Uribe M, Robles-Díaz G. Tuberculosis of the pancreas. *Pancreas*. 1990 Nov;5(6):693-6. doi: 10.1097/00006676-199011000-00009.

Permaneció un año más en el instituto como jefe de residentes de Cirugía General. Durante la formación como especialista, realizó estancias en el Departamento de Cirugía General de la Universidad de Alabama en Birmingham (1989 y 1990). En junio de 1991, se incorporó como cirujano adscrito al Servicio de Cirugía General del Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Guadalajara, Jalisco.

En 1995 obtuvo la beca International Guest Scholar del Colegio Americano de Cirujanos de Estados Unidos, que le permitió visitar centros hospitalarios de alto nivel como la Clínica Mayo (Rochester, MN), el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, el Hospital Mount Sinai y el Hospital Nueva York. Su recorrido académico culminó en el Centro de Cáncer de la Universidad de Arizona, en Tucson, Arizona, bajo la tutela de renombrados cirujanos, como los doctores Murray Brennan, Leslie H. Blumgart, Jon Van Heerden, Barry Salky, Youman Fong y Hugo Villar. A su regreso a Guadalajara, retomó sus labores asistenciales en el IMSS y como profesor adjunto de la especialidad de Cirugía General. En 1998, fue designado investigador clínico de tiempo completo, inicialmente en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y posteriormente en la Unidad de Investigación Biomédica 02.

En 1999, ingresó al Sistema Nacional de Investigadores (SNI) con Nivel Candidato, avanzando progresivamente hasta alcanzar el Nivel III en el año 2017. Ese mismo año, formó parte del Núcleo Académico Básico de la Especialidad de Cirugía General que fue incorporada al Padrón Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC), actualmente Sistema Nacional de Posgrados (SNP) de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI).

En agosto del año 2025, recibió la distinción como Investigador Nacional Emérito.

A lo largo de su ejercicio profesional, ha sido miembro activo de diversas academias científicas de acuerdo con el perfil de Cirujano General en pacientes adultos:

A) Ingresó a la Academia Mexicana de Cirugía en 1998 y actualmente ostenta el título de Académico Emérito. Su trabajo de ingreso fue: “Efecto de

la nutrición parenteral enriquecida con el dipéptido L-alanil-L-glutamina sobre la morbilidad infecciosa en la peritonitis secundaria generalizada”.² El comentario oficial fue realizado por el académico Doctor Jesús Tapia Jurado.

B) Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México desde 2005, donde actualmente es académico titular. Su trabajo de ingreso fue: “Reducción del tiempo de cierre de fístulas enterocutáneas posoperatorias con la aplicación del sello de fibrina”.¹

El comentario oficial lo dio el académico Doctor Miguel Francisco Herrera Hernández.

Fue coordinador de la Región Occidente de la Academia Nacional de Medicina de México de 2017 a 2024.

C) Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias desde 2015, actualmente miembro numerario. No requirió la presentación de un trabajo de ingreso.

En las tres academias mantiene una sólida relación de trabajo, colaborando estrechamente en el acercamiento con la sociedad médica y en su rol como académico en la relación con los órganos gubernamentales (como miembro de los consejos consultivos estatal y federal), y conectando con la sociedad a través de las opiniones colegiadas en beneficio de la salud pública.

2. Contribuciones fundamentales en el fortalecimiento y consolidación de la comunidad científica

La productividad científica del académico González Ojeda inició en el año 1990. A la fecha, ha publicado 310 manuscritos incluidos en el Journal Citation Reports (JCR), índices latinoamericanos y repositorios académicos. Su perfil de Google Scholar presenta más de 6,115 citas, un índice

1 Avalos-González J, Portilla-deBuen E, Leal-Cortés CA, Orozco-Mosqueda A, Estrada-Aguilar MC, Velázquez-Ramírez GA, Ambríz-González G, Fuentes-Orozco C, Guzmán-Gurrola AE, González-Ojeda A. Reduction of the closure time of postoperative enterocutaneous fistulas with fibrin sealant. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 14;16(22):2793-800. doi: 10.3748/wjg.v16.i22.2793.

h de 40 y un índice i10 de 130 (<https://scholar.google.com/citations?user=I9Ep43oAAAAJ&hl=es>).

Entre sus publicaciones, destacan artículos en revistas médicas altamente prestigiadas. Estas contribuciones han sido fundamentales para el desarrollo de enfoques científicos, tecnológicos, integradores e innovadores en cirugía a escala nacional e internacional, junto con hallazgos y propuestas de investigación y aplicación dirigidas a:

1. Mejorar los resultados globales de los procedimientos quirúrgicos.
2. Disminuir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes quirúrgicos.
3. Fortalecer la calidad académica y ampliar los horizontes de la investigación.
4. Preparar a médicos y profesionales de la salud, así como estudiantes de medicina para retos globales (por ejemplo, exponiéndolos a redes y prácticas de investigación).
5. Atender necesidades médico-quirúrgicas no cubiertas a escala nacional e internacional.
6. Fomentar redes científicas y de investigación nacionales e internacionales.
7. Promover ciclos de excelencia y mejora proporcionando una plataforma para compartir las mejores prácticas en investigación y educación.

Todo ello contribuyendo al avance general de las disciplinas de investigación y práctica quirúrgica.

En lo que respecta a las actividades docentes: a la fecha ha dirigido o asesorado 184 tesis de especialidades quirúrgicas y médicas, 28 tesis de maestría, diez tesis de doctorado y cinco tesis de licenciatura. Una proporción considerable culminó en publicaciones científicas internacionales o en revistas nacionales indizadas. La mayoría de los médicos especialistas hicieron su entrenamiento en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

La Coordinación de Educación Médica y la de Investigación del IMSS promovieron la difusión del conocimiento derivado de estas tesis, consi-

derándolo un indicador elemental del desarrollo académico hospitalario. Muchos egresados ocupan hoy cargos como investigadores de tiempo completo, jefes de servicios médicos dentro y fuera del instituto, docentes universitarios o especialistas clínicos. A la fecha, han egresado 20 investigadores e investigadoras con membresía activa en el SNII, de la Sección Cirugía de la Unidad de Investigación Biomédica 02 del IMSS Jalisco. Vale la pena consignar que dos de estos investigadores ingresaron al Sistema antes de iniciar sus estudios de especialidad.

Se han establecido convenios de colaboración internacional, destacando la alianza con la Universidad de Birmingham (Reino Unido), a través de su programa “GlobalSurg”, que ha permitido conducir estudios multicéntricos, observacionales analíticos y ensayos controlados de gran calado, cuyos resultados han sido publicados en revistas como *The Lancet*, *British Journal of Surgery* y *Anesthesia*.¹⁻¹² Asimismo, se estableció un convenio con TROGSS – *The Robotic Global Surgical Society*, con sede

- 1 Latin American Surgical Outcomes Study (LASOS) group. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *The Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):387-397. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00001-5.
- 5 Latin American Surgical Outcomes Study (LASOS) group. Access to and quality of elective care: a prospective cohort study using hernia surgery as a tracer condition in 83 countries. *The Lancet*. 2024 Jul;12(7):e1094-e1103. DOI:10.1016/S2214-109X(24)00142-6.
- 6 Latin American Surgical Outcomes Study (LASOS) group. Effects of hospital facilities on patient outcomes after cancer surgery: an international, prospective, observational study. *Lancet Global Health*. 2022 Jul;10(7):e1003-e1011. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00168-1.
- 7 NIHR Global Research Health Unit on Global Surgery group. Routine sterile glove and instrument change at the time of abdominal wound closure to prevent surgical site infection (cheETAh): a pragmatic, cluster-randomised trial in seven low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):p1767-1776. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01884-0.
- 8 NIHR Global Research Health Unit on Global Surgery group. A prognostic model for use before elective surgery to estimate the risk of postoperative pulmonary complications (GSU-Pulmonary Score): a development and validation study in three international cohorts. *Lancet Digit Health*. 2024 Jul;6(7):e507-e519. doi: 10.1016/S2589-7500(24)00065-7.
- 9 Global PaedSurg Research Collaboration. Mortality from gastrointestinal congenital anomalies at 264 hospitals in 74 low-income, middle-income, and high-income countries: a multicentre, international, prospective cohort study. *The Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):325-339. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00767-4.
- 10 NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery group. Adaptation of the Wound Healing Questionnaire universal-reporter outcome measure for use in global surgery trials (TALON-1 study): mixed-methods study and Rasch analysis. *Br J Surg*. 2023 May 16;110(6):685-700. doi: 10.1093/bjs/znad058.

en la Universidad de Houston, TX, publicando el primer manuscrito en conjunto en diciembre de 2024.¹³

Como conferencista, ha sido invitado a múltiples congresos nacionales e internacionales, donde presenta los estudios clínicos observacionales y experimentales que se conducen cada año de la Unidad de Investigación Biomédica 02, Sección Cirugía, del IMSS Jalisco.

A partir de abril de 2023 pasó a jubilación por años de servicio en el instituto, incorporándose a la Facultad de Medicina de la Universidad de Colima como profesor-investigador y como profesor honorario al Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

3. Contribuciones en el acceso universal al conocimiento y beneficios sociales

Por conducto del Departamento de Prensa del Instituto Mexicano del Seguro Social, se difundieron múltiples boletines informativos dirigidos tanto a la comunidad médica del instituto como al público general. En ellos se comunicaron avances técnicos relevantes en cirugía, tales como el uso de adhesivos biológicos y sintéticos en diversas especialidades quirúrgicas. Entre sus aplicaciones destacan: el tratamiento del labio y paladar hendido en cirugía maxilofacial, la prevención de complicaciones tras la resección de glándula mamaria y la disminución de dehiscencias en anastomosis quirúrgicas entre vísceras huecas. También se abordó el tratamiento de

-
- 11 COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. SARS-cov-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study. *Br J Surg.* 2021 Sep 27;108(9):1056-1063. doi: 10.1093/bjs/znab101.
 - 12 COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-cov-2 infection: an international prospective cohort study. *Anesthesia.* 2021 Jun;76(6):748-758. doi: 10.1111/anae.15458.
 - 13 Rivero-Moreno Y, Goyal A, Redden-Chirinos S, Bulut H, Dominguez-Profeta R, Munnangi P, Shenoi J, Ganguly P, Blanc P, Alkadam K, Pouwels Sjaak, Taha S, Pascotto B, Azagra JS, Yang W, Garcia A, Morfin-Meza KD, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A, Suárez-Carreón LQ, Marano L, Abou-Mrad A, Oviedo RJ. Clinical outcomes from robotic transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair in patients under and over 70 years old: a single institution retrospective cohort study with a comprehensive systematic review on behalf of TROGSS - The Robotic Global Surgical Society. *Aging Clin Exp Res.* 2024 Dec 24;37(1):3. doi: 10.1007/s40520-024-02890-9.

fístulas mediante el uso de adhesivos biológicos como tapones biodegradables que favorecen la cicatrización.

En el caso de los adhesivos sintéticos, se demostró su utilidad en modelos animales, aunque su uso en humanos quedó limitado, principalmente como sustituto de suturas en piel. Estos hallazgos están debidamente sustentados en publicaciones científicas. Se emitieron extensos boletines de prensa a propósito de estos resultados para el traslado de las nuevas indicaciones terapéuticas a gran escala, dentro y fuera del instituto.

Otra aportación destacada fue el hallazgo del potencial quimioproláctico de la indometacina —antiinflamatorio no esteroideo— para reducir la incidencia de hiperamilasemia y pancreatitis posterior a la colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Estos resultados fueron confirmados por múltiples ensayos controlados. Por lo anterior, aparecen en las guías de endoscopia invasiva de la sociedad europea y americana con un alto grado de evidencia favorable. El artículo original fue publicado por la *Revista Española de Enfermedades Digestivas (The Spanish Journal of Gastroenterology)* y, con motivo del centenario de dicha publicación, fue reconocido como uno de los más citados en su historia.¹⁴

Años más tarde, se demostró también un efecto quimioproláctico favorable en pacientes con alto riesgo de desarrollar pancreatitis. A través del programa de Reconocimientos a la Transferencia de Resultados de la Investigación para Mejorar la Atención a la Salud de los Derechohabientes del Instituto, dados los hallazgos de este segundo estudio,¹⁵ fue seleccionado entre 2,219 artículos realizados por personal del instituto, publicados en revistas científicas entre 2014 y junio de 2017.

14 Montañón-Loza A, Rodríguez-Lomelí X, García-Correa JE, Dávalos-Cobián C, Cervantes-Guerrero G, Medrano-Muñoz F, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes.

Rev Esp Enferm Dig. 2007 Jun;99(6):330-6. DOI: 10.4321/s1130-01082007000600005.

15 Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C, García-Correa J, Montañón-Loza A, Fuentes-Orozco C, Macías-Amezcu MD, García-Rentería J, Rendón-Félix J, Cortés-Lares JA, Ambríz-González G, Cortés-Flores AO, Alvarez-Villaseñor AS, González-Ojeda A. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. BMC Gastroenterol. 2015 Jul 21;15:85. doi: 10.1186/s12876-015-0314-2.

La Dirección General del instituto lo distinguió como uno de los trabajos más relevantes del periodo (Boletín de prensa N.º 564/2019, Ciudad de México, jueves 19 de diciembre de 2019). El contenido del boletín se replicó en medios de comunicación digital, televisivo, radio y prensa escrita.

Durante la pandemia, y orillado por el cambio de mi centro hospitalario a Unidad COVID, hubo la oportunidad de interacción con diversos niveles educativos, como queda en evidencia con proyectos de investigación que se ejecutaron en población estudiantil de educación media y media superior, cuyos protocolos de investigación fueron evaluados por comités de Ética e Investigación de la Secretaría de Educación Pública del estado de Jalisco.

Los tópicos explorados fueron depresión, ansiedad, miedo y despersonalización en jóvenes.¹⁶⁻²⁰

- 16 Maciel-Saldierna M, Méndez-Garavito IR, Elizondo-Hernandez E, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A, Ramírez-Ochoa S, Cervantes-Pérez E, Vicente-Hernández B, Vázquez-Sánchez SJ, Chefec-Ciociano JM, Cervantes-Guevara G. Social Media Use and Fear of Missing out: An Exploratory Cross-Sectional Study in Junior High Students from Western Mexico. *Pediatr Rep.* 2024 Nov 18;16(4):1022-1033. doi: 10.3390/pediatric16040087.
- 17 Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Guevara G, Cervantes-Pérez E, Fuentes-Orozco C, Barbosa-Camacho FJ, Chefec-Ciociano JM, Brancaccio-Pérez IV, Zarate-Casas MF, González-Ponce FY, Ascencio-Díaz KV, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Cueto-Valadez TA, Cueto-Valadez AE, González-Ojeda A. Prevalence of Depression, Anxiety, and Stress among High School Students during the covid-19 Pandemic: A Survey Study in Western Mexico. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 2;19(23):16154. doi: 10.3390/ijerph192316154.
- 18 Cervantes-Cardona GA, Nápoles-Echauri A, Alonso-Estrella N, Hernández-Mora FJ, Cervantes-Pérez E, Cervantes-Guevara G, García-Reyna B, Barbosa-Camacho FJ, López-Bernal NE, Chefec-Ciociano JM, Fuentes-Orozco C, Cueto-Valadez TA, Cueto-Valadez AE, Brancaccio-Pérez IV, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Vega-Gastelum JO, González-Ojeda A. Prevalence of Dysexecutive Symptoms in High School Students during the covid-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 24;19(23):15641. DOI: 10.3390/ijerph192315641.
- 19 Maciel-Saldierna M, Elizondo-Hernández E, Cervantes-Guevara G, Cervantes-Pérez E, Cervantes-Cardona GA, Guzmán-Ramírez BG, Brancaccio-Pérez IV, Chefec-Ciociano JM, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Cifuentes-Andrade LR, Cueto-Valadez AE, Cueto-Valadez TA, Ibarra-Camargo SA, Mellado-Tellez MP, Barbosa-Camacho FJ, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Prevalence of Depression, Anxiety, and Stress in Junior High School Students in Guadalajara, Mexico: A Cross-Sectional Survey Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 22;19(23):15463. doi: 10.3390/ijerph192315463.
- 20 Barbosa-Camacho FJ, Romero-Limón OM, Ibarrola-Peña JC, Almanza-Mena YL, Pintor-Belmontes KJ, Sánchez-López VA, Chefec-Ciociano JM, Guzmán-Ramírez BG, Sapién-Fernández JH, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Nájjar-Hinojosa R, Ochoa-Rodríguez I, Cueto-Valadez TA, Cueto-Valadez AE, Fuentes-Orozco C, Cortés-Flores AQ, Miranda-Ackerman RC, Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Guevara G, González-Ojeda A. Depression, anxiety, and academic performance in covid-19: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2022 Jun 30;22(1):443. doi: 10.1186/s12888-022-04062-3.

Asimismo, con su grupo, se interesaron en explorar el consumo de dióxido de cloro durante la pandemia,²¹ así como el consumo de energéticos²² en la población general.

El compromiso con la educación médica temprana lo impulsó a recibir estudiantes de medicina en los programas de Veranos de Investigación, estimulando sus capacidades e introduciéndolos a las diferentes fases de la investigación, como revisiones bibliográficas, lectura clínica, diseño de protocolos, defensa, análisis de resultados, escrito científico y defensa de estos.

Para conocimiento de la población en general, se realizaron videos cortos informativos de algunas enfermedades del aparato digestivo y que están disponibles en las plataformas habituales (actividades hacia la comunidad, difusión de conocimiento sobre enfermedades del aparato digestivo), con presentaciones en video²¹⁻³² y también difusión a la comunidad sobre la

- 21 Chejfec-Ciociano JM, Martínez-Herrera JP, Parra-Guerra AD, Chejfec R, Barbosa-Camacho FJ, Ibarrola-Peña JC, Cervantes-Guevara G, Cervantes-Cardona GA, Fuentes-Orozco C, Cervantes-Pérez E, García-Reyna B, González-Ojeda A. Misinformation About and Interest in Chlorine Dioxide During the covid-19 Pandemic in Mexico Identified Using Google Trends Data: Infodemiology Study. *JMIR Infodemiology*. 2022 Jan 27;2(1):e29894. doi: 10.2196/29894.
- 22 Ibarrola-Peña JC, Cueto-Valadez TA, Chejfec-Ciociano JM, Cifuentes-Andrade LR, Cueto-Valadez AE, Castillo-Cardiel G, Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Pérez E, Cervantes-Guevara G, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Sapién-Fernández JH, Guzmán-Barba JA, Esparza-Estrada I, Flores-Becerril P, Brancaccio-Pérez IV, Guzmán-Ramírez BG, Álvarez-Villaseñor AS, Barbosa-Camacho FJ, Reyes-Elizalde EA, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Substance Use and Psychological Distress in Mexican Adults during covid-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 30;20(1):716. doi: 10.3390/ijerph20010716.
- 24 Top Doctors LATAM (28 de noviembre de 2016). *Bypass gástrico - Dr. Alejandro González Ojeda* [Archivo de video]. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=2R7hcH17qek>.
- 25 Top Doctors LATAM (17 de junio de 2016). *Cirugía del esófago - ¿Qué es?* [Archivo de video]. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=AmdR7vSMTmY>.
- 26 Top Doctors LATAM (14 de abril de 2016). *Cirugía de esófago ¿Cómo se realiza?* [Archivo de video]. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=001GU3jwBWI>.
- 27 Top Doctors LATAM (17 de junio de 2016). *Cirugía de esófago ¿Cuál es el tratamiento después de la cirugía?* [Archivo de video]. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=3k1lerA5jg0>.
- 28 Top Doctors LATAM (17 de junio de 2016). *Cirugía de esófago ¿Cuánto tiempo dura?* [Archivo de video]. Youtube. https://www.youtube.com/watch?v=_on3LcGZDMs.
- 29 Top Doctors LATAM (14 de abril de 2016). *Cirugía para el cáncer de páncreas - ¿Cuándo es necesario realizarla?* [Archivo de video]. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=3T0txOsHyug>.
- 30 Top Doctors LATAM (14 de abril de 2016). *Cirugía para el cáncer de páncreas - ¿Cuánto tiempo dura?* [Archivo de video]. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=XZnqkkuYh8>.
- 31 Top Doctors LATAM (14 de abril de 2016). *Cirugía del cáncer de páncreas - ¿Se puede curar el cáncer de páncreas?* [Archivo de video]. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=583E4U3F6z4>.
- 32 Top Doctors LATAM (14 de abril de 2016). *Cirugía del cáncer de páncreas - ¿Cómo es el post operatorio?* [Archivo de video]. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=3GjN5yQyb0I>.

vida y obra de prominentes médicos mexicanos a través de la Academia Nacional de Medicina de México.²³⁻³⁴

Finalmente, se reconoce el homenaje recibido por parte de la Universidad de Guadalajara y la Academia Mexicana de Cirugía mediante la Cátedra Fray Antonio Alcalde en 2022, así como la distinción otorgada por el IMSS en abril de 2023 con motivo de su jubilación, en agradecimiento a su contribución al fortalecimiento de la seguridad social.

4. Contribuciones a la investigación de frontera y a la ciencia básica

Las contribuciones realizadas a lo largo de más de tres décadas se han centrado en el impulso de la investigación de frontera y la generación de conocimiento aplicable a la práctica médica y quirúrgica, con impacto sostenido en guías clínicas, innovación terapéutica y formación académica.

Entre los aportes más relevantes se encuentran los resultados obtenidos en el ámbito de la quimioprevención de la pancreatitis posterior a la manipulación endoscópica de la vía biliar, al explorar nuevas aplicaciones farmacológicas. Esta línea de investigación anticipó evidencia que actualmente respalda, con alto nivel de recomendación, el uso profiláctico de indometacina por vía rectal, incorporado de manera formal en las guías americanas y europeas de manejo endoscópico de la vía biliar.³¹⁻³⁶

23 Aceves-Lozano R, Aceves-Lozano M, Contreras-Cordero VS, Sánchez-López VA, Castillo-Valverde TJ, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. To the memory of Dr. Raúl Aceves Ortega. *Gac Med Mex.* 2019;155(5):521-528. doi: org/10.24875/gmm.m20000344.

34 González-Ojeda A, Fuentes-Orozco C, Guerrerosantos JC, Ramírez-Berumen MF, Iglesias-Morales M. In memoriam. Académico doctor José Guerrerosantos. *Gac Med Mex.* 2019;155(2):207-212.

31 Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Andriulli A, Elmunzer JB, Mariani A, Meister T, Jacques Deviere J, Marek T, Baron TH, Hassan C, Testoni PA, Kapral C. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy.* 2014 Sep;46(9):799-815. DOI: 10.1055/s-0034-1377875.

36 Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, Chalhoub JM, Chowdhury A, Coelho-Prabhu N, Das R, Desai M, Elhanafi SE, Forbes N, Fujii-Lau LL, Kohli DR, Kwon RS, Machicado JD, Marya NB, Pawa S, Ruan WH, Sadik J, Sheth SG, Thiruvengadam NR, Thosani NC, Zhou S, Qumseya BJ. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: methodology and review of evidence. *Gastrointest Endosc.* 2023 Feb;97(2):163-183.e40. doi: 10.1016/j.gie.2022.09.011.

Asimismo, se ampliaron las indicaciones clínicas de los adhesivos biológicos más allá de su función hemostática tradicional. Se demostró su utilidad en la prevención de dehiscencias de anastomosis, fistulas uretrocutáneas y seromas, así como en la reducción de complicaciones vasculares y renales en el trasplante renal. De igual forma, se documentó su aplicación en el tratamiento de pseudoaneurismas arteriales y como material osteoconductor. Estas aportaciones consolidaron nuevas alternativas terapéuticas con resultados favorables y reproducibles.³¹⁻⁴⁶

- 31 Fuentes-Orozco C, González-Mercado S, Sandoval-Sandoval JM, Valdespino-Mejía C, González-González E, Ramírez-Robles JN, Gómez-Navarro B, Dávalos-Delgadillo BE, Marquez-Leaño L, Chávez-Tostado M, Ramírez-Arce A, Andalon-Dueñas E, Espinosa-Partida A, Macías-Amezcu MD, González-Ojeda A. Effect of Fibrin Glue on the Incidence of Surgical Complications After Living-Related-Donor Kidney Transplantation: Results of a Randomized Clinical Trial. *Ann Transplant.* 2016 Sep 20;21:587-595. doi: 10.12659/aot.899821.
- 38 Portilla-de Buen E, Orozco-Mosqueda A, Leal-Cortés C, Vázquez-Camacho G, Fuentes-Orozco C, Alvarez-Villaseñor AS, Macías-Amezcu MD, González-Ojeda A. Fibrinogen and thrombin concentrations are critical for fibrin glue adherence in rat high-risk colon anastomoses. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(4):259-64. doi: 10.6061/clinics/2014(04)07.
- 39 Sánchez-Enciso MA, Nuño-Escobar C, González-Ojeda A, Llamas-Macias FJ, Ramos-López CR, Fuentes-Orozco C. Treatment of arterial pseudoaneurysms with percutaneous ultrasound-guided thrombin injection. *Cir Cir.* 2012 Mar-Apr;80(2):134-9. PMID: 22644008.
- 40 Avalos-González J, Portilla-deBuen E, Leal-Cortés CA, Orozco-Mosqueda A, Estrada-Aguilar MC, Velázquez-Ramírez GA, Ambríz-González G, Fuentes-Orozco C, Guzmán-Gurrola AE, González-Ojeda A. Reduction of the closure time of postoperative enterocutaneous fistulas with fibrin sealant. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 14;16(22):2793-800. doi: 10.3748/wjg. v16.i22.2793.
- 41 Saldaña-Cortés JA, Larios-Arceo F, Prieto-Díaz-Chávez, E, Portilla De Buen E, González-Mercado S, Alvarez-Villaseñor AS, Prieto-Aldape MR, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Role of fibrin glue in the prevention of cervical leakage and strictures after esophageal reconstruction of caustic injury. *World J Surg.* 2009 May;33(5):986-93. doi: 10.1007/s00268-009-9949-x.
- 42 Ambríz-González G, Velázquez-Ramírez G A, García-González JL, García de León-Gómez JM, Muciño-Hernández MI, González-Ojeda A, Vargas Basterra J. Use of fibrin sealant in hypospadias surgical repair reduces the frequency of postoperative complications. *Urol Int.* 2007;78(1):37-41. doi: 10.1159/000096932.
- 43 Segura-Castillo JL, Estrada-Rivera O, Castro-Cervantes JM, Cortés-Flores AO, Velázquez-Ramírez GA, González-Ojeda A. Reduction of lymphatic drainage posterior to modified radical mastectomy with the application of fibrin glue. *Cir Cir.* 2005 Sep-Oct;73(5):345-50. PMID: 16336797.
- 44 Segura-Castillo JL, Aguirre-Camacho H, González-Ojeda A, Michel-Perez J. Reduction of bone resorption by the application of fibrin glue in the reconstruction of the alveolar cleft. *J Craniofac Surg.* 2005 Jan;16(1):105-12. doi: 10.1097/00001665-200501000-00020.
- 45 López Ortega A, Avalos González J, Muciño Hernández MI, Larios Arceo F, Saldaña Cortés JA, González Ojeda A. Cervical esophagogastronomy dehiscence after gastric pull-up for type I esophageal atresia. Case report of a patient successfully treated with fibrin glue and a review of the literatura. .
- 46 González-Ojeda A, Avalos-González J, Muciño-Hernández MI, López-Ortega A, Fuentes-Orozco C, Sánchez-Hochoa M, Anaya-Prado R, Arenas-Márquez H. Fibrin glue as adjuvant treatment for gastrocutaneous fistula after gastrostomy tube removal. *Endoscopy.* 2004 Apr;36(4):337-41. doi: 10.1055/s-2004-814412.

Otro eje de investigación abordó problemas posoperatorios de alta prevalencia en cirugía, como las náuseas, el vómito y el dolor posoperatorio, considerados en la literatura internacional como problemas clínicos de gran impacto. En colaboración con el grupo de investigación, se demostró que la administración preoperatoria de esteroides en dosis única reduce significativamente la incidencia de náuseas y vómitos, así como la intensidad del dolor posoperatorio, sin incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas o metabólicas.⁴⁷⁻²⁰

Estos hallazgos contribuyeron a la adopción generalizada de la dexametasona durante la inducción anestésica, práctica hoy ampliamente aceptada en anestesiología.

En el campo de la cirugía abdominal, se investigó la fisiopatología de la formación de adherencias, principal causa de obstrucción intestinal en pacientes con antecedentes quirúrgicos.

En modelos experimentales se demostró que la pirfenidona, un agente antifibrótico, reduce de manera significativa la formación de adherencias sin comprometer la cicatrización intestinal.⁵¹⁻⁵²

-
- 47 Jiménez-Tornero J, Cortés-Flores AO, Chávez-Tostado M, Morgan-Villela G, Zuloaga-Fernández Del Valle C, Zuloaga-Fernández Del Valle R, García-González LA, Fernández-Avalos VS, Miranda-Ackerman RC, Alvarez-Villaseñor AS, Ambriz-González G, Barbosa-Camacho FJ, Fuentes-Orozco C, Contreras-Cordero VS, González-Ojeda A. Effect of a preoperative single-dose steroid on pulmonary function and postoperative symptoms after modified radical mastectomy: results of a randomized clinical trial. *Gland Surg.* 2020 Oct;9(5):1313-1327. doi: 10.21037/gs-20-366.
 - 48 Cortés-Flores AO, Jiménez-Tornero J, Morgan-Villela G, Delgado-Gómez M, Zuloaga-Fernández Del Valle CJ, García-Rentería J, Rendón-Félix J, Fuentes-Orozco C, Macías-Amezcu MD, Ambriz-González G, Alvarez-Villaseñor AS, Urias-Valdez D, Chavez-Tostado M, Contreras-Hernández GI, González-Ojeda A. Effects of preoperative dexamethasone on postoperative pain, nausea, vomiting and respiratory function in women undergoing conservative breast surgery for cancer: Results of a controlled clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 Jan;27(1). doi: 10.1111/ecc.12686.
 - 49 Gómez-Hernández J, Orozco-Alatorre AL, Domínguez-Contreras M, Ocegüera-Villanueva, A, Gómez-Romo S, Alvarez Villaseñor AS, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Preoperative dexamethasone reduces postoperative pain, nausea and vomiting following mastectomy for breast cancer. *BMC Cancer.* 2010 Dec 23;10:692. doi: 10.1186/1471-2407-10-692.
 - 20 Sánchez-Rodríguez PE, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Effect of dexamethasone on postoperative symptoms in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: randomized clinical trial. *World J Surg.* 2010 May;34(5):895-900. doi: 10.1007/s00268-010-0457-9.
 - 51 Betancourt-Vicencio S, Prieto-Aldape MR, Alvarez-Villaseñor AS, Fuentes-Orozco C, Cortes-Flores AO, Castillo-Cardiel G, Sánchez-Martínez JA, Reyes-Elizalde EA, González-Hernández PG, Zamora-Inzunza JG, Romero-Arredondo VA, Barbosa-Camacho JF, Brancaccio-Pérez IV, Guzmán-Ramírez BG, González-Ojeda A. Effects of Oral Pirfenidone on Colon Anastomosis Healing and Adhesion Formation in Rats. *Eur Surg Res.* 2022;63(4):241-248. DOI: 10.1159/000523711.

Aunque estos resultados requieren aún validación clínica en humanos, aportan bases sólidas para futuras líneas de investigación traslacional. Como parte de estos estudios, también se describieron modelos experimentales para inducir alto riesgo de dehiscencia de anastomosis mediante isquemia tisular.⁵¹⁻⁵⁴

La colaboración académica internacional, particularmente con la Universidad de Birmingham (Reino Unido), permitió participar en estudios multicéntricos con alto poder estadístico, fortaleciendo la calidad metodológica y la rapidez en la obtención de conclusiones científicas. Durante la pandemia por SARS-CoV-2 se desarrollaron estudios epidemiológicos sobre el impacto biopsicosocial de la enfermedad en profesionales de la salud y en la población general, abordando aspectos como temor, ansiedad, depresión y consumo de sustancias. Estas contribuciones han sido ampliamente citadas y reconocidas en la literatura médica.²⁻⁶⁷

En conjunto, estas actividades reflejan 36 años de productividad científica y 21 años de participación académica continua dentro de la Acade-

- 52 Fuentes-Orozco C, Agredano-Jiménez R, Alvarez-Villaseñor AS, Mares-País R, Barbosa-Camacho FJ, Cortés-Flores AO, Reyes-Elizalde EA, Guzmán-Ramírez BG, Flores-Becerril P, Guzmán-Barba JA, Chefec-Ciociano JM, Ibarrola-Peña JC, Brancaccio-Pérez IV, González-Ojeda A. Effects of Oral Zafirlukast, Sildenafil, or Pirfenidone on the Formation of Postsurgical Intra-Abdominal Adhesions in an Experimental Rat Model. *Eur Surg Res.* 2022;63(3):145-154. doi: 10.1159/000521036.
- 51 Fariás-Llamas OA, Orozco-Mosqueda A, Portilla-del Buen E, Leal-Cortés CA, Ruiz-Chávez IE, González-Ojeda A. Bursting pressure in normal and ischemic colonic anastomoses in rats; using biological and synthetic adhesives. *Cir Cir.* 2005 Jan-Feb;73(1):31-42. PMID: 15888268.
- 54 Portilla-de Buen E, Orozco-Mosqueda A, Leal-Cortés C, Vázquez-Camacho G, Fuentes-Orozco C, Alvarez-Villaseñor AS, Macías-Amezcu MD, González-Ojeda A. Fibrinogen and thrombin concentrations are critical for fibrin glue adherence in rat high-risk colon anastomoses. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(4):259-64. doi: 10.6061/clinics/2014(04)07.
- 2 Maciel-Saldierna M, Méndez-Garavito IR, Elizondo-Hernandez E, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A, Ramírez-Ochoa S, Cervantes-Pérez E, Vicente-Hernández B, Vázquez-Sánchez SJ, Chefec-Ciociano JM, Cervantes-Guevara G. Social Media Use and Fear of Missing out: An Exploratory Cross-Sectional Study in Junior High Students from Western Mexico. *Pediatr Rep.* 2024 Nov 18;16(4):1022-1033. doi: 10.3390/pediatric16040087.
- 56 Miranda-Ackerman RC, Ruiz-Ochoa P, López-Ramírez D, Quevedo-Barrientos JF, Plascencia-Rendón M, Landeros-Torres JL, Astorga-Cervantes KF, González-Urbe A, Cortes-Flores AO, Zuloaga-Fernández- Del-Valle CJ, Morgan-Villela G, Barbosa-Camacho FJ, Fuentes-Orozco C, Brancaccio-Pérez IV, González-Ojeda A. End-of-Life Practices in an Intensive Care Unit of a Private Hospital in Mexico. *Palliat Med Rep.* 2024 Aug 21;5(1):359-364. doi: 10.1089/pmr.2024.0023.
- 57 Barbosa-Camacho FJ, Rodríguez-Machuca VU, Ibarrola-Peña JC, Chefec-Ciociano JM, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Tavares-Ortega JA, Delgado-Hernandez G, Cervantes-Guevara G, Cervantes-Pérez E, Ramírez-Ochoa S, Fuentes-Orozco C, Gonzalez-Ojeda A. COVID-19 pandemic and its impact on medical interns' mental health of public and private hospitals in Guadalajara. *Med Educ Online.* 2024 Dec 31;29(1):2308360. doi: 10.1080/10872981.2024.2308360.

mia Nacional de Medicina de México. Las aportaciones realizadas han contribuido de manera significativa al avance del conocimiento médico y quirúrgico, manteniendo un compromiso permanente con la excelencia académica, la investigación y el beneficio de los pacientes.

- 58 Chávez-Tostado M, Chávez-Tostado KV, Cervantes-Guevara G, Cervantes-Cardona G, Hernandez-Corona DM, González-Heredia T, Méndez-Del Villar M, Corona-Meraz FI, Guzmán-Ornelas MQ, Barbosa-Camacho FJ, Álvarez-Villaseñor AS, Cervantes-Pérez E, Fuentes-Orozco C, Barrera-López NG, López-Bernal NE, González-Ojeda A. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 19;59(7):1330. doi: 10.3390/medicina59071330.
- 59 Cervantes-Pérez E, Cervantes-Guevara G, González-Ojeda A, Fuentes-Orozco C, Ramírez-Ochoa S, Cervantes-Cardona GA, Torres-Mendoza BM, Cervantes-Pérez G, Gómez-Sánchez E. *Two pandemicstofight: metabolic surgery and its effects on covid-19 and obesity*. *Cir Cir*. 2023;91(3):437-438. doi: 10.24875/CIRU.22000206.
- 60 Ibarrola-Peña JC, Cueto-Valadez TA, Chefec-Ciociano JM, Cifuentes-Andrade LR, Cueto-Valadez AE, Castillo-Cardiel G, Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Pérez E, Cervantes-Guevara G, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Sapién-Fernández JH, Guzmán-Barba JA, Esparza-Estrada I, Flores-Becerril P, Brancaccio-Pérez IV, Guzmán-Ramírez BG, Álvarez-Villaseñor AS, Barbosa-Camacho FJ, Reyes-Elizalde EA, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. *Substance Use and Psychological Distress in Mexican Adults during covid-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study*. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 30;20(1):716. DOI: 10.3390/ijerph20010716.
- 61 Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Guevara G, Cervantes-Pérez E, Fuentes-Orozco C, Barbosa-Camacho FJ, Chefec-Ciociano JM, Brancaccio-Pérez IV, Zarate-Casas MF, González-Ponce FY, Ascencio-Díaz KV, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Cueto-Valadez TA, Cueto-Valadez AE, González-Ojeda A. *Prevalence of Depression, Anxiety, and Stress among High School Students during the COVID-19 Pandemic: A Survey Study in Western Mexico*. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 2;19(23):16154. doi: 10.3390/ijerph192316154.
- 62 Cervantes-Cardona GA, Nápoles-Echauri A, Alonso-Estrella N, Hernández-Mora FJ, Cervantes-Pérez E, Cervantes-Guevara G, García-Reyna B, Barbosa-Camacho FJ, López-Bernal NE, Chefec-Ciociano JM, Fuentes-Orozco C, Cueto-Valadez TA, Cueto-Valadez AE, Brancaccio-Pérez IV, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Vega-Gastelum JO, González-Ojeda A. *Prevalence of Dysexecutive Symptoms in High School Students during the covid-19 Pandemic*. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 24;19(23):15641. doi: 10.3390/ijerph192315641.
- 63 Barbosa-Camacho FJ, Romero-Limón OM, Ibarrola-Peña JC, Almanza-Mena YL, Pintor-Belmontes KJ, Sánchez-López VA, Chefec-Ciociano JM, Guzmán-Ramírez BG, Sapién-Fernández JH, Guzmán-Ruvalcaba MJ, Nájjar-Hinojosa R, Ochoa-Rodríguez I, Cueto-Valadez TA, Cueto-Valadez AE, Fuentes-Orozco C, Cortés-Flores AO, Miranda-Ackerman RC, Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Guevara G, González-Ojeda A. *Depression, anxiety, and academic performance in COVID-19: a cross-sectional study*. *BMC Psychiatry*. 2022 Jun 30;22(1):443. DOI: 10.1186/s12888-022-04062-3.
- 64 Chefec-Ciociano JM, Martínez-Herrera JP, Parra-Guerra AD, Chefec R, Barbosa-Camacho FJ, Ibarrola-Peña JC, Cervantes-Guevara G, Cervantes-Cardona GA, Fuentes-Orozco C, Cervantes-Pérez E, García-Reyna B, González-Ojeda A. *Misinformation About and Interest in Chlorine Dioxide During the covid-19 Pandemic in Mexico Identified Using Google Trends Data: Infodemiology Study*. *JMIR Infodemiology*. 2022 Jan 27;2(1):e29894. doi: 10.2196/29894.
- 65 Barbosa-Camacho FJ, García-Reyna B, Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Pérez E, Chavarria-Avila E, Pintor-Belmontes KJ, Guzmán-Ramírez BG, Bernal-Hernández A, Ibarrola-Peña JC, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A, Cervantes-Guevara G. *Comparison of Fear of COVID-19 in Medical and Nonmedical Personnel in a Public Hospital in Mexico: a Brief Report*. *Int J Ment Health Addict*. 2023;21(1):383-394. doi: 10.1007/s11469-021-00600-4.
- 66 Cervantes-Guevara G, Maciel-Saldierna M, Elizondo-Hernández E, Cervantes-Pérez LA, Cervantes-Cardona GA, García-Reyna B, Ibarrola-Peña JC, Almanza-Mena YL, Barbosa-Camacho FJ, Fuentes-Orozco C, Chefec-Ciociano JM, Guzmán-Barba JA, Flores-Becerril P, Reyes-Elizalde EA, González-Ojeda A. *Fear of covid-19 in High School Personnel: a Survey Study in Western Mexico*. *Int J Ment Health Addict*. 2022;20(3):1687-1694. DOI: 10.1007/s11469-020-00473-z.
- 67 García-Reyna B, Castillo-García GD, Barbosa-Camacho FJ, Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Pérez E, Torres-Mendoza BM, Fuentes-Orozco C, Pintor-Belmontes KJ, Guzmán-Ramírez BG, Bernal-Hernández A, González-Ojeda A, Cervantes-Guevara G. *Fear of covid-19 Scale for Hospital Staff in Regional Hospitals in Mexico: a Brief Report*. *Int J Ment Health Addict*. 2022;20(2):895-906. doi: 10.1007/s11469-020-00413-x.

Infertilidad. Un subestimado problema de salud pública

Efraín Pérez Peña, Ernesto Pérez Luna,
Antonio Vidal Pascual Rodríguez, Juan Francisco Lizárraga Salas,
Rebeca Álvarez Aubert y Alejandra Pérez Corres*

Resumen

La infertilidad es uno de los problemas emergentes de salud pública por tendencias modernas como posponer embarazos para edad avanzada, aumento de obesidad en el mundo, disminución global de la calidad espermática, adicciones y otras. Afecta a muchas personas con consecuencias físicas, psicológicas, económicas y sociales que pueden evitarse con una prevención adecuada. Como no es causa de dolor físico, muerte o incapacidad laboral, se ha subestimado en nuestro país por otras prioridades médicas no menos importantes. Su prevención y atención oportuna mejora el pronóstico y reduce costos y estrés. Cuando llega a etapas no solucionables con tratamientos médicos y/o quirúrgicos requiere reproducción asistida (RA), de la cual no se dispone en la mayoría de las instituciones hospitalarias gubernamentales, ni hay cobertura para su manejo por seguros médicos privados. Para los afectados es una crisis que compromete sus planes de vida. Atenderse les resulta prolongado,

* Hospital Puerta de Hierro Andares. Profesor: Especialización en BRH, UNAM. Director: Comité de Educación de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA). Ex jefe de departamentos: Gineco-obstetricia y Enseñanza e Investigación, Hospital Militar Regional, Guadalajara. Decano: Capítulo Jalisco de la ANMM. Expresidente: AMMR, Soc. Gin y Obst Gdl y Capítulo México, ACOG.

costoso y desgastante, con implicaciones familiares, sociales y laborales. Con casi 30 años de experiencia de manejo integral de la infertilidad, en un centro con un equipo multidisciplinario de especialistas, tecnología de punta y una misma visión, se presenta de manera accesible información relevante para las personas infértiles.

1. Relevancia de la infertilidad

Cuando una pareja no logra tener hijos, después de intentarlo por meses o años, se enfrenta a un reto diferente a otros problemas médicos. Una verdadera crisis que involucra uno de sus objetivos prioritarios y que sus recursos no son capaces de resolver. Sus reacciones son similares a enterarse de un diagnóstico de cáncer (sorpresa, negación, aislamiento, enojo, culpa, depresión, sufrimiento, regateo, etcétera). Necesitan saber si existe o no un problema, cuál es su causa o causas, si se dispone de tratamiento efectivo, en qué consiste, cuánto dura, cuál es el costo y qué pronóstico tiene. La información a su alcance, con solo navegar por la red, es abundante y, por intereses comerciales, no siempre honesta. En ocasiones les han maltratado, han perdido tiempo valioso, e incluso han sufrido iatrogenia. Requieren una evaluación integral especializada, que es difícil de aceptar porque invade su intimidad, les resta independencia, consume dinero y tiempo y puede requerir RA.

La RA cada vez cuesta más, no está disponible en la mayoría de las instituciones hospitalarias, ni la cubren seguros médicos privados. Sin embargo, muchos países la incluyen en los sistemas de salud o en seguros privados. Los recién nacidos (RN) con RA representan el 5 %-10 % de los nacimientos en estas naciones. En México y otros países de Latinoamérica algunos hospitales institucionales ofrecen RA. Hay resistencia a ella, por la falsa creencia de que en el momento de la fecundación inicia la vida, que con estas técnicas no se le respeta y se causan abortos o malformaciones congénitas. Hay países con limitaciones legales para ciertos tratamientos, o las listas de espera son largas, lo que implica viajar a otro país para tratarse (el mal llamado “turismo reproductivo”), con incremento de costos y dificultades. Considerar los aspectos económicos, médicos, éticos y

psicológicos, en cada caso, ayuda a crear una relación médico-pacientes que inspire confianza y esperanza, y a la vez les ayude en la toma de decisiones inteligentes.

Para las personas sin hijos las repercusiones familiares, sociales e incluso laborales son serias, con frecuencia se les señala, relega o agrede, condicionando desesperanza, aislamiento, depresión y angustia. Muchos se resisten a asistir a consulta, y cuando finalmente lo hacen es demasiado tarde.

2. Infertilidad como problema de salud pública

Aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la infertilidad como enfermedad, su atención institucional en nuestro país no es prioritaria ni completa, por muchas otras prioridades. Según la misma OMS, una enfermedad se cataloga como problema de salud pública cuando afecta a muchas personas, las consecuencias son graves, genera costos importantes y puede prevenirse o controlarse mediante acciones colectivas.

Por su naturaleza crónica, la prevalencia (casos nuevos y acumulados en un momento dado) va en aumento con cifras entre 20 % y 37 % (es decir, una de cada tres a cinco parejas), mientras que la incidencia (casos nuevos) se mantiene estable en 15 % (una de cada seis) y aumenta con la edad.

Entre las causas destacan: diferir embarazos, más obesidad en el mundo, hábitos como tabaquismo, alcoholismo y drogadicción; polución ambiental por pesticidas, plomo, solventes, gases, pinturas, radiaciones, etc.; secuelas de enfermedades de transmisión sexual; disminución general de la fertilidad masculina; aumento de estrés en mujeres que trabajan y/o estudian y atienden el hogar o por mayores exigencias de la vida actual; avance de condiciones no detectadas como infecciones pélvicas, endometriosis, miomas y otras; dietas restrictivas; vida sedentaria o con ejercicios extenuantes; cambio en la decisión de vivir sin hijos después de esterilizaciones o a edades mayores; exageración en redes sociales de los alcances de la RA, como embarazos en mujeres de edad avanzada, poder evitar anomalías congénitas, embarazos en personas sin óvulos y/o espermatozoides o sin útero, por lo que personas solas o parejas del mismo sexo también solicitan ayuda y no deben ser discriminadas por su estado civil o preferencia sexual.

3. Prevención de la infertilidad

La prevención es prioritaria, se requiere alertar a las mujeres que la fertilidad disminuye con la edad, aunque se mantengan en buen estado físico y con apariencia más joven; la importancia de un estilo de vida sano: dieta saludable, ejercicio, peso cercano a lo ideal, sin adicciones a drogas, tabaco, alcohol y café.

Alertar a las jóvenes, para su atención oportuna, sobre datos como: menstruaciones irregulares (muy frecuentes en falta de ovulación), dolorosas (posible endometriosis, causa común de infertilidad), muy abundantes (a veces por tumores o pólipos) o escasas (descartar anomalías congénitas); alteraciones severas en el peso; vida muy sedentaria o exceso de ejercicio; signos de exceso de hormonas masculinas (hiperandrogenismo), o de resistencia a la acción de la insulina que eleva la insulina (hiperinsulinemia) y el azúcar en la sangre, o niveles bajos de hormonas tiroideas y altos de prolactina (hipotiroidismo o hiperprolactinemia que alteran la ovulación), alteraciones hormonales por falta de ovulación u obesidad (estrogenismo persistente); efectos adversos de anticonceptivos (más en dispositivos intrauterinos y en inyectables); secuelas de infecciones o abortos provocados (como adherencias intrauterinas), o de cirugías en el cuello de la matriz (estrechamientos o estenosis)

En quienes planean aplazar embarazos por estudios, profesión, situación económica o preferencias, enfatizar que la fertilidad declina con la edad y se requieren opciones más costosas y desgastantes, con más riesgos para madres y RN. Mostrarles que la fertilidad disminuye en la mujer a partir de los 30 años y esto se acentúa después de los 35-37, con mínimas probabilidades pasados los 40, con sus propios óvulos, ya que los mejores se seleccionan primero quedando menos y de inferior calidad al final, lo que causa fallas a tratamientos, abortos o anomalías congénitas. Presentarles datos de las diferentes incidencias, según la edad, del síndrome de Down (mongolismo) y de otras anomalías cromosómicas; mostrarles listas donde el riesgo de presentar estas anomalías es de alrededor de 1/500 para menores de 30 años, de 1/270 a los 30, 1/80 a los 35, 1/60 a los 40 y 1/20 a los 45; enfatizar que a mayor edad se dificulta lograr el embarazo,

y que cuando se logra los abortos son más frecuentes (a los 35 años son casi el doble que a los 20).

Que con la edad son más frecuentes las complicaciones en el embarazo (presión arterial alta, partos prematuros y más cesáreas, aun con un buen control prenatal). Hay que señalar que la reserva ovárica (cantidad de óvulos en los ovarios) disminuye más rápido a medida que la edad avanza y que esto puede presentarse en edades más tempranas. Que un pronóstico más certero respecto a las probabilidades de embarazo debe incluir edad, ritmo menstrual y evaluación de la reserva ovárica.

También que la fertilidad disminuye en los varones con la edad, aunque más tarde que en las mujeres. Aumenta el riesgo en la descendencia de enfermedades del espectro autista (esquizofrenia, enfermedad bipolar, depresión y otras) y la prevalencia de disfunciones sexuales, a su vez asociadas a deterioro de la salud en general.

Si aún no se desea un embarazo, pero hay dudas sobre la fertilidad, una evaluación especializada permite detectar a tiempo problemas que con tratamientos médicos o quirúrgicos sencillos logran un mejor resultado. Es dramático enterarse de extirpación de los ovarios por tumores benignos o endometriosis cuando pudieron preservarse; o de la matriz (histerectomías) en mujeres jóvenes por miomas (tumores benignos); de la creación de adherencias tubo-ováricas al combinar cirugías generales con manipulación quirúrgica de órganos pélvicos; o de cirugías abiertas en casos solucionables con laparoscopías o histeroscopías (cirugías de mínima invasión), con menor probabilidad de adherencias y complicaciones.

En hombres, la ligadura inadvertida de deferentes (conductos de paso para los espermatozoides) durante operaciones de hernias u orquidopexias (colocación de testículos en su lugar) es igual de grave. Resulta lamentable no preservar gametos antes de quimioterapia o radioterapia, e ignorar los efectos dañinos de medicamentos muy nocivos para la fertilidad en lugar de prescribir otros inocuos o menos agresivos e igual de eficaces. No hay que perder tiempo valioso en edades límite con tratamientos poco efectivos, ya sean médicos o quirúrgicos, y ser conservadores en el manejo de quistes ováricos en pacientes jóvenes, en especial no utilizar electrocirugía, como el taladreo (“*drilling*”) en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP,

la causa más frecuente de falta de ovulación). Estos pacientes deben ser tratados por especialistas competentes y honestos. Por casos de conductas abusivas y poco éticas, organizaciones serias publican normas éticas mínimas a seguir que deben difundirse y servir de guía a los centros de atención para integrar sus propios comités de ética.

4. Evaluación básica en infertilidad

La evaluación diagnóstica inicial de la pareja infértil está al alcance del ginecólogo calificado. Una evaluación más completa y precisa la ofrecen profesionales que trabajan en centros con mayores posibilidades diagnósticas y terapéuticas. El estudio básico se inicia después de un año de relaciones sexuales infructuosas sin protección anticonceptiva, si la pareja no ha sido evaluada antes. Si hay sospecha o certeza de patología, la mujer es mayor de 35 años, o con falla a tratamientos previos, el estudio se inicia de inmediato. Debe ser integral y organizado, profesional y humano. Comienza con escucha atenta de la pareja, y luego con interrogatorio dirigido, de acuerdo con los datos obtenidos. La exploración física inicial incluye ultrasonido vaginal y al final se realiza un diagnóstico presuntivo. Se solicitan exámenes complementarios y se programan visitas posteriores en etapas específicas del ciclo menstrual. Es primordial comprender a estas personas, tener interés real en ayudarles y combinar ciencia y arte de una manera objetiva y sensible.

Los objetivos de la evaluación diagnóstica en infertilidad son: descubrir la causa o causas de esta, establecer un pronóstico y ofrecer la terapéutica con mayores probabilidades de lograr un embarazo; se procura realizarla en el menor tiempo, con procedimientos simples y de bajo costo que reduzcan el estrés a los involucrados. Cuando no aceptan el tratamiento recomendado, a pesar de un mal pronóstico, y desean intentar otro menos efectivo y sencillo, brindar alternativas acordes con los deseos de la pareja, sin olvidar los derechos del niño por nacer, apoyarles en su decisión sin generar falsas expectativas. Debe brindarse información accesible, explicaciones que permitan disipar mitos y falsas creencias. Se requiere sensibilidad para tratarles, por la gran carga emocional de la infertilidad.

Ayudarles en la toma de decisiones inteligentes, en especial si el pronóstico no es bueno, si se requiere RA, o cuando el uso de gametos donados es la única opción.

Se procura una relación médico-pacientes buena y duradera. La infertilidad es un problema crónico, de naturaleza íntima, con gran carga emocional y de difícil comunicación. Son habituales los temores, prejuicios, sentimientos de culpa e ideas mágicas. Experiencias previas desafortunadas enfatizan la necesidad de escuchar con atención, aun el lenguaje no hablado, y tratar con cortesía, respeto, sin prisa, y mostrar interés real en ayudarles. La organización permite obtener más información en menos tiempo. Atender en un sitio que asegure confidencialidad y refleje organización y limpieza. Evitar interrupciones y mostrar empatía. La pareja, desde la entrevista inicial, evalúa a su médico como profesional y humano, notan si los escucha, comprende y se interesa en ellos, si la información es clara y el plan que les ofrece es lógico. En las visitas posteriores el médico debe revisar antes el expediente clínico, para aumentar la eficiencia e infundir confianza al no preguntar lo ya dicho.

El médico puede percibir un optimismo infundado en casos de mal pronóstico, o desconfianza u hostilidad por falta de resultados con otros médicos. Pueden percibir su situación como debida a incompetencia, desinterés o ligereza de quienes los han tratado, sin aceptar la gravedad de su problema. No es raro abrigar falsas expectativas generadas por información falsa publicitada con fines comerciales. Las solicitudes con aspectos éticos cuestionables o controversiales requieren evaluarse con cuidado ya que, además de las probables repercusiones en la madre, recién nacido, médicos o personas involucradas, implican aspectos legales.

Escuchar es esencial en la evaluación de las personas infértiles, entender qué es lo que desean, cómo perciben su situación, cómo están emocionalmente, cuál es su disposición o limitaciones para atenderse. Solicitar que asistan con resultados de exámenes previos, incluyendo radiografías, sonogramas, videos, informes quirúrgicos, estudios histopatológicos, determinaciones hormonales y otros, de preferencia organizados por fechas. Son útiles los resúmenes escritos por ellos mismos o por los médicos que los atendieron, así como los registros de las fechas de las últimas mens-

tuaciones. La recolección de datos requiere ser más completa en fallas a intentos de RA. Todo ello contribuye a hacer más efectiva la entrevista inicial y evita repetir exámenes innecesarios. En pacientes foráneos una entrevista inicial por videollamada es una opción aceptable, aunque no se acompañe de un examen físico.

La exploración física de la mujer debe ser completa, interesan constitución general, peso y altura, medición de cintura y cadera, presión arterial, frecuencia cardíaca y datos que sugieran problemas de las glándulas endócrinas. Detectar si hay obesidad o desnutrición, taquicardia o bradicardia (alteraciones en el ritmo del corazón), exoftalmos (ojos saltones), piel reseca o grasosa, características de la glándula tiroides (grande o con nódulos), galactorrea (salida de líquido por las mamas), acné, hirsutismo (vello en exceso), *acantosis nigricans* (manchas dérmicas en cuello o axilas), vello púbico y axilar (escaso o en exceso), hipotrofia o hipertrofia de genitales externos (pequeños o grandes), estrías e hiper o hipopigmentación dérmica (manchas oscuras o claras en la piel). Investigar infecciones de vulva o vagina, tabiques vaginales (anomalías congénitas en vagina), cervicitis (infecciones en el cuello de la matriz o útero), pólipos (tumores benignos) y estenosis cervicales, flexiones o desplazamientos del útero, su tamaño, forma, consistencia o tumoraciones en este y en los ovarios, dolor a la palpación de ellos o aglutinación de estructuras normalmente separadas. El ultrasonido vaginal aumenta la precisión de lo encontrado, en especial características de la cavidad uterina, o de quistes o nódulos.

En el varón, además de la exploración general, incluir: exploración del pene, meato uretral (central o no), si hay o no fimosis (prepucio estrecho), balanitis (inflamación en el pene); exploración del escroto y palpación del testículo, determinar su superficie, consistencia, volumen o presencia de tumoraciones o várices; presencia o no de deferentes (los conductos que salen del testículo); hernias inguinales; quistes de epidídimo (conducto que rodea los testículos), epididimitis (infecciones de este) y otros. Efectuar tacto rectal ante la sospecha de inflamación de la próstata, interesa volumen, consistencia y sensibilidad prostática y de vesículas seminales (glándulas que secretan sustancias que van en el semen). Considerar si se requieren estudios adicionales antes de la evaluación por un andrólogo

(urólogo especialista en fertilidad masculina) si se detectan anomalías en la exploración o en el examen del semen.

El médico que atiende a parejas infértiles necesita trabajar en equipo con otros médicos (andrólogo, genetista, psicólogo, nutriólogo, internista, residentes) y personal paramédico (biólogos, enfermeras, recepcionistas) sin descuidar su responsabilidad como médico tratante. Esto facilita recabar información extra, analizar en forma conjunta los casos, apoyarse en procedimientos diagnósticos o terapéuticos difíciles y evitar cancelaciones en periodos críticos de la evaluación o el tratamiento.

Los otros especialistas en áreas afines deben conocer los alcances de la RA, mostrar sensibilidad para la atención de estas personas y tener la capacidad para ayudar y beneficiarse de la interacción con los otros miembros del centro. Participar en las sesiones de enseñanza y discusión de casos clínicos. El andrólogo evalúa mejor a los varones si recibe retroalimentación de médicos y biólogos, tanto de la fertilidad de la pareja como de las posibilidades de capacitación de los espermatozoides obtenidos de una muestra seminal o de una extracción microquirúrgica testicular, y a la vez puede complementar la evaluación genética del varón y su pareja. De la misma manera, el o la genetista se benefician de la interacción de médicos y embriólogos en su evaluación de pacientes y proporcionan ayuda en el asesoramiento antes y después de una evaluación cromosómica o genética preimplantatoria (estudio de cromosomas o genes a un blastocisto que es un óvulo en día 5.º posfertilización antes de transferirlo), en especial cuando la información implica mosaicos (presencia de células normales y anormales), traslocaciones (intercambios de segmentos entre cromosomas) o mutaciones (cambios en la secuencia de información genética), se requiere una mayor explicación de los alcances, limitaciones de las diferentes técnicas de diagnóstico molecular como la secuenciación masiva (NGS). A la vez, la interacción con el psicólogo o la psicóloga es invaluable cuando se detecte ansiedad o depresión que interfiera con el tratamiento o aumente el riesgo de abandono de este.

Si las alteraciones en el peso corporal contraindican la RA por riesgos a la madre o al RN, u obstaculizan significativamente el logro de un embarazo, la comunicación e interconsulta con internista, nutriólogo y/o

bariatra (especialista en obesidad) permite elegir la mejor y más rápida opción médica o quirúrgica para alcanzar y mantener un peso que favorezca el pronóstico. Los pacientes deben sentir que su médico tratante trabaja junto con un equipo de especialistas calificados.

La secuencia de estudios de laboratorio y gabinete no es rutinaria sino personalizada de acuerdo con los datos obtenidos en el interrogatorio y la exploración. Como lo común es que haya más de una causa, el estudio básico requiere evaluar a fondo los factores indispensables o absolutos para lograr un embarazo: ovulaciones con reserva ovárica adecuada y sin trastornos hormonales que interfieran; espermatozoides normales en cantidad y calidad; y conductos genitales y cavidad uterina adecuados para la fertilización y la implantación. Si uno o más factores resultan alterados, ameritan corregirse antes de evaluar factores relativos como cervicales, vaginales, endometriales e inmunológicos, que disminuyen la probabilidad de lograr un embarazo. Los estudios básicos: espermatobioscopía (examen de los espermatozoides y el líquido en que están), histerosalpingografía (estudio del cuello, útero y trompas con medio de contraste y rayos X) y medición de hormonas como progesterona (que se produce después de ovular), antimülleriana (que indica la cantidad de óvulos en los ovarios), tiroideo-estimulante (que detecta problemas tiroideos aún no aparentes) y prolactina (hormona que en exceso altera o inhibe la ovulación). Según el diagnóstico inicial pueden requerirse exámenes complementarios como histerosonografía (evaluación con ultrasonido del interior de la cavidad uterina previo llenado de ella con agua), estudios endoscópicos como histeroscopia y laparoscopia (que, aunque de mínima invasión, requieren anestesia, pero no solo diagnostican sino que al mismo tiempo corrigen), y otros.

En fallas a tratamientos médicos, quirúrgicos o de RA, la evaluación de estudios, tratamientos y resultados debe ser exhaustiva y repetir algunos para mayor precisión diagnóstica. Las espermatobioscopías de laboratorios clínicos generales discrepan de las realizadas en centros especializados con criterios más estrictos; histerosalpingografías que se reportan como normales por ser permeables las trompas u oviductos (conductos que van de la matriz a los ovarios, y que además de recoger a los óvulos participan en la fertili-

zación del óvulo y en su transporte a la matriz) a pesar de irregularidades o adherencias francas; determinaciones hormonales que se efectuaron fuera de tiempo; o detección de fallas en los tratamientos previos.

5. Tratamiento médico y quirúrgico convencional de la infertilidad

En jóvenes con solo fallas para ovular los tratamientos con medicamentos orales y seguimiento ultrasonográfico son muy efectivos. Igual en alteraciones leves uterinas o de las trompas corregibles con métodos endoscópicos con el equipo adecuado y cirujanos competentes. En varones, profundizar en la evaluación no solo de los espermatozoides, sino también de su estado general y genitales por un andrólogo calificado para instaurar medidas generales y tratamientos médicos o quirúrgicos, que de acuerdo con el factor causal condicionarán la respuesta. Se necesita corregir antes patología asociada y hábitos nocivos como adicciones, sedentarismo o exceso de ejercicio, control de enfermedades crónicas y del exceso de peso (para lo cual no siempre se dispone tiempo por edad o reserva ovárica de su pareja).

6. Tratamiento de la infertilidad con reproducción asistida

Cada vez más se requiere RA, es decir, tratamientos donde se manejan espermatozoides, óvulos u óvulos fecundados (mal llamados embriones, ya que estos no siempre producen un embrión). Estos, el día posterior a la fecundación, tienen dos núcleos (que todavía no se fusionan para intercambiar material genético), uno del padre y otro de la madre; en el 2.º y 3.º día o etapa de blastómeras, dos a ocho células por las divisiones celulares iniciales; en el 4.º día o de mórulas por semejar un racimo de células; y en el 5.º o 6.º día, estas se cavitan y se les llama blastocistos, con células alrededor de la cavidad denominadas trofoblasto que se transformarán en la placenta, y otras agrupadas en el interior de esa cavidad llamadas masa celular interna, que formará un embrión. Cuando el blastocisto rompe el cascarón que le rodea, si el recubrimiento interno de la matriz o endometrio es receptivo, se implanta en la cavidad uterina. No se considera embarazo a la fertilización sino hasta la implantación del blastocisto, como una semilla que, una vez depositada en el terreno, germina o no.

En jóvenes infértiles con buena reserva ovárica (ovulen o no), trompas permeables y alteraciones espermáticas leves son candidatos a RA de baja complejidad, es decir, inseminaciones intrauterinas (IIU) con inducción de ovulación (IO). Para asegurar y programar esta, preparar los espermatozoides y cruzar las barreras de vagina y cuello, al transferirlos por el canal del cuello al interior del útero con un catéter (tubo delgado de plástico) en el momento preciso. La tasa promedio de éxito de la IIU es de 15 % por ciclo (la de parejas jóvenes fértiles con solo relaciones sexuales es de 20 % por mes), por lo que se requieren 3-5 intentos asociados a IO, aunque la mujer ovule. Es frecuente que las causas de la infertilidad no sean únicas, sino múltiples, algunas de ellas severas, y se requiera RA de mayor complejidad, ya sea fertilización *in vitro* (FIV) o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). En ellas la fertilización no ocurre en los oviductos o trompas, sino en el laboratorio en placas de vidrio (por eso se llama *in vitro*), con depósito de varios espermatozoides alrededor de cada óvulo en la FIV y con inyección de uno por óvulo en la ICSI, y cuyas tasas de embarazo (50 % a 60 % por cada transferencia) triplican a las obtenidas con IIU.

Para elegir un centro de RA, hay que evaluar su experiencia, prestigio y profesionalismo; sus resultados con diferentes técnicas y tipos de pacientes, como los de edad avanzada, con grave afección del factor espermático o disminución franca de la reserva ovárica; el número de ciclos que efectúan por año y los tratamientos que ofrecen; el *curriculum vitae* de médicos y biólogos, instalaciones y recursos de los que disponen; si trabajan en series o de manera permanente, y si su personal es de planta o proviene de fuera y es variable; si informan sus tasas de embarazo o investigaciones clínicas a organismos autorizados, o en congresos y publicaciones científicas; si están acreditados por autoridades competentes y si entrenan a médicos y biólogos con aval universitario; sus criterios de selección para aceptar pacientes; si hay listas largas de espera; comité de ética para situaciones controversiales; posibilidad de videollamadas y de efectuar parte del tratamiento fuera del centro a foráneos; proximidad del centro; organización y facilidades para efectuar procedimientos en fechas convenientes para

pacientes; costos por tratamiento y duración promedio de este. Lo más económico puede no ser la elección más inteligente, aunque tampoco el que cobre más asegura la mejor calidad. Por exceso de información poco confiable en redes sociales, es conveniente investigar mejor y solicitar opiniones de médicos, pacientes, o consejos de especialidades o de la asociación de medicina de la reproducción correspondiente.

Lo más importante es la probabilidad real de lograr un RN sano en el menor tiempo posible, con sus propios gametos, con un trato profesional, humano y honesto. A veces el centro más próximo es el más conveniente, aunque en otras es mejor trasladarse a un lugar más lejano por costo-beneficio más favorable. En promedio, las tasas de embarazo oscilan alrededor de 50 % por ciclo, con la transferencia de un solo blastocisto, con variaciones según el caso, sin embargo, las tasas acumulativas, es decir, con más de una transferencia de blastocistos obtenidos en un mismo ciclo, aumentan las probabilidades de éxito. No es ético para lograr tasas de embarazo aceptables transferir de rutina más de un blastocisto, ya que esto incrementa los embarazos múltiples con consecuencias obstétricas y perinatales severas.

Los mejores centros de nuestro país, en general dentro de instalaciones hospitalarias para ofrecer un mismo sitio todos los servicios, además de personal capacitado, certificado y recertificado, comparten una visión, misión y valores donde el bienestar de las personas infértiles y sus RN son prioritarios. Cuentan con manuales de operación y registros electrónicos en las diferentes áreas. Disponen de tecnología de punta, como un laboratorio de RA acreditado y recertificado regularmente por organismos como la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA). Se califica a personal, instalaciones y prácticas: que los manuales de operación estén actualizados y con resultados y procedimientos dentro de parámetros internacionales, que el laboratorio de RA cuente con temperatura e iluminación correctas, filtros de aire y presión positiva, equipos de óptica especial para evaluación de óvulos y espermatozoides, micromanipuladores, antivibradores, placas térmicas, incubadoras planas trigas equipadas con sensores diversos, con evaluación morfocinética de los óvulos fecundados

y algoritmos generados por inteligencia artificial para una mejor selección embrionaria, un estricto control de calidad y su mantenimiento con un registro meticuloso.

El control de calidad implica un monitoreo frecuente de equipos y procesos y detectar fuentes potenciales de error con una conducta proactiva. Que los embriólogos sean proficientes en los diferentes procedimientos y conozcan conductas a seguir en caso de contingencias. Los objetivos, al igual que los de diferentes áreas, deben coincidir con los del centro. El laboratorio está al lado de un quirófano especial para RA y separado del laboratorio de andrología y del área de tanques de muestras congeladas. Se toman medidas para asegurar la correcta identificación de óvulos, espermatozoides y embriones. Los pacientes con indicaciones para evaluación preimplantatoria cromosómica (PGT-A) o genética (PGT-M)¹ reciben asesoría genética, así como la andrológica en anomalías espermáticas severas.

Los biólogos deben estar capacitados para realizar biopsias de trofoblasto, técnicas de vitrificación (congelación ultrarrápida), *assisted hatching* (ruptura artificial del cascarón que rodea al blastocisto cuando se requiera, como después de vitrificación o de maduración *in vitro* de óvulos, IVM), MSOME (evaluación morfológica en tiempo real de los espermatozoides), IMSI (ICSI de espermatozoides morfológicamente seleccionados), PICSI (ICSI fisiológico con selección de espermatozoides maduros en placas con ácido hialurónico) y Laser ICSI (perforación con láser de la membrana que rodea al óvulo para que la ICSI sea menos traumática en casos especiales). Los procedimientos se monitorean desde el inicio hasta el final y además se envían día a día al Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida.

Los clínicos mantienen una estrecha comunicación con todos los profesionales involucrados (biólogos, andrólogo, genetista, psicóloga, nutrióloga, internista, etcétera) para decidir la mejor opción en cada caso. Se apoyan con personal en formación para facilitar la comunicación con ellos y con los pacientes. Pueden requerirse antes de la RA cirugías como

1 Piña-Aguilar R, Callul-Bagó A, Aguinaga M, González Ortega C, Pascual-Rodríguez A, Pérez-Peña E, Íñiguez-Arteaga E, Sánchez-González D, Martínez-Garza M, Chávez Badiola A, Gutiérrez-Gutiérrez A. Successful experiences of preimplantation genetic testing for monogenic diseases (PGT-M): A step forward for clinical genetics in Mexico. *Genet Mol Metab.* 2021;132:S306-S307.

miomectomías por histeroscopia, laparoscopia o minilaparotomía; resección histeroscópica de tabiques, adherencias o pólipos uterinos; extirpación laparoscópica de trompas dañadas, etc. La estimulación ovárica (EO) es personalizada. Se usan diferentes marcadores biológicos (edad, medición de hormonas, ultrasonido vaginal, etcétera) para decidir la mejor opción. Se determina el número de óvulos necesarios para lograr un mínimo de 1-2 blastocistos. Se realizan estrategias específicas de EO para evitar estimular de más a los ovarios en casos de riesgo, como el SOP.

En pacientes con muy baja reserva ovárica, que no aceptan donación ovular, se usan esquemas de estimulación no convencionales como *random start*, *duo stim*, o estrategias como la acumulación de ovocitos, pues se comprende la importancia de desear RN con la carga genética propia. Sin embargo, por edad, reserva ovárica, azoospermia secretora, disgenesias gonadales, cirugías previas, tratamientos antineoplásicos, etc., puede que la única opción para lograr un RN sano sea la intervención de terceras personas (*third party reproduction*), ya sea para donación de óvulos, espermatozoides o blastocistos, o empleo de madres subrogadas. Esto requiere una explicación amplia de lo que ello implica, así como asesoría psicológica e intervención del comité de ética para que la decisión que se tome considere las preferencias de los pacientes y se apegue a los lineamientos éticos y legales, así como que asegure el bienestar de todos los involucrados.

Los avances logrados con vitrificación de gametos, embriones y tejido gonadal² han incrementado las probabilidades de preservar el potencial de fertilidad³ por razones médicas (que no solo implican cáncer) y sociales (por motivos no médicos). Ahora más personas con cáncer sobreviven, las tasas globales de curación de tumores malignos pediátricos varían entre 80 % y 90 % y en cáncer de mama, cuya incidencia es de 1:48

2 Pérez Peña E, Cuapio Padilla P, Amerena Abreu A, Batiza Reséndiz VA, Cabra Zurita R, Cuneo Pareto S, Ruvalcaba Castellón LA. Indicaciones y técnicas de criopreservación. Consenso Mexicano de Reproducción Asistida en México. Reproducción (México). 2025;16:S75-S85.

3 Batiza R VA, Aguilar M A, Luna R RM, Pérez-Peña E, Gutiérrez G A, Ruvalcaba C LA, Salazar L-O C, Michel V JA, Shaw D RJ, et al. Preservación de la fertilidad: opinión de un grupo de expertos. Ginec Obstet Mex. 2020;88:767-805.

en menores de 40 años, de hasta 90 % a los cinco años. Las secuelas de cirugías, radioterapia y quimioterapia en capacidad reproductiva se reconocen ahora más. Empieza a modificarse el enfoque y a procurar medidas preventivas, médicas o quirúrgicas, para preservar el potencial de fertilidad con la mejor alternativa en cada caso. Antes esta información se ignoraba o subestimaba por oncólogos, pacientes o sus familiares, que abrumados por el padecimiento que ponía en riesgo la vida no tomaban las medidas con mayores probabilidades de fertilidad posterior. Esta conducta debe extenderse a médicos que tratan a pacientes con enfermedades no neoplásicas que requieren quimioterapia, como las autoinmunitarias de tipo lupus, nefritis y glomerulonefritis, así como las hematológicas, como anemia de células falciformes, y las que incluyen en su tratamiento el trasplante de médula ósea. Ahora las pacientes que sin razones médicas desean postergar su fertilidad son la causa más frecuente de preservación de fertilidad mediante la vitrificación de óvulos, que se recomienda realizarla cuanto antes y no en edades avanzadas, cuando la reserva ovárica y la calidad ovular son bajas. Es mucho más sencillo y barato congelar espermatozoides antes de vasectomías, tratamientos antineoplásicos o deterioro en la calidad espermática, pero se requiere mucha mayor difusión a varones y médicos.

Hay avances en inmunología, genética, biología molecular, de células madre, ingeniería genética para solución de problemas que impiden la reproducción con óvulos o espermatozoides propios, como: insuficiencia ovárica,⁴ alteraciones genéticas, azoospermia secretora, disgenesias gonadales y muchos otros. Los resultados aún no son satisfactorios, pero hay optimismo y la investigación sigue, como muchos laureados con premios Nobel recientes en estas áreas lo muestran.

La RA ha mejorado el pronóstico de personas infértiles y brinda posibilidades reales de embarazo a aquellas antes desahuciadas. Más de quince millones de niños nacidos en el orbe para 2020 con esta modalidad, a

4 Teppa-Garrán A, Pérez-Peña E, Sobrevia L, Marín R. Pharmacologic interventions targeting ovarian aging, cancer and mitochondrial dysfunction: An updated evidence. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2025;1871:167987.

partir de 1978, confirman su efectividad y seguridad. No es la panacea ni la primera opción para todos los casos de infertilidad, que con prevención pueden resolverse con medidas más sencillas y con un mejor pronóstico. La infertilidad ha aumentado a escala global y se ha vuelto un problema de salud pública con consecuencias psicológicas, sociales y económicas serias. Se requiere concientizar a la población de la importancia de un estilo de vida sano, mantenerse saludables, asistir a consulta especializada para detectar oportunamente condiciones que causan disminución de la fertilidad para su atención en etapas con mejor pronóstico. Disipar mitos y proporcionar información veraz, confiable, accesible para que puedan seleccionar a quienes estén capacitados y tengan un interés real en ayudarles. No darse por vencidos prematuramente, ya que de acuerdo con sus circunstancias pueden requerir más de un tratamiento o necesitar alternativas que deben ponderarse cuidadosamente. Sin embargo, la primera RN por RA en 1978 brindó esperanzas y oportunidades a las personas infértiles que antes de esa fecha quedaban desahuciadas, o con opciones como vivir sin hijos o adoptar.⁵ De ahí la trascendencia de difundir estos conocimientos, tomar las medidas preventivas adecuadas y las decisiones más inteligentes en casos severos.

Muy importantes también son las labores de asociaciones de pacientes infértiles que procuran, además de información veraz y acompañamiento a pacientes infértiles de diferentes maneras, influir en autoridades y en aseguradoras de cobertura médica para que el manejo de este problema de salud pública se atienda con los recursos físicos y humanos en forma profesional y humana, tanto en instituciones públicas como privadas, a tiempo y sin menoscabo en la economía de los pacientes.

Experiencia de vida en la atención de la infertilidad

Ha sido un largo camino llegar a la RA. Mi vocación por la medicina viene desde la infancia, por la admiración a los médicos que trataban, operaban

5 Pérez Peña E, Pascual Rodríguez AV, Pérez Luna E, Vázquez Rodarte M, Ramírez A, González C, García JG, Gutiérrez Gutierrez AM. Conmemoración del centenario del nacimiento de Robert Geoffrey Edwards. Reproducción (México). 2025;16:1-16.

y salvaban la vida de mi madre. Competí y tuve que destacar entre los mejores para poder estudiar la carrera en la Escuela Médico Militar (EMM), realizar el internado de pregrado y posgrado y la residencia en Ginecología y Obstetricia en el Hospital Central Militar (HCM), y luego conseguir la beca del ejército al ser aceptado en el Boston City Hospital (afiliado a la Universidad de Harvard). Obtuve la certificación como especialista por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia (CMGO) y el American Board of Gynecology and Obstetrics (ABOG).

He compartido la felicidad de los que ven nacer a sus hijos y la tragedia de los que aún no pueden lograrlo. Por ello, realicé entrenamientos y estudios de posgrado en infertilidad, endoscopia y endocrinología de la reproducción en el país y el extranjero (en hospitales afiliados a universidades muy prestigiadas) para llegar a ejercer como jefe de los departamentos de Ginecología y Obstetricia y de Enseñanza e Investigación en el Hospital Militar Regional (HMR) de Guadalajara, donde además de impartir enseñanza a alumnos de pregrado de las dos principales universidades de Guadalajara, inicié la enseñanza de posgrado con el aval de la Escuela de Graduados de Sanidad Militar para alumnos de la EMM y de las dos universidades mencionadas.

Como no existía en México un libro de texto sobre infertilidad y solo capítulos sobre ella en libros de ginecología, para ampliar mi labor docente escribí un libro para residentes,⁶ de solo 16 capítulos. Como no me lo publicaban, “porque no era conocido, y no era conocido porque no había publicado”, lo inscribí en el Concurso Nacional de Obras Médicas de la Academia Nacional de Medicina de México (ANMM), cuyo premio por ganar el primer lugar fue la publicación en 1981 por Salvat, lo que le dio difusión internacional. Su buena aceptación entre médicos en formación me motivó a realizar un trabajo recurrente de cerca de tres años de duración cada 5-7 años para publicar seis ediciones; la más reciente es la de 2020, de 50 capítulos, ahora para médicos dedicados a la infertilidad.⁷

6 Pérez Peña E. Infertilidad, esterilidad y endocrinología de la reproducción: un enfoque integral. México, D. F.: Salvat Mexicana de Ediciones; 1981. Premio Nacional de Obras Médicas de la Academia Nacional de Medicina. ISBN: 968-32-0184-9. Reimpresiones: 1982, 1983.

7 Pérez Peña E (Editor). Atención integral de la infertilidad: endocrinología, cirugía y reproducción

Con una creciente práctica profesional, institucional y privada, empecé a participar y ocupar puestos en sociedades científicas nacionales e internacionales y participar anualmente en sus congresos. En 1989, con el apoyo de pioneros en FIV de Norfolk, Virginia, logramos la primer RN en Guadalajara (los primeros RN en nuestro país ocurrieron en 1988, casi al mismo tiempo, en ciudad de México y Monterrey, también con el apoyo de médicos de Estados Unidos de Norteamérica). Buen estímulo para entrenarme en RA y formar un equipo multidisciplinario con médicos y biólogos entrenados en el extranjero. Con ahorros y préstamos a largo plazo invertimos en local y equipo especializado y lo continuamos haciendo para mantenernos al día.

Iniciamos labores asistenciales, de docencia e investigación en 1998. Logramos el aval de la UNAM para la especialización en Biología de la Reproducción Humana (BRH) para ginecólogos nacionales y extranjeros, así como del CMGO para cursos en línea avalados por la UdeG. Desde el inicio fuimos acreditados por la REDLARA e informamos nuestros resultados al Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida, el cual recertifica que nuestras prácticas, procedimientos y resultados cumplen con los estándares establecidos. Presentamos y publicamos los resultados de nuestras investigaciones en congresos nacionales e internacionales.⁸

Desde 2013 soy director del Comité de Educación de la REDLARA y de su Programa de Educación en Línea (PEC Online), que ahora se transformó en el Diplomado Internacional Online en Reproducción Asistida de Alta Complejidad. Como director del Comité de Educación en 2015, fui el editor del *Manual de Procedimientos Clínicos en Reproducción Asistida de la REDLARA*,⁹ y la segunda edición, ahora en inglés, “Handbook of Clinical Procedures in Assisted Reproduction. Evidence based guideli-

asistida. 4.ª ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2020. ISBN: 978-607-8546-28-2.

- 8 González-Ortega C, Piña-Aguila RE, Cancino-Villarreal P, Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez AM. Natural-cycle in vitro fertilization (IVF) combined with in vitro maturation in infertile patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) requiring IVF. Taiwanese J Obstet Gynecol. 2019;59:192-195.
- 9 Pérez Peña E (Editor). Manual de procedimientos clínicos en reproducción asistida. Caracas, Venezuela: Editorial ATEPROCA CA; 2015. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. También disponible en Amazon, versión electrónica (Kindle). ISBN: 978-980-415-009-8.

nes. REDLARA” se encuentra en prensa,¹⁰ ambos con la participación de destacados colegas latinoamericanos y de especialistas de nuestro centro.

Escribir libros para médicos y pacientes ha sido tan gratificante como poder ayudar a personas infértiles a tener los hijos que desean. También el crear un centro especializado con una filosofía humanista y tecnología de punta y consolidar un equipo de médicos certificados especialistas en RA y con entrenamiento adicional en endoscopia; embriólogos certificados y con capacitación constante en técnicas avanzadas, incluyendo el uso de

inteligencia artificial; andrólogo con especialización en RA y experto en técnicas microquirúrgicas; una genetista experta en PGT-A y PGT-M y en asesoramiento genético; y una psicoanalista para interconsultas en línea con las personas que requieren apoyo psicológico antes, durante y después de los procedimientos. Como un modesto reconocimiento a su labor asistencial, docente y de investigación, así como ayuda valiosa para la elaboración de mis libros, los he incluido como coautores en esta publicación.

Por años hemos tenido la oportunidad de compartir conocimientos y experiencias, enseñar y aprender, con médicos y biólogos nacionales y extranjeros que rotan por nuestro centro. Muy trascendente ha sido la formación de excelentes profesionales, médicos y embriólogos, donde afortunadamente los mejores se han integrado al centro, mientras que muchos otros, excelentes también, por diferentes motivos se han distribuido en otros centros del país y el extranjero, y continúan en la noble tarea de ayudar a las personas infértiles a transformar sus sueños en realidad.

10 Pérez Peña E, Do Carmo M, Antunes R (Editores). “Handbook of Clinical Procedures in Assisted Reproduction”. Latin American Network of Assisted Reproduction (REDLARA). Amazon 2026. (En impresión).

La perspectiva traslacional en la generación del conocimiento biomédico

Rodrigo Ramos-Zúñiga^{ **}*

Rudy Mercado-Lopez^{}*

Semblanza

Dr. Rodrigo Ramos Zúñiga. Médico neurocirujano recertificado, doctor en Neurociencias. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, SNI Nivel 2. Profesor investigador universitario en ciencias de la salud, Universidad de Guadalajara. *Fellows* en New York Medical College, Barrow Neurological Institute, Houston Neurological Center, Universitätsspital Zürich, Universität Mainz. Profesor huésped en The Johns Hopkins University, The Mayo Clinic Fl, Universidad de Sevilla, Universidad Autónoma de Barcelona. Miembro emérito del Consejo Mexicano de Cirugía Neurológica, miembro de la Academia Nacional Mexicana de Bioética, del Colegio de Bioética A. C., y académico de la Academia Nacional de Medicina de México. Premio Jalisco en Ciencias. Doctor Honoris Causa. Presidente de la Benemérita Sociedad de Geografía y Estadística del Estado de Jalisco A. C. Secretario técnico de la Comisión Estatal de Bioética e Investigación del estado de Jalisco.

* Instituto de Neurociencias Traslacionales. Depto. de Neurociencias. cucs. Universidad de Guadalajara.

** Academia Nacional de Medicina de México. Capítulo Jalisco.

Resumen

Atendiendo a la convocatoria de la Academia Nacional de Medicina de México, en que se pretende presentar una panorámica de la producción científica y el impacto que esta tiene en la salud pública, se presenta esta secuencia integrada por una agenda temática. A través de diferentes áreas del conocimiento se integra un conjunto de evidencias que dan cuenta de los procesos, las rutas y los productos que pueden representar el carácter de una aportación científica y los efectos derivados que aplican a la salud individual y colectiva.

La divulgación científica forma parte de los objetivos de la Academia Nacional de Medicina de México, y, en congruencia con esta misión, se analiza en el presente capítulo la importancia de la aplicación traslacional y la gestión del conocimiento que va más allá de la publicación y de la generación de índices de desempeño académico.

1. Educación médica

La educación médica representa un rubro fundamental que no solo promueve la formación y la capacitación de recursos humanos en salud, sino que también orienta sus esfuerzos al desarrollo de nuevos liderazgos. A través de herramientas innovadoras, las nuevas generaciones podrán aplicar los recursos de la información y el conocimiento para consolidar nuevas rutas en la gestión del conocimiento y su vinculación directa con la resolución de problemas específicos de salud individual y de salud pública.

Cuarenta y dos años de experiencia docente en ciencias de la salud en el pregrado y el posgrado dan cuenta de una ruta de aprendizaje en la que en áreas de ciencias básicas, de neurociencias clínicas, de práctica clínica y de educación, han fortalecido esta interacción de la gestión del capital humano con líderes que han logrado trascender en sus diferentes áreas de estudio.

Esos tópicos han sido tratados de manera concreta desde la fundamentación pedagógica y didáctica en concordancia con diferentes estrategias educativas que se orientan a la resolución de problemas. Es decir, la enseñanza no solamente es transferencia de información, ya que se

trata de acciones con mayor visión de futuro y mayor compromiso en el sentido de generar a través del pensamiento crítico y reflexivo nuevas rutas para analizar los datos y transferirlos a través del rigor científico en conocimiento.¹

Este conocimiento es el que finalmente representa la capacidad para tomar decisiones ante problemas específicos y fundamenta acciones puntuales en escenarios de investigación básica, en la clínica, y en la salud pública, de tal suerte que el conocimiento es donde se puede generar una mayor certidumbre para la integración de políticas públicas en salud.²

Esta visión aplica desde el análisis autocrítico en que a través de diferentes instituciones generamos conocimiento. Un indicador está representado por la producción científica, la cantidad de citas, pero particularmente por la incorporación de este conocimiento en las rutas de decisión y guías de manejo. Por ello resulta fundamental, en términos de calidad, desarrollar estrategias de planeación, promover mecanismos realistas de ejecución y mantener una cultura de mejora continua.

Por este motivo, resulta necesario e indispensable conocer indicadores y criterios que puedan ser medibles y que nos aporten a través de la evaluación el estado de nuestros procesos y las áreas que requieren de mejoras específicas. Uno de ellos es el análisis biométrico, donde se describe qué publicamos y qué impacto tiene este conocimiento en los procesos de

1 Ramos-Zúñiga R. Guía Básica en Neurociencias. 2.ª ed. Elsevier, Barcelona, España. ISBN: 978-84-9022-578-3.

Uribe González A, Ramos-Zúñiga R, Villaseñor Cabrera T. Adicciones, panorama neurocientífico. Academia Nacional de Medicina de México A. C., Ediciones de la Noche, Guadalajara, México, 2025. ISBN 978-84-10470-52-1.

Ramos-Zúñiga R, Gutiérrez Padilla JA. La Era Post-Covid. Editorial Amate, 2022. ISBN: 978-84-19046-34-5.

Ramos-Zúñiga R. Las Neurociencias en el cucs. Universidad de Guadalajara, Diseño Creativo, 2013. ISBN: 978-607-450-852-9.

Pablos A, Petersen AF, Gutiérrez Padilla JA, Panduro Barón JG, Breien Alcaráz HS, Aceves Casilla P, Gómez Hermosillo L. Praxis clínica. Guadalajara, grupo editorial: Editorial Universidad de Guadalajara, 2018. <https://editorial.udg.mx/gpd-praxis-clinica.html>. ISBN-13: 9786075473857.

2 Pérez-Gómez HR, Ramos-Zúñiga R. The medical education and its impact on public health. Perspectives and challenges. *Cir Cir*. 2012 Mar-Apr;80(2):200-8. English, Spanish. PMID: 22644019.

gestión y transferencia tecnológica y la aplicación de sus efectos en las políticas de salud.³

El desarrollo de nuevas tecnologías a la par de la transición demográfica que representa, a su vez, una transición epidemiológica, requiere de nuevas sinergias para poner en práctica estas aplicaciones de carácter digital con todas sus vertientes que incluyen algoritmos y herramientas de inteligencia artificial generativa, los simuladores, la robótica, la medicina a distancia, por señalar algunas.

Parte de estos compromisos requieren de una actualización constante para identificar los beneficios y aportaciones que la inteligencia artificial ha generado en el conocimiento biomédico. No obstante, es necesario analizar de forma crítica estos avances para definir un punto de equilibrio en el cual la relación paciente-médico siga prevaleciendo como una relación humana, en la que a través de la empatía, la corresponsabilidad y el respeto a los derechos fundamentales formulen rutas sensibles para la toma de decisiones en el área sanitaria.⁴

La aplicación de los conocimientos en el área médica requiere no solo de alta precisión y certeza científica, ya que también es necesario ponderar que las determinantes sociales en salud pueden definir la evolución y el desenlace de un proceso.

En condiciones ordinarias requerimos de forma permanente actualizar el estado del arte para cumplimentar en términos normativos y del bioderecho lo que denominamos la *lex artis*.

3 Pacheco Aispuro G, Rojas Jácome IB, Martínez Zamora CA, Gil-Ortiz Mejía C, Mader C, Castillo Rangel C, Monroy Sosa A, Flores-Vázquez M, Arroyo Zavala OJ, Ramos-Zúñiga R, González Garibay G, Ángel Alavez G, Lee Á. Bibliometric Analysis: Six Decades of Scientific Production from a Nationwide Institution: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) from Mexico. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jun 12;11(12):1725. doi: 10.3390/healthcare11121725. PMID: 37372844; PMCID: PMC10298242.

4 Ramos-Zúñiga R, González-Ríos JA. The Role of an Exoskeleton Simulation of Senescence in Health Sciences Education. *J Environ Public Health*. 2023 May 29;2023:3148896. doi: 10.1155/2023/3148896. PMID: 37283813; PMCID: PMC10241574.

Ramos-Zúñiga R. Neurocyberethics, a new and pertinent approach to neuroethics. *Gac Med Mex*. 2024;160(5):480-485. English. doi: 10.24875/GMM.M24000947. PMID: 40000425.

Ramos-Zúñiga R. Los Artificios de la Inteligencia. De la creatividad reflexiva al algoritmo. Ediciones de la Noche, Guadalajara, México, 2023. ISBN: 978-84-19803-79-5.

Pero en condiciones emergentes, críticas o disruptivas, se plantean escenarios totalmente distintos que requieren de procesos de capacitación ante experiencias como la pandemia, o eventos que pueden representar de forma abrupta condiciones catastróficas cuando hablamos de la medicina de emergencia en desastres.

El liderazgo científico representa también la capacidad de transferir conocimiento a la sociedad en términos de divulgación científica sobre los problemas emergentes de salud pública como parte de la conciencia social y visión traslacional. Es decir, que el conocimiento pueda empoderar a las personas, para que bajo estrategias de información sustentada en la ciencia, y no en pseudociencia o creación de contenido, puedan ejercer su derecho a decidir, al autocuidado y a incidir en las políticas públicas en salud.⁵

2. Investigación clínica y quirúrgica

La investigación quirúrgica experimental ha forjado unas bases para el desarrollo de las técnicas quirúrgicas básicas que han evolucionado con la asistencia del desarrollo tecnológico. En todas las áreas de atención clínica resulta fundamental en la interacción con el paciente la evaluación del

-
- 5 Ramos-Zúñiga R. Subsequent Curves of covid-19 in Society. Arch Med Res. 2021 Jan;52(1):121-122. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.09.012. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32962864; PMCID: PMC7492025.
Petersen-Aranguren F, Ramos-Zúñiga R, Gutiérrez-Padilla JA, Nordin-Servin Y, Ruiz-Sánchez KI, Ayala-Cerda G. Risk assessment and preventive strategies during massive religious events: the romeria pilgrimage of western Mexico. Emergencias. 2021 Jun;33(3):234-236. English, Spanish. PMID: 33978341.

Ramos-Zúñiga R, Petersen-Aranguren F, Gutiérrez-Padilla JA, *et al.* La perspectiva social de la protección al personal sanitario en la pandemia por covid-19. Sal Jal. 2021;8(Esp):49-53.

Pérez-Gómez HR, Ramos-Zúñiga R, Gutiérrez-Padilla JA, Gutiérrez-González H, del Mar González-De la Peña M, Preciado-Figueroa JP. Estrategias médicas en eventos masivos: la experiencia de la Feria Internacional del Libro de Guadalajara [Mass-gathering medical strategies: The experience in the International Book Fair in Guadalajara]. Gac Med Mex. 2015 Jul-Aug;151(4):519-24. Spanish. PMID: 26290029.

Ramos-Zúñiga R, Arellano-Contreras JR, Rochin-Mozqueda JA, Plascencia-Jiménez JA. Collegiate Neurosurgery in Disaster and Mass Medical Emergencies: Lessons Learned from Mexico. Turk Neurosurg. 2019;29(3):317-322. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.24629-18.2. PMID: 30984992.

Galvez-Contreras AY, Campos-Ordóñez T, Lopez-Virgen V, Gomez-Plascencia J, Ramos-Zuniga R, Gonzalez-Perez O. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. Cytokine Growth Factor Rev. 2016 Dec;32:85-96. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.08.004. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27618303.

método clínico a través del análisis del historial clínico, la exploración, la aplicación de diferentes opciones de métodos paraclínicos para confirmar la hipótesis diagnóstica. De esto dependerá un diagnóstico certero y una propuesta terapéutica y de rehabilitación apropiada.

De la misma manera en que la medicina de precisión puede diseñar de manera específica un plan terapéutico con una intervención farmacológica puntual, la práctica quirúrgica requiere de disciplina, de conocimientos anatómicos y de la aplicación de principios elementales como la asepsia, la anestesia, la analgesia, y la aplicación de procesos menos invasivos y traumáticos a las estructuras anatómicas, tomando en cuenta sus implicaciones funcionales.

En este escenario ha sido fundamental el conocimiento anatómico a través de especímenes que permitan identificar en tiempo real las rutas quirúrgicas convencionales o clásicas que apliquen el principio de “primero no dañar”, y puedan demostrar su eficacia resolutive con la menor morbilidad e índice de complicaciones posibles. La disección cadavérica, que ahora ya forma parte de la historia por motivos regulatorios jurídicos, ha sido suplida gradualmente por métodos basados en simuladores sustentados en inteligencia artificial, diagramas de flujo y rutas críticas inteligentes, el uso de diseños anatómicos plásticos e, incluso, robóticos.

La tradición de la disección experimental es la que ha dado cabida a los abordajes quirúrgicos clásicos, con sus diferentes variantes y con nuevas aplicaciones para la coadyuvancia con herramientas tecnológicas.

Con el advenimiento de las técnicas de mínima invasión apoyadas por el uso del microscopio, el endoscopio y nuevas técnicas y ubicación estéreo espacial, como la neuronavegación, se lograron enormes avances en los resultados quirúrgicos, en la seguridad para el paciente con un menor índice de complicaciones y una recuperación funcional alcanzable a corto plazo.

El estudio desarrollado en el laboratorio de disecciones anatómicas de la base de cráneo, especialmente del piso anterior y de la región orbitaria, dio lugar a la identificación de un corredor quirúrgico que, bajo el concepto de mínima invasión, permite el acceso a toda la región de logot frontal, quiasma óptico fisura silviana y lóbulo temporal.

Después de un grupo de estudios y mediciones anatómicas dirigidas a distintos puntos quirúrgicos, logramos combinar el concepto de resección ósea del techo orbitario para tener un espacio más amplio en un abordaje innovador a través de la ceja. Una vez consolidada y publicada esta técnica, iniciamos con la casuística para aplicarla en el abordaje de aneurismas cerebrales del segmento anterior, y lesiones tumorales del piso anterior, hipófisis y de la fosa media.

Esta técnica, denominada abordaje transupraorbitario, se ha convertido en un referente en la literatura internacional que combina la cirugía de mínima invasión con la cirugía de base de cráneo, demostrando que no son técnicas opuestas sino sinérgicas, que facilitan las distintas aplicaciones tecnológicas de mínima invasión para preservar la integridad de las estructuras anatómicas.

De igual forma, este principio aplica a otras zonas anatómicas con la misma justificación de preservar la integridad de los tejidos sanos, resolver de manera selectiva el compromiso estructural, respetando la funcionalidad de la manera menos invasiva.⁶

6 Ramos-Zúñiga R. The trans-supraorbital approach. *Minim Invasive Neurosurg.* 1999 Sep;42(3):133-6. doi: 10.1055/s-2008-1053385. PMID: 10535296.

Ramos-Zúñiga R, Raza SM, Quiñones-Hinojosa A. Supraorbital Approach Variants for Intracranial Tumors. En: Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results. 6.ª ed. Vol. 1 (pp. 428-434). Elsevier Inc., 2012. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6839-6.10035-8>.

Ramos-Zúñiga R, Velázquez H, Barajas MA, López R, Sánchez E, Trejo S. Trans-supraorbital approach to supratentorial aneurysms. *Neurosurgery.* 2002 Jul;51(1):125-30; discussion 130-1. doi: 10.1097/00006123-200207000-00019. PMID: 12182409.

Macías-Reyes H, Ramos-Zúñiga R, García-Estrada J, Jáuregui-Huerta F, Hidalgo-Mariscal ML. Combined approach for experimental Oto-neurosurgical procedures. *Surg Neurol Int.* 2012;3:68. doi: 10.4103/2152-7806.97537. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22754733; PMCID: PMC3385076.

Ramos-Zúñiga R, García-Mercado CJ, Segura-Durán I, Zepeda-Gutiérrez LA. Efficacy of Keyhole Approach to Carpal Tunnel Syndrome under Ambulatory Strategy. *Neurol Res Int.* 2017;2017:3549291. doi: 10.1155/2017/3549291. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28484650; PMCID: PMC5397629.

Ramos-Zúñiga R, de La Cruz-Ramírez J, Casillas-Espinosa PM, Sánchez-Prieto JA, López-Hernández MD. "Full moon" endoscopic sign in intraventricular neurocysticercosis. *Minim Invasive Neurosurg.* 2011 Apr;54(2):90-4. doi: 10.1055/s-0031-1275735. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21656445.

Ramos-Zúñiga R, Velázquez-Santana H, Mercado-Pimentel R, Cerda-Camacho F. Neuroprotection in selective focal ischemia in rats by nitrates, an alternative redox manipulation on nitric oxide: experimental model. *Minim Invasive Neurosurg.* 1998 Sep;41(3):152-60. doi: 10.1055/s-2008-1052033. PMID: 9802040.

Ramos-Zúñiga R, Mares-Pais R, Gutiérrez-Avila O, Saldaña-Koppel DA. Paradoxical Hernia-

3. Biomateriales en medicina

La línea de generación del conocimiento involucra una secuencia virtuosa que surge de la duda intelectual y el estado del arte, para validar un proyecto de búsqueda a través del rigor científico. Esta línea emana de la investigación básica experimental o preclínica, que depende del objeto de estudio. Continúa con las fases de diseño sustentado en la bioingeniería y la medicina regenerativa, pruebas básicas de caracterización, modelos de simulación, análisis preliminar de datos para evaluar la magnitud y el impacto de una nueva ruta en función de la trascendencia para la salud individual y colectiva.

Las etapas preclínicas son útiles para valorar tolerancia, biocompatibilidad, seguridad, y requieren, en caso de resultados positivos, de la evaluación de fases clínicas en las cuales se aplica a individuos sanos, y posteriormente a pacientes con la patología en estudio.

La visión tradicional identifica como punto terminal académico (*end point*) la publicación de un producto, cubrir indicadores académicos y contribuir a la gestión del capital humano con la formación de nuevos graduados con alta especialización y liderazgo.

tion in the Postcraniectomy Syndrome: Report and Literature Update. *J Neurol Surg Rep.* 2016 Mar;77(1):e035-8. doi: 10.1055/s-0035-1570349. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26929899; PMCID: PMC4726376.

Ramos-Zúñiga R, Jiménez-Guerra R. Rational management of transient obstructive hydrocephalus secondary to a cerebellar infarct. *Minim Invasive Neurosurg.* 2006 Oct;49(5):302-4. doi: 10.1055/s-2006-954573. PMID: 17163345.

Macías-Reyes H, Ramos-Zúñiga R, García-Estrada J, Jáuregui-Huerta F, Hidalgo-Mariscal ML. Combined approach for experimental Oto-neurosurgical procedures. *Surg Neurol Int.* 2012;3:68. doi: 10.4103/2152-7806.97537. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22754733; PMCID: PMC3385076.

Ramos-Zúñiga R, Pérez-Gómez HR, Gaytán-Martínez LA, Vega-Ruiz B, Soto-Rodríguez S, Rochín-Mozqueda A. Epilepsia del lóbulo temporal y neurocisticercosis activa: dos casos representativos [Temporal lobe epilepsy and active neurocysticercosis: two representative case reports]. *Rev Neurol.* 2015 Jan 1;60(1):30-4. Spanish. PMID: 25522861.

Ramos-Zúñiga R, Casillas-Espinosa PM, Sánchez-Prieto JA, *et al.* Long-term follow-up and pregnancy in a patient with neurenteric cyst. Case report. *Cir Cir.* 2011;79(4):361-365.

Boletín de Neurocirugía Hoy. Edición Trimestral. 20 años de Producción Editorial. Editor. Inserto en <https://surgicalneurologyint.com/category/societies/publications/neurocirugia-hoy-publications/>. ISSN: 2007-9745.

Ramos-Zúñiga R. El Síndrome Post-Covid. En: Luquín de Anda/Uribe González. *Neurocovid*. Guadalajara, grupo editorial: Editorial Universidad de Guadalajara - publicado en asociación con: Centro Universitario de Ciencias de la Salud (cucs), 2022. Epub. 10.32870/9786075715841.

No obstante, se tiene una perspectiva aún limitada entre la vinculación de estos valiosos productos y los resultados de nuevo conocimiento, ya que transferencia del conocimiento, desde la óptica de la investigación traslacional, la relaciona con la generación de patentes, emprendimiento, y con la participación más directa en el desarrollo y la transferencia tecnológica.

Es pertinente gestionar nuevas rutas que tengan nuevos alcances para lograr un verdadero impacto en la visión que llamamos traslacional, en la que, además, estos productos del conocimiento contribuyen de manera pragmática y a corto plazo en resolver problemas concretos de salud individual y salud pública.

Este es el ejemplo del rol de los biopolímeros como estructuras que pueden integrarse a la biología humana en múltiples formatos, orígenes y aplicaciones, que son biocompatibles, biodegradables y que pueden integrarse como membranas estructurales, transportadores, o, en particular, que con la adhesión a moléculas bioactivas pueden ejercer efectos terapéuticos en los seres vivos.

La quitosana (derivado de la quitina) representa uno de los polímeros más abundantes en la naturaleza que se encuentra presente en la constitución de la cáscara de la mayoría de los crustáceos. A partir de la desacetilación en diferentes grados y preparaciones en su estructura físico-química ha demostrado ser un compuesto no tóxico y con viabilidad para implantarse en tejidos receptores con diferentes fines.

La experiencia desarrollada nos ha permitido considerarlo para fines de ingeniería tisular y medicina regenerativa, además de potenciar la viabilidad de lograr diseños de andamios, membranas, geles, microesferas y compuestos bioactivos que actúan como vehículos de fármacos o moléculas biotecnológicas con efectos terapéuticos y regenerativos.

De esta forma, logramos realizar el diseño con diferentes formatos, analizarlos desde el punto de vista físico-químico, estructural, y de variables como la elasticidad, la resistencia, la biocompatibilidad y la biotolerancia, así como diferentes índices de reabsorción y los mecanismos enzimáticos involucrados, analizando también la toxicidad, el potencial, la respuesta inflamatoria y eventuales alergias.

La seguridad mostrada nos permitió transitar a la fase preclínica con implantes para músculo, hueso, pared abdominal, membrana timpánica, meninges y piel en animales experimentales.

La posibilidad de combinarlo con materiales como ácido polivinílico, o materiales cerámicos como hidroxiapatita, le dio una alternativa para funcionar como membrana estructural impermeable, con capacidad osteogénica en el caso de hueso y espacios laminares de la columna vertebral, lo que le abre la posibilidad de ser útil en la inducción de hueso regenerativo en fracturas, sin afectar o invadir espacios neurales.

El reto posterior fue la fase clínica preliminar con estudios de seguimiento de siete años, en membrana meníngea (sustituto de duramadre) que hace contacto con la corteza cerebral, sin evidencia de alteraciones inflamatorias o gliosis reactiva en el tejido adyacente.

El último reto con este seguimiento fue su implantación en la emergencia del nervio trigémino en el tallo cerebral en humanos en forma de esponja, para delimitar el estrés vascular de la arteria cerebelosa superior en caso de neuralgia del trigémino refractaria a cualquier otro tratamiento, con resultados resolutivos y favorables. Consideramos que su efecto no solo es inherente a su función como andamio estructural, sino que también ostenta ciertas propiedades regenerativas que deberán evaluarse aún con mayor detalle a futuro.⁷

7 Ramos-Zúñiga R, Guerrero-Cázares H, Gómez-Pinedo U, Matias-Guiu J. Editorial: The Use of Biomaterials With Stem and Precursor Cells in Diseases of the Central Nervous System; A Step to Clinical Trials. *Front Neurol.* 2021 Mar 30;12:654890. doi: 10.3389/fneur.2021.654890. PMID: 33859611; PMCID: PMC8042147.

Ramos-Zúñiga R, Rodríguez-Vázquez M, Trejo-Gallegos S, Lara-Reynoso L. Chitosan implant in microvascular decompression of trigeminal neuralgia: a translational perspective. *Gac Med Mex.* 2023;159(5):436-438. English. doi: 10.24875/GMM.M23000825. PMID: 38096844.

Ramos-Zúñiga R, López-González F, Segura-Durán I. Bilaminar Chitosan Scaffold for Sellar Floor Repair in Transsphenoidal Surgery. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Feb 25;8:122. doi: 10.3389/fbioe.2020.00122. PMID: 32158747; PMCID: PMC7051988.

Ramos-Zúñiga R, López-González F, Segura-Durán I. Bilaminar Chitosan Scaffold for Sellar Floor Repair in Transsphenoidal Surgery. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Feb 25;8:122. doi: 10.3389/fbioe.2020.00122. PMID: 32158747; PMCID: PMC7051988.

Rodríguez-Vázquez M, Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, Saldaña-Koppel DA, Quiñones-Olvera LF. Chitosan and Its Potential Use as a Scaffold for Tissue Engineering in Regenerative Medicine. *Biomed Res Int.* 2015;2015:821279. doi: 10.1155/2015/821279. Epub 2015 Oct 4. PMID: 26504833; PMCID: PMC4609393.

4. Salud pública

La vocación se encuentra vinculada por su propia naturaleza con la salud pública, de tal forma que nuestra visión como salubristas prevalece aun cuando nos dedicamos a un área particular de la especialización médica.

Esta condición surge no solo del entendimiento a partir de la salud individual, su trascendencia en la salud colectiva, cuya magnitud y trascendencia es mayor en proporciones y alcances comunitarios.

Este marco define un escenario de trabajo, generación del conocimiento, vinculación y transferencia de los saberes médicos y la gestión del conocimiento que involucra no solo la dimensión diagnóstica, terapéutica o de rehabilitación de un solo caso, sino de toda una comunidad. Esta es la razón por la que nuestras lecturas se siguen vinculando a la literatura clásica desde la salud pública, y en condiciones emergentes nos conver-

Ramos-Zúñiga R, Segura-Duran I, González-Castañeda RE, González Rios JA. The challenges of the bioactive scaffolds in nervous system: From their molecular conformation to their therapeutic efficiency. *Neurology Perspectives*. 2022;2(Suppl. 1):S3-S18. ISSN: 2667-0496. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.07.007>

(PDF) Biomaterials and surgical applications: The translational perspective. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322660414_Biomaterials_and_surgical_applications_The_translational_perspective#fullTextFileContent [con acceso: Jul 04 2025].

Rodríguez-Vázquez M, Ramos-Zúñiga R. Chitosan-Hydroxyapatite Scaffold for Tissue Engineering in Experimental Lumbar Laminectomy and Posterolateral Spinal Fusion in Wistar Rats. *Asian Spine J*. 2020 Apr;14(2):139-147. doi: 10.31616/asj.2019.0091. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31679322; PMCID: PMC7113459.

Ramos-Zúñiga R, Díaz-Guzmán LR, Velasquez S, Macías-Ornelas AM, Rodríguez-Vázquez M. A microsurgical anterior cervical approach and the immediate impact of mechanical retractors: A case control study. *J Neurosci Rural Pract*. 2015 Jul-Sep;6(3):315-9. doi: 10.4103/0976-3147.158748. PMID: 26167011; PMCID: PMC4481782.

Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, Duran IS, Ursiel-Ortega Y. Biomaterials and surgical applications: The translational perspective. *Translational Surgery*, 2017;2(4):85. doi: 10.4103/ts.ts_17_17.

Sandoval-Sánchez JH, Ramos-Zúñiga R, de Anda SL, López-Dellamary F, Gonzalez-Castañeda R, Ramírez-Jaimes J de L, Jorge-Espinoza G. A new bilayer chitosan scaffolding as a dural substitute: experimental evaluation. *World Neurosurg*. 2012 Mar-Apr;77(3-4):577-82. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.007. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22120335.

Ramos-Zúñiga R, Ramírez-Bañales C, Guerrero Islas F. Challenges and future perspectives of using bioactive scaffolds in brain repair. En: Genarelli T, Martinez B, Peplow P. *Regenerative Medicine and Brain Repair (Stem Cell Biology and Regenerative Medicine)*. Springer Nature, Suiza, AG 2024. ISBN: 978-3-031-49743-8.

IMPI Patente 358993 Ramos Zúñiga Rodrigo. Andamiaje biodegradable de quitosana como sustituto de duramadre. Vencimiento: Nov. 2032.

IMPI Patente 402172 Ramos Zúñiga Rodrigo. Composito de quitosana e hidroxiapatita para preparación de andamiajes biodegradables. Vencimiento: Nov. 2040.

timos en aliados de la salud pública. Por ello nos siguen acompañando el *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *JAMA*, las publicaciones de la CDC de Atlanta y, desde luego, las de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, y otras más.

La perspectiva de una sola salud de la OMS y la visión global son parte de nuestra responsabilidad social, y con el compromiso con los proyectos institucionales de las asociaciones médicas, científicas, colegiales y universitarias. Adicionalmente, mantienen propuestas vinculantes con la salud orientada a comunidades en condición vulnerable como parte de las acciones dirigidas a incidir en las políticas públicas en salud.⁸

5. Bioética

La conducta ética y los códigos deontológicos ha definido desde sus orígenes los patrones de comportamiento vinculados a las ciencias humanísticas y especialmente a aquellas que representan en su quehacer cotidiano el trato con personas y con todas las formas de vida del planeta.

El juramento hipocrático es un ejemplo representativo de ello, no obstante, su fundamentación, si bien sigue vigente, no plantea consideraciones ante los nuevos retos y dilemas éticos de la sociedad contemporánea.

8 Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Battan R, Ramos-Zuniga R. Drug resistant tuberculosis among the homeless in New York City. *N Y State J Med*. 1990 Jul;90(7):351-5. PMID: 2117263.

Ramos-Zúñiga R, Sevilla E, Ursiel-Ortega Y. Strategies in Traumatic Brain Injury and Alcohol Consumption: A Professional's Survey. *World Neurosurg*. 2018 Jun;114:e477-e482. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.194. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29530681.

Ramos-Zúñiga R, Rojas-Valdivia PJ, Godínez-Jiménez RP. Lactancia materna, bioética y derechos humanos. *Sal Jal*. 2022;9(Esp):81-85.

Navarro-García de Llano JP, Suarez-Meade P, Safa A, Sanchez-Garavito E, Nair-Kanneganti A, Aarsheim W, Jallo G, Schwartz TH, Abode-Iyamah KO, Akinduro OO, Ramos-Zúñiga R, Ayala Arcipreste A, Razak S, Duvall JB, Park KB, Nahed B, Hassan T, Gutierrez JC, Nyanzi TJ, Orbechi L, Joshi S, Lawton MT, Sabangan A, Quinones-Hinojosa A. 1025 Bridging the Gap: Mission: BRAIN Foundation's Global Efforts to Enhance Neuroscientific Education Opportunities and Global Healthcare Equity: Neurosurgery. 2025 Jul 16. doi: 10.1227/neu.0000000000003673. Epub previo a la impresión. PMID: 40667985.

Ramos-Zúñiga R, de Chávez MHR, Santillán-Doherty PJ, Sánchez-Mendiola M, Gutiérrez-Cirlos C, Carrillo-Esper R. Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina de México ante la inteligencia artificial en el escenario biomédico. *Gac Med Mex*. 2025;161:249-256.

Ramos Zúñiga R. Neurobiología de la conducta violenta. En: Charles C, *et al*. Conducta violenta: impacto biopsicosocial. Guadalajara, publicado en asociación con: Cátedra Iberoamericana Pedro Laín Entralgo, grupo editorial: Editorial Universidad de Guadalajara, 2016. Epub. 10.32870/9786077426066.

El principalismo bioético para la cultura occidental, así como otras corrientes bioéticas en el mundo, requieren de una vinculación más homogénea desde una visión universal en que prevalezca la ética de los mínimos, sin compromisos ideológicos, de culto, o filiaciones particulares.

Es bajo esta visión que se han integrado los nuevos retos y discernimientos para postular que la cultura bioética forme parte de nuestras rutas de decisión más allá de los planteamientos técnicos y científicos.

Nuevas aportaciones, como las contribuciones a la justificación y validación de la neuroética, se han incorporado a la literatura internacional, incluyendo las vinculadas con el uso de tecnologías y la inteligencia artificial, como la neurociberética.

En el plano de la salud y las políticas públicas también es pertinente, desde las instituciones con liderazgo, conformar criterios y recomendaciones para que una herramienta extraordinaria se aplique con un uso racional, preservando los derechos fundamentales de las personas, su autonomía, y permita que se fortalezca la relación paciente-médico como una interacción eminentemente humana.⁹

9 Ramos-Zúñiga R. Triángulo bioético del trasplante [Bioethical triangle of transplants]. *Cir*. 2010 Jul-Aug;78(4):361-8. Spanish. PMID: 21167105.

Ramos-Zúñiga R. Muerte cerebral y bioética [Cerebral death and bioethics]. *Rev Neurol*. 2000 Jun 16-30;30(12):1269-72. Spanish. PMID: 10935263.

Ramos-Zúñiga R. La cultura bioética. CEBIJ, Ediciones de la Noche, Guadalajara, México, 2021. ISBN: 9788418791345.

Ramos-Zúñiga R. Voluntad anticipada. Ediciones de la Noche, Guadalajara, México, 2022. ISBN: 9788418791833.

Ramos-Zúñiga R. La cultura bioética. CEBIJ, Ediciones de la Noche, Guadalajara, México, 2021. ISBN: 978-84-18791-34-5.

Ramos-Zúñiga R. Neuroethics are more than the bioethics of neuroscience. *Surg Neurol Int*. 2015 Feb 12;6:24. doi: 10.4103/2152-7806.151288. PMID: 25722929; PMCID: PMC4338486.

Ramos-Zúñiga R, González-Pérez O, Macías-Ornelas A, Capilla-González V, Quiñones-Hinojosa A. Ethical implications in the use of embryonic and adult neural stem cells. *Stem Cells Int*. 2012;2012:470949. doi: 10.1155/2012/470949. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22997522; PMCID: PMC3444931.

Ramos-Zúñiga R. Subsequent Curves of COVID-19 in Society. *Arch Med Res*. 2021 Jan;52(1):121-122. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.09.012. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32962864; PMCID: PMC7492025.

Ramos-Zúñiga R, Aranguren FP, Padilla JAG. La cultura bioética y la toma de decisiones en la salud pública. *Comisiones Estatales de Bioética*, 33.

Ramos-Zúñiga R. Neurociberética, un nuevo y pertinente enfoque de la neuroética. *Gaceta Médica de México*. 2024;160.5:505-511.

Boletín de Bioética "Cultura Bioética". Publicación cuatrimestral periódica. Editor.

6. La narrativa literaria en la divulgación de la ciencia y la cultura

Una vertiente de la información científica que tenemos que compartir en el escenario clínico con los pacientes y su familias debe de considerar la empatía y la forma en que nos comunicamos.

El binomio de divulgación científica a través de una estrategia narrativa y coloquial ha sido fundamental para cumplir con este cometido. De esta forma ha sido posible incursionar en y proponer estrategias preventivas hacia las conductas adictivas, mejorar la comprensión del deterioro cognitivo en las demencias, entender la neurobiología de las emociones (la trilogía del cerebro social), y contribuir a rescatar el patrimonio histórico y cultural a través de la microhistoria del regionalismo, la narrativa costumbrista y las publicaciones con evidencia documental científica.¹⁰

Un conjunto de libros con esta perspectiva han sido publicados y han logrado posicionarse como lectura abierta para la comunidad y las familias que se encuentran ante situaciones clínicas específicas. *Surcos del*

Ramos-Zúñiga R. De la ética a la Bioética y la Neuroética. En: Antología del 155 Aniversario de la BSGEEJ, 1864-2019. Gobierno del Estado de Jalisco, 2019. ISBN: 978-607-8655-03-8.

Ramos-Zúñiga R. La Sustentación Epistemológica de los Derechos Fundamentales. Editorial Universidad de Guadalajara, 2018. ISBN: 978-84-17523-20-6.

10 Ramos-Zúñiga R, González-Ríos JA, Martín-Monzón I. Traumatic brain injury and the fall of the Aztec empire: 500 years of head injury diagnosis. *Surg Neurol Int.* 2021 Oct 25;12:536. doi: 10.25259/SNI_906_2021. PMID: 34754586; PMCID: PMC8571178.

Ramos-Zúñiga R. Tractos Históricos de la Neurocirugía en México. Consejo Mexicano de Cirugía Neurológica, Ediciones de la Noche, Guadalajara, México, 2012. ISBN: 978-607-9147-52-5.

Ramos-Zúñiga R. El Cerebro Efímero. 2.ª ed. Ediciones de la Noche, 2018. ISBN: 978-84-17523-22-0.

Ramos-Zúñiga R. Neuroanatomía de la Esperanza. 2.ª ed. Fondo Editorial Universitario, 2020. ISBN: 978-84-17075-86-6.

Ramos-Zúñiga R. Por los Surcos del Olvido. 4.ª ed. Ediciones de la Noche, 2025. ISBN: 978-607-742-130-6.

Ramos-Zúñiga R. Voluntad Anticipada. Ediciones de la Noche, 2022. ISBN: 978-84-18791-83-3.

Ramos-Zúñiga R. Los Artificios de la Inteligencia. (Del pensamiento reflexivo al algoritmo). Ediciones de la Noche, 2023. ISBN: 978-84-19803-79-5.

Fronteras de Arcilla. Narrativa. Ediciones de la Noche, 2009. SEP INDAUTOR 03-2009-082010150800-01. ISBN: 978-970-764-839-5.

El Nocheztli Perdido de Autlán. Narrativa Histórica. Fondo Editorial Universitario, 2006. ISBN: 970-27-1114-2.

Sangre de Grana. Novela Histórica. Ediciones Grafirma. SEP INDAUTOR 03-2001-082416423700-01.

Ramos-Zúñiga R. El País de los Rotos. Fondo Editorial Universitario, 2020. ISBN: 978-84-18080-87-6.

Gaceta de la Benemérita Sociedad de Geografía y Estadística del Estado de Jalisco A. C. Revista periódica de divulgación en ciencia y cultura. Editor. INDAUTOR 00-014-A-0621-25.

Olvido presenta ya su cuarta edición, y *Neuroanatomía de la Esperanza* y *El Cerebro Efímero* sus segundas ediciones.

7. Conclusiones

Un eje fundamental en la generación del conocimiento es abrir la perspectiva y el horizonte de la ciencia a través de la vinculación con la sociedad, tomando en cuenta la relevancia y trascendencia que representa la ciencia para la toma de decisiones en la salud individual y colectiva. En este escenario en particular, es posible lograr una ruta virtuosa en la que, más allá de los indicadores académicos, sea posible desarrollar estrategias que promuevan el fortalecimiento de las políticas públicas en salud a partir de la visión traslacional y su ruta subsecuente con la medicina de precisión, con el desarrollo tecnológico y con la innovación.

Las consideraciones derivadas del contexto sociocultural también determinarán los puntos más relevantes de las determinantes sociales en salud como variables que requieren de una atención específica para lograr un binomio sinérgico entre la ciencia, los valores éticos y la sociedad.

No financiamiento.

No conflicto de interés.

*El presente documento no fue intervenido
con herramientas generadoras de inteligencia artificial.*

Emprendimiento de base tecnológica en salud: ruta hacia una economía del bienestar

Arturo Santos García, Carlos Téllez Martínez**,
Joel Cano González*** y Juan Carlos Altamirano Vallejo**

1. Nota ejecutiva

Innovar para sanar: una política nacional de emprendimiento en salud

México atraviesa un punto de inflexión. El acceso desigual a la salud, el envejecimiento poblacional y el aumento de enfermedades crónicas exigen respuestas innovadoras y estructurales. Las soluciones existen: la ciencia y la tecnología ya han demostrado su potencial en distintos países. Sin embargo, en México, ese conocimiento aún no se traduce en bienestar para la mayoría de la población.

A pesar de tener una base científica sólida, México ocupa una posición rezagada en América Latina en emprendimiento de base científica en salud. Tiene una de las tasas más bajas de *startups deep tech* en la región (0.2 por millón de habitantes), muy por debajo de países como Brasil, que ha consolidado redes de biofábricas públicas, y de Chile o Colombia, que

* Director del Centro de Retina Médica y Quirúrgica, Hospital Puerta de Hierro Andares. Profesor de cátedra, Tecnológico de Monterrey.

** Director asociado de Inteligencia Tecnológica, Dirección de Transferencia de Tecnología, Tecnológico de Monterrey.

*** Director de Transferencia de Tecnología, Dirección de Transferencia de Tecnología, Tecnológico de Monterrey.

cuentan con fondos especializados y marcos regulatorios más adaptados a la innovación. A escala global, la brecha es aún mayor frente a naciones como India, Corea del Sur o Estados Unidos. En lugar de avanzar, México ha permanecido estático, sin políticas decididas para cerrar esta brecha en los últimos años.

Este capítulo propone una estrategia práctica y viable basada en experiencias exitosas de países que han convertido la innovación científica en bienestar social:

- *Brasil*, con biofábricas públicas que abastecen su sistema de salud y exportan a más de 40 países.
- *India*, con dispositivos médicos accesibles que ya han atendido a millones de personas en comunidades rurales.
- *Kenia*, donde plataformas móviles con inteligencia artificial han reducido la mortalidad materna en zonas desconectadas.
- *Corea del Sur*, que impulsa soluciones para adultos mayores mediante fondos públicos e infraestructura comunitaria.
- *Estados Unidos*, cuyo programa “Cancer Moonshot” ha generado tecnología de diagnóstico temprano con impacto en comunidades vulnerables.

Estos países lograron resultados porque aplicaron una lógica clara: articular ciencia, empresa y Gobierno con reglas simples, recursos dirigidos y enfoque social. México puede y debe seguir esa ruta.

La propuesta que aquí se presenta gira en torno a *cinco ejes de acción*, con impacto directo en el bienestar de la población y en la transformación del sistema de salud:

1. *Investigación aplicada con impacto social*. Redirigir la ciencia hacia soluciones concretas para problemas nacionales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, salud mental o acceso a medicina en comunidades rurales.
2. *Propiedad intelectual con valor real*. Fortalecer la generación de patentes útiles, con planes para llevarlas al mercado mediante licencias, comercialización o compras públicas.

3. *Un Venture Builder Nacional en Salud.* Crear una plataforma especializada que transforme investigaciones en empresas escalables, con procesos ágiles, acompañamiento profesional y gobernanza efectiva.
4. *Financiamiento estratégico en etapas tempranas.* Superar el “valle de la muerte” de los proyectos con subsidios no reembolsables, coinversión público-privada e incentivos fiscales a innovación.
5. *Innovación con justicia social.* Promover que cada tecnología generada llegue también a comunidades marginadas, incluyendo mecanismos de licenciamiento solidario, telemedicina subsidiada y participación comunitaria en el diseño de soluciones.

El rol del Gobierno es central. Ya no puede limitarse a observar. Debe asumir funciones activas como:

- Facilitador regulatorio (adaptar las normas a la velocidad de la innovación);
- Inversor catalítico (impulsar proyectos donde no llega el capital privado);
- Articulador territorial (conectar universidades, hospitales y empresas);
- Garante de equidad (para que los beneficios tecnológicos no excluyan a nadie).

Impulsar el emprendimiento en salud no solo modernizaría el sistema sanitario: también generaría empleos calificados, mejoraría la calidad de vida de millones y posicionaría a México como líder regional en innovación con sentido social.

Hoy, con voluntad política y acción coordinada, México puede transformar la ciencia en prosperidad y equidad.

2. Introducción: innovar para sobrevivir

El sistema de salud en México enfrenta una doble presión: por un lado, una demanda creciente debido al envejecimiento poblacional, las enfermedades crónicas y la transición epidemiológica; por otro, restricciones

presupuestales, desigualdad en el acceso y rezagos históricos en infraestructura y personal especializado. Frente a esta realidad, seguir haciendo lo mismo no es opción.

En el siglo XXI, la innovación basada en ciencia y tecnología ha transformado radicalmente la forma en que los países enfrentan los desafíos sanitarios. Tecnologías como la inteligencia artificial diagnóstica, la medicina personalizada, la biotecnología accesible y los dispositivos portátiles de monitoreo no solo mejoran resultados clínicos, sino que también reducen costos estructurales, amplían la cobertura y permiten llegar a comunidades antes excluidas.

En distintas partes del mundo, el emprendimiento tecnológico en salud ha dejado de ser un lujo o una tendencia futurista. Se ha convertido en un componente esencial de las estrategias nacionales para garantizar salud pública con equidad y sostenibilidad. Países con economías diversas —desde India hasta Corea del Sur, pasando por Brasil o Kenia— han demostrado que invertir en ciencia aplicada, propiedad intelectual útil y modelos de negocio inclusivos produce beneficios tangibles: diagnósticos más oportunos, medicamentos más accesibles, servicios móviles en zonas rurales, empleo calificado, ahorro en gasto público y crecimiento económico.

México no está excluido de esta posibilidad. Cuenta con universidades competitivas, talento joven, centros de salud con vocación académica y un historial sólido en investigación biomédica. Sin embargo, falta lo esencial: una política pública decidida que articule estos recursos con visión de futuro y propósito social.

Este capítulo parte de una premisa sencilla pero contundente: *la salud de la población mexicana no puede esperar a que la innovación llegue por inercia; debe ser una prioridad de Estado*. Para lograrlo, se requiere voluntad política, financiamiento inteligente, marcos normativos adecuados y un nuevo tipo de colaboración entre Gobierno, academia y sector productivo.

La pregunta ya no es si México debe apostar por el emprendimiento basado en ciencia y tecnología en salud. La verdadera pregunta es: *¿cuánto más puede esperar para hacerlo?*

3. Emprendimiento en salud: de la ciencia al bienestar

El emprendimiento basado en ciencia y tecnología (ECT) en salud representa una oportunidad estratégica para transformar el sistema sanitario mexicano desde su raíz. A diferencia del emprendimiento tradicional, el ECT no parte solo de modelos de negocio, sino también del conocimiento científico y la capacidad tecnológica para resolver problemas reales que afectan a millones de personas.

En salud, esto significa pasar de investigaciones que se quedan en el laboratorio y/o en una publicación científica a soluciones concretas que salvan vidas, mejoran la calidad de atención y reducen los costos del sistema. Un diagnóstico más temprano, un dispositivo portátil para zonas sin infraestructura, un tratamiento accesible, una *app* que predice crisis médicas: cada uno de estos avances nace de combinar ciencia, tecnología, emprendimiento y voluntad política.

Los beneficios del ECT en salud son evidentes:

- *Económicos*: genera empresas de alto valor agregado, empleos calificados, atracción de inversión extranjera y exportaciones tecnológicas.
- *Sociales*: mejora el acceso a servicios, reduce desigualdades, permite cobertura en comunidades remotas, y responde a necesidades históricamente ignoradas.
- *Sistémicos*: alinea la investigación nacional con prioridades de salud pública, fortalece la soberanía tecnológica, y profesionaliza la relación entre universidades, hospitales y empresas.

Este enfoque no es hipotético. Países que han apostado por el ECT en salud han logrado mejoras sustantivas tanto en su economía como en el bienestar de su población. La clave ha sido la acción coordinada entre el Estado, las instituciones académicas y el sector productivo.

Para México, el emprendimiento en salud no solo representa una vía para modernizar el sistema sanitario: *es una herramienta concreta de justicia social*. Democratizar la innovación significa que un niño en una comunidad rural pueda acceder al mismo diagnóstico que un adulto en una capital, que un adulto mayor reciba atención preventiva antes de llegar a una sala

de urgencias, y que una mujer indígena no tenga que viajar cientos de kilómetros para una consulta especializada.

Transformar el conocimiento en salud para todos requiere cambiar el modelo de desarrollo. No basta con generar ciencia: hay que traducirla en empresas, productos, servicios y soluciones que lleguen a quienes más las necesitan.

4. México ante el reto: obstáculos que frenan la innovación

A pesar del talento científico existente y de algunos avances institucionales, México sigue sin consolidar un ecosistema robusto de emprendimiento basado en ciencia y tecnología (ECT) en salud. Las barreras no son aisladas ni nuevas: forman parte de un problema sistémico que limita la capacidad del país para convertir su conocimiento en soluciones tangibles.

Las principales barreras que enfrenta el ECT en salud en México son:

- *Baja densidad de startups deep tech en salud.* México tiene apenas 0.2 *startups deep tech* por millón de habitantes, una cifra muy por debajo de Brasil, India o incluso Chile. La mayoría de los emprendimientos en salud son de base comercial o digital, con poca conexión con la investigación científica.
- *Financiamiento insuficiente en etapas tempranas.* La etapa crítica del desarrollo tecnológico —conocida como el “valle de la muerte”— carece de fondos públicos suficientes y no es atractiva para la mayoría del capital privado. Esto ahoga proyectos viables antes de que lleguen a validarse.
- *Desconexión entre academia, hospitales y mercado.* Las universidades producen conocimiento, pero este rara vez se traduce en soluciones clínicas o empresariales. No existen mecanismos estructurados para que los investigadores trabajen con hospitales o empresas desde el diseño de sus proyectos.
- *Marcos regulatorios lentos y rígidos.* Las normas existentes no están adaptadas a tecnologías disruptivas como inteligencia artificial, medicina personalizada o dispositivos portátiles. La aprobación de innovaciones toma años, lo que desincentiva el desarrollo nacional.

- *Poca valorización de la propiedad intelectual.* Aunque México genera patentes, muchas no llegan a licenciarse ni a comercializarse. Falta cultura de protección, transferencia tecnológica y acompañamiento legal y de negocio para que las invenciones lleguen al mercado.
- *Fragmentación regional del ecosistema.* Algunos estados —como Jalisco, Nuevo León o Ciudad de México— tienen polos emergentes de innovación en salud. Pero en la mayoría del país no existen apoyos, infraestructura ni redes funcionales para el ECT.
- *Ausencia de política nacional específica.* No existe una estrategia de Estado que impulse el emprendimiento tecnológico en salud como eje del desarrollo. La falta de articulación intersectorial perpetúa los esfuerzos aislados, sin escala ni continuidad.

Estos obstáculos no son insuperables. Pero sí requieren intervención política directa, presupuestos adecuados, reglas claras y estructuras operativas funcionales. No basta con declarar la importancia de la innovación: *hay que construir los caminos que permitan que suceda.*

México tiene los elementos esenciales —talento, ciencia, instituciones—. Lo que falta es la decisión para conectar esos elementos con visión estratégica, y colocarlos al servicio de una causa clara: salud para todos a través de innovación útil.

5. El modelo mexicano propuesto: estrategia integral para detonar ECT en salud

Para superar los obstáculos estructurales que frenan el emprendimiento en salud en México se requiere una estrategia integral, realista y diseñada desde el contexto nacional. No basta con fomentar “más innovación”; se necesita un modelo operativo que conecte ciencia, talento y mercado, con el Estado como articulador activo.

Este capítulo propone un *modelo mexicano de emprendimiento en salud*, basado en cinco elementos centrales:

1. *Conectar ciencia con problemas reales.* La investigación científica debe alinearse con las necesidades del sistema de salud y la población. Esto se logra mediante:
 - Convocatorias basadas en desafíos sanitarios específicos (ej., salud materna, enfermedades crónicas, envejecimiento).
 - Evaluación de proyectos no solo por su rigor académico, sino también por su viabilidad de mercado, aplicabilidad social y potencial de impacto.
2. *Crear un Venture Builder nacional en salud.* Se propone establecer una plataforma público-privada especializada en convertir conocimiento científico en empresas escalables. Este *Venture Builder* funcionaría con:
 - Equipos ejecutores interdisciplinarios (negocios, regulación, diseño de producto).
 - Mentores expertos en transferencia tecnológica y desarrollo de negocios.
 - Apoyo legal, financiero y operativo para investigadores y emprendedores.
3. *Implementar una metodología ágil estructurada en fases (modelo 6-6-6⁺).* El modelo operativo debe facilitar avances medibles y rápidos, a través de:
 - *Seis semanas* de incubación (formulación del MVP y modelo de negocio),
 - *Seis meses* de aceleración (validación técnica y comercial),
 - *Seis o más semestres* de escalamiento con acompañamiento profesional (6⁺).

Este esquema permite iterar, corregir y escalar sin los cuellos de botella burocráticos del modelo académico tradicional.

4. *Transformar investigadores en emprendedores.* El modelo incluye mecanismos para formar, motivar y formalizar la participación de académicos, incluyendo:
 - *Reorientar la investigación fundamental hacia la investigación aplicada.* Incentivar que parte del conocimiento básico generado se

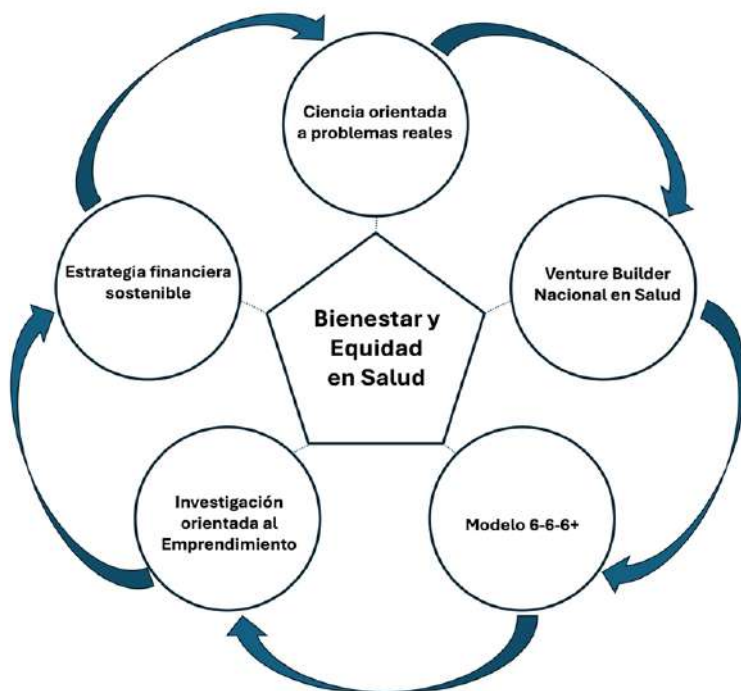
transforme en soluciones funcionales, clínicas o tecnológicas para retos reales del país.

- *Capacitación en propiedad intelectual.* Formación específica en protección, valorización y licenciamiento de tecnologías desde etapas tempranas de los proyectos.
 - *Programas de entrenamiento en habilidades empresariales* (liderazgo, pitch, levantamiento de capital).
 - *Incentivos vinculados a resultados:* participación accionaria, licencias, regalías.
 - *Normas claras que permitan dedicación parcial a startups* sin perder vínculo institucional.
5. *Diseñar una estrategia financiera sostenible.* El modelo debe contemplar fondos públicos para fases tempranas, combinados con inversión privada conforme se avanza. Esto incluye:
- Subsidios no reembolsables para proyectos prioritarios en salud.
 - Coinversión con fondos de riesgo en etapas semilla o Serie A.
 - Modelos de retorno flexible para universidades e instituciones (*equity*, regalías).
 - Vinculación con filantropía estratégica e instrumentos de impacto social.

Este modelo no parte de cero. Retoma buenas prácticas de experiencias internacionales y adapta su lógica al contexto mexicano. La clave está en su estructura operativa, gobernanza ágil y capacidad para producir resultados medibles: patentes útiles, empresas viables, empleo calificado, ahorro público en salud y, sobre todo, *acceso equitativo a tecnología médica para la población*.

Un Venture Builder nacional en salud, bien diseñado, no es solo una herramienta de innovación: es una palanca para el desarrollo social.

Figura1
Modelo Nacional de Emprendimiento en Salud



6. El rol del Gobierno: de espectador a protagonista

El éxito de un modelo nacional de emprendimiento basado en ciencia y tecnología (ECT) en salud depende, en última instancia, del liderazgo del Gobierno. No como ejecutor único, sino como *diseñador*, *articulador* y *garante* de un sistema que convierta la innovación en bienestar social.

Hasta ahora, el Estado mexicano ha actuado como un espectador pasivo: ha financiado investigación básica sin conexión con la realidad clínica; ha regulado con esquemas rígidos diseñados para el siglo pasado; ha promovido el emprendimiento sin atender sus etapas más críticas. Esto debe cambiar.

El Gobierno tiene la capacidad —y la obligación— de asumir un rol activo y transformador. Esto implica actuar simultáneamente en cuatro frentes clave:

1. *Facilitador regulatorio*. Modernizar los marcos normativos para que acompañen —y no obstaculicen— la innovación en salud.
 - Establecer *vías rápidas de aprobación* para tecnologías prioritarias (IA diagnóstica, dispositivos vestibles, medicina personalizada).
 - Armonizar regulaciones con estándares internacionales (FDA, EMA) para facilitar la exportación de soluciones mexicanas.
 - Crear una *ventanilla única regulatoria* para emprendimientos en salud, con tiempos claros, trazabilidad y acompañamiento técnico.

Impacto directo: confianza empresarial, reducción de trámites, posicionamiento como país moderno y competitivo.

2. *Inversor catalítico*. Financiar lo que el mercado no cubre: las etapas tempranas de alto riesgo donde nacen las verdaderas soluciones disruptivas.
 - Implementar *subsidios no reembolsables* para proyectos en enfermedades prioritarias (diabetes, salud materna, salud mental).
 - Crear *mecanismos de coinversión* con fondos de riesgo, compartiendo riesgos y atrayendo capital privado.
 - Establecer incentivos fiscales a la I+D con impacto social.

Beneficio visible: generación de empleo calificado, desarrollo regional, nuevos polos de innovación.

3. *Articulador territorial*. Conectar universidades, hospitales, empresas, gobiernos locales y comunidades a través de ecosistemas funcionales.
 - Impulsar *clústeres de innovación en salud* por región, con redes de colaboración público-privadas.
 - Usar la *compra pública inteligente* como motor de demanda para tecnologías nacionales.
 - Habilitar *plataformas seguras de datos de salud anonimizados* para entrenar algoritmos, validar tecnologías y planear intervenciones.

Resultado inmediato: fortalecimiento local, descentralización del desarrollo, atención más eficiente.

4. *Garante de equidad.* Asegurar que los avances tecnológicos beneficien a toda la población, no solo a quienes pueden pagarlos.
 - Diseñar mecanismos de *licenciamiento solidario* para tecnologías con impacto en salud pública.
 - Financiar programas de *telemedicina móvil y transferencia tecnológica rural* para zonas marginadas.
 - Incluir a comunidades vulnerables en el diseño, prueba y adaptación de tecnologías (enfoque de codesarrollo).

Valor profundo: legitimidad social, atención a los que menos tienen, reducción de desigualdades.

El impacto de este nuevo rol gubernamental sería *doble y medible*:

1. *Económico:* reducción de costos estructurales en salud, creación de empresas tecnológicas exportadoras, atracción de inversión.
2. *Social:* ampliación del acceso, fortalecimiento de la cobertura, justicia sanitaria para poblaciones históricamente excluidas.

Y, además, generaría *una narrativa de liderazgo político audaz*, donde México apuesta por un futuro donde el conocimiento mejora la vida de todos. En un país donde las necesidades sociales son urgentes, demostrar que la ciencia puede sanar es una decisión de alto valor político.

7. Recomendaciones de política pública: diez acciones concretas

El modelo propuesto no requiere reinventar estructuras, sino reorganizar prioridades y activar capacidades ya existentes. Estas diez acciones son específicas, viables y pueden ser adoptadas por instituciones federales, estatales o municipales, dependiendo del alcance.

1. *Crear una política nacional de emprendimiento en salud.* Establecer un programa coordinado desde el Gobierno federal que articule ciencia, tecnología e innovación con objetivos de salud pública.
2. *Lanzar convocatorias por desafíos sanitarios.* Redirigir fondos públicos de investigación hacia problemas específicos del sistema de salud

- (ej., diabetes, salud mental, cáncer infantil, salud rural), con evaluación por impacto y viabilidad.
3. *Establecer un Venture Builder Nacional en Salud.* Crear una institución público-privada que apoye el paso de la investigación al mercado: equipos ejecutores, mentores, apoyo legal y acompañamiento integral.
 4. *Implementar el modelo operativo 6-6-6⁺.* Aplicar un esquema ágil por fases: seis semanas de incubación, seis meses de aceleración, seis o más semestres de escalamiento, con gobernanza eficiente.
 5. *Financiar la etapa crítica con subsidios y coinversión.* Crear instrumentos financieros para el “valle de la muerte”:
 - Subsidios no reembolsables.
 - Fondos de coinversión público-privada.
 - Incentivos fiscales a la innovación con impacto social.
 6. *Modernizar la regulación sanitaria para innovación.* Establecer vías rápidas de aprobación para tecnologías disruptivas, con criterios de seguridad, eficiencia y armonización con agencias como FDA y EMA.
 7. *Usar la compra pública como motor de innovación.* Priorizar la adquisición de tecnologías mexicanas validadas para hospitales públicos, centros de salud y programas comunitarios.
 8. *Garantizar inclusión y equidad en la innovación.* Diseñar políticas que aseguren:
 - Accesibilidad económica (licencias obligatorias, precios solidarios).
 - Programas para zonas rurales (telemedicina móvil, kits diagnósticos portátiles).
 - Participación comunitaria en diseño y validación.
 9. *Fortalecer la propiedad intelectual con fines públicos.* Impulsar formación y asesoría en PI útil para transferencia tecnológica, licenciamiento y valorización de conocimiento científico.
 10. *Medir resultados con indicadores sociales y económicos.* Establecer un sistema de evaluación con métricas como:
 - Número de tecnologías escaladas.
 - Empresas creadas.

- Registros de PI.
- Empleo generado.
- Reducción de desigualdades en salud.

Estas acciones no solo promueven innovación: *redistribuyen oportunidades, fortalecen regiones, generan empleo, y construyen soberanía tecnológica*. Son políticamente atractivas porque ofrecen resultados visibles, medibles y socialmente legitimados.

México no necesita esperar décadas. Con decisión política, estos pasos pueden implementarse en un sexenio. Y su impacto, perdurar por generaciones.

8. Conclusión: una agenda nacional de innovación para el bienestar

El emprendimiento basado en ciencia y tecnología (ECT) en salud no es una aspiración futurista. Es una necesidad presente. Un instrumento concreto para transformar los sistemas de salud, reducir desigualdades históricas y generar desarrollo económico con justicia social.

México tiene el conocimiento, el talento y los retos. Lo que necesita es una política pública que conecte esos elementos con visión y con acción. Las experiencias internacionales muestran que cuando el Gobierno asume un rol proactivo —como articulador, inversor, regulador y garante de equidad— los resultados son medibles y transformadores.

El modelo propuesto en este capítulo no busca sustituir lo que existe, sino *activar lo que ya está disponible*, y reorganizarlo con propósito. Con cinco ejes interconectados y una plataforma nacional de apoyo, el país puede convertir la ciencia en bienestar:

- Desde el laboratorio hasta las comunidades marginadas.
- Desde una patente hasta una consulta médica en zonas remotas.
- Desde una idea hasta una empresa que exporta tecnología mexicana.

Este no es un proyecto técnico: *es una agenda política para el desarrollo*. Una oportunidad para que México se posicione como líder regional en inno-

vacación médica con enfoque social. Para que cada avance científico no sea un privilegio, sino una herramienta al servicio del pueblo.

Y también es una decisión estratégica: apostar por el ECT en salud es reducir el gasto futuro en enfermedades evitables, fortalecer la autonomía sanitaria del país y generar empleos con sentido.

Transformar el conocimiento en bienestar es posible. Y hoy, más que nunca, es urgente.

Bibliografía

- World Health Organization. Global report on health equity for persons with disabilities. Ginebra: WHO; 2022. 352 pp.
- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56. DOI:10.1038/s41591-018-0300-7.
- Etzkowitz H, Ranga M, Benner M. Triple Helix indicators of knowledge-based innovation systems. *Res Policy*. 2023;52(1):111867. DOI:10.1016/j.respol.2022.111867.
- Fradinho M, Nogueira R. Digital health equity in emerging economies: a systematic review. *Lancet Digit Health*. 2023;5(6):e390-e398. DOI:10.1016/S2589-7500(23)00070-1.
- Mazzucato M, Li HL. The problem with market creation narratives. *Sci Public Policy*. 2021;48(5):707-713. DOI:10.1093/scipol/scab020.
- Guzmán V, Ramos J. Financing science-based health ventures in Latin America: gaps and opportunities. *J Commer Biotechnol*. 2022;27(1):15-29. DOI:10.5912/jcb1027.
- Salas-Vega S, Mossialos E. Regulatory agility in health technology assessment. *Health Policy*. 2021;125(5):613-619. DOI:10.1016/j.healthpol.2021.02.007.
- Powell M, Sandholtz KW. The emergence of hybrid ecosystems: Silicon Valley's health-tech revolution. *Acad Manage Perspect*. 2022;36(3):912-935. DOI:10.5465/amp.2020.0108.
- Santos García A. Hacia una economía emprendedora: Innovación de base tecnológica. *TecReview*. Julio/Agosto 2022:12-13.

- Chesbrough HW. Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology. Boston: Harvard Business School Press; 2003.
- Secretaría de Salud. Programa Sectorial de Salud 2020–2024. Ciudad de México: SSA; 2020.
- Frenk J, Gómez-Dantés O. Tecnología y salud pública en México: oportunidades y retos. *Salud Publica Mex.* 2021;63(2):123–130. DOI:10.21149/12251.
- Knaul FM, *et al.* Inclusión digital en salud: lecciones de México. *Lancet Reg Health Am.* 2022;8:100205. DOI:10.1016/j.lana.2022.100205.
- Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI). Directrices para políticas de PI en salud. Ginebra: OMPI; 2021.
- Pacheco A, *et al.* Innovación en compras públicas para salud: caso México. *Rev Panam Salud Publica.* 2023;47:e78. DOI:10.26633/RPSP.2023.78.
- Biden JR. Executive Order on Advancing Biotechnology and Biomanufacturing Innovation. Washington: White House; 2022 Sep 12.
- Rangan VK, Thulasiraj RD. Making Sight Affordable: Aravind Eye Care System. Harvard Business School Case Study. 2023; ID: 9-523-008.
- Gadelha CAG, Costa LS. Health Innovation and Economic Development: The Brazilian Health Industrial Complex. *Cad Saude Publica.* 2022;38(Suppl 2):e00150821. DOI:10.1590/0102-311X00150821.
- European Commission. REMEDI4ALL Project: Accelerating Rare Disease Therapy Development [Internet]. 2023 [citado 2025 Jul 23]. Disponible en: <https://remedi4all.eu>
- Were MC, *et al.* Digital Health Platforms for Underserved Communities: Lessons from Afya Rekod in Kenya. *BMJ Glob Health.* 2024;9:e014087. DOI:10.1136/bmjgh-2023-014087
- Kim YJ, *et al.* South Korea's K-BioX Initiative: A Model for Aging Societies. *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(6):e302–e310. DOI:10.1016/S2666-7568(23)00094-1.

Aportación al conocimiento de la enfermedad vascular cerebral y otras enfermedades neurológicas en México. Visión del maestro y alumnos

José Luis Ruiz Sandoval ^{},^{**}*

Amado Jiménez Ruiz^{}*

*Naomi Nazareth Becerra Aguiar^{***}*

Semblanza

El Dr. José Luis Ruiz Sandoval es Médico egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara (1992), con especialidad en Neurología en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en la Ciudad de México (1997), con Diplomado/Alta especialidad en Enfermedad Vascular Cerebral en el INNN (1998). Ha ejercido la neurología general, neurología vascular y el neuro-hospitalismo en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” (Guadalajara, Jalisco) desde el año 1999 y es Profesor Titular A del Departamento de Neurociencias del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara desde el año 2004 con descarga horaria como profesor de pregrado y posgrado en el campo de la Psicología y Neuropsicología.

^{*} Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

^{**} Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, (CUCS) de la Universidad de Guadalajara.

^{***} Facultad de Medicina Centro Universitario de Ciencias de la Salud, (CUCS) de la Universidad de Guadalajara.

El Dr. Ruiz Sandoval es actualmente miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI-2) con perfil PRODEP (Programa para el Desarrollo Profesional Docente) desde el año 2004 con línea de investigación principal en enfermedad vascular cerebral (EVC). Es autor/coautor de 33 capítulos de libro, es autor del libro “Fundamentos de la Atención Neuro-Odontológica”, ha dirigido 25 tesis de posgrado y es revisor de revistas nacionales e internacionales de la especialidad y alta especialidad. El Dr. Ruiz Sandoval ha impartido cursos monográficos a población general, estudiantes y colegas de la especialidad a nivel nacional e internacional. Es autor de más de 100 artículos arbitrados no indizados de difusión en revistas nacionales y de más de 100 artículos arbitrados y publicados en revistas internacionales con un Author *h*-Index: 20 con más de 1500 citas a sus trabajos.

Como distinciones relevantes ha recibido el premio “Dr. Juan López y López” como Reconocimiento de Honor al Mérito Académico 2006; Reconocimiento en el XV Ciclo de Conferencias Médicas (CICOM) 2007 “Dr. José Luis Ruiz Sandoval”, Hospital Civil de Guadalajara; Premio en “INNOVACIÓN” Secretaria de Salud Jalisco, 2016. Fue Presidente de la Asociación Mexicana de Enfermedad Vascular en el período 2013–2016.

Actualmente es Jefe del Servicio de Neurología del AHCGFAA, la cual es sede de la Residencia en Neurología desde el año 2024 y recientemente ha sido aceptado como Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina, AC. en el área de Medicina Neurología

1. Introducción

A lo largo de un cuarto de siglo de práctica profesional como neurólogo general, como neurólogo vascular y neuro-hospitalista, me permito presentar en este capítulo una visión personal, matizada por las observaciones de los coautores a mis principales líneas de investigación, sobre todo en enfermedad vascular cerebral (EVC). La relevancia del estudiar la EVC es patente si consideramos que en México de acuerdo con estudios epidemiológicos realizados entre los años 2007–2009 fue reportada una

incidencia acumulada de EVC de 232/100 000 personas, siendo 56.4/100 000 de tipo isquémico (1). La prevalencia entre personas de 35 años o más fue de 8/1000, mientras que entre las de 60 años o más fue de 18/1000 (2). La tasa de letalidad para las mismas fechas fue de 28/100 000 habitantes (3). Al final de la segunda década del siglo XXI, la EVC en México representaba la cuarta causa de mortalidad en la población general y la tercera en personas mayores de 65 años (1-3).

Las aportaciones al conocimiento de la EVC se dividirán en los tres tipos principales: 1.- infarto cerebral, 2. hemorragia intracerebral y 3.- trombosis venosa cerebral. Igualmente serán referidas algunas aportaciones sobre tópicos de la neurología no vascular y al posible impacto de todas ellas en la práctica clínica y en la mejora de los servicios de salud en nuestro país.

2. Contribución al conocimiento de la Isquemia/Infarto Cerebral

Las principales contribuciones al estudio de la EVC de tipo isquémico se muestran en la Tabla 1. Algunos de los principales hallazgos de algunas de estas contribuciones se describen brevemente.

Tabla 1
Aportaciones al conocimiento del infarto cerebral

Título	Tópico
Registro hospitalario AHCGFAA	Epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento agudo y pronóstico
Registro multicéntrico nacional RENAMEVASC	Epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento agudo y pronóstico
Registro multicéntrico nacional PREMIER	Epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento agudo y pronóstico
Participación en estudios colaborativos internacionales	Epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento agudo y pronóstico

Tiempo de arribo hospitalario	Pre-hospitalario, pronóstico
Infarto cerebral y obesidad	Paradoja de la obesidad
Infarto cerebral y ácido úrico	Pronóstico
Enfermedad arterial periférica e infarto cerebral	Factores de riesgo, pronóstico
Disparidad en atención del infarto cerebral	Disparidad en atención, pronóstico
Guías de manejo 2010	Tratamiento
Reporte de caso	Característica poco frecuente
Capítulos de libro	Epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento agudo y pronóstico

Entre los años 1999 y 2002 fueron incluidos 270 pacientes en el registro de EVC isquémica del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde (AHCGFAA), los cuales fueron comparados a una cohorte de pacientes del registro de EVC del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México (INNN) entre los años 1988-1998. Los pacientes del AHCGFAA fueron más jóvenes, con mayor carga de factores de riesgo vascular y con menor uso de auxiliares radiológicos para su diagnóstico etiológico. La mortalidad observada en fase aguda fue de 28% (4).

Entre los años 2002-2004 se completó el Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC), en donde de 2000 pacientes mayores de 18 años fueron incluidos en 25 hospitales de 14 estados de la república mexicana. El AHCGFAA participó de forma muy activa contribuyendo con una gran cantidad de pacientes al registro. Del total de casos 1,134 (57%) correspondieron a isquemia cerebral (4.9% ataque isquémico transitorio y 51.9% infartos cerebrales). La carga de factores de riesgo vascular fue alta y la mortalidad reportada a los 30 días fue de 17.5% (5).

Participar y liderar el segundo registro mexicano de EVC, denominado PREMIER (Primer Registro Nacional Mexicano de Isquemia Cerebral) el

cual incluyó 1,376 pacientes entre los años 2005-2006, permitió identificar la carga de factores de riesgo tradicionales para EVC como la hipertensión arterial, diabetes, obesidad y dislipidemia, sino que permitió conocer la práctica habitual en el uso de auxiliares diagnósticos, tratamiento agudo, estrategias de prevención secundaria, pronóstico a corto y mediano plazo, así como recurrencia (6). De este registro nuestro grupo propuso al menos cinco subanálisis sobre distintos tópicos del infarto cerebral que culminaron con las publicaciones respectivas (tiempo de arribo hospitalario y pronóstico, paradoja de la obesidad y niveles de ácido úrico en el pronóstico funcional a corto plazo, diferencias en la atención entre hospitales públicos y privados), entre otros (7-11). Respecto al tiempo de arribo hospitalario, documentó que un gran porcentaje de los pacientes llegaba fuera de ventana terapéutica, lo cual impulsó campañas de educación para mejorar el reconocimiento de signos de alarma.

En los años 2002 y 2010 tuve la oportunidad de colaborar como miembro de la Asociación Mexicana de Enfermedad Vascular Cerebral (AMEVASC) en la elaboración de guías de manejo para la prevención primaria y secundaria de la EVC, promoviendo un enfoque de prevención adaptado al contexto mexicano, coadyubando a homogeneizar el tratamiento en instituciones públicas y privadas (12). También ha participado en estudios que validan herramientas diagnósticas prehospitales y estrategias de reconocimiento temprano de los síntomas de la EVC (13). En estudios colaborativos internacionales he participado en tópicos como la carga de factores de riesgo y desenlaces vasculares mayores a mediano plazo, la enfermedad arterial periférica y la EVC, la EVC en joven, entre otros (14). Recientemente publicamos un trabajo sobre la contribución de la EVC en la mortalidad a largo plazo a partir de una cohorte de dos poblaciones en la Ciudad de México (16).

3. Contribuciones al conocimiento de la hemorragia intracerebral

El estudio de la hemorragia intracerebral (HIC) ha sido un motivo permanente de estudio desde mi etapa de formación como residente de Neurología casi al final del siglo XX y hasta la fecha como profesional practicante de la misma (Cuadro 1).

Cuadro 1
Aportaciones al conocimiento de la hemorragia intracerebral

Título	Tópico
Hemorragia intracerebral en joven	Edad, etiología y pronóstico
Hemorragia intracerebral hipertensiva en joven	Etiología, edad y pronóstico
Hemorragia intracerebral hipertensiva en el muy viejo	Etiología, edad y pronóstico
Hemorragia intracerebral hipertensiva talámica	Etiología, localización y pronóstico
Hemorragia intracerebral en registros hospitalarios	Epidemiología
Hemorragia intracerebral en registros multicéntricos nacionales	Epidemiología
Hemorragia intracerebral en registros multicéntricos internacionales	Epidemiología
Tiempo de arribo hospitalario y pronóstico en hemorragia intracerebral	Pre-hospitalario y pronóstico
Estudios auxiliares en hemorragia intracerebral (multicéntrico internacional)	Hospitalario, abordaje diagnóstico
Cifras de presión arterial y hallazgos radiológicos y pronósticos de la hemorragia intracerebral	Hipertensión arterial, hallazgos y pronóstico
Recurrencia de la hemorragia intracerebral	Pronóstico
Escala pronóstica de la hemorragia intracerebral ICH-GS	Pronóstico
Reportes de caso	Etiología
Causas emergentes: asociada a dengue, COVID-19	Causas emergentes
Capítulos de libro	Factores de riesgo, edad, tratamiento, pronóstico

Los tópicos de estudio han sido diversos e incluyen el reporte de caso, registros hospitalarios y colaborativos multicéntricos nacionales e internacionales, el estudio de la HIC en distintos períodos de la vida, la HIC de etiología hipertensiva, de localización talámica, y muchos otros de índole pronóstico, destacando la derivación de la escala ICH-GS (*Intracerebral Hemorrhage Grading Scale*). A continuación se detallan los principales hallazgos de algunos de estos trabajos.

Después de mi titulación como neurólogo realicé la residencia en enfermedad vascular cerebral (hoy llamados cursos de alta especialidad) en donde el motivo de mi tesis fue la HIC, en donde incluí a 200 pacientes entre 15-40 años tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en la Ciudad de México entre los años 1986-1997. Esta cohorte publicada en 1999 es una de las más grandes a nivel internacional, en donde los principales hallazgos fueron que en 55% de los casos la principal localización de la HIC fue lobular, que del total de las causas 50% fueron las malformaciones vasculares cerebrales y en 11% de causa hipertensiva (17). Por las mismas fechas, en un trabajo como coautor se analizó el patrón de recurrencia de la HIC, destacando el patrón ganglio-ganglionico para las causas hipertensivas (18). Años después y ya laborando en el servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde (HCGFAA) estudiamos la HIC de causa exclusivamente hipertensiva en joven en una cohorte de pacientes entre 15-18 años, identificando causas secundarias de hipertensión en 25% de los casos, y un patrón de localización casi exclusivamente tronco-ganglionar (19). En este mismo orden de ideas, en un trabajo sobre HIC de causa hipertensiva en el muy viejo (≥ 80 años), fueron comparados los hallazgos con una población de menor de edad encontrando que en la población más joven la HIC tenía volúmenes del hematoma menor, existía menos frecuentemente apertura al sistema ventricular y menor mortalidad, a pesar de que en su arribo al hospital presentaban cifras de presión arterial más elevadas (20).

En la primera década del siglo XXI la publicación de registros hospitalarios, registros multicéntricos nacionales e internacionales de enfermedad

vascular cerebral –principalmente de tipo isquémico– fuera de nuestro país era motivo de publicación frecuente. En nuestro país, los factores de riesgo, presentación clínica, métodos diagnósticos, tratamiento agudo y pronóstico de la HIC eran desconocidos, se asumía de forma anecdótica una frecuencia mayor que lo reportado en otras regiones del mundo desconociendo su letalidad (21). De ahí que dos registros sobre EVC fueron pivotaes en su momento:

1. En el registro hospitalario de HIC del AHCGFAA en un período de 30 meses (2000–2002) se incluyeron 270 pacientes mayores de 18 años con HIC de todas las causas. Del total, 76% fueron hipertensivos y 64% de localización profunda cerebral con una letalidad de 49% y recurrencia de 13% (seguimiento promedio de 14 meses). Cabe señalar que 40% de todos los tipos de EVC correspondieron a HIC, subrayando la alta frecuencia de HIC en nuestro medio (22).
2. En el Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC), de entre 2000 pacientes, 564 (28%) correspondieron a HIC (5,23). La etiología hipertensiva correspondió al 70%, la localización principal fue profunda cerebral (54%) con letalidad del 28% al egreso hospitalario.

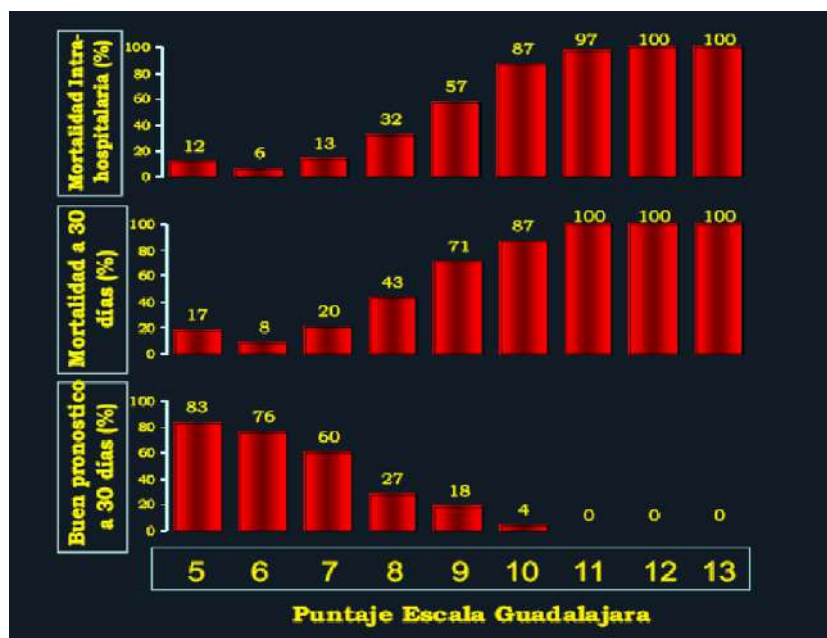
El conocimiento de todos estos aspectos relacionados a la HIC, así como el contacto frecuente con un alto flujo de pacientes en el HCGFAA generó muchas dudas respecto a las variables relacionadas con el pronóstico a corto plazo, dando lugar a la derivación de una escala pronóstica denominada ICH-GS (Tabla 2 y Figura 1). El desempeño pronóstico de la escala se comparó con otra escala conocida como ICHS (*Intracerebral hemorrhage score*) mostrando mejor sensibilidad y especificidad y mayor área bajo la curva. La escala es conocida en nuestro medio como la “Escala Guadalajara en HIC” (24).

Tabla 2
ICH-GS (Intracerebral Hemorrhage Grading Scale)

Variable	Puntos
Edad	
<45 años	1
45-64 años	2
≥65 años	3
Escala de Coma de Glasgow al ingreso hospitalario	
13-15	1
9-12	2
3-8	3
Localización de la hemorragia	
Supratentorial	1
Infratentorial	2
Volumen de la hemorragia	
Para la localización supratentorial	
<40 mL	1
40-70 mL	2
>70 mL	3
Para la localización infratentorial	
<10 mL	1
10-20 mL	2
>20 mL	3
Extension ventricular	
No	1
Sí	2

Figura 1

Probabilidad de muerte intrahospitalaria y a los 30 días y pronóstico funcional a los 30 días de acuerdo al puntaje (5-13)



En un trabajo más reciente publicado en el año 2017 estude la HIC hiper-tensiva de localización talámica. Un total de 104 casos fueron analizados y como resultados destacables se encontró una mortalidad de 38.5% identificando la apertura ventricular y el volumen mayor a 20 ml como variables de más pronóstico (25).

4. Aportaciones al conocimiento de la trombosis venosa cerebral

Debido a mi formación en el INNN Cd Mex, Institución donde la trom-bosis venosa cerebral (TVC) ha sido motivo de estudio primordial con aportaciones trascendentes a nivel internacional desde el siglo pasado, egresé muy sensibilizado para su diagnóstico, de tal suerte que he podido contribuir al estudio de esta condición con algunos trabajos (Cuadro 2).

Cuadro 2

Aportaciones al estudio de la trombosis venosa cerebral

Título	Tópico
Registro hospitalario de trombosis venosa cerebral	Epidemiología, factores de riesgo, hallazgos de imagen, pronóstico.
Colaboración en registro multicéntrico Internacional de trombosis venosa cerebral (ISCVT study)	Epidemiología, factores de riesgo, hallazgos de imagen, pronóstico.
Trombosis venosa cerebral aislada de la fosa posterior	Presentación poco frecuente
Colaboración en registro multicéntrico nacional de trombosis venosa cerebral (RENAMEVASC)	Epidemiología, factores de riesgo, hallazgos de imagen, pronóstico
Reporte de caso	Presentación poco frecuente

En un registro hospitalario local del AHCGFAA del año 1999 al 2008 se incluyeron 24 pacientes consecutivos con diagnóstico de TVC. La edad promedio fue de 30 años, el 83% fueron mujeres y el principal factor asociado fue el puerperio. La mortalidad intrahospitalaria fue de 8% y al seguimiento a los 17 meses el 70% tuvo una buena evolución, sin recurrencia (26). Respecto a estudios colaborativos, tuve el privilegio de participar en el ISCVT (*International Study of Cerebral Venous Thrombosis*), el cual fue un registro observacional prospectivo, multinacional (21 países), multicéntrico (89 centros) liderado desde Portugal con el Dr. Jose Ferro. El estudio se incluyeron 624 pacientes de mayo de 1998 a mayo 2001 con la publicación de estudios muy importantes en el conocimiento de la enfermedad respecto a factores de riesgo, presentación clínica, abordaje diagnóstico, tratamiento y pronóstico (27).

A nivel nacional, participar en el RENAMEVASC (años 2002-2004) me permitió proponer y dirigir el sub-análisis sobre TVC. Un total de 59/2000 pacientes correspondieron a TVC (3%); 81% de los casos fueron mujeres

jóvenes y las principales causas asociadas fueron el embarazo, puerperio y uso de hormonales orales. La mortalidad al mes de fue de 3% (5,28).

Posteriormente, junto con mis colaboradores describimos la trombosis venosa cerebral aislada de la fosa posterior, una forma inusual de TVC. Para dar cuenta de ello, se revisaron 203 pacientes con TVC de dos instituciones de 1973 a 2008 de los cuales 9 (4.4%) tuvieron localización en fosa posterior, resaltando el reto diagnóstico ya que la sospecha inicial es de infarto o hemorragia cerebral o incluso de tumor cerebral (29).

5. Aportaciones al estudio de condiciones neurológicas no vasculares

A lo largo de mi trayectoria, he tenido la oportunidad de estudiar y reportar diversos padecimientos neurológicos poco frecuentes o con presentaciones clínicas atípicas, contribuyendo no solo al diagnóstico oportuno de enfermedades raras en nuestra población, sino también a visibilizar estos padecimientos en el contexto neurológico local, regional o mundial. En el área de los trastornos del movimiento y enfermedades neurodegenerativas uno de los primeros casos que reportamos fue el de un paciente con enfermedad de Hallervorden-Spatz (neurodegeneración asociada a la pantotenato quinasa o PKAN), en la cual existe una acumulación cerebral de hierro patológica. Este reporte permitió ilustrar, con apoyo de neuroimagen, la característica señal en “ojo de tigre”, destacando la importancia del diagnóstico clínico y radiológico temprano (30). En esta misma área de alta especialidad neurológica reportamos una familia con coreoacantocitosis, enfatizando la necesidad de considerar esta entidad en pacientes jóvenes con corea, automutilación bucodental y alteraciones psiquiátricas (31).

Otra contribución relevante y que fue motivo de tesis para titulación como residente de neurología fue la descripción de la neuritis óptica como manifestación inicial de esclerosis evaluando variables clínicas, de laboratorio y de imagen (32). El diagnóstico subsecuente de esclerosis múltiple fue de 13%, un porcentaje más bajo que en poblaciones europeas. Este estudio fue uno de los primeros en México en caracterizar esta relación dentro de los trastornos autoinmunes del sistema nervioso central. En

la misma línea del conocimiento, publicamos el caso de una paciente con paquimeningitis crónica hipertrófica idiopática craneal con respuesta favorable al tratamiento con metotrexato subcutáneo semanal (33). Esta aportación resultó valiosa al proponer una estrategia terapéutica menos invasiva y efectiva para una condición de difícil manejo.

Debido a que la sede hospitalaria donde he ejercido es un centro de referencia con un gran flujo de pacientes, he podido observar casos de síndrome de desmielinización osmótica con presentaciones clínicas inusuales lo cual fue motivo de una publicación de una serie de casos lo cual enriqueció el conocimiento de esta complicación neurológica en contextos no clásicos, como pacientes sin antecedentes evidentes de hiponatremia severa (34).

En el campo de las enfermedades neuromusculares, he contribuido al conocimiento de la miastenia gravis con el reporte de dos cohortes hospitalarias (1999-2007 y 2008-2018) en la cohorte más reciente se describe una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular, mejor uso de auxiliares diagnósticos, tratamientos con mejores apegos a guías de manejo y menor mortalidad (35,36). Otra patología autoinmune denominada Guillain-Barré ha sido motivo de estudio. En una cohorte de 115 pacientes incluidos en el AHCGFAA entre los años 2002-2011 describimos una mayor frecuencia de las formas axonales, motoras y descendentes respecto a las formas de esta poliradiculopatía reportada en otras regiones del mundo (37). Como corolario que cierra ciclos y define una vida, hace 25 años observamos un joven con discapacidad intelectual significativa e hipercalculia; fue un caso extraordinario que pudo quedar en el anecdotario de alguna charla de sobremesa o bien, terminar plasmado en una publicación que expuso la desconexión entre habilidades cognitivas específicas del neurodesarrollo atípico (38).

Conclusiones

Todas estas contribuciones, aunque diversas en sus temáticas, comparten un mismo propósito: dar visibilidad científica a realidades clínicas frecuentes. No me queda más que agradecer a los maestros inspiradores: Dr.

Fernando Barinagarrementeria, Dr. Carlos Cantú Brito y Dr Antonio Arauz Góngora; a mí alumno y hoy maestro Dr. Erwin Chiquete Anaya por su paciencia y complicidad al reorientar extraviadas ideas: al alumno y hoy maestro Dr. Amado Jiménez Ruiz, por su amistad, lealtad y visión para la consolidación de un sueño. A mis Instituciones formadoras: Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara, al Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde y al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Bibliografía

- Cantu-Brito C, Majersik JJ, Sanchez BN, et al. Hospitalized stroke surveillance in the community of Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke* 2010;41:878-884.
- Cantu-Brito C, Majersik JJ, Sanchez BN, et al. Door-to-door capture of incident and prevalent stroke cases in Durango, Mexico: the Brain Attack Surveillance in Durango study. *Stroke* 2011;42:601-606.
- Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev Mex Neuroci* 2011;12: 235-241.
- Ruiz-Sandoval JL, González-García K, Gutiérrez-Manjarrez FA, González-Cornejo S. Enfermedad vascular cerebral isquémica en dos hospitales mexicanos. *Rev Mex Neuroci* 2003;4(5):319-323.
- Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Chique E, Arauz A, León-Jiménez C, et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. *Rev Mex Neuroci* 2011;12(5):224-234.
- Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, León-Jiménez C, et al. The first Mexican multicenter register on ischaemic stroke (the PREMIER study): demographics, risk factors and outcome. *Int J Stroke*. 2011;6(1):93-4.
- León-Jiménez C, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Vega-Arroyo M, Arauz A, et al. Hospital arrival time and functional outcome after acute ischaemic stroke: results from the PREMIER study. *Neurologia*. 2014;29(4):200-9.

- Chiquete E, Cantú-Brito C, Villarreal-Careaga J, Murillo-Bonilla LM, Rangel-Guerra R, et al. Obesity paradox and functional recovery in first-ever acute ischemic stroke survivors: the PREMIER study. *Rev Neurol*. 2010;51(12):705-13.
- Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla L, León-Jiménez C, Ruiz-Madrigal B, et al. Central adiposity and mortality after first-ever acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2013;70(1-2):117-23.
- Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Arauz A, Orozco-Valera DR, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):168-74.
- Ruiz-Sandoval JL, Briseño-Godínez ME, Chiquete-Anaya E, Arauz-Gónzaga A, Troyo-Sanromán R, et al. Public and Private Hospital Care Disparities of Ischemic Stroke in Mexico: Results from the Primer study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(2):445-453.
- Ruiz-Sandoval JL, León-Jiménez C, Chiquete-Anaya E, Sosa-Hernández JL, Espinosa-Casillas CA, et al. Estilos de vida y prevención primaria y secundaria de la enfermedad vascular cerebral. *Rev Invest Clin* 2010;62(2):181-91.
- Chiquete E, Sandoval-Rodríguez V, García-Grimshaw M, Jiménez-Ruiz A, Gómez-Piña JJ, et al. Reliability of Bystander Recognition of Clinical Features in Pre-Hospital Classification of Acute Cerebrovascular Syndromes: Preliminary Findings. *Rev Invest Clin* 2020;73(2):87-93.
- Cantú-Brito C, Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Gaxiola E, Albuquerque DC, et al. Atherothrombotic disease, traditional risk factors, and 4-year mortality in a Latin American population: the REACH Registry. *Clin Cardiol* 2012;35(8):451-7.
- Cantú-Brito C, Chiquete E, Antezana-Castro JF, Toapanta-Yanchapaxi L, Ochoa-Guzmán A, Ruiz-Sandoval JL. Peripheral artery disease in outpatients with a recent history of acute coronary syndrome or at high atherothrombotic risk. *Vascular* 2021;29(1):92-99.
- Gomez-Figueroa E, Ruiz-Sandoval JL, De Alba-Sánchez AM, Cárdenas-Sáenz O, Zúñiga-Ramírez C, et al. Contribution of Stroke to Long-Term All-Cause and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *Neurology* 2024;103(5):e209778.

- Ruíz-Sandoval JL, Cantú C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: Analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke* 1999;30(3):537-41.
- González-Duarte A, Cantú C, Ruíz-Sandoval JL, Barinagarrementeria F. Recurrent primary cerebral hemorrhage: frequency, mechanisms, and prognosis. *Stroke* 1998;29(9):1802-5.
- Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Chiquete E, Padilla-Martínez JJ, Villarreal-Careaga J, et al. Hypertensive intracerebral hemorrhage in young people: previously unnoticed age-related clinical differences. *Stroke* 2006;37(12):2946-50.
- Chiquete E, Ruiz-Sandoval MC, Alvarez-Palazuelos LE, Padilla-Martínez JJ, González-Cornejo S, Ruiz-Sandoval JL. Hypertensive intracerebral hemorrhage in the very elderly. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(2-3):196-201.
- Barinagarrementeria F, Ruiz-Sandoval JL, Arauz A, Amaya L, Cantú C. A Hospital Stroke Register in Mexico City: analysis of 2,045 patients. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): 442 [abstract].
- Hemorragia intracerebral en un hospital de referencia de la región centro-occidente de México. *Rev Neurol* 2004;40(11):656-660.
- Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Gárate-Carrillo A, Ochoa-Guzmán A, Arauz A, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage in Mexico: results from a Multicenter Nationwide Hospital-based Registry on Cerebrovascular Disease (RENAMEVASC). *Rev Neurol* 2011; 53 (12): 705-712.
- Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martínez JJ, González-Cornejo S. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke* 2007;38:1641-1644.
- Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Parra-Romero G, Carrillo-Loza K, Parada-Garza JD, et al. Hypertensive thalamic hemorrhage: analysis of short-term outcome. *Int J Neurosci* 2019;129(2):189-194.
- Rodríguez-Rubio LR, Medina-Córdova LL, Andrade-Ramos MA, González-Padilla C, Bañuelos-Becerra LJ, et al. Trombosis venosa cerebral en el Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. *Rev Mex Neuroc* 2009;10(3):177-183.

- Ferro JM, Canhã P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, e ISCVT investigators. Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
- Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Bañuelos-Becerra LJ, Torres-Anguiano C, González-Padilla C, et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of acute cerebrovascular disease: the RENAME-VASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Jul;21(5):395-400.
- Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ochoa-Guzmán A, Arauz-Góngora A, et al. Isolated vein thrombosis of the posterior fossa presenting as localized cerebellar venous infarctions or hemorrhages. *Stroke* 2010;41(10):2358-61.
- Ruiz-Sandoval JL, García-Ramos G, Vega-Boada F, Estañol-Vidal B. Un caso de enfermedad de Hallervorden-Spatz con hallazgos de resonancia magnética. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 249-253
- Ruiz-Sandoval JL, García-Navarro V, Chiquete E, Dobson-Stone C, Monaco AP, et al. Choreacanthocytosis in a mexican family *Arch Neurol* 2007;64(11):1661-1664
- Corona-Vazquez T, Ruiz-Sandoval J, Arriada-Mendicoa N. Optic neuritis progressing to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997; 95:85-89
- Ruiz-Sandoval JL, Bernard-Medina G, Ramos-Gómez EJ, Romero-Vargas S, Gutiérrez-Ureña S, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis successfully treated with weekly subcutaneous methotrexate. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:1011-1014.
- Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Alvarez-Palazuelos L, Andrade-Ramos MA, Rodriguez-Rubio LR. Atypical forms of the osmotic demyelination syndrome. *Acta Neurol Belg* 2013; 113 (1); 19-23
- Parada-Garza JD, Miranda-García LA, González-Jaime JJ, Jiménez-Ruiz A, García-Almeida G, et al. Miastenia gravis en un hospital de referencia del occidente de México: Comparación de una cohorte nueva versus una histórica. *Rev Mex Neuroci* 2020;21(5):180-186.
- Echeverría-Galindo G, Mardueño-Ibarra MT, González-Jaime JJ, Márquez-Magaña I, Erwin C, et al. Miastenia gravis en un hospi-

- tal de referencia del occidente de México. *Rev Mex Neurocir* 2008;9:278-82.
- Ruiz-Sandoval JL, Salvatella-Gutiérrez AP, López-Valencia G, Chiquete E, Ruiz-Herrera V, et al. Clinical Characteristics and predictors of short-term outcome in mexican adult patients with Guillain-Barré Syndrome *Neurol India*. 2021;69(1):107-114
- Gonzalez-Garrido AA, Ruiz-Sandoval JL, Gomez-Velázquez FR, de Alba JL, Villaseñor-Cabrera T. Hypercalculia in Savant Syndrome: Central Executive Failure?. *Arch Med Res* 2002; 33: 586-589

El fascinante mundo de la investigación en enfermedades autoinmunes reumáticas: una trayectoria de 35 años

*Mónica Vázquez-Del Mercado, Beatriz Teresita Martín-Márquez,
Erika Aurora Martínez-García, Andrea Fernanda Aguilar-Vázquez,
Arcelia Llamas-García, Flavio Sandoval-García
y Christian Juárez-Gómez*

Semblanza

Inspirada por la pasión de comprender y transformar la vida a través de la ciencia, la Dra. Mónica Vázquez del Mercado ha dedicado su trayectoria a la investigación y la excelencia médica. Médico reumatólogo y doctora en Biología Molecular en Medicina, realizó su posdoctorado en Inmuno-Reumatología en la Universidad de Stanford, donde fue reconocida con los premios Dean's Fellowship y McCormick Fellowship for Women. Presidenta del Consejo Mexicano de Reumatología (2020-2022), miembro Nivel III del SNI y Maestra de la Reumatología Mexicana, ha recibido numerosos reconocimientos nacionales e internacionales, entre ellos el Premio Estatal de Ciencia y Tecnología Jalisco 2005 y el Premio Estatal de Innovación, Ciencia y Tecnología 2022. Académico de la Academia Nacional de Medicina de México y coordinadora del Capítulo Regional

* Servicio de Reumatología y profesora titular de la Especialidad en Reumatología, SNP 004086 del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, y en diversos grupos y redes nacionales e internacionales.

Jalisco de la Academia Nacional de Medicina, por lo que es miembro invitado del Consejo Estatal de Salud de Jalisco. Es encargada del Servicio de Reumatología y profesora titular de la Especialidad en Reumatología, SNP 004086 del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, y en diversos grupos y redes nacionales e internacionales. La Dra. Vázquez del Mercado representa la unión entre conocimiento, liderazgo y vocación: una científica que honra a México con su ejemplo y su legado.

Resumen

A través de estas breves páginas se recapitularán con lenguaje sencillo las contribuciones académico-científicas y del impacto logrado a escala local, nacional e internacional, producto del trabajo de tesis de varios egresados y alumnos actuales que me han honrado con su confianza al haber sido su mentora. La divulgación científica es primordial en la Academia Nacional de Medicina de México. El presente capítulo pretende dar una mirada rápida con explicaciones sencillas de una trayectoria de 35 años en investigación en reumatología desarrollada en la Universidad de Guadalajara, el Centro Universitario de Ciencias de la Salud, y el Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, que fundé en 2004 y dirijo hasta la actualidad. Iniciaré platicando cómo a partir del desconocimiento de tus defensas a tu propio cuerpo por mecanismos ocultos a tu vista pero que están dentro de ti y que los percibes como inflamación o dolor en tus articulaciones, en tus músculos, piel, cerebro, riñones, etc., que integran las diferentes enfermedades reumáticas autoinmunes, causando que tu vida se vea limitada en tus quehaceres del día a día, en tu fuerza muscular, dificultando incluso peinarte o subir escaleras.

1. Tener antinucleares positivos no siempre significa enfermedad autoinmune reumática

Un signo común para diagnosticar enfermedades autoinmunes es la presencia de anticuerpos antinucleares (AAN), ahora conocidos como anticuerpos anticeulares, pero estos anticuerpos también pueden aparecer en personas sanas, aunque es menos común.

La mayoría de los estudios en México se han hecho solo con personas mestizas, y casi no se ha estudiado a las poblaciones indígenas. Por eso, nosotros quisimos saber:

¿Con qué frecuencia aparecen los AAN en personas indígenas?

Para responderlo, hicimos un estudio con 46 adultos Wirarikas (de comunidades entre Nayarit y Jalisco).

Les tomamos muestras de sangre y encontramos que solo dos personas (4.3 %) tenían AAN positivos, pero en cantidades muy bajas, mucho menores que las que se ven en personas con enfermedades autoinmunes.^{1,2}

En resumen:

Tener un resultado positivo en AAN no significa automáticamente que alguien tenga una enfermedad autoinmune. Si una persona sin síntomas da positivo, no hay que alarmarse, pero sí se debe evaluar junto con su historia clínica, examen físico y seguimiento médico.

-
- 1 Vazquez-Del Mercado M, Gonzalez-Bernaldez M, Garcia-De La Torre I. Prevalence of antinuclear antibodies in a Huichol population of Mexico. *Lupus*. 1995 Apr;4(2):164-5. DOI: 10.1177/096120339500400218. PMID: 7795625. doi: 10.1177/096120339500400218
 - 2 Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EKL. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2009;19(3):219-28. doi: 10.1007/s10165-009-0155-3. Epub 2009 Mar 10.



2. "¿Qué sucede con las enfermedades reumáticas cuando una mujer se embaraza?"

El embarazo es un proceso fascinante: el cuerpo de la madre debe tolerar la presencia y el crecimiento del bebé, algo que podría parecer contradictorio, ya que el sistema de defensa (o sistema inmunológico) normalmente reacciona ante cualquier cosa que perciba como "extraña", en este caso, por los genes del padre.

Sin embargo, el sistema inmunológico no se apaga, sino que se ajusta con gran precisión para proteger a la madre sin dañar al bebé. En mujeres con enfermedades autoinmunes —como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico—, este equilibrio es especialmente delicado, porque su sistema de defensa tiende a estar más activo de lo normal. Normalmente, observamos que las mujeres que padecen artritis reumatoide mejoran a medida que el embarazo avanza en siete a ocho de cada diez pacientes, es decir, que el embarazo actúa como un fenómeno protector, ayudando a reducir la inflamación y mejorando los síntomas de la enfermedad. Por el contrario, en mujeres con lupus eritematoso generalizado, en seis de cada diez se activan desde formas leves hasta graves que requieren hospitalizar y tratamiento especial.

Nosotros comparamos mujeres embarazadas con estas enfermedades y mujeres embarazadas sanas durante los tres trimestres y el posparto. Observamos que ciertos mensajeros del sistema inmunológico, llamados citocinas, se comportan de manera diferente:

Algunas, como el TNF, mantienen la inflamación.

Otras, como la IL-10, actúan como un freno natural.

En la artritis reumatoide, por ejemplo, detectamos que una señal llamada IFN- γ aumenta al inicio del embarazo y luego disminuye; la IL-10 sube temprano, y otra molécula llamada MMP-9 alcanza su punto más alto en el primer trimestre para luego bajar. Esto coincide con la mejoría clínica que muchas pacientes notan conforme avanza su embarazo.

En cambio, en el lupus eritematoso generalizado, la IL-10 aumenta hacia el final del embarazo y en el posparto.^{3,4}

Además de las citocinas, también analizamos hormonas y vimos que algunas siguen su curso normal, mientras que otras se producen en menor canti-

- 3 Muñoz-Valle JF, Vázquez-Del Mercado M, García-Iglesias T, Orozco-Barocio G, Bernard-Medina G, Martínez-Bonilla G, Bastidas-Ramírez BE, Navarro AD, Bueno M, Martínez-López E, Best-Aguilera CR, Kamachi M, Armendáriz-Borunda J. T(H)1/T(H)2 cytokine profile, metalloprotease-9 activity and hormonal status in pregnant rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol*. 2003 Feb;131(2):377-84. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02059.x. PMID: 12562402.
- 4 Martínez-Bonilla GE, Muñoz-Valle JF, Delgado-Rizo V, Martín-Márquez BT, Ruiz-Quezada SL, Best-Aguilera CR, Herrera-Zárate L, Vázquez-Del Mercado M. Placental cytokine expression and NF-kappaB activity in women with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;35(2):160-2. DOI: 10.1080/03009740510026931. PMID: 16641056. doi: 10.1080/03009740510026931.

dad en mujeres con artritis o lupus. Esto demuestra que el embarazo no impone una sola regla para el sistema de defensa, sino que implica una reorganización fina, influenciada tanto por la biología del embarazo como por los tratamientos.

Estos hallazgos son muy valiosos para las mujeres embarazadas con enfermedades autoinmunes, sus familias y los equipos de salud, porque ayudan a entender mejor qué esperar durante el embarazo y el posparto.

En la práctica clínica, permiten planificar controles más realistas, ajustar tratamientos de forma segura y ofrecer información clara a las pacientes.

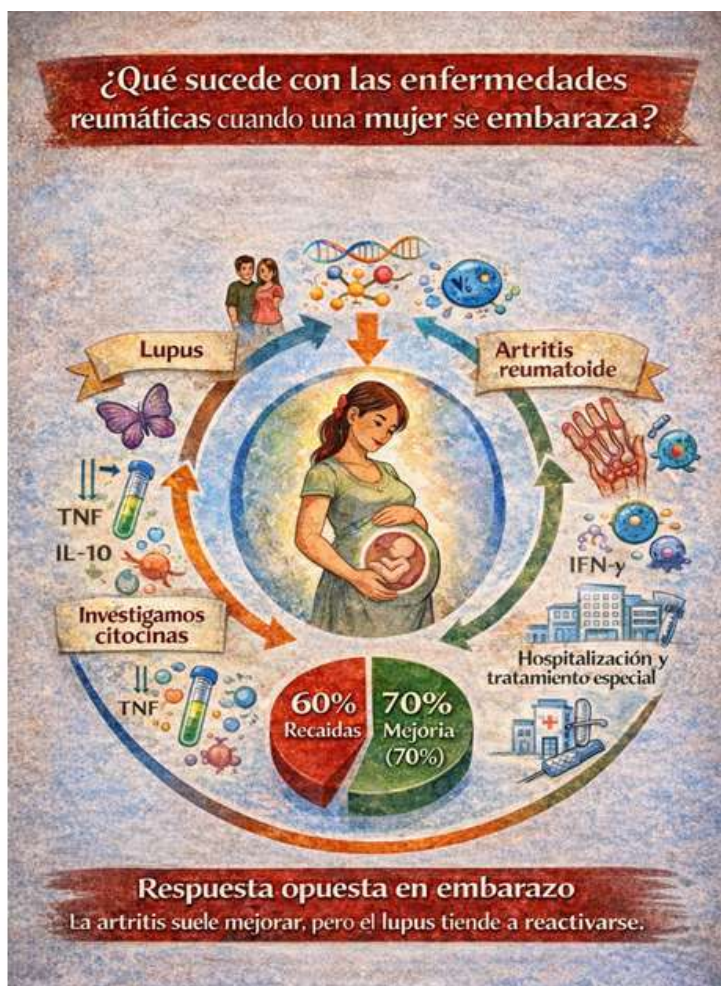
A nivel familiar, reducen la ansiedad al explicar que la inflamación suele disminuir a mitad del embarazo y que se reforzará la vigilancia después del parto.

En el ámbito público, apoyan la creación de guías de atención prenatal especializadas, con enfoque en enfermedades autoinmunes, educación y coordinación entre reumatología, obstetricia y atención primaria.

Por último, también exploramos cómo la hormona del ciclo menstrual y del embarazo, llamada prolactina, influye sobre un tipo de células llamadas células asesinas naturales. Descubrimos que estas células cambian en sincronía con las variaciones hormonales, lo que nos dio una visión más profunda sobre cómo la prolactina ayuda a preparar el cuerpo para la implantación, la tolerancia al feto y el equilibrio del útero.⁵⁻⁷

En conjunto, nuestros resultados abren nuevas posibilidades para monitorear la salud inmunológica y hormonal durante el embarazo y el ciclo menstrual, contribuyendo a una mejor comprensión y prevención de alteraciones inmunes en la salud reproductiva femenina.

- 5 Vázquez-Del Mercado M, Martín-Márquez BT, Petri MH, Martínez-García EA, Muñoz-Valle JF. Molecular mechanisms in normal pregnancy and rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;24(6):707-12. PMID: 17207391.
- 6 Martínez-García EA, Chávez-Robles B, Sánchez-Hernández PE, Núñez-Atahualpa L, Martín-Márquez BT, Muñoz-Gómez A, González-López L, Gámez-Nava JI, Salazar-Páramo M, Dávalos-Rodríguez I, Petri MH, Zúñiga-Tamayo D, Vargas-Ramírez R, Vázquez-Del Mercado M. IL-17 increased in the third trimester in healthy women with term labor. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Feb;65(2):99-103. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00893.x. PMID: 20618180.
- 7 Martínez-García EA, Sánchez-Hernández PE, Chavez-Robles B, Nuñez-Atahualpa L, Martín-Márquez BT, Arana-Argaez VE, García-Iglesias T, González-López L, Gamez-Nava JI, Petri MH, Velazquez-Rodriguez J, Salazar-Paramo M, Davalos-Rodriguez IP, Daneri-Navarro A, Vázquez-Del Mercado M. The distribution of CD56(dim) CD16+ and CD56(bright) CD16- cells are associated with prolactin levels during pregnancy and menstrual cycle in healthy women. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):433-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00916.x. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20825378.



3. Lupus y embarazo: a pesar de ello, puedes tener un bebé sano, pero debes informarte

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar diversos órganos del cuerpo, como la piel, las articulaciones, los riñones y el corazón. Gracias a los avances médicos, cada vez más mujeres con lupus pueden llevar un embarazo exitoso; sin embargo, este embarazo sigue considerándose de alto riesgo debido a las posibles

complicaciones tanto maternas como fetales. A continuación, se explican las principales razones de este riesgo, así como los hallazgos más recientes en torno a la relación entre las enfermedades reumáticas, el embarazo y los nuevos enfoques de investigación en lupus.

3.1. *Motivos del riesgo*

Diversos estudios han demostrado que aproximadamente seis de cada diez mujeres con lupus activo o mal controlado pueden presentar un aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo⁵. Esto puede afectar el desarrollo del bebé y favorecer complicaciones como:

Parto prematuro (antes de las 38–40 semanas).

Bajo peso al nacer. En algunos casos, lupus neonatal, una condición temporal que afecta al recién nacido.

3.2. *Lupus neonatal*

El lupus neonatal es una condición poco frecuente que puede presentarse en los hijos de madres con lupus. Se produce cuando determinados anticuerpos maternos —principalmente anti-Ro 52, anti-Ro 60 y anti-La— atraviesan la placenta y afectan de manera transitoria al bebé. En una de cada 100 mujeres que tienen en su sangre estos anticuerpos, se puede ver afectado el bebé en su latidos cardíacos.

Una de las complicaciones más relevantes es el bloqueo cardíaco congénito, que altera el ritmo normal del corazón del recién nacido. Este tipo de problema puede detectarse mediante estudios de monitoreo fetal entre las semanas 18 y 24 del embarazo.

Afortunadamente, no todos los bebés de madres con lupus desarrollan esta condición, y en la mayoría de los casos los síntomas desaparecen durante los primeros seis meses de vida, cuando los anticuerpos maternos son eliminados del organismo del bebé.

5 Vázquez-Del Mercado M, Martín-Márquez BT, Petri MH, Martínez-García EA, Muñoz-Valle JF. Molecular mechanisms in normal pregnancy and rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;24(6):707-12. PMID: 17207391.

5. Conclusión

El embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes representa un desafío clínico que requiere un manejo multidisciplinario y un estricto control médico. Con una adecuada planificación, seguimiento y tratamiento, muchas mujeres con lupus pueden lograr embarazos exitosos y bebés sanos. Al mismo tiempo, los avances en investigación ofrecen esperanza hacia nuevas estrategias terapéuticas que podrían mejorar significativamente la calidad de vida y el pronóstico de las personas que viven con esta enfermedad.

5.1. Las enfermedades reumáticas pueden afectar tu esperanza de vida o tu calidad de vida

5.1.1. La detección temprana de enfermedades cardiovasculares en lupus eritematoso generalizado

Como si no fuera suficiente tener una enfermedad reumática, se ha visto que estos pacientes pueden morir en la mayoría de los casos, no por las consecuencias de la enfermedad sino por complicaciones cardiovasculares.

En un estudio que realizamos en personas con lupus eritematoso generalizado, se aplicó una calculadora llamada QRISK3 para ver si podría ayudar a detectar problemas del corazón antes de que aparezcan síntomas. También se midió con ultrasonido qué tan duras estaban las arterias. Se vio que las personas con puntajes más altos de esta calculadora QRISK3 tenían las arterias más rígidas⁸. Esto quiere decir que la calculadora ayuda a detectar a tiempo a quienes tienen más riesgo de presentar enfermedades del corazón y así prevenir complicaciones y mejorar su calidad de vida.

8 Vázquez-Del Mercado M, Perez-Vazquez FJ, Gomez-Bañuelos E, Chavarria-Avila E, Llamas-García A, Arrona-Rios KI, Diaz-Rubio GI, Durán-Barragán S, Navarro-Hernández RE, Jordán-Estrada BP, Prado-Bachega N, Gonzalez-Beltran MAA, Ramos-Becerra C, Grover-Paez F, Cardona-Müller D, Cardona-Muñoz EG. Subclinical parameters of arterial stiffness and arteriosclerosis correlate with QRISK3 in systemic lupus erythematosus. PLoS One. 2018 Dec 5;13(12):e0207520. doi: 10.1371/journal.pone.0207520. eCollection 2018. PMID: 30517121.

5.1.2. La dureza de las arterias está acelerada en artritis reumatoide

Actualmente, es reconocido que la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular son las principales causas de muerte en pacientes con artritis reumatoide, y que, a su vez, se ha observado que estas se encuentran estrechamente relacionadas con la rigidez arterial. Por otra parte, se ha considerado que el aumento de la rigidez arterial (dureza de arterias) presente en los pacientes con artritis reumatoide puede ser consecuencia de la inflamación crónica.

Debido a lo anterior, realizamos un estudio en 2017 enfocado en analizar el impacto de la duración de la enfermedad sobre la dureza de las arterias, lo que mostró una relación entre el aumento de la dureza y la actividad de la inflamación crónica de la artritis reumatoide⁹. Estos resultados llevaron a plantear posteriormente una estrategia de prevención e intervención en beneficio de los pacientes con enfermedades inflamatorias.

La estrategia planteada para intervenir en la reducción del aceleramiento de la dureza de las arterias generó un trabajo de investigación que concluyó en 2019, donde se obtuvo que el medicamento enalapril podría ser una opción eficaz. El trabajo mostró una reducción de aproximadamente 6.4 años en edad arterial¹⁰. Los resultados promovieron una evaluación exhaustiva para poner a disposición la estrategia de intervención. En el proceso, el trabajo del equipo generó un título de patente 407814 de modalidad de uso de enalapril para tratamiento de la rigidez arterial que fue expedida en 2023.

Finalmente, es grato compartir que los resultados obtenidos a partir del trabajo realizado desde 2017 en encontrar factores asociados al desa-

9 Vázquez-Del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, Chavarria-Avila E, Cardona-Muñoz E, Ramos-Becerra C, Alanis-Sanchez A, Cardona-Muller D, Grover-Paez F, Perez-Vazquez FJ, Navarro-Hernandez RE, Valadez-Soto JM, Saldaña-Millan AA, Gonzalez-Rosas L, Ramos-Lopez G, Petri MH, Bäck M. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: a cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article. *Medicine* (Baltimore). 2017 Aug;96(33):e7862. doi: 10.1097/MD.00000000000007862. PMID: 28816989.

10 Perez-Vazquez F, Bäck M, Chavarria-Avila E, Gomez-Bañuelos E, Ramos-Becerra CG, Pizano-Martínez Ó, Salazar-Páramo M, Grover-Páez F, Nava-Zavala AH, Cardona-Muñoz EG, Cardona-Müller D, Duran-Barragán S, Mera-Riofrio VN, Prado-Bachega N, Vazquez-Del Mercado M. Enalapril Influence on Arterial Stiffness in Rheumatoid Arthritis Women: A Randomized Clinical Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jan 29;6:341. doi: 10.3389/fmed.2019.00341. eCollection 2019. PMID: 32118001.

rollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes con enfermedades inflamatorias, opciones enfocadas en la prevención y la generación de estrategias terapéuticas, ha generado esperanza en el abordaje integral de estos en la consulta de reumatología.

5.1.3. Vitamina D en artritis reumatoide

Este estudio analizó a personas con artritis reumatoide, para ver si tener bajos niveles de vitamina D en la sangre se relaciona con pensamientos de tristeza profunda o deseos de hacerse daño. Se midieron los niveles de vitamina D y se aplicaron cuestionarios sobre depresión, ansiedad y riesgo de suicidio. Encontraron que quienes tenían menos vitamina D presentaban más pensamientos suicidas y peor calidad de vida¹¹. Esto sugiere que la vitamina D podría influir en el estado de ánimo y que mantener niveles adecuados podría ayudar a cuidar también la salud emocional.

5.1.4. ¿Los medicamentos usados para tratar artritis reumatoide modifican la inflamación medida en tu sangre?

Este estudio se realizó en personas con artritis reumatoide, una enfermedad autoinmune donde el sistema de defensas se confunde atacando al propio organismo, en especial a las articulaciones, generando inflamación y malformaciones de las manos, produciendo discapacidad.

Dentro de los tratamientos para artritis reumatoide, tenemos medicamentos que suprimen el sistema de defensas y reducen la inflamación para prevenir el daño de las articulaciones; existen medicamentos tomados que bloquean la producción de varias sustancias inflamatorias y medicamentos inyectados que bloquean solamente una sustancia inflamatoria, llamados medicamentos biológicos y biosimilares.

El objetivo de este estudio fue evaluar pacientes con artritis reumatoide con diferentes tratamientos, medir las sustancias inflamatorias en la

11 Calderón Espinoza I, Chavarria-Avila E, Pizano-Martínez O, Martínez-García EA, Armendariz-Borunda J, Marquez-Aguirre AL, Llamas-García A, Corona-Sánchez EG, Toriz González G, Vazquez-Del Mercado M. Suicide Risk in Rheumatoid Arthritis Patients is Associated With Suboptimal Vitamin D Levels. *J Clin Rheumatol*. 2022 Apr 1;28(3):137-142. doi: 10.1097/RHU.0000000000001823. PMID: 35293886.

sangre de los pacientes, dependiendo el tipo de tratamiento, y así saber si realmente disminuían la cantidad de esa sustancia inflamatoria.

En los resultados encontramos que la mayoría de los tratamientos disminuían no solo una sustancia inflamatoria sino varias, siendo una de las más inhibidas el factor de necrosis tumoral, interleucina 1 e interleucina 6¹²

El conocer qué tipo de sustancias inflamatorias se disminuyen con cada tratamiento podría ayudar al reumatólogo a indicar un tratamiento más personalizado, dependiendo de cada paciente.

5.2. Vacunas experimentales en modelos de ratón

Un trabajo muy interesante que hemos desarrollado se centra en la producción de vacunas experimentales para controlar el lupus. En estudios realizados en modelos animales, se han utilizado proteínas del propio cuerpo —como la proteína Sm, que el sistema inmune identifica erróneamente en el lupus como extraña, ajena a la persona— combinadas con sustancias que regulan la inflamación, entre ellas la interleucina 10¹³.

Los resultados han sido alentadores: esta estrategia logró disminuir la actividad del lupus en los riñones de los ratones, lo que abre nuevas posibilidades para el desarrollo de terapias más específicas y efectivas en el futuro.

5.3. Vacunas de ADN y su aplicación en enfermedades autoinmunes

5.3.1. ¿Qué son las vacunas de ADN?

Las vacunas de ADN son una nueva forma de inmunización que utiliza una pequeña cantidad de material genético (ADN) para activar las defensas naturales del cuerpo y protegernos de enfermedades.

-
- 12 Chavarria-Avila E, Vazquez-Del Mercado M, Pizano-Martínez O, Roman-Lugo G, Arrona-Rios K, Perez-Vazquez F, De-La-Cruz JP, Calderon-Espinoza I, Aguilar-Vazquez A, Esesarte-Rodriguez M, Rubio-Arellano ED, Duran-Barragan S. Going Further: Comprehensive Disease Control of Rheumatoid Arthritis, Targeting Cytokines and Chemokines. *J Clin Rheumatol*. 2021 Dec 1;27(8):e432-e439. doi: 10.1097/RHU.0000000000001515. PMID: 32694349.
 - 13 Martín-Márquez BT, Satoh M, Hernández-Pando R, Martínez-García EA, Petri MH, Sandoval-García F, Pizano-Martínez O, García-Iglesias T, Corona-Meraz FI, Vázquez-Del Mercado M. The DNA co-vaccination using Sm antigen and IL-10 as prophylactic experimental therapy ameliorates nephritis in a model of lupus induced by pristane. *PLoS One*. 2021 Oct 27;16(10):e0259114. doi: 10.1371/journal.pone.0259114. eCollection 2021. PMID: 34705865.

5.3.2. Terapia tolerizante y lupus eritematoso sistémico

En las enfermedades autoinmunes, como el *lupus eritematoso sistémico*, el sistema inmunitario se confunde y ataca por error las propias células y tejidos del cuerpo. En el caso del lupus, esto ocurre porque el sistema de defensas genera autoanticuerpos, que son anticuerpos dirigidos contra proteínas del propio organismo. Con el tiempo, estos autoanticuerpos pueden causar daños en órganos importantes, como los riñones.

Una estrategia para controlar este tipo de enfermedades es la terapia tolerizante, que busca “reeducar” al sistema inmunitario para que deje de atacar las proteínas propias. En otras palabras, la meta es que el cuerpo aprenda a tolerar esas proteínas en lugar de reaccionar contra ellas.

5.3.3. Vacunas de ADN para inducir tolerancia

En el lupus, un blanco importante del sistema inmunitario es el antígeno Sm, una proteína que forma parte de un complejo celular llamado espliceosoma, encargado de procesar el ARN. Científicos del Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético de la Universidad de Guadalajara, dirigidos por la Dra. Mónica Vázquez del Mercado, junto con la Dra. Beatriz Martín Márquez y el Dr. Flavio Sandoval García, desarrollaron vacunas de ADN que buscan inducir tolerancia hacia este antígeno Sm.

El proyecto, apoyado por el fondo SEP-CONACYT, se realizó en un modelo experimental de lupus en ratones. Los investigadores probaron una estrategia de co-vacunación, es decir, aplicar juntas dos vacunas de ADN:

Una que codifica parte de la proteína Sm (el fragmento D2).

Otra que produce una molécula llamada IL-10, que ayuda a reducir la inflamación.

Los resultados fueron prometedores: los ratones que recibieron la combinación D2 + IL-10 generaron menos autoanticuerpos y mostraron menos daño renal que los que recibieron D2 junto con otra molécula llamada IFN- γ , asociada con respuestas inflamatorias.

Estos hallazgos sugieren que la IL-10 podría tener un rol protector en el lupus, al disminuir la inflamación y prevenir el daño en los riñones.¹³

5.4. Un paso hacia el futuro

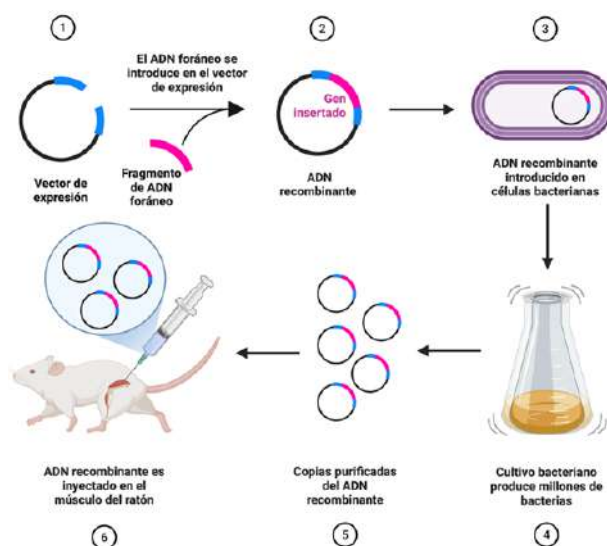
Este estudio es uno de los primeros en explorar el uso de vacunas de ADN para inducir tolerancia inmunológica en un modelo de lupus. Aunque todavía se requieren más investigaciones, los resultados abren una puerta esperanzadora hacia nuevas terapias que podrían controlar las enfermedades autoinmunes sin suprimir completamente las defensas del cuerpo.

En el Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético de la Universidad de Guadalajara, los científicos siguen trabajando para entender mejor las causas del lupus y desarrollar tratamientos innovadores que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Su meta final es clara: convertir el conocimiento científico en soluciones reales para las personas.

Figura 1

Procedimiento para la preparación y aplicación de vacunas de ADN



1. Se introduce el ADN foráneo en el vector de expresión; 2. Tras la inserción del gen con la información de la proteína de interés, se genera la vacuna de ADN recombinante; 3. La vacuna de ADN recombinante se introduce a una bacteria; 4. La bacteria con la vacuna de ADN se multiplica en un medio de cultivo apropiado; 5. Tras la multiplicación de las bacterias, se destruyen y se purifican las vacunas de ADN; 6. Las vacunas de ADN se combinan con un vehículo adecuado y se inyectan en el músculo esquelético del organismo a tratar. Creada con Biorender con clave de autorización UM28F3DKOT.

5.5. ¿Qué son las miositis? ¿Quién las puede padecer y qué relación tienen con padecer cáncer? ¿Qué se sabe de estas enfermedades en México y en el mundo?

Dejo al final la línea de investigación que me ha apasionado los últimos 20 años. Dentro de las enfermedades reumáticas existen unas conocidas como miopatías inflamatorias idiopáticas, o, de manera sencilla, conocidas como miositis.

Estas enfermedades producen incapacidad para peinarte, vestirte, levantar tu cabeza de la cama, subir escaleras; es decir, impactan mucho tu calidad de vida. Se pueden presentar a lo largo de toda la vida, en adultos es común que se presenten en México alrededor de los 45 años.

En este país vemos pocos casos comparados con otras enfermedades reumáticas como el desgaste articular o osteoartritis.

En este campo de las miopatías he tenido la fortuna de formar a varios investigadores y médicos especialistas en reumatología con estudios muy interesantes que han sido publicados en el mundo producto de sus tesis de maestría, doctorado o de especialidad.

El primer estudio que realizamos fue para conocer cuáles marcadores en la sangre están presentes en pacientes con miopatías. De manera sorprendente, observamos un marcador conocido como anticuerpos anti-Mi2 en seis de cada diez pacientes de dermatomiositis.

Este estudio se realizó utilizando una técnica que es considerada el estándar de oro mundial para estos anticuerpos, en colaboración con el Dr. Minoru Satoh. Otro resultado interesante es que encontramos un anticuerpo conocido como anti-TIF1gamma o anti-p155/140 en el 25 % de los pacientes estudiados¹⁴. Este dato es muy importante, ya que hoy conocemos que es un anticuerpo que se asocia a alto riesgo de que desarrolle

14 Petri MH, Satoh M, Martin-Marquez BT, Vargas-Ramírez R, Jara LJ, Saavedra MA, Cruz-Gonzalez C, Andrade-Ortega L, Vera-Lastra O, Salazar-Páramo M, Prieto-Parra RE, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Ramírez-Sánchez HU, Chan JY, Ross SJ, Chan EK, Vázquez-Del Mercado M. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Res Ther*. 2013 Apr 4;15(2):R48. doi: 10.1186/ar4207. PMID: 23557279.

cáncer el paciente¹⁵. También hemos estudiado a 152 pacientes que padecen cáncer de mama sin miositis o debilidad muscular, y se encontró que el anticuerpo anti-TIF1gamma o anti-p155/140 estuvo presente en dos de ellos¹⁶.

En general, se dice que diez años, cinco años o tres años antes o después del diagnóstico de una miopatía inflamatoria, se puede presentar cáncer en algún órgano. Hoy en día este conocimiento se ha publicado en forma de guías internacionales para que el médico sepa advertir del riesgo de cáncer en estos pacientes.

5.6. Anticuerpo anti-SRP estudiado en células producidas en laboratorio

Hemos estudiado cómo algunos anticuerpos presentes en pacientes con miopatía necrotizante inmune mediada, una forma muy agresiva de miositis, pueden estar influenciados por ciertas proteínas inflamatorias y vías de comunicación celular. Encontramos que la proteína SRP puede aumentar su nivel de expresión cuando se estimula a las células con IL-1beta y que su forma de regulación es a través de la vía de las MAPK, p38¹⁷.

5.7. ¿Cuáles son los hallazgos del músculo estudiado desde la ultraestructura?

Uno de los estudios más interesantes que hemos publicado son los cambios que estos pacientes con miositis tienen que se asocian con una mala o complicada evolución en su fuerza muscular. Observamos cambios en

-
- 15 Oldroyd AGS, Callen JP, Chinoy H, Chung L, Fiorentino D, Gordon P, Machado PM, McHugh N, Selva-O'Callaghan A, Schmidt J, Tansley SL, Vleugels RA, Werth VP; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group Cancer Screening Expert Group; Aggarwal R. International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Dec;19(12):805-817. doi: 10.1038/s41584-023-01045-w. Epub 2023 Nov 9. PMID: 37945774.
 - 16 Vázquez-Del Mercado M, Martínez-García EA, Daneri-Navarro A, Gómez-Bañuelos E, Martín-Márquez BT, Pizano-Martínez O, Wilson-Manríquez EA, Corona-Sánchez EG, Chavarria-Avila E, Sandoval-García F, Satoh M. Presence of anti-TIF-1γ, anti-Ro52, anti-SSA/Ro60 and anti-Su/Ago2 antibodies in breast cancer: a cross-sectional study. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021 Jun;43(3):328-333. DOI: 10.1080/08923973.2021.1910833. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876712.
 - 17 Arana-Argáez VE, Delgado-Rizo V, Pizano-Martínez OE, Martínez-García EA, Martín-Márquez BT, Muñoz-Gómez A, Petri MH, Armendáriz-Borunda J, Espinosa-Ramírez G, Zúñiga-Tamayo DA, Herrera-Esparza R, Vázquez-Del Mercado M. Inhibitors of MAPK pathway ERK1/2 or p38 prevent the IL-1β-induced up-regulation of SRP72 autoantigen in Jurkat cells. *J Biol Chem*. 2010 Oct 22;285(43):32824-32833. doi: 10.1074/jbc.M110.121087. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20729213.

la morfología y estructura de la fibra muscular en función de la fuerza muscular y las enzimas musculares conocidas como CPK.

Logramos identificar y describir la ultraestructura de la fibra muscular con marcadas irregularidades, porosidad y alteración de la linealidad e integridad del fascículo, más evidentes en pacientes con niveles séricos elevados de enzimas musculares y fuerza muscular reducida, en especial unas formaciones que llamamos perforaciones y tunelizaciones.¹⁸ A pesar de la escasa información sobre el uso de la SEM como herramienta en todos los fenotipos clínicos de la MII, nuestro trabajo ofrece una excelente oportunidad para debatir y replantear la utilidad clínica de la SEM en el abordaje diagnóstico de la MII.

Figura 2

**Perforaciones/tunelizaciones observadas en la miofibra
de un paciente con miositis**



Fuente: Tomada de nuestro artículo: Sci Rep. 2022 Oct 21;12(1):17671. doi: 10.1038/s41598-022-22754-4.

Este ha sido un fascinante resumen de lo que se ha aportado al estudio de la reumatología a escala local, nacional y mundial.

-
- 18 Aguilar-Vazquez A, Chavarria-Avila E, Salazar-Paramo M, Armendariz-Borunda J, Toriz-González G, Rodríguez-Baeza M, Sandoval-Rodríguez A, Villanueva-Pérez A, Godínez-Rubí M, Medina-Preciado JD, Lundberg I, Lozano-Torres Y, Gomez-Rios CA, Pizano-Martínez O, Martínez-García EA, Martín-Marquez BT, Duran-Barragan S, Palacios-Zárate BL, Llamas-García A, Gómez-Limón L, Vazquez-Del Mercado M. Impaired muscle strength is associated with ultrastructure damage in myositis. Sci Rep. 2022 Oct 21;12(1):17671. DOI: 10.1038/s41598-022-22754-4.

Cirugía pediátrica con visión de futuro: ciencia, educación y compromiso social desde la práctica clínica mexicana

*Guillermo Yanowsky Reyes**

*Fátima Jazmín Vázquez Castellanos***

*Nicte Susana Alvarado Pérez****

Semblanza

El Dr. Guillermo Yanowsky Reyes es un médico apasionado por la cirugía pediátrica y la enseñanza. Egresado de la Universidad de Guadalajara, donde también realizó sus especialidades y su doctorado en investigación clínica, ha dedicado su carrera a cuidar a los niños y a formar a las nuevas generaciones de médicos. Actualmente es Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica en el Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, donde combina la práctica quirúrgica con la docencia y la investigación.

Reconocido por su cercanía con los pacientes y su compromiso con la educación médica, el Dr. Yanowsky ha publicado diversos trabajos científicos y participado en congresos nacionales e internacionales. Su interés por la cirugía mínimamente invasiva y las enfermedades de la pared

* Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Universidad de Guadalajara. Miembro Numerario, Academia Nacional de Medicina de México

** Médico Prestador del Servicio Social, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Universidad de Guadalajara

*** Médico Prestador del Servicio Social, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Universidad de Guadalajara

abdominal infantil lo ha llevado a impulsar mejoras en los tratamientos quirúrgicos pediátricos.

1. Cirugía pediátrica en el México del siglo XXI

La cirugía pediátrica no solo es una especialidad médica muy técnica, también es una de las formas más humanas de ejercer la medicina: intervenir para devolverle la salud y la esperanza a niños, niñas y adolescentes. En México, las enfermedades que requieren atención quirúrgica en la infancia son muchas, y enfrentarlas no solo demanda habilidad en el quirófano, sino también una mirada integral, pensamiento crítico, liderazgo académico y un fuerte compromiso social.

Este capítulo comparte una trayectoria dedicada a transformar la cirugía infantil desde distintos frentes: la práctica clínica, la docencia, la investigación y la formación académica. A lo largo de mi experiencia como cirujano pediatra, profesor, investigador y coordinador nacional de programas de formación, he buscado fortalecer una visión centrada en el bienestar de la niñez, respaldada por la ciencia y guiada por la equidad en salud.

Más que una carrera, ha sido un camino de aprendizaje constante, en el que cada paciente, cada estudiante y cada reto institucional han contribuido a reafirmar una convicción: que la cirugía pediátrica, más que una técnica, es una vocación de servicio y una forma de cuidar el futuro.

2. Formación quirúrgica y educación médica: del bisturí al aula

El camino hacia una cirugía pediátrica ética y competente empieza en el aula y continúa en el quirófano. Durante más de dos décadas he sido profesor del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara, contribuyendo a la formación de generaciones de estudiantes y especialistas, tanto en programas de pregrado como en posgrados acreditados por el Sistema Nacional de Posgrados de Conahcyt.

Mi participación en la educación médica se ha fortalecido con un posdoctorado en competencias educativas, lo que ha permitido liderar la implementación de un modelo curricular por competencias en cirugía pediátrica. Este modelo no solo desarrolla habilidades técnicas, sino

también juicio clínico, trabajo en equipo, comunicación efectiva y comportamiento ético.

Desde el año 2007, coordino el módulo nacional de Cirugía Pediátrica de Ciberpedis, una red virtual de educación médica continua que ha permitido mantener la actualización y cohesión curricular a nivel nacional.

3. Ciencia aplicada en cirugía pediátrica: participación internacional y producción nacional

El conocimiento quirúrgico debe estar fundamentado en evidencia. En ese sentido, he participado activamente en redes internacionales de investigación clínica como GlobalSurg y COVIDSurg Collaborative, con sede en Birmingham, Reino Unido. A través de ellas, se han generado publicaciones en revistas como *The Lancet*, *Anaesthesia* y *British Journal of Surgery*, centradas en mortalidad posoperatoria, desigualdades quirúrgicas y gestión de cirugía en contexto de pandemia.

En el plano nacional, he dirigido más de 20 tesis de especialidad y registrado una docena de protocolos de investigación ante comités de ética, muchos de ellos sobre trauma pediátrico, cirugía mínimamente invasiva y educación quirúrgica.

Tabla 1.

Producción científica del Dr. Guillermo Yanowsky Reyes (2000–2024)

Tipo de publicación	Total
Artículos en revistas indexadas	54
Capítulos de libro	35
Libros de autor o editor	24
Publicaciones internacionales (PubMed)	6

Tabla 2.

Líneas temáticas en cirugía pediátrica desarrolladas

Línea de investigación	Ámbitos de aplicación
Cirugía mínimamente invasiva	Neonatal, gastrointestinal, urológica
Educación médica por competencias	Pregrado, posgrado, simulación clínica
Trauma pediátrico y violencia	Protocolos hospitalarios, capacitación
Jornadas quirúrgicas comunitarias	Atención gratuita, rural y marginada

4. Innovación y tecnología: la cirugía endoscópica como estándar

Desde 2019 dirijo el área de cirugía endoscópica pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara, incorporando técnicas mínimamente invasivas en patología neonatal, gastrointestinal y urológica. Este tipo de cirugía reduce dolor, hospitalización y riesgo de complicaciones en nuestros pacientes más vulnerables.

Además, formo parte de la Red Nacional de Educadores en Simulación Clínica, donde funjo como secretario. Promuevo el uso de simuladores de alta fidelidad para entrenamiento quirúrgico, permitiendo la adquisición de competencias técnicas y no técnicas sin poner en riesgo a los pacientes.

5. Cirugía con rostro humano: comunidad, ética y compromiso social

La cirugía pediátrica no puede divorciarse del contexto social. Durante más de una década, he organizado y participado en jornadas quirúrgicas comunitarias en zonas marginadas del estado de Zacatecas y Jalisco. Estos esfuerzos, en colaboración con instituciones públicas, han permitido ofrecer atención quirúrgica gratuita y seguimiento postoperatorio a niños en situación vulnerable.

He impulsado también líneas de investigación y docencia en torno al menor víctima de maltrato, visibilizando la urgencia de un abordaje quirúrgico integral, ético y empático.

Mi participación como evaluador y actualizador de programas educativos en pediatría ha estado orientada a formar profesionales con sentido ético y sensibilidad social. La excelencia académica no es completa si no está al servicio de quien más lo necesita.

Tabla 3.

Participación en redes internacionales

Red / Colaboración	País sede	Temática
GlobalSurg	Reino Unido	Mortalidad postoperatoria global
COVIDSurg Collaborative	Reino Unido	Cirugía segura en pandemia
Red de Simulación Clínica	México	Entrenamiento con alta fidelidad

6. Participación editorial del Dr. Guillermo Yanowsky Reyes en obras colectivas académicas

El Dr. Guillermo Yanowsky Reyes ha mantenido una participación constante y relevante en el ámbito editorial académico, contribuyendo como autor y coautor en múltiples obras colectivas publicadas por instituciones universitarias y organizaciones médicas nacionales. Su producción editorial se ha enfocado en áreas estratégicas de la educación médica, la cirugía pediátrica, la innovación didáctica y la atención clínica en situaciones de alta complejidad.

Entre sus contribuciones más destacadas se encuentran capítulos en los manuales institucionales del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara, tales como Manual de Terapia Respiratoria, Cirugía Pediátrica, Manual de Oftalmología Pediátrica y

Urgencias Médico Quirúrgicas (volúmenes I y II), donde abordó temas como embriología quirúrgica, anatomía clínica neonatal, emergencias abdominales, y técnicas mínimamente invasivas. Estas publicaciones han sido diseñadas como herramientas formativas para estudiantes, internos y residentes de medicina, fortaleciendo la educación clínica desde una perspectiva actualizada y basada en evidencia.

Asimismo, el Dr. Yanowsky Reyes participó como autor en obras de corte metodológico y conmemorativo, como El protocolo de investigación, Centenario del Dr. Horacio Padilla Muñoz, y el Manual de atención a estudiantes en condición de neurodiversidad, este último con un enfoque inclusivo y contextualizado en la pandemia por COVID-19. En el ámbito de la salud pública pediátrica, aportó también a la Guía COVID-19 publicada por la Academia Mexicana de Pediatría, donde elaboró recomendaciones especializadas para el traslado quirúrgico seguro de pacientes pediátricos con infección activa por SARS-CoV-2.

Estas contribuciones reflejan el compromiso del Dr. Yanowsky Reyes con la formación médica de calidad, la inclusión educativa y la actualización permanente en temas de cirugía, docencia y atención pediátrica crítica. Su participación editorial refuerza el valor del trabajo colaborativo en el desarrollo de recursos formativos orientados a la comunidad médica nacional.

7. Reflexiones sobre liderazgo clínico y profesional

Ser cirujano pediatra implica, además de habilidades técnicas, una responsabilidad institucional, ética y académica. Desde mi posición como jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica del HCGFAA, he trabajado para fortalecer la práctica clínica con base en guías internacionales, promover la formación continua del personal médico y construir puentes entre ciencia y decisiones clínicas.

A través de mi ingreso a la Academia Nacional de Medicina de México, y como miembro activo de la Academia Mexicana de Cirugía y la Academia Americana de Pediatría, he encontrado un espacio para compartir, aprender y contribuir al desarrollo científico del país desde una visión cooperativa.

Tabla 4.

**Producción editorial del Dr. Guillermo Yanowsky Reyes en
libros digitales publicados por CIECI-FROVEL (2023–2024)**

N.º	Título del libro	Año	Participación del Dr. Gyr	Editorial	Tema principal
1	MANUAL DE CIRUGÍA ENDOSCÓPICA PEDIÁTRICA	2023★	Coordinador / Autor	CIECI- Frovel	Cirugía mínima- mente invasiva en pediatría
2	CONSEJOS DEL PEDIATRA: MANUAL DE ATENCIÓN MÉDICA PARA NIÑOS Y NIÑAS	2023★	Coautor	CIECI- Frovel	Educación pediátrica para cuidadores
3	EL GRAN MURAL A LA HUMANIDAD DOLIENTE	2023★	Coautor / Colaborador	CIECI- Frovel	Humanismo médico y relatos clínicos
4	CÓMO LO VIVIMOS	2024★	Coautor / Colaborador	CIECI- Frovel	Narrativas de salud, duelo y resiliencia
5	APRENDIZAJE ADAPTATIVO	2024★	Coautor / Colaborador	CIECI- Frovel	Educación personalizada a con tecnologías emergentes
6	AULA INVERTIDA: UNA METODOLOGÍA PARA EL SIGLO XXI	2024★	Coautor / Colaborador	CIECI- Frovel	Didáctica activa y autonomía del aprendizaje
7	CAPACITACIÓN 2.0	2024★	Coautor / Colaborador	CIECI- Frovel	Formación continua con herramientas digitales
8	DISEÑO DE SITUACIONES DE APRENDIZAJE PARA MODELOS HÍBRIDOS	2024★	Coautor / Colaborador	CIECI- Frovel	Enseñanza combinada (presencial y virtual)

N.º	Título del libro	Año	Participación del Dr. Gyr	Editorial	Tema principal
9	EDUTAINMENT Y GAMIFICACIÓN	2024*	Coautor / Colaborador	CIECI-Frovel	Juego, motivación y aprendizaje significativo
10	NEURODIDÁCTICA: LAS NEUROCIENCIAS LLEGAN AL AULA	2024*	Coautor / Colaborador	CIECI-Frovel	Neurociencia aplicada a la docencia médica
11	SISTEMA MULTIMODAL DE ENSEÑANZA-APRENDIZAJE	2024*	Coautor / Colaborador	CIECI-Frovel	Combinación de estrategias pedagógicas en salud
12	EL MAESTRO: UNA VISIÓN DESDE LA ÓPTICA DEL ALUMNO	2024*	Coautor / Colaborador	CIECI-Frovel	Reflexión sobre el rol docente desde la perspectiva estudiantil
13	MANUAL DE TERAPIA RESPIRATORIA	2023*	Coautor / Colaborador	CUCS – U. de Guadalajara	Abordaje clínico de terapia respiratoria
14	CIRUGÍA PEDIÁTRICA	2023*	Autor de capítulo(s)	CUCS – U. de Guadalajara	Fundamentos de la cirugía pediátrica
15	URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS I	2023*	Autor de capítulo(s)	CUCS – U. de Guadalajara	Emergencias médicas y quirúrgicas generales
16	URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS II	2023*	Autor de capítulo(s)	CUCS – U. de Guadalajara	Emergencias avanzadas con enfoque quirúrgico

N.º	Título del libro	Año	Participación del Dr. Gyr	Editorial	Tema principal
17	CENTENARIO DEL NATALICIO DEL DR. HORACIO PADILLA MUÑOZ	2024*	Colaborador académico / homenaje	CUCS – U. de Guadalajara	Tributo histórico a un médico jalisciense
18	EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	2024*	Coautor	CUCS – U. de Guadalajara	Metodología científica para estudiantes de salud
19	MANUAL DE OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA	2024*	Autor de capítulo	CUCS – U. de Guadalajara	Embriología y anatomía ocular en recién nacidos
20	BASES DE LA ATENCIÓN A ESTUDIANTES EN CONDICIÓN DE NEURODIVERSIDAD	2023	Autor de capítulo (Cap. 17)	[Editorial por confirmar]	Estrategias prácticas en neurodiversidad durante la pandemia
21	GUÍA COVID-19 (ACADEMIA MEXICANA DE PEDIATRÍA)	2022	Autor de capítulo (Cap. 24)	Academia Mexicana de Pediatría	Protocolo de traslado quirúrgico de niños con COVID-19

8. Conclusiones: un modelo quirúrgico transformador

Este recorrido profesional se sintetiza en una propuesta concreta: una cirugía pediátrica que combine alta especialización técnica, formación académica de excelencia, investigación aplicada y compromiso con la equidad social. Un modelo que entiende la medicina como ciencia y arte, pero también como herramienta de transformación.

Hoy más que nunca, el país requiere médicos-cirujanos que no solo dominen la técnica, sino que comprendan el contexto, lideren desde la evidencia y respondan con humanidad. Esa ha sido, y seguirá siendo, mi apuesta.

9. Declaratorias

- **Financiamiento:** Sin financiamiento externo directo para este capítulo.
- **Conflicto de interés:** El autor declara no tener conflicto de interés.
- **Uso de IA:** Este documento fue redactado con apoyo de herramientas de inteligencia artificial generativa (ChatGPT-4) bajo la supervisión y autoría del Dr. Guillermo Yanowsky Reyes, Dra. Fátima Jazmín Vázquez Castellanos y Dra. Nicté Susana Alvarado Pérez

10. Anexos

Tabla 1.

Producción científica del Dr. Guillermo Yanowsky Reyes (2000–2024)

Tipo de publicación Total	
Artículos en revistas indexadas	54
Capítulos de libro	35
Libros de autor o editor	24
Publicaciones internacionales (PubMed)	6

Fuente: CV en extenso y reseña curricular 2024.

Tabla 2.

Líneas temáticas en cirugía pediátrica desarrolladas

Línea de investigación	Ámbitos de aplicación
Cirugía mínimamente invasiva	Neonatal, gastrointestinal, urológica
Educación médica por competencias	Pregrado, posgrado, simulación clínica
Trauma pediátrico y violencia	Protocolos hospitalarios, capacitación continua
Jornadas quirúrgicas comunitarias	Atención gratuita en zonas rurales y marginadas

Fuente: Actividad académica y experiencia clínica

Tabla 3.
Participación en redes internacionales

Red / Colaboración	País sede	Temática
GlobalSurg	Reino Unido	Mortalidad postoperatoria global
COVIDSurg Collaborative	Reino Unido	Cirugía segura durante la pandemia
Red de Simulación Clínica	México	Entrenamiento quirúrgico de alta fidelidad

Fuente: Proyectos internacionales y nacionales reportados.

11. Editor de Libros

Manual de terapia respiratoria Neonatal y Pediátrica Ed AMATE 2023.

Guadalajara Jalisco. ISBN: 978-607-69573-7-0

El protocolo de la investigación en la residencia médica. Ed. CIECI. 2022.

CDMX, México. ISBN: 978-607-9301-32-3.

Manual de urgencias pediátricas Tomo I. AMAT Editorial. 2021. Guadalajara, México. ISBN: 978-84-18313-45-5.

Manual de urgencias pediátricas Tomo II. AMAT Editorial. 2021. Guadalajara, México. ISBN: 978-84-18313-45-5.

COVIDKIDS. Frovel Educación Editores. Primera Edición. 2020. CDMX, México. ISBN: 978-607-97699-9-4.

Prontuario de procedimientos en cirugía pediátrica. Frovel Educación Editores. 2020. CDMX, México. ISBN: 978-607-99020-3-2.

Cirugía pediátrica “Dr. Óscar Miguel Aguirre Jáuregui. AMAT Editorial. 2019. Guadalajara, México. ISBN: 978-84-18080-17-3.

12. Autoria de libros

Hacia la construcción de un sistema multimodal de enseñanza y aprendizaje. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2021. CDMX, México. ISBN: 978-607-99020-6-3.

Neurodidáctica. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2021. CDMX, México. ISBN: 978-607-99020-8-7.

- GamificACCIÓN. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2021. CDMX, México. ISBN: 978-607-99234-8-8.
- Aprendizaje adaptativo. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2021. CDMX, México. ISBN: 978-607-99234-6-4.
- Capacitación 2.0. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2021. CDMX, México. ISBN: 978-607-99234-2-6.
- Edutainment y gamificación. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2021. CDMX, México. ISBN: 978-607-99234-1-9.
- Micro-Aprendizaje. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2020. CDMX, México. ISBN: 978-607-99020-7-0.
- Diseño de situaciones de aprendizaje para modelos híbridos. Frovel Educación Editores, S.A. de C. V. Primera Edición. 2020. CDMX, México. ISBN: 978-607-99020-1-8.
- Aula invertida: una metodología para el Siglo XXI. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2020. CDMX, México. ISBN: 978-607-99020-2-5.
- Aprendizaje situacional estrategias AB. Frovel Educación Editores, S.A. de C.V. Primera Edición. 2020. CDMX, México. ISBN: 978-607-99020-0-1.
- Manual de neonatología. Ed. Universidad de Guadalajara. 2a Edición. 2019. Guadalajara, México. ISBN: 978-607-4509-98-4.
- 100 años Pediatría “Dr. Horacio Padilla Muñoz”. Prometeo Editores. 2018. Guadalajara, México. ISBN: 978-84-18313-08-0.
- Guía de cuerpos extraños en vías digestivas y aéreas. Ed. Createspace Independent Publishing Platform. 1ª Edición. 2014. México. ISBN: 978-1490520223. (autor único).

13. Libros publicados (Autoría individual o colectiva – Editorial CIECI-Frovel)

- Yanowsky Reyes G, et al. Manual de cirugía endoscópica pediátrica. México: CIECI-Frovel; 2025. ISBN: 978-607-9301-53-8
- Yanowsky Reyes G, et al. Consejos del pediatra: Manual de atención médica para niños y niñas. México: CIECI-Frovel; 2023.

- Yanowsky Reyes G, *et al.* El gran mural a la humanidad doliente. México: CIECI-Frovel; 2023.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* Cómo lo vivimos. México: CIECI-Frovel; 2024.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* Aprendizaje adaptativo. México: CIECI-Frovel; 2024.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* Aula invertida: Una metodología para el siglo XXI. México: CIECI-Frovel; 2024.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* Capacitación 2.0. México: CIECI-Frovel; 2024.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* Diseño de situaciones de aprendizaje para modelos híbridos. México: CIECI-Frovel; 2024.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* Edutainment y gamificación. México: CIECI-Frovel; 2024.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* Neurodidáctica: Las neurociencias llegan al aula. México: CIECI-Frovel; 2024.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* Sistema multimodal de enseñanza-aprendizaje. México: CIECI-Frovel; 2024.
- Yanowsky Reyes G, *et al.* El maestro: Una visión desde la óptica del alumno. México: CIECI-Frovel; 2024.

14. Autoría de capítulos de libro

- Bases de la Atención a estudiantes en condición de neurodiversidad en la enseñanza superior Cap. 17 Modelo Práctico de estrategias de Intervención En la neurodiversidad durante la pandemia de COVID-19. Editorial Pagina 6 2023 ISBN: 978-607-8920-22-8.
- Salud y enfermedad del niño y del adolescente. Cap. 6: Neonatología: Atresia de esófago. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 7ma y 8va Edición. 2017. CDMX, México. ISBN: 978-607-448-604-9.
- Guía de cuerpos extraños en vías digestivas y aéreas. Cap. 1: Cuerpos extraños en vías digestivas. Ed. Internet Medical Publishing. 1ª Edición. 2014. México. ISBN: 978-1490520223.
- Guía COVID-19. Cap. 23: Manejo quirúrgico del niño con COVID-19. Ed. Prado. 1ª Edición. 2022. ISBN: 978-607-8795-10-9.

- Summoned by the Congress of the State of Jalisco LXI LEGISLATURE 2018 on the matter indicated; Labeling and packaging of cleaning products for domestic use due to the incidence of caustic ingestion by the child population: <https://congresoweb.congreso-jalisco.gob.mx/infolej/agendakioskos/documentos/sistemadeintegral/estados/82834.pdf>
- Autor de la Guía Clínica sobre Quemaduras 2018 CENETEC

15. Capítulos en obras colectivas y manuales universitarios

- Yanowsky Reyes G, et al. Manual de terapia respiratoria. Guadalajara: Universidad de Guadalajara, CUCS; 2023. ISBN: 978-607-69573-7-0
- Yanowsky Reyes G, et al. Cirugía pediátrica. Guadalajara: Universidad de Guadalajara, CUCS; 2019. ISBN: 978-84-18080-17-3
- Yanowsky Reyes G, et al. Urgencias médico quirúrgicas I. Guadalajara: Universidad de Guadalajara, CUCS; 2021. ISBN: 978-84-18313-45-5
- Yanowsky Reyes G, et al. Urgencias médico quirúrgicas II. Guadalajara: Universidad de Guadalajara, CUCS; 2021. ISBN: 978-84-18313-45-5
- Yanowsky Reyes G, et al. Centenario del natalicio del Dr. Horacio Padilla Muñoz. Guadalajara: Universidad de Guadalajara, CUCS; 2024.
- Yanowsky Reyes G, et al. El protocolo de investigación: Manual práctico para estudiantes del área de la salud. Guadalajara: Universidad de Guadalajara, CUCS; 2022. ISBN:
- Yanowsky Reyes G. Embriología, anatomía y fisiología ocular del recién nacido. En: Manual de oftalmología pediátrica. Guadalajara: Universidad de Guadalajara, CUCS; 2024. p. 8-18.
- Yanowsky Reyes G. Cirugía mínimamente invasiva en patología abdominal neonatal.
- Yanowsky Reyes G. Modelo práctico de estrategias de intervención en la neurodiversidad durante la pandemia COVID-19. En: Bases de la atención a estudiantes en condición de neurodiversidad en la enseñanza superior. México; 2023. ISBN: 978-607-8920-22-8
- Yanowsky Reyes G. Traslado del paciente pediátrico con COVID-19 al quirófano. En: Guía COVID-19. Academia Mexicana de Pediatría; 2022. ISBN: 6078795104, 9786078795109 ISBN: 978-607-8795-10-9

***Generacion del conocimiento
y su impacto en la salud***

Se terminó de editar en mayo de 2026
en los talleres de Ediciones de la Noche.

Madero #687, Zona Centro
44100, Guadalajara, Jalisco, México.

El tiraje fue de 1 ejemplar electrónico.

www.edicionesdelanoche.com



La Academia Nacional de Medicina de México A. C. Representa una de las instituciones con mayor tradición científica en nuestro país. Su vinculación con tareas sustantivas en la generación y divulgación del conocimiento biomédico ha trascendido más allá de los procesos educativos, y se ha integrado a la toma de decisiones y a la orientación técnica y humanística del quehacer médico, desde la salud individual y la salud pública.

Uno de los retos que ha sido compartido y adoptado como prioritario en el capítulo Jalisco, es justamente promover la vinculación del conocimiento con la sociedad, con la finalidad de mejorar las condiciones para que las personas puedan tomar sus decisiones referentes a su salud, y que además esta información trascienda en términos de gestión del conocimiento para integrarse a la fundamentación de las políticas públicas en el área sanitaria.

Los objetivos de este libro se han trazado desde rutas que consideramos de enorme interés y relevancia, como A) Promover que se identifique y reconozca a la Academia Nacional de Medicina de México, como una institución al servicio de la sociedad a partir de la productividad científica de sus académicos y su visión transdisciplinar. B) Divulgar el conocimiento científico generado por distintos líderes que ha trascendido en el escenario biomédico y el estado del arte de la Medicina desde nuestra región, y C) Fortalecer el impacto de la generación del conocimiento en la sociedad para promover la toma de decisiones con un sustento científico y su vinculación con las políticas públicas en salud.

Consideramos que esta obra contribuirá con el compromiso de la divulgación de la ciencia en beneficio de la sociedad desde la perspectiva que promueve la Organización Mundial de la Salud, de “Una sola Salud”.

ISBN 979-13-88087-30-1



9 791388 087301

