

PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

Vol. 39 • Núm. 1 • Enero-Abril 2025

www.perinatologia.mx • ISSN: 0187-5337

Indexada en / Indexed in: Scielo; REDALYC; LILACS; PERIODICA-UNAM, Artemisa en línea del CENIDS, DOAJ y Scopus

Artículos originales

Evaluación de la puntuación de Nugent intermedia en la vaginosis 1

M. Magdalena Padilla-López, María G. Bermúdez-Salazar, Rosa G. Rodríguez-Delgado, Annia M. Mejía-Ávalos, Fernando M. Guerra-Infante y Marcela López-Hurtado

Una revisión sistemática exploratoria sobre nodrizas en la literatura científica internacional reciente 12

Eduardo A. Duro

Exploración del modelo CASCADA para el desarrollo de la partería tradicional: estudio cualitativo 19

Sergio Paredes-Juárez, Liliana S. Salas-Franco, Norma L. Solano-González, Janet Saldaña-Almazán, Vianey G. Saldaña-Herrera, Sergio Paredes-Solís, Claudia E. Ríos-Rivera y Belén M. Sánchez-Gervacio

Artículos de revisión

Hypothyroidism and quality of life in women of reproductive age: an analysis of its consequences 30

Liliana Baez-Corona

What is the master regulator of reproductive endocrinology? A sex-based functional review of the KISS1-KISS1R system 39

Izuchukwu A. Okafor, Nnamdi A. Nzonwu, Chikwesiri E. Onyema, and Sodiq Fakorede



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

Evaluación de la puntuación de Nugent intermedia en la vaginosis

M. Magdalena Padilla-López, María G. Bermúdez-Salazar, Rosa G. Rodríguez-Delgado, Annia M. Mejía-Ávalos, Fernando M. Guerra-Infante^{id} y Marcela López-Hurtado^{*id}

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

Resumen

Antecedentes: El microbiota vaginal desempeña un papel crucial en la salud de la mujer, y un desequilibrio de esta, como una infección por bacterias, virus u hongos, produce vaginosis. Su diagnóstico por laboratorio es principalmente mediante los criterios de Amsel y la puntuación de Nugent. Sin embargo, una puntuación de Nugent intermedia carece de poder diagnóstico. **Objetivo:** Determinar la utilidad de la puntuación de Nugent intermedia en el diagnóstico de vaginosis bacteriana. **Método:** Se analizaron 460 muestras vaginales para la detección de *Gardnerella*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Candida* y *Trichomonas* mediante microscopía y cultivo microbiológico con medios especiales, así como por ensayos moleculares para estos y para *Chlamydia trachomatis* empleando la reacción en cadena de la polimerasa de punto final. El análisis estadístico se realizó mediante un conglomerado de K-medias. **Resultados:** El conglomerado de K-medias evidenció la formación de cuatro clústeres, en los que la puntuación intermedia de Nugent se agrupó dentro del clúster 1 que presentó mayor puntuación de vaginosis bacteriana. El clúster 4 mostró alta variabilidad de patógenos y se encontró dentro del cuadrante de la vaginosis, sugiriendo que estos desarrollan una vaginosis aeróbica. **Conclusiones:** Las pacientes con una puntuación de Nugent de 4 a 6 (intermedia) deben considerarse que tienen una vaginosis bacteriana.

Palabras clave: Vaginitis. Vaginosis. Amsel. Nugent.

Evaluation of the intermediate Nugent score in vaginosis

Abstract

Background: The vaginal microbiota plays a crucial role in women's health, and an imbalance of this, such as an infection by bacteria, viruses, and fungi, causes vaginosis. Its laboratory diagnosis is mainly based on the Amsel criteria and the Nugent score. However, the intermediate Nugent score lacks diagnostic power. **Objective:** To determine the usefulness of the intermediate score in diagnosing bacterial vaginosis. **Method:** Four hundred and sixty vaginal samples were analyzed for the detection of *Gardnerella*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Candida*, and *Trichomonas* by microscopy and microbiological culture with selective and differential media, as well as by molecular assays for these and for *Chlamydia trachomatis* using end-point polymerase chain reaction. The statistical analysis was performed using a cluster of K-means. **Results:** Statistical analysis using a K-means cluster showed the formation of four clusters where the intermediate Nugent score was grouped within cluster 1, which had the highest bacterial vaginosis score. Cluster 4 showed a high variability of pathogens within the vaginosis quadrant, suggesting they develop aerobic vaginosis. **Conclusions:** Patients who show a Nugent score of 4 to 6 (intermediate) should be considered as women who have bacterial vaginosis.

Keywords: Vaginitis. Vaginosis. Amsel. Nugent.

*Correspondencia:

Marcela López-Hurtado

E-mail: diaclaro2000@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 11-02-2025

Fecha de aceptación: 13-05-2025

DOI: 10.24875/PER.25000001

Disponible en internet: 26-11-2025

Perinatol Reprod Hum. 2025;39(1):1-11

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2025. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La vaginitis en la mujer es el trastorno clínico más frecuente de asistencia con el médico ginecólogo, pues a menudo se presenta con síntomas de ardor, olor, picazón e irritación^{1,2}. Las afecciones más frecuentes que están asociadas con la vaginitis son la vaginosis bacteriana, la candidiasis vulvovaginal y la tricomoniasis^{1,2}.

La vaginosis bacteriana es una disbiosis vaginal caracterizada por una disminución de las especies comensales de *Lactobacillus* y un sobrecrecimiento de bacterias anaerobias, como *Gardnerella* spp., *Fannyhessea vaginae* (anteriormente *Atopobium vaginae*), *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp. y *Mobiluncus* spp., en el microbiota vaginal. La vaginosis bacteriana es la causa más común de flujo vaginal anormal en las mujeres en edad reproductiva¹⁻³. Su prevalencia varía del 20 al 60% según el país donde se hace el diagnóstico³. Presenta una incidencia estimada del 27% en EE.UU., del 29% en Europa y del 28 al 30.6% globalmente²⁻⁴. Las especies de *Lactobacillus* desempeñan un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped para proteger el microbioma vaginal manteniendo un ambiente ácido y equilibrado, gracias a la producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas que inhiben el crecimiento de otras bacterias oportunistas y mantienen el equilibrio del microbiota vaginal³.

La candidiasis vulvovaginal es una infección fúngica causada por especies de *Candida* y se ubica como la segunda causa más frecuente de infección vaginal, después de la vaginosis bacteriana. Se estima que entre el 70 y el 75% de las mujeres tendrá al menos un episodio durante su vida reproductiva⁵. Aunque la especie más común (90% de los casos) en la candidiasis vulvovaginal es *Candida albicans*, existen otras especies de *Candida*, como *Nakaseomyces glabrata* (*C. glabrata*), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*), que también producen candidiasis vulvovaginal^{1,2,5}. La prevalencia mundial es diversa: del 25% en Argentina, del 34% en Arabia Saudita, del 31% en Jamaica, del 42% en Líbano, del 44% en Brasil, del 13% en China, del 20% en Kuwait, del 42% en Kenia y del 45% en Uganda⁵. En México, del 12.5 al 23.3% de las vaginitis son por candidiasis vulvovaginal, siendo *C. albicans* la más prevalente (39-80%), seguida por *N. glabrata* (35.9%), *C. tropicalis* (16.2%), *P. kudriavzevii* (1.55%) y *C. parapsilosis* (0.78%). Recientemente se ha informado de altos

porcentajes de infección por *N. glabrata* (80.43%) en mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente^{6,7}.

La tricomoniasis es causada por el protozoo *Trichomonas vaginalis* y es una de las infecciones más frecuentes en todo el mundo^{1,2,8}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que cada año hay cerca de 156 millones de nuevos casos. Es considerado como un microorganismo de transmisión sexual que se ha asociado con múltiples resultados adversos para la salud sexual y reproductiva en mujeres, hombres y recién nacidos^{8,9}. Un metaanálisis informó una prevalencia de *T. vaginalis* del 5.5% en diversas poblaciones del Oriente Medio y del norte de África¹⁰. En Europa, las tasas son más bajas: del 0% en Alemania, del 1.6-1.9% en Inglaterra, del 2.1% en Bélgica, del 1.2-1.9% en España y del 1.7% en Francia^{11,12}. En EE.UU. se ha documentado una prevalencia del 1.8% en promedio, pero con una amplia disparidad étnica (0.4-6.8%)⁸. En mujeres de América Latina en edad reproductiva se ha estimado en un 3.9%⁸. En México, la tricomoniasis es una enfermedad poco notable, ya que los datos epidemiológicos reportados por los servicios de salud pública no representan la magnitud real de lo que ocurre, debido a la falta de una cobertura total y porque muchas mujeres son asintomáticas. La poca información disponible en México sobre la prevalencia de tricomoniasis reporta entre un 0.5 y un 17.9%, la cual se limita a estudios locales realizados en unas cuantas ciudades^{2,13-15}.

El diagnóstico preciso de la vaginitis sigue siendo un desafío debido a los numerosos agentes etiológicos que pueden estar involucrados. El diagnóstico clínico se basa históricamente en la evaluación clínica, el examen microscópico y el cultivo microbiológico^{1,3,16}. El método de referencia para la detección de vaginosis bacteriana es la tinción de Gram utilizando la puntuación de Nugent^{1,3,16}. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la evaluación microscópica de los frotis depende de las habilidades y de la experiencia del investigador, y no siempre se obtiene una información confiable sobre los taxones bacterianos, la presencia de biopelículas o el grado de disbiosis vaginal. La puntuación de Nugent consiste en evaluar e identificar tres morfotipos de bacterias en un portaobjetos teñido por el método de Gram: *Lactobacillus*, *Gardnerella* y bastoncillos curvados^{3,16}. Se conoce que la presencia de *Lactobacillus* previene la colonización y la infección por patógenos de transmisión sexual y de especies de *Candida*³. La puntuación de Nugent tiene tres categorías: 0-3, negativa para vaginosis bacteriana (alto contenido de lactobacilos); 4-6, intermedia (bajo contenido

Tabla 1. Evaluación de los morfotipos bacterianos según los criterios de Nugent

Morfotipos observados por campo			
Puntaje Nugent	Lactobacilos grampositivos	Bacilos cortos Gram variables (<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Bacteroides</i>)	Bacilos curvos Gram variables (<i>Mobiluncus</i> spp.)
0	> 30	0	0
1	1-30	< 1	1-4
2	1-4	1-4	> 5
3	< 1	5-30	
4	0	> 30	

de lactobacilos), y > 7, positiva para vaginosis bacteriana (nulo contenido de lactobacilos)¹⁶.

Actualmente existen muy pocos estudios sobre la puntuación de Nugent intermedia y su asociación con tricomoniasis o candidiasis vulvovaginal. Estos pocos estudios se han realizado en trabajadoras sexuales y en mujeres que asisten a las clínicas de infecciones de transmisión sexual^{17,18}, en donde la ausencia de *Lactobacillus* se asoció con un incremento de infecciones de transmisión sexual y de candidiasis vulvovaginal. Por lo tanto, el propósito de este estudio fue evaluar la puntuación de Nugent intermedia en la vaginitis de mujeres embarazadas e infértiles.

Método

Se empleó la guía internacional STROBE (www.strobe-statement.org) para garantizar el rigor y la transparencia del presente trabajo.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y observacional de enero a julio del 2024. Todas las participantes firmaron su consentimiento informado.

Población de estudio

La población estuvo conformada por mujeres de entre 15 y 45 años que mostraran datos clínicos de cervicitis, flujo vaginal o prurito, y que asistieron al Instituto Nacional de Perinatología para identificar las causas de su molestia. Los criterios de inclusión fueron no haber tomado antibióticos 20 días antes de la toma de la muestra y tener abstinencia sexual de al menos 72 horas en el momento de la toma de la muestra. Los

criterios de exclusión fueron tener expediente clínico incompleto.

Obtención de la muestra

Las muestras cervicovaginales se obtuvieron mediante hisopado vaginal y endocervical. Los hisopos fueron depositados en medio de transporte (Medio UTM-RT, COPAN, Brescia, Italia) para la posterior extracción de DNA en el laboratorio de bioinmunología molecular y celular del Instituto Nacional de Perinatología.

Análisis microscópico y cultivo microbiológico

Para el cultivo cervicovaginal se tomaron tres hisopos: el primero para cultivo en medios artificiales, el segundo para un frotis para tinción de Gram y el tercero para un examen en fresco. Para este último, la muestra se homogenizó en un tubo con solución salina y se colocó una gota entre un portaobjetos y un cubreobjetos; la observación se realizó en un microscopio Karl-Zeiss con objetivo de 40 aumentos. Se realizó la búsqueda de células clave, levaduras, pseudohifas y *T. vaginalis*. Para los criterios de Amsel se analizaron el pH (> 4.5), la presencia de flujo vaginal gris, homogéneo y adherente, la liberación de olor a pescado al adicionar hidróxido de potasio al 10% a la secreción y la presencia de células clave. La presencia de tres de los parámetros anteriores se considera como vaginosis bacteriana.

El frotis con la tinción de Gram y observación con el objetivo de 100 aumentos se empleó para evaluar los diferentes morfotipos bacterianos (criterios de Nugent), como se observa en la [tabla 1](#). Una puntuación entre 0 y 3 se interpretó como microbiota vaginal normal (predominio de *Lactobacillus*), de 4-6 como intermedia

(microbiota mixta) y de 7-10 como vaginosis bacteriana (caracterizada por el agotamiento de *Lactobacillus* spp. y la presencia abundante de *Gardnerella vaginalis* o de *Bacteroides* spp.).

El medio de cultivo artificial empleado fue agar gelosa chocolate (agar Columbia CNA suplementado con sangre de caballo o sangre humana al 5%). La muestra se sembró por la técnica de estría cruzada e incubada a 37 °C con un 5% de dióxido de carbono por 48 horas. La presencia de colonias de 1 mm de diámetro, beta-hemolíticas y de color grisáceo se consideró como posible *G. vaginalis*; para confirmar su identificación se realizaron las pruebas bioquímicas correspondientes en el sistema automatizado Vitek Compac 2, usando la tarjeta NH.

Cultivo microbiológico para especies de *Candida*

Todas las muestras vaginales se sembraron en medio de agar dextrosa Sabouraud para aislamiento de hongos. A todos los aislamientos micológicos se les realizó un estudio micromorfológico en agar harina de maíz con un 1% de Tween 80 (Corn-Mealagar, Oxoid, Reino Unido) y se sembraron en agar cromogénico para levaduras (CHROMagar™ *Candida*, París, Francia). Para la identificación de género y especie se utilizaron los patrones de asimilación de azúcares empleando las galerías API®ID32Co API®20CAUX (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Además, se incluyeron otras pruebas bioquímicas para diferenciar *C. albicans* de *C. dubliniensis*.

Extracción del ADN

La extracción del ADN de las muestras cervicovaginales se realizó por el método fenol-cloroformo, tal como describieron González-Mustri et al.¹⁹.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la identificación de *G. vaginalis*

Se amplificó el gen ARN ribosomal 16S (ARNr 16S) específico de *G. vaginalis* usando los iniciadores *forward* 5'-TTTCGATTCTGGCTCAGG y *reverse* 5'-CCATCCCAAAGGGTTAGGC. Los iniciadores fueron sintetizados según sus secuencias publicadas y descritas por Pillay et al.²⁰. La PCR se realizó en un volumen final de 25 µl bajo las siguientes condiciones: 0.2 µM de cada iniciador, 1 µl de ADN genómico,

12.5 µl de Master Mix 2X (PCR Master Mix, Thermo Scientific, Waltham, MA, EE.UU.) y el resto de agua grado biología molecular. La mezcla de reacción se sometió a 28 ciclos de desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos, hibridación a 52 °C durante 45 segundos y extensión a 72 °C durante 1 minuto y 25 segundos (Mastercycler Gradient, Eppendorf, Hamburgo, Alemania). Las condiciones de PCR se establecieron de acuerdo con lo publicado por Pillay et al.²⁰. El control negativo fue agua grado biología molecular y el control positivo fue la cepa de *G. vaginalis* 14018 ATCC.

Los productos de la PCR fueron separados en gel de agarosa (UltraPure™ Agarose, Invitrogen™, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE.UU.) al 2 % en TAE 1X a 100 V por 30 minutos (EC Apparatus Corporation, Temecula, CA, EE.UU.). En uno de los carriles se adicionaron 5 µl de marcador de tamaño molecular de 50 pb (Accuris Instruments, New Jersey, EE.UU.) para identificar el tamaño de la banda. Una vez terminado el corrimiento electroforético se pasó el gel a una solución de bromuro de etidio al 1% (para la tinción del ADN) durante 8 minutos y después se colocó el gel al chorro del agua para eliminar el excedente del bromuro de etidio. Enseguida se colocó el gel en un analizador de imágenes (transiluminador Light Cabinet Hood, Alpha Innotech, California, EE.UU.) para ver la separación de los productos de la PCR.

PCR para la identificación de *T. vaginalis*

Se realizó una PCR anidada que reconoce al gen de la actina (GenBank: AF237734). La selección de cebadores externos (OP) e internos (IP) se realizó según lo descrito por Crucitti et al.²¹. Los OP utilizados fueron Tv8S (5'-TCTGGAATGGCTGAAGAAGACG-3') y Tv9R (5'-CAGGGTACATCGTATTGGTC-3'), y los IP fueron Tv10S (5'-CAGACACTCGTTATCG-3') y Tv11R (5'-CGGTGAACGATGGATG-3'). El producto de amplificación fue de 1100 pb. La amplificación por PCR se realizó utilizando un termociclador (Mastercycler Gradient, Eppendorf, Hamburgo, Alemania) en dos pasos. El primer paso de la PCR estuvo compuesto por 5 µl de ADN, 12.5 µl de Master Mix y 2 µl de los OP (20 pmol de OP-F y OP-R cada uno) en 25 µl de volumen final. El segundo paso de la PCR se compuso de 5 µl de productos de la primera etapa de PCR, 25 µl de mezcla maestra y 4 µl de los IP (20 pmol de IP-F e IP-R cada uno) en 50 µl de volumen final. Se realizaron 35 ciclos en el primer paso, y cada ciclo se compuso de desnaturalización (95 °C durante 45 s), hibridación (55 °C durante 30 s) y extensión (72 °C durante 1 min). La

desnaturalización a 95 °C se realizó durante 5 minutos antes del primer ciclo y se realizó una extensión final de 10 minutos a 72 °C después del último ciclo. El segundo paso también fue de 35 ciclos. La desnaturalización y la extensión fueron las mismas que en el primer paso, pero la temperatura para la hibridación fue de 50 °C. Después de la PCR se analizaron 5 µl de producto de PCR mediante electroforesis en gel de agarosa al 1% en tampón Tris-acetato-EDTA (TAE, pH 8.5), y luego se visualizó bajo luz ultravioleta en el analizador de imágenes (Alpha Innotech). El control negativo fue agua grado biología molecular y el control positivo fue la cepa de *T. vaginalis* aislada y cultivada en el medio.

PCR para la identificación de *Chlamydia trachomatis*

Para la detección de *C. trachomatis* se realizó una PCR dúplex que identifica dos blancos de esta bacteria: el gen ompA y el gen que amplifica una porción de la región orf 6 del plásmido. Para ello se emplearon los iniciadores reportados por Escobedo-Guerra et al.²². La mezcla de reacción para la PCR consistió en TaqPCR Master Mix Kit (Qiagen, Venlo, Países Bajos), 10 pM de cada iniciador y 5 µl de ADN. Para cada uno de los ensayos se utilizó como control positivo el ADN de cada una de las cepas de los microorganismos estudiados, y como control negativo el ADN de células HeLa. La amplificación se realizó en un termociclador PTC-100 (MJ Research Inc., Hercules, CA, EE.UU.) con una desnaturalización inicial a 95 °C durante 5 minutos, seguida de 30 ciclos (95 °C por 45 s, 59 °C por 45 s y 72 °C por 1 min) y extensión final a 72 °C durante 10 minutos. Los productos de la PCR se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis de conglomerados o clústeres de K-medias de casos. Se realizó un análisis factorial exploratorio (método de rotación varimax con normalización de Kaiser) para reducir la dimensionalidad de los datos empleando como variables las proporciones de bacilos grampositivos, bacilos curvos variables en la tinción de Gram, células epiteliales y células clave, y la puntuación de Nugent. Los factores obtenidos fueron considerados como vaginosis o sin vaginosis. Para la comparación de medias se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) univariada. Para los valores paramétricos se aplicó la prueba t de Student y

para las variables categóricas la prueba de χ^2 . Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron en el programa SPSS para Windows versión 23.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corp.).

Resultados

Frecuencia de los microorganismos identificados

Se analizaron 460 muestras de pacientes con vaginitis. El rango de edad de las participantes fue de 14 a 56 años, con una media de 31.09 y una desviación estándar de 6.44. De las pacientes analizadas, 198 eran embarazadas, 251 eran infértiles y 11 estaban en la menopausia. En la [tabla 2](#) se muestra la frecuencia de los microorganismos identificados en las muestras endocervicales. El 43.5% de las muestras presentó infección mixta y el 56.5% infección por un solo microorganismo; con excepción de *T. vaginalis* y *C. trachomatis*, que en este estudio presentaron coinfección con otros microorganismos. La bacteria que se identificó con mayor frecuencia en las muestras vaginales en todas las pacientes fue *Ureaplasma urealyticum*, en el 78.9%, siendo las mujeres infértiles las que mostraron un porcentaje mayor de esta bacteria ($\chi^2 = 13.74$; $p = 0.001$). *Mycoplasma hominis* y *G. vaginalis* tuvieron prevalencias del 26.3 y del 17.8%, respectivamente, siendo mayor la proporción de ambas bacterias en las mujeres infértiles. La candidiasis vulvovaginal se presentó en el 15.6% de las pacientes, sin diferencia significativa entre embarazadas (51.4%) e infértiles (45.8%), y en coinfección de manera significativa con diversas bacterias ($\chi^2 = 77.08$; $p = 0.0001$). En cuanto a *Lactobacillus*, que se considera como biota normal, estuvo presente en el 14.1% de las pacientes, siendo mayor la frecuencia, pero no de manera significativa, en las mujeres infértiles.

Con menor frecuencia se identificaron *Mycoplasma genitalium* en el 3.6%, *C. trachomatis* en el 1.9% y *T. vaginalis* en el 1.5%. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de microorganismos presentes en las muestras vaginales de mujeres embarazadas en comparación con mujeres infértiles, con excepción de *U. urealyticum*.

En cuanto a la puntuación de Nugent, el 8% de las pacientes tuvieron valores altos (7-10), siendo las mujeres infértiles (67.6%) las de mayor frecuencia en comparación con las mujeres embarazadas (32.4%); además, la infección mixta fue significativa en estas pacientes ($\chi^2 = 55$; $p = 0.0001$). Una puntuación

Tabla 2. Prevalencia de infección por diversos microorganismos en mujeres embarazadas, infértiles y con menopausia

Variables	n	Embarazadas	Infértiles	Menopausia	χ ²	p	Infección mixta	Infección única	χ ²	p
n		198 (43%)	251 (54.6%)	11 (2.4%)			200 (43.5%)	260 (56.5%)		
Edad promedio, años	460	29.9 ± 6.4*	32.5 ± 5.1*	49.6 ± 3.3*		0.0001*	31.6 ± 6.7	31.91 ± 6.2		NS
<i>Candida</i> spp., n (%)	72	37 (51.4)	33 (45.8)	2 (2.8)	2.63	NS	65 (32.5)	7 (2.7)	77.08	0.0001
<i>Trichomonas vaginalis</i> , n (%)	7	2 (28.6)	5 (71.4)	0 (0)	0.89	NS	7 (3.5)	0 (0)	9.24	0.003
<i>Gardnerella vaginalis</i> , n (%)	82	29 (35.4)	51 (62.2)	2 (2.4)	2.43	NS	72 (36)	10 (3.8)	79.79	0.0001
<i>Mycoplasma hominis</i> , n (%)	121	48 (39.7)	69 (57)	4 (3.3)	1.43	NS	114 (57)	7 (2.7)	169.74	0.0001
<i>Ureaplasma urealyticum</i> , n (%)	363	171 (47.1)	182 (50.1)	10 (2.8)	13.74	0.001	193 (96.5)	170 (65.4)	65.77	0.0001
<i>Mycoplasma genitalium</i> , n (%)	17	6 (35.3)	10 (58.8)	1 (5.9)	1.16	NS	16 (8)	1 (0.4)	17.05	0.0001
<i>Chlamydia trachomatis</i> , n (%)	9	6 (66.7)	3 (33.3)	0 (0)	2.16	NS	9 (4.5)	0 (0)	11.93	0.001
<i>Lactobacillus</i> , n (%)	65	20 (30.8)	44 (67.7)	1 (1.5)	1.09	NS	0 (0)	65 (25)	0.54	NS
Puntuación de Nugent, n (%)										
0	55	26 (47.3)	29 (52.7)	0	2	NS	14 (25.5)	41 (74.5)	55	0.0001
1-3	342	153 (44.7)	178 (52)	11 (3.21)	1.84	NS	139 (40.6)	203 (59.4)	4.61	0.036
4-6	26	7 (26.9)	19 (73.1)	0	3.03	NS	15 (57.7)	11 (42.3)	7.98	0.007
7-10	37	12 (32.4)	25 (67.6)	0	0.15	NS	32 (86.5)	5 (13.5)	32.95	0.0001

*La significancia se obtuvo mediante prueba t de Student.
NS: no significativo.

intermedia de Nugent (4-6) estuvo presente en el 5.7% de las pacientes, siendo las infértiles las de mayor frecuencia (73.1%), y al igual que para los valores altos, la infección mixta fue significativa en las mujeres con una puntuación intermedia de Nugent ($\chi^2 = 7.98$; $p = 0.007$). Las pacientes con valores de Nugent bajos (1-3) o con biota normal (0) fueron aquellas cuya infección no fue mixta y solo se identificó un microorganismo, siendo significativas en ambos casos ($\chi^2 = 4.61$, $p = 0.036$, y $\chi^2 = 55$, $p \leq 0.0001$, respectivamente).

Agrupación de los diferentes microorganismos en las pacientes con vaginosis

En la [tabla 3](#) se muestran los resultados del análisis de componentes principales de las pacientes con vaginosis. Las variables que se consideraron en cada muestra fueron la proporción de bacterias totales, células epiteliales, células clave, bacilos grampositivos y bacilos cortos variables en la tinción de Gram, el puntaje total de Nugent y el nivel de Nugent (alto, medio, bajo o biota normal). De este análisis se obtuvieron dos componentes (1 y 2) que fueron utilizados para realizar la agrupación o conglomerados de los diferentes microorganismos presentes en las muestras vaginales de las pacientes con vaginosis.

El componente 1 estuvo fuertemente asociado con cargas altas de células clave (0.871), bacilos cortos variables en la tinción de Gram (0.885) y puntuación total de Nugent (0.978). En cuanto al componente 2, estuvo fuertemente asociado con la presencia de bacterias totales (0.836) y el nivel de Nugent alto (0.829). Las cargas altas de estas dos variables son indicativas de ausencia de vaginosis bacteriana y de un estado de salud vaginal aparentemente normal. El análisis de varianza (ANOVA) entre estos dos componentes (componente 1 con vaginosis y componente 2 sin vaginosis) mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), lo que indica que las pacientes con vaginosis muestran diferentes proporciones de células clave, bacilos cortos variables en la tinción de Gram y puntuación total de Nugent, a diferencia de las pacientes sin vaginosis. El valor F fue considerablemente alto en ambos componentes (1493 y 916, respectivamente), lo que sugiere una fuerte relación entre las variables analizadas. La media cuadrática entre grupos fue mayor en el grupo con vaginosis (138.87) que en el grupo sin vaginosis (131.228), mientras que la media cuadrática dentro de los grupos fue menor en el grupo de vaginosis (0.093) que en el grupo sin vaginosis (0.143), lo que

Tabla 3. Análisis de componentes principales utilizando el método de rotación Varimax con normalización Kaiser

Variables	Componente*	
	1	2
Bacterias totales	-0.086	0.836
Células epiteliales	-0.687	0.202
Células clave	0.871	0.371
Bacilos grampositivos	-0.880	0.271
Puntuación de Nugent total	0.978	0.071
Nivel de los valores de Nugent	0.107	0.829
Bacilos Gram variables	0.885	0.407

*La rotación convergió en tres iteraciones.

Tabla 4. Valor del centro de cada clúster formado por los grupos con vaginosis y sin vaginosis mediante la prueba estadística K-medias

Grupo	Clústeres			
	1	2	3	4
Vaginosis	2.262	-1.118	-0.464	0.103
Sin vaginosis	0.977	1.875	-0.027	-1.018
n = 460	60	52	200	148

podría indicar una mayor variabilidad dentro del grupo sin vaginosis.

Por otro lado, se utilizaron ambos componentes para un análisis de conglomerados de K-medias, cuyos resultados se muestran en la [tabla 4](#) y la [figura 1](#). Esta figura representa un gráfico de dispersión con dos ejes: con vaginosis y sin vaginosis. Cada punto en el gráfico corresponde a más de un caso, y los clústeres fueron diferenciados por círculos en colores: azul (clúster 1), verde (clúster 2), negro (clúster 3) y morado (clúster 4). El clúster 1 estuvo formado por 60 muestras vaginales con una fuerte tendencia hacia la vaginosis bacteriana y con mayor número de muestras positivas para *G. vaginalis* y *M. hominis*, con un valor centro de 2.262 en el área de vaginosis bacteriana ([Tabla 4](#)). El clúster 2 (verde) estuvo formado por 52 muestras vaginales que se localizaron en el cuadrante superior izquierdo, con un valor de centro de -1.87 y una alta presencia de microorganismos que no causan vaginosis bacteriana, pero sí desarrollan vaginitis, tales como *Candida* spp. y *T. vaginalis*. Los miembros del clúster

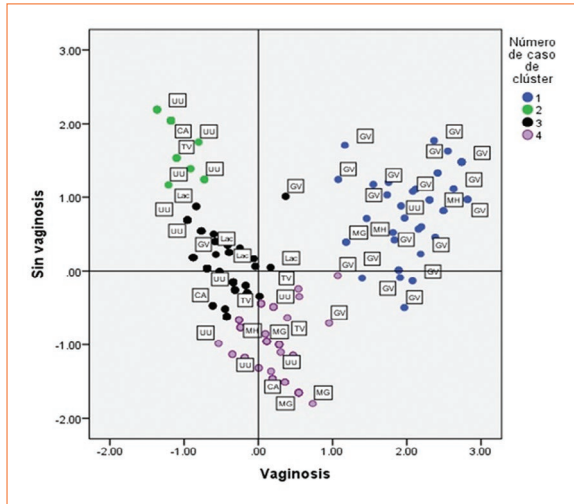


Figura 1. Agrupamiento de muestras vaginales mediante el conglomerado de K-medias en función del microorganismo identificado. El clúster 1 estuvo formado por 60 muestras con presencia de *Gardnerella vaginalis* y *Mycoplasma hominis*. Los clústeres 2 a 4 estuvieron formados por 52, 200 y 148 muestras, respectivamente, y los microorganismos presentes en ellos fueron *Lactobacillus*, *Ureaplasma*, *Candida* y *Trichomonas*. *Mycoplasma genitalium* se observó con mayor frecuencia en el clúster 4.

3, con 200 muestras vaginales, se agrupó principalmente cerca del origen y mostró microorganismos tanto causantes de vaginosis (*G. vaginalis* y *U. urealyticum*) como no causantes de vaginosis (*Lactobacillus* spp., *Candida* spp. y *T. vaginalis*), con valores de centro de -0.46 y -0.027 , respectivamente. El clúster 4 estuvo formado por 148 muestras vaginales que se localizaron en el cuadrante inferior derecho, con una alta presencia de bacterias causantes de vaginosis bacteriana (*G. vaginalis*, *M. hominis* y *U. urealyticum*) y una baja presencia de microorganismos no causantes de vaginosis bacteriana (*Candida* spp., *T. vaginalis* y *M. genitalium*), con valores de centro de 0.103 y -1.018 , respectivamente (Tabla 4).

Agrupación de Nugent en la identificación de vaginosis bacteriana

La [figura 2](#) muestra la misma agrupación obtenida de los casos con vaginosis y sin vaginosis, pero etiquetados según los valores de Nugent en alto (7-10), intermedio (4-6), bajo (1-3) y biota normal (0). En el clúster 1 (azul), que fue definido como muestras de pacientes con vaginosis, los valores de Nugent fueron

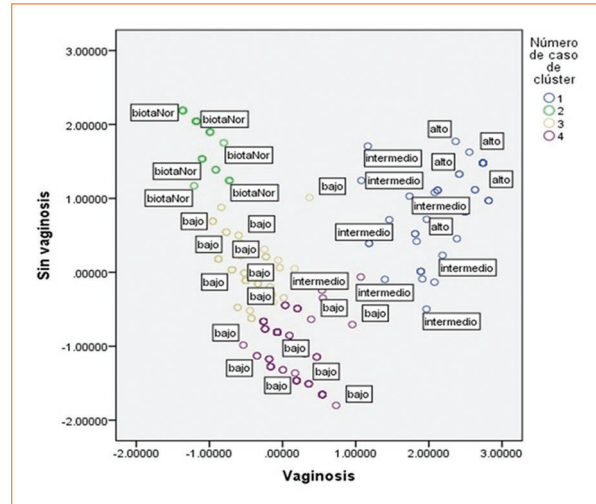


Figura 2. Agrupamiento de muestras vaginales mediante el conglomerado de K-medias en función de la puntuación de Nugent. El clúster 1 estuvo formado por 60 muestras con puntuaciones de Nugent altas (7-10) e intermedias (4-6). El clúster 2 estuvo formado por 52 muestras con puntuación de Nugent 0, consideradas con biota normal, aunque hubo muestras con *Lactobacillus*, *Ureaplasma*, *Candida* y *Trichomonas*. El clúster 3 estuvo formado por 200 muestras con puntuaciones de Nugent bajas (1-3). El clúster 4 estuvo formado por 148 muestras con puntuaciones de Nugent bajas en mayor proporción y algunas con puntuaciones intermedias.

de nivel intermedio y alto, mientras que en el clúster 2 las muestras son de biota normal y los clústeres 3 y 4 muestran valores de Nugent bajos en su mayoría. Sin embargo, cabe señalar que en el clúster 4 hay muestras de pacientes con vaginosis.

Discusión

El microbiota vaginal desempeña un papel crucial en la salud de la mujer. Es complejo y dinámico, pero el 70% de él está formado principalmente por *Lactobacillus* spp. No obstante, su presencia puede modificarse a lo largo de la vida en función de la edad, los niveles de estrógenos, las prácticas sexuales y el medio ambiente^{3,23}. Las infecciones vaginales por bacterias, hongos y virus pueden alterar la concentración de *Lactobacillus* y causar una inflamación vaginal, a la cual se denomina vaginitis, aunque esta también puede presentarse por cambios hormonales, irritantes químicos o incluso ciertos productos de higiene femenina^{3,23}.

En este estudio, las causas de vaginitis fueron candidiasis vulvovaginal en el 15.7%, seguida de vaginosis

bacteriana en el 13.0% (con valores de Nugent altos e intermedios 60/460), tricomoniasis en el 1.5% y sin evidencia de infección en el 12% (*Lactobacillus* positivos y puntuación de Nugent 0). Los porcentajes de candidiasis vulvovaginal, vaginosis bacteriana y tricomoniasis encontrados en este estudio fueron similares a los reportados en otros países²⁻⁸. En cuanto a las pacientes sin evidencia de infección y que mostraron datos clínicos de vaginitis, podría deberse a una infección por bacterias que no fueron identificadas en este estudio, como *F. vaginae*, *Prevotella* spp., *Sneathia*, *Megasphaera* spp., *Mobiluncus* spp. y *Leptotrichia* spp. (solo por mencionar algunas), y que pueden desarrollar vaginosis bacteriana^{19,23}, lo que sería una debilidad de este trabajo. Sin embargo, también podría deberse a otras causas como cambios hormonales o el uso de productos de higiene femeninos, como se mencionó anteriormente, y ser la causa principal del padecimiento, ya que estas pacientes tuvieron una microbiota principal de *Lactobacillus* y sin alteración en la puntuación de Nugent.

Para el diagnóstico de vaginosis bacteriana se utilizan dos estrategias de laboratorio: los criterios de Amsel y la puntuación de Nugent^{1,16,18}. La OMS ha considerado a la puntuación de Nugent como el método de referencia para la identificación de vaginosis bacteriana^{1,3}. A pesar de lo anterior, la escala de Nugent tiene algunas desventajas. La identificación de los morfotipos es subjetiva y depende del técnico, por lo que el diagnóstico puede verse influenciado por las habilidades y la experiencia del profesional que hace la revisión del frotis con la tinción de Gram²⁴⁻²⁶.

Una puntuación de Nugent entre 7 y 10 (alta) corresponde a una progresión de la disbiosis vaginal y a una disminución de la población de *Lactobacillus*^{16,27}. Una puntuación intermedia, entre 4 y 6, indica propensión a progresar hacia la etapa de vaginosis bacteriana positiva, pero no se considera disbiosis vaginal ni una susceptibilidad mayor para adquirir infecciones de transmisión sexual^{16,26}. De hecho, la biota intermedia es hasta ahora una categoría no caracterizada y representa un desafío en el diagnóstico de vaginosis bacteriana. En algunos estudios internacionales se menciona una proporción de muestras con categoría intermedia de Nugent entre el 5 y el 34%^{26,28-31}. En esta investigación, el 5.7% (26/460) de las muestras tuvo una categoría intermedia, por lo que es un porcentaje similar a lo reportado por otros autores.

Para dilucidar la importancia que puede tener la puntuación de Nugent intermedia se llevó a cabo un análisis de componentes principales y un agrupamiento por el método K-medias. El análisis de componentes principales consistió en evaluar las observaciones microscópicas del frotis teñido con Gram y del frotis en fresco, mostrando que las variables más significativas fueron las proporciones de bacilos cortos variables en la tinción de Gram y de células clave para hacer un diagnóstico de vaginosis bacteriana, mientras que una alta proporción de bacterias totales y una puntuación de Nugent de 0 indican la no presencia de vaginosis y una microbiota saludable.

En cuanto a la agrupación de las poblaciones mediante el análisis de conglomerados de K-medias, aportó una visión detallada de las diferencias entre las condiciones con vaginosis bacteriana y sin vaginosis bacteriana. De este análisis se obtuvieron cuatro grupos distintos cuyos centros de clúster mostraron diferentes patrones para cada condición, y es interesante ver que en el clúster 1 se agruparon las muestras con una puntuación alta e intermedia de Nugent, y se identificaron las muestras positivas a *G. vaginalis* y *M. hominis*, sugiriendo que es la población con vaginosis bacteriana. También es importante señalar que el clúster 4 mostró una distribución de pacientes tanto en el cuadrante de vaginosis como en el cuadrante sin vaginosis. Los microorganismos identificados en el clúster 4 fueron *Trichomonas*, *Candida*, *Ureaplasma*, *M. hominis*, *M. genitalium* y *Gardnerella*, lo que sugiere que estos microorganismos no influyeron en la puntuación de Nugent, pero que al parecer se está iniciando el desarrollo de una vaginosis bacteriana o que una población de microorganismos diferente de la analizada en este estudio, como *F. vaginae* o *Prevotella* spp., está desarrollando una vaginosis bacteriana.

Se considera que un microbiota intermedio implica un microbiota heterogéneo que incluye tanto vaginosis bacteriana como microbiota normal^{16,27}. Se ha reportado que las pacientes que muestran un microbiota intermedio tienen un perfil similar a vaginosis bacteriana cuando son evaluadas mediante PCR de tiempo real^{23,27}. Otra propuesta es que el microbiota intermedio se debe a una vaginosis aeróbica causada por especies de *Escherichia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, además de microorganismos causantes de infecciones de transmisión sexual como *T. vaginalis* y *U. urealyticum*²⁷. En esta investigación no se evidenció la presencia de microorganismos

causantes de vaginosis aeróbica, a excepción de *U. urealyticum* y *T. vaginalis*. En el 65.2% (15/23) de las muestras con biota intermedia se encontró *U. urealyticum*, bacteria que podría ser la causante de esta puntuación de Nugent. El análisis estadístico mostró que el 57.7% de las pacientes con una puntuación intermedia de Nugent presentó infección mixta, y solo el 42.3% presentó infección por un solo patógeno.

En el clúster 4 se observa la participación de microorganismos asociados a vaginosis aeróbica, como *Trichomonas*, *Candida*, *Ureaplasma*, *M. hominis* y *M. genitalium*, tal como han descrito otros autores^{16,24,27}.

Finalmente, en este estudio se muestra la importancia de considerar la heterogeneidad de los datos al evaluar la vaginosis bacteriana, y se sugiere que puede haber subtipos de la condición que requieran un enfoque más específico.

Conclusiones

En las pacientes con una puntuación de Nugent de 4 a 6 (intermedia) debe considerarse que tienen una vaginosis bacteriana.

Financiamiento

El estudio fue realizado con el financiamiento de los protocolos con ID número 2022-1-16 y 2022-1-19 del INPerIER.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

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

seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

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

Referencias

1. Elvy J, Carter K, Paterson J, Smith M, Parslow G, Ussher JE. Clinical laboratory evaluation of the Hologic Panther Aptima BV and CV/TV assays for the diagnosis of vaginitis in Dunedin, Aotearoa New Zealand. *Microbiol Spectr*. 2025;13:e0127424.
2. García AL, Jesús de la Calle I, Román EM, Aznar MP, Rodríguez IM. Diagnóstico de vaginitis-vaginosis mediante hibridación con sondas de ADN. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81:195-200.
3. Abou CL, Fenollar F, Diop K. Bacterial vaginosis: what do we currently know? *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:672429.
4. Kenyon CR, Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:448545.
5. Mohamed AO, Mohamed MS, Mallhi TH, Hussain HA, Jalloh MA, Omar KA, et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16:1243-51.
6. Rivera SR, Flores PR, Arriaga AM. Identificación de especies de *Candida* causantes de vaginitis en la población mexicana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:634-6.
7. Pineda DJ, Gómez MY, Xoconostle CB, García MJ. Detección de *Candida glabrata* en mujeres mexicanas sanas y con candidiasis vulvovaginal recurrente. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;85:71-9.
8. Van Gerwen OT, Opsteen SA, Graves KJ, Muzny CA. Trichomoniasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2023;37:245-65.
9. Organización Mundial de la Salud. Infecciones de transmisión sexual (ITS). OMS; 2024. (Consultado el 22-11-2025.) Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
10. Harfouche M, Gherbi WS, Alareeki A, Alaama AS, Hermez JG, Smolak A, et al. Epidemiology of *Trichomonas vaginalis* infection in the Middle East and North Africa: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *EBioMedicine*. 2024;106:105250.
11. Perry MD, Jones S, Bertram A, de Salazar A, Barrientos DA, Schiettekatte G, et al. The prevalence of *Mycoplasma genitalium* (MG) and *Trichomonas vaginalis* (TV) at testing centers in Belgium, Germany, Spain, and the UK using the cobas TV/MG molecular assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42:43-52.
12. Pereyre S, Laurier NC, Bébéar C. *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:122.e121-7.
13. Hernández RF, Rey BM, Conejo SU, Orozco HE, Maza SL, Navarro VE, et al. Monitoring sexually transmitted infections in cervicovaginal exfoliative samples in Mexican women. *Pathogens*. 2021;10:1618.
14. Casillas VN, Morfín OR, García S, Llaca DJ, Rodríguez NE, Camacho OA, et al. Sexually transmitted pathogens, coinfections and risk factors in patients attending obstetrics and gynecology clinics in Jalisco, Mexico. *Salud Publica Mex*. 2016;58:437-45.
15. López Hurtado M, Guerra Infante FM, Cerano Fuentes JL. Detección molecular de doce patógenos de transmisión sexual en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. *Enferm Infecc Microbiol*. 2025;45:7-17.
16. Savicheva AM. Molecular testing for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J Mol Sci*. 2023;25:449.
17. Uma S, Balakrishnan P, Murugavel KG, Srikrishnan AK, Kumarasamy N, Cecelia JA, et al. Bacterial vaginosis in female sex workers in Chennai, India. *Sex Health*. 2005;2:261-2.
18. Sethi S, Kanaujia R, Yadav R, Sharma N, Dadwal R, Chaudary H, et al. Association of intermediate Nugent Score and bacterial vaginosis with sexually transmitted infections and vulvovaginal candidiasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2024;90:296-301.
19. González-Mustri KV, Guerra-Infante FM, Villeda-Rangel G, López-Hurtado M. Frecuencia y detección molecular de *Gardnerella vaginalis* en una institución de tercer nivel. *Perinatol Reprod Hum*. 2023;37:91-8.
20. Pillay K, Nzimande S, Naicker M, Ramsuran V, Tinarwo P, Abbai N. Prevalence of genotypes and subtypes of *Gardnerella vaginalis* in South African pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020;2020:3176407.

21. Crucitti T, Abdellati S, Van DE, Buvé A. Molecular typing of the actin gene of *Trichomonas vaginalis* isolates by PCR-restriction fragment length polymorphism. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:844-52.
22. Escobedo-Guerra MR, López-Hurtado M, Gutiérrez-Trujillo R, Bustos-López AD, Guerra-Infante FM. PCR múltiplex para el diagnóstico de microorganismos atípicos transmitidos sexualmente. *Perinatol Reprod Hum*. 2023;37:108-14.
23. Deng T, Shang A, Zheng Y, Zhang L, Sun H, Wang W. Log (*Lactobacillus crispatus*/*Gardnerella vaginalis*): a new indicator of diagnosing bacterial vaginosis. *Bioengineered*. 2022;13:2981-91.
24. Menard JP, Fenollar F, Henry M, Bretelle F, Raoult D. Molecular quantification of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:33-43.
25. Antonucci F, Mirandola W, Fontana C, Fontana C. Comparison between Nugent's and Hay/Ison scoring criteria for the diagnosis of bacterial vaginosis in WASP prepared vaginal samples. *Clin Investig (Lond.)*. 2017;7:89-93.
26. Mohanty S, Sood S, Kapil A, Mittal S. Interobserver variation in the interpretation of Nugent scoring method for diagnosis of bacterial vaginosis. *Indian J Med Res*. 2010;131:88-91.
27. Campisciano G, Zanotta N, Petix V, Giangreco M, Ricci G, Maso G, et al. Vaginal dysbiosis and partial bacterial vaginosis: the interpretation of the "grey zones" of clinical practice. *Diagnostics*. 2021;11:191.
28. Obata YM, Ba TW, Hamada H, Hayashi H. A multiplex polymerase chain reaction-based diagnostic method for bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2002;100:759-64.
29. Madhivanan P, Krupp K, Chandrasekaran V, Karat C, Arun A, Cohen CR, et al. Prevalence and correlates of bacterial vaginosis among young women of reproductive age in Mysore, India. *Indian J Med Microbiol*. 2008;26:132-7.
30. Bansal R, Garg P, Garg A. Comparison of Amsel's criteria and Nugent's criteria for diagnosis of bacterial vaginosis in tertiary care centre. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019;8:637-40.
31. Mala R, Malhotra S, Singh N, Gupta S, Upadhyay DA, Kapil A, et al. Deciphering intermediate Nugent scores: utility of real-time PCR for bacterial vaginosis diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024;108:116152.

Una revisión sistemática exploratoria sobre nodrizas en la literatura científica internacional reciente

Eduardo A. Duro 

Escuela Superior de Ciencias de la Salud, Universidad de Morón, Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Resumen

Antecedentes: Las nodrizas en la antigüedad y los bancos de leche humana hoy son instituciones que han permitido administrar leche humana a niños cuyas madres no pueden proporcionársela. Mucho se ha escrito sobre los bancos de leche humana, pero desconocemos qué pasa con la práctica del nodrizaje. **Objetivo:** Identificar, evaluar y sintetizar todas las publicaciones sobre nodrizas y nodrizaje presentes en las bases de datos internacionales más utilizadas. **Método:** Se realizó una revisión sistemática exploratoria de las bases de datos SciELO, PubMed, Web of Science (WOS), ScienceDirect y Cochrane Library, con límites al siglo XXI, utilizando descriptores DeSC/MeSH y siguiendo la guía PRISMA-ScR. **Resultados:** Se encontraron 105 publicaciones y se seleccionaron 15 que pudieron ser agrupadas en «tensiones entre banco de leche humana y prácticas de nodrizaje en el islam» (7), «nodrizaje en situaciones de emergencia» (5), «prácticas de lactancia compartida entre particulares» (2) y «uso de nodrizas para tratamientos genéticos» (1). **Conclusiones:** Se deben producir más investigaciones con relación al tema ante la escasez de ellas en las bases de datos más usadas.

Palabras clave: Nodrizaje. Lactancia materna. Nutrición infantil. Bancos de leche humana. Pasteurización.

A systematic exploratory review of wet nurses in the current international scientific literature

Abstract

Background: Wet nurses in ancient times and human milk banks today are institutions that have made it possible to administer human milk to children whose mothers are unable to provide it. Much has been written about human milk banks, but we do not know what happens with the practice of wet nursing. **Objective:** To identify, evaluate and synthesize all the publications present in the most widely used international databases on wet nurses and wet nurses. **Method:** An exploratory systematic review of the SciELO, PubMed, Web of Science (WOS), ScienceDirect and Cochrane Library databases with limits to the 21st century was carried out, using DeSC/MeSH descriptors and following the PRISMA-ScR guideline. **Results:** We found 105 publications and 15 were selected, that could be grouped into “tensions between human milk bank and wet nursing practices in Islam” (7), “wet nursing in emergency situations” (5), “shared breastfeeding practices between individuals” (2) and “use of wet nurses for genetic treatments” (1). **Conclusions:** More research should be carried out on the subject due to the scarcity of publications in the most used databases.

Keywords: Wet nursing. Breastfeeding. Infant nutrition. Human milk bank. Pasteurization.

Correspondencia:

Eduardo A. Duro
E-mail: eduro@unimoron.edu.ar

Fecha de recepción: 07-04-2025
Fecha de aceptación: 14-08-2025
DOI: 10.24875/PER.25000003

Disponible en internet: 26-11-2025
Perinatol Reprod Hum. 2025;39(1):12-18
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2025. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las declaraciones de organismos multilaterales y sociedades científicas destacan la importancia de la leche humana (LH) para las personas y la sociedad. Es accesible, gratuita y presenta condiciones bromatológicas destacables, y además la lactancia materna establece fenómenos vinculares y garantiza protección a largo plazo¹. Sin embargo, existen impedimentos para su uso, como las enfermedades de transmisión vertical^{2,3}. Muchas directrices sanitarias aconsejan a esas mujeres no amamantar y utilizar alimentación de reemplazo, como fórmulas debidamente preparadas o LH pasteurizada de una donante a un banco de leche humana (BLH), en ese orden⁴. La gran ausente es la nodriza. Para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), numerosas sociedades científicas legitiman el uso de fórmulas industriales o de LH procesada por un BLH acreditado como las únicas opciones seguras^{5,6}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha flexibilizado estas restricciones en sus guías para el VIH si se puede ofrecer tratamiento a madre e hijo con antirretrovirales durante el amantamiento⁷; si esto no puede cumplirse, recomienda sustitución, dando prioridad a la lactancia de una nodriza o la LH tratada por un BLH. Este orden incluye primero a una nodriza antes que otros formatos⁸.

Otras prohibiciones absolutas para la lactancia materna incluyen errores del metabolismo, tóxicos que se excretan con la LH, drogas de consumo problemático y sustancias radiactivas como el estroncio 89, el sodio fosfato P-32, el talio 201, el tecnecio 99m y los isotopos del yodo.

Nodrizaje es la práctica de amamantar a un niño que otra mujer gestó y que por diferentes razones no puede alimentarlo, y ha sido una herramienta fundamental a lo largo de la historia de la humanidad para proteger a la descendencia con la leche de otra mujer, un acto altruista y voluntario. Se diferencia de la lactancia mercenaria, que consiste en una mujer que amamanta a un niño a cambio de un estipendio, un sueldo, un beneficio económico o por condiciones de abuso, sometimiento y explotación; práctica que se mantuvo hasta avanzado el siglo xx, cuando perdió protagonismo debido al acceso a sucedáneos y a genuinos reclamos políticos y sociales en favor de los derechos de las mujeres.

Una instancia superadora de las fórmulas sucedáneas para reemplazo fue la creación de los BLH, próximos a las unidades de neonatología o los servicios de maternidad, con el objetivo de entregar LH libre de

patógenos, acorde al volumen y las necesidades nutricionales del niño que la necesita. En nuestros días se reconoce la continuidad teleológica e histórica de las prácticas de nodrizaje con el desarrollo y la institucionalización de los BLH. Estas instituciones han permitido que LH donada llegue a niños vulnerables que mayormente se encuentran internados. Los BLH tienen importantes dificultades operativas y logísticas, y direccionan su esfuerzo hacia prematuros hospitalizados o pacientes intramuros. Se orientan a pasteurizar la LH de la propia madre o donada para objetivos especialmente nutricionales⁹, generando así otros problemas: se eliminan inmunoglobulinas, citocinas y factores de crecimiento, además de destruir la microbiota comensal y las lipasas que el recién nacido necesita¹⁰.

En este contexto aparecen en las redes sociales iniciativas particulares de donación, préstamo o venta de LH líquida, conocidas como *milk sharing*. Este neologismo de Internet que adiciona a la palabra *milk* (leche) el participio presente del verbo *share* (compartir) se refiere no a la LH, sino a compartir contenidos digitales en redes sociales y plataformas en línea a través de una variedad de organizaciones con y sin fines de lucro, práctica distante del nodrizaje¹¹.

La OMS, en sus recomendaciones globales para la alimentación del lactante y del niño pequeño, frente a las pocas situaciones de salud en las que estos no pueden o no deben ser amamantados, propone otras alternativas, priorizando la leche extraída de la propia madre pasteurizada o tratada, seguida de LH de una nodriza sana o de un BLH, y por último los sustitutos o fórmulas medicamentosas¹².

Si bien en la actualidad se conocen prácticas de nodrizaje en la comunidad y los equipos de salud perinatal están al tanto de ellas, pues diarios y revistas han publicado casos de niños generosamente amamantados por mujeres que no son sus madres¹³⁻¹⁵, para los sistemas de información científica la figura de la nodriza aparece confusa, imprecisa y perteneciente al pasado. Asimismo, desde una opinión experta con bajo nivel de evidencia, esta práctica no es recomendada por instituciones como la Asociación Europea de Bancos de Leche y la Asociación de Bancos de Leche Humana de América del Norte, que presentan al respecto argumentos bromatológicos¹⁶.

El objetivo de este estudio fue conocer la supervivencia de las prácticas de nodrizaje en Occidente, el contexto social donde esto ocurre y su aceptación o rechazo por parte de los profesionales y de los servicios que asisten a niños, mediante una revisión sistemática exploratoria de los trabajos publicados en

revistas científicas indexadas en las bases de datos internacionales más utilizadas.

Método

Este trabajo se posiciona dentro de las revisiones sistemáticas exploratorias de la literatura indexada que utiliza un proceso de acumulación, carga de datos y selección de estudios, con la finalidad de recopilar y analizar documentos relacionados con el tema objeto de estudio e identificar tendencias siguiendo la guía PRISMA-ScR.

Se recurrió a las bases de datos SciELO, PubMed, Web of Science (WOS), ScienceDirect y Cochrane Library, utilizando filtros temporales limitados a publicaciones desde el cambio de siglo.

Para la búsqueda se manejaron las siguientes palabras clave: “nodriza”, “nodrizas”, “wet-nurse” y “wet-nurses”, aplicando los operadores booleanos “AND” y “OR” para aumentar la cobertura de los estudios. Se incluyeron estudios tanto cuantitativos como cualitativos con resúmenes en español o inglés, publicados desde el año 2001. Además, se realizó una búsqueda inversa en función de los estudios encontrados con consulta a las referencias citadas en ellos. Se excluyeron artículos duplicados y aquellos en los que el grupo de estudio no era en humanos, estudios históricos o de la práctica de nodrizaje en el pasado, en idioma distinto del inglés o el español, y anteriores al año 2001. La selección inicial se realizó utilizando títulos y resúmenes, posteriormente fueron evaluados los textos completos de los estudios relevantes, y los datos apreciables cargados se analizaron en forma cualitativa destacando patrones recurrentes.

En SciELO se rescataron 56 publicaciones, todas descartadas por ser estudios históricos, por desambiguación de referencias sobre formas de cría de peces o reptiles, referidos a técnicas de nodricismo vegetal, o por uso de las palabras clave con otro significado. En PubMed la búsqueda arrojó 48 resultados, de los que se descartaron 23 artículos recientes sobre historia del nodrizaje desde la antigüedad hasta el siglo XIX, 6 estudios sobre animales, 3 sobre guías para la práctica y 1 estudio epidemiológico. La búsqueda en ScienceDirect arrojó una publicación, que se descartó por ser un trabajo duplicado. En WOS y Cochrane Library no se rescató ningún trabajo. La búsqueda reversa fue negativa (Fig. 1). Los 15 trabajos restantes sobre nodrizaje¹⁷⁻³¹ fueron sintetizados y organizados por categorías de identificación temática con análisis del contenido.

Resultados

Los 15 trabajos seleccionados sobre nodrizaje pudieron ser agrupados, según los patrones identificados, en «tensiones entre BLH y prácticas de nodrizaje en el islam» (7), «nodrizaje en situaciones de emergencia» (5), «prácticas de lactancia compartida entre particulares» (2) y «uso de nodrizas para tratamientos genéticos» (1). La mayoría de los trabajos eran de autores turcos (7), al que se agrega un estudio ibérico sobre las dificultades en las culturas musulmanas para implementar BLH con el modelo occidental (donación anónima y no vinculante). Las 5 publicaciones sobre la práctica de nodrizaje en situaciones de emergencia fueron efectuadas en Bangladesh, Australia, Alemania, Francia y Burkina Faso sobre poblaciones africanas. Solo 2 publicaciones hacen referencia a prácticas de nodrizaje en Occidente: un relato estadounidense de uso de las redes sociales y otro australiano de igualdad de criterio para seleccionar una nodriza antaño con las condiciones que exige hoy un BLH a una donante.

Discusión

La mayoría de los trabajos son de autores turcos, espejo de las dificultades culturales para implementar BLH institucionales en el país bajo el modelo occidental, allí donde la cultura predominante en el 95% de sus habitantes exige que se identifiquen donantes y receptores, sumados a trabajos sobre nodrizaje como vehículo de tratamiento de enfermedades génicas, también de autores turcos. En los países con cultura islámica sunní, la figura de la nodriza está muy presente y los BLH bajo el modelo occidental –que requiere donación anónima– encuentran dificultades, incluso en la secular Turquía. La nodriza es obligatoriamente una pariente del lactante, y de ahí la resistencia para alimentar con LH de una donante desconocida y anónima. El uso de nodrizas disminuyó con los años en Turquía, pero sigue siendo un método de alimentación aceptado para niños pequeños. La mayoría de las mujeres tienden a convertirse en nodrizas o compartir leche si es necesario, pero requieren la personalización de quien dona y quien recibe. Las madres que amamantan consideran a los BLH como problemáticos desde un punto de vista religioso y cultural. Solo se plantearían colaborar si se les proporcionara información sobre el destino personalizado de su leche o calostro. Consideran que un BLH de formato occidental causaría riesgos de incesto, debido a que los bebés que reciben leche de una misma mujer son considerados como hermanos de leche y ese

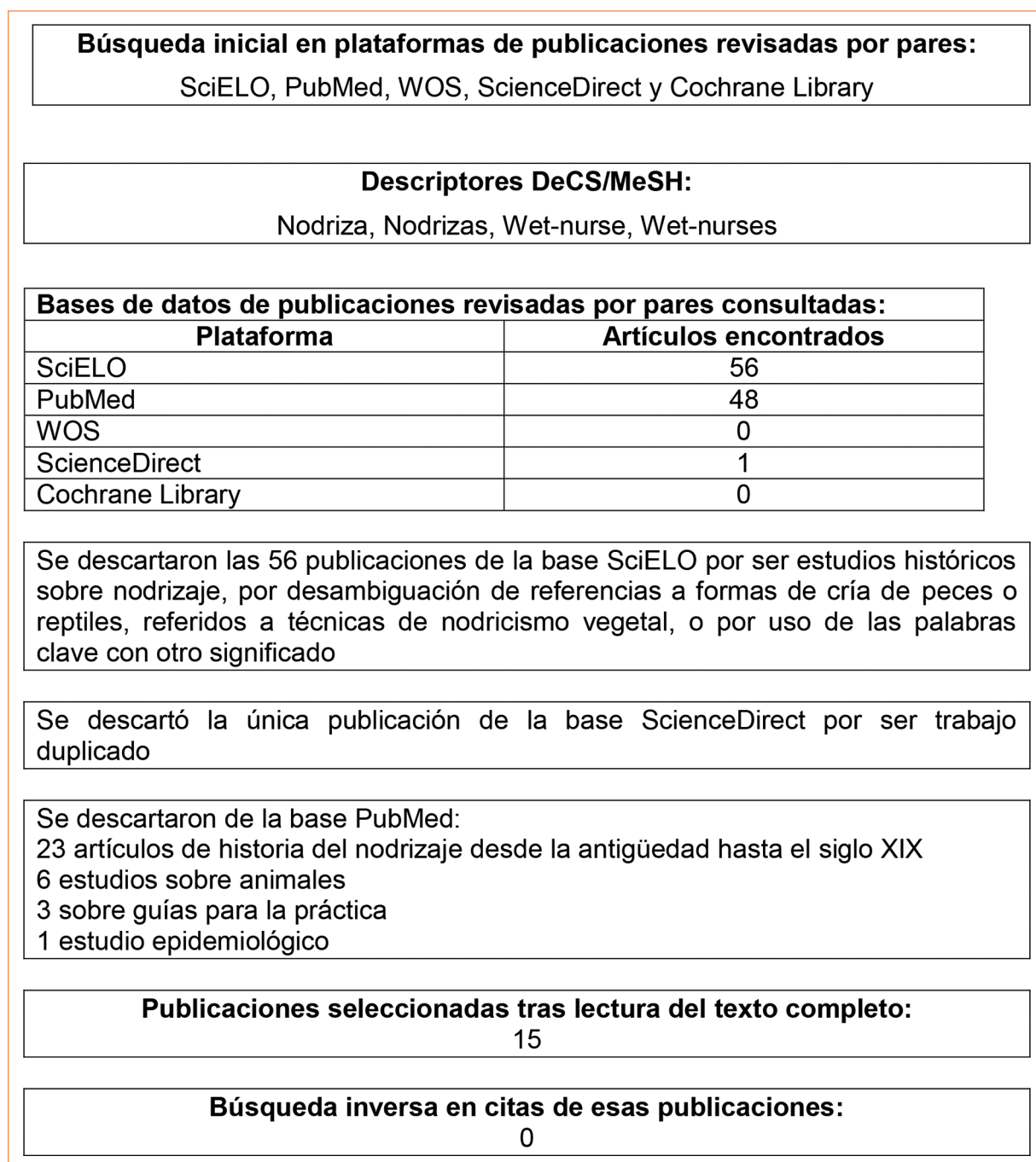


Figura 1. Diagrama de flujo de la identificación de los artículos, los criterios de exclusión e inclusión utilizados, y el origen de los seleccionados.

parentesco de leche prohíbe la unión matrimonial, según las escuelas Maliki, Hanafi y Hanbali, mientras que la escuela Safii considera que solo se prohíbe con más de cinco tomas en los primeros 2 años de vida, y si son fuera de ese periodo no hay impedimentos; sin embargo, todas las escuelas y personas tenían una visión favorable de las nodrizas.

En apoyo de esta posición islámica aparece el trabajo también turco sobre las microvesículas de la leche materna que, absorbidas por el bebé amamantado, permitirían incorporar genómica materna en el material genético del neonato, para transferir señales genéticas de la madre al neonato durante la lactancia. Estas microvesículas, similares a los retrovirus que contienen

transcripciones de ARNm, poseen actividad de transcriptasa inversa, transfieren a otras células por endocitosis su contenido de ARN y se transforman en funcionales en su nueva ubicación. Un porcentaje significativo del genoma de los mamíferos parece ser producto de este mecanismo, y uno de los trabajos seleccionados es un protocolo de tratamiento génico natural de la mucopolisacaridosis tipo VII mediante nodrizas para compensar la actividad deficiente de la beta-glucuronidasa de un niño afectado. Esta práctica requiere prudencia, ya que puede derivar en explotación, como ocurría con la lactancia mercenaria antaño.

La práctica de nodrizaje en situaciones de emergencia, considerada por las organizaciones de ayuda, es aceptada por las mujeres descritas en los trabajos realizados en Burkina Faso y Senegal, con población mayoritaria musulmana. Gran aceptación refirieron las mujeres refugiadas Rohingya, también musulmanas, mientras otras mujeres, ante la emergencia en Costa de Marfil, no mostraron interés por el nodrizaje, quizás reflejo de una gran variedad de expresiones religiosas en su población. Un trabajo de la Universidad Curtin, en Australia, sobre alimentación en desastres, refiere que para los bebés separados de sus madres la opción ética es una nodriza, frente a las fórmulas infantiles donadas por empresas productoras.

Solo dos publicaciones hacen referencia a prácticas de nodrizaje en occidente: una en la que una gran cantidad de madres compartirían leche por intermedio de las redes sociales, y otra sobre las semejanzas de los requisitos exigidos antaño para la selección de nodrizas y los requerimientos que hoy solicitan los BLH a una mujer donante voluntaria de LH.

Según organizaciones internacionales, como La Leche League International, el nodrizaje es una alternativa viable en la actualidad para los niños que no pueden ser alimentados por sus propias madres o no se les puede dar leche extraída de su propia madre, especialmente en situaciones de emergencia y desastres naturales³². La OMS menciona que «alimentar a los niños con leches artificiales en situaciones de emergencia debe considerarse solo como último recurso», señalando como opciones más seguras ayudar a las madres a la relactación, encontrar una nodriza o alimentar al bebé con LH pasteurizada de un BLH³³.

Esta revisión sistemática exploratoria tiene limitaciones. Para hacer la reseña no se pudo acceder más allá de los resúmenes en algunos artículos publicados en revistas de pago, lo que puede haber limitado la profundidad del análisis.

Conclusiones

Existen poco conocimiento y escasa información sobre la práctica del nodrizaje y sobre las nodrizas en la literatura científica indexada en las bases de datos internacionales más usadas, que se agrava para Latinoamérica, ya que no se identificó ninguna publicación de la región.

En las crisis humanitarias, el nodrizaje es una estrategia viable y aceptada para garantizar la alimentación de los bebés separados de sus madres, pero con pocas experiencias publicadas y predominio del uso de sucedáneos. Por los medios de comunicación sabemos que el nodrizaje se utiliza en ocasiones, por ejemplo en desastres y calamidades, y que ante el llanto de hambre de un bebé, policías, enfermeras, rescatistas y otras mujeres no han dudado en compartir la leche de su propio hijo con el semejante que lo requiere.

Por fuera de estas contingencias, y aunque ha disminuido con el tiempo, el nodrizaje sigue siendo una práctica aprobada, especialmente en poblaciones musulmanas en las que las mujeres aceptan compartir leche cuando pueden identificar a la donante y a la receptora, en contraste con el ocultamiento occidental, ya que algunas mujeres lo usan como un medio para ayudar a estimular la producción de LH, o en un arreglo de cuidado de niños, o como una expresión de amistad con otra mujer próxima. Esto no se refleja en la literatura científica indexada, con pocas evidencias a favor o en contra de la práctica de compartir el acto de amamantar.

No fue objeto de búsqueda si una nodriza se debe someter a revisiones médicas periódicas y estudios serológicos que garanticen la seguridad de su leche. En el cuidado perinatal actual, los riesgos de infección disminuyen con los controles obstétricos regulares, que permiten identificar y tratar, si es posible, a las embarazadas con enfermedades de transmisión vertical; para aquellas mujeres con pruebas negativas, la lactancia se recomienda de inicio inmediato, depositando en la responsabilidad materna la vigilancia de la seguridad de su leche en el largo plazo. No se solicita ningún otro control en personas razonables que actúan libremente y hacen un ejercicio prudente de su autonomía a lo largo del periodo de lactancia.

En cuanto a los estudios sobre contaminación bacteriana de la LH, las pruebas diagnósticas para descartar infecciones bacterianas y virales pasibles de ser transmitidas verticalmente y la presencia de metabolitos tóxicos u otras sustancias peligrosas o indeseables, y el

tratamiento térmico del producto final de un BLH, son condiciones obligatorias previas a su administración a prematuros y recién nacidos de riesgo internados. Para los profesionales y técnicos responsables del BLH, es una obligación ética brindar un producto seguro. Trasladar estos requerimientos directamente a la población general, que ya fue tamizada durante la gesta, parecería una medicalización innecesaria.

Amamantar directamente a un niño no gestado –en forma altruista, no mercenaria– es una modalidad que se sigue practicando en muchas culturas, dentro de un grupo familiar o entre amigas en forma beneficiante y no maleficente, pero está poco o nada presente en las bases de datos científicas. Sabemos de la subsistencia de la práctica del nodrizaje –vigente, aunque invisibilizada– en la región de América Latina, pero esto no se refleja en las bases de datos internacionales, en las que no se rescató ninguna publicación sobre nodrizaje en la región. La práctica de nodrizaje en nuestros días merece ser objeto de investigación, con más numerosos y más profundos estudios que contribuyan a disminuir esta brecha de información y a producir conocimiento válido que hoy falta en las publicaciones indexadas.

Nota aclaratoria

Este trabajo es parte de las investigaciones en curso del Proyecto 80020230100027UM «Lactancia inducida, relactación, nodrizaje humano y lactancia mercenaria. Estudio sobre estas prácticas en el Área Metropolitana de Buenos Aires», de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Morón (SeCyT-UM).

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos

personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

El autor declara que no utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Neves PAR, Vaz JS, Maia FS, Baker P, Gatica-Domínguez G, Piwoz E, et al. Rates and time trends in the consumption of breastmilk, formula, and animal milk by children younger than 2 years from 2000 to 2019: analysis of 113 countries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:619-30.
2. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006734.
3. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*. 2008;22:973-81.
4. National Institute of Health (NIH). Preventing perinatal transmission of HIV after birth. HIV Info. (Consultado el 10-04-2025.) Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/preventing-perinatal-transmission-hiv-after-birth>.
5. Abuogi L, Noble L, Smith C; Committee on Pediatric and Adolescent HIV, Section on Breastfeeding. Infant feeding for persons living with and at risk for HIV in the United States: clinical report. *Pediatrics*. 2024;153:e2024066843.
6. Fowler MG, Flynn P, Aizire J. What is new in perinatal HIV prevention? *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:144-51.
7. Guzzi L, Lauro S, Ambrosioni G, Canela P, Castells M, Comparato C, et al. Lactancia materna en personas con HIV, del tabú a la realidad. *Medicina (B Aires)*. 2025;85:182-96.
8. World Health Organization. Indicator Metadata Registry Details. Global Health Observatory. (Consultado el 10-04-2025.) Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/7040>.
9. Jassem-Bobowicz JM, Drazkowska I, Janczewska I, Stefanska K, Orrego Castellanos J, Domzalska-Popadiuk I. Changing perspectives of medical staff after Human Milk Bank opening. A single-center retrospective study of a tertiary neonatal unit. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023 Nov 28. doi: 10.23736/S2724-5276.23.07398-6. Online ahead of print.
10. Parker LA. Donor human milk is not the solution. *Adv Neonatal Care*. 2022;22:485-6.
11. O'Sullivan EJ, Geraghty SR, Rasmussen KM. Informal human milk sharing: a qualitative exploration of the attitudes and experiences of mothers. *J Hum Lact*. 2016;32:416-24.
12. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: WHO; 2003. (Consultado el 10-04-2025.) Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42590/1/9241562218.pdf?ua=1&ua=1>.
13. ElDiario.es. Nodrizas modernas: mujeres que alimentan a bebés ajenos de forma altruista. (Consultado el 10-04-2025.) Disponible en: <https://www.eldiario.es/nidos/nodrizas-modernas>.
14. La Nación. La historia detrás de la emotiva imagen de una policía que amamantó a un bebé que lloraba en una comisaría. (Consultado el 10-04-2025.) Disponible en: <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/la-historia-detras-de-la-emotiva-imagen-de-una-policia-que-amamanto-a-un-bebe-que-lloraba-en-una-nid23062021>.
15. Diario Río Negro. Una mujer policía amamantó a la beba de una madre accidentada cerca de Bahía Blanca. (Consultado el 10-04-2025.) Disponible en: <https://www.rionegro.com.ar/sociedad/una-mujer-policia-amamanto-a-la-beba-de-una-madre-accidentada-cerca-de-bahia-blanca-2178498/>.
16. Perrin MT, Goodell LS, Allen JC, Fogleman A. A mixed-methods observational study of human milk sharing communities on Facebook. *Breastfeeding Medicine*. 2014;9:128-34.
17. Espina-Jerez B, Romera-Álvarez L, de Dios-Aguado M, Cunha-Oliveira A, Siles-Gonzalez J, Gómez-Cantarino S. Wet nurse or milk bank? Evolution in the model of human lactation: new challenges for the Islamic population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:9742.
18. Baumgartel KL, Sneideringer L, Cohen SM. From royal wet nurses to Facebook: the evolution of breastmilk sharing. *Breastfeed Rev*. 2016;24:25-32.
19. Thorley V, Sioda T. Selection criteria for wet-nurses: ancient recommendations that survived across time. *Breastfeed Rev*. 2016;24:13-24.
20. Ergin A, Uzun SU. Turkish women's knowledge, attitudes, and behaviors on wet-nursing, milk sharing and human milk banking. *Matern Child Health J*. 2018;22:454-60.

21. Azad F, Rifat MA, Manir MZ, Biva NA. Breastfeeding support through wet nursing during nutritional emergency: a cross sectional study from Rohingya refugee camps in Bangladesh. *PLoS One*. 2019;14:e0222980.
22. Irmak MK, Oztas Y, Oztas E. Integration of maternal genome into the neonate genome through breast milk mRNA transcripts and reverse transcriptase. *Theor Biol Med Model*. 2012;9:20.
23. Konukbay D, Kapan E, Yildiz D. Determining knowledge and opinions of neonatal intensive care unit nurses on wet-nursing and human milk banks: a cross-sectional study in Türkiye. *J Hum Lact*. 2023;39:636-47.
24. Ekşioglu A, Yeşil Y, Turfan EÇ. Mothers' views of milk banking: sample of İzmir. *Türk Pediatri Ars*. 2015;50:83-9.
25. Binns CW, Lee MK, Tang L, Yu C, Hokama T, Lee A. Ethical issues in infant feeding after disasters. *Asia Pac J Public Health*. 2012;24:672-80.
26. Mané NB, Simondon KB, Diallo A, Marra AM, Simondon F. Early breastfeeding cessation in rural Senegal: causes, modes, and consequences. *Am J Public Health*. 2006;96:139-44.
27. Ozkan H, Tuzun F, Kumral A, Duman N. Milk kinship hypothesis in light of epigenetic knowledge. *Clin Epigenetics*. 2012;4:14.
28. Karacan E, Çelikkat Ş, Güngörmüş Z. Beliefs and views of breastfeeding mothers regarding human milk banking: a qualitative study. *Nutrition*. 2024;119:112299.
29. Nacro B, Barro M, Gaudreault S, Dao B. Prevention of mother to child transmission of HIV in Burkina Faso: breastfeeding and wet nursing. *J Trop Pediatr*. 2010;56:183-6.
30. Karadag A, Ozdemir R, Ak M, Ozer A, Dogan DG, Elkan O. Human milk banking and milk kinship: perspectives of mothers in a Muslim country. *J Trop Pediatr*. 2015;61:188-96.
31. Yeo EA, Béquet L, Ekouévi DK, Krawinkel M. Attitudes towards exclusive breastfeeding and other infant feeding options – a study from Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Trop Pediatr*. 2005;51:223-6.
32. Liga de La Leche Argentina. En crisis y emergencias, amamantar salva vidas. *Semana Mundial de la Lactancia Materna 2009*. (Consultado el 17-05-2025.) Disponible en: www.ligadelaleche.org.ar.
33. Organización Mundial de la Salud. Breastfeeding is life-saving for babies in Philippines typhoon emergency. Manila: WHO; 2013. (Consultado el 17-05-2025.) Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/28-11-2013>.

Exploración del modelo CASCADA para el desarrollo de la partería tradicional: estudio cualitativo

Sergio Paredes-Juárez*^{id}, Liliana S. Salas-Franco^{id}, Norma L. Solano-González^{id}, Janet Saldaña-Almazán^{id}, Vianey G. Saldaña-Herrera^{id}, Sergio Paredes-Solís^{id}, Claudia E. Ríos-Rivera^{id} y Belén M. Sánchez-Gervacio^{id}

Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales, Universidad Autónoma de Guerrero, Acapulco de Juárez, Gro., México

Resumen

Antecedentes: La partería tradicional es una práctica clave en la salud materna de comunidades rurales de difícil acceso; sin embargo, se está extinguiendo en todo el mundo. **Objetivo:** Explorar el modelo «Conocimientos, Actitudes, Normas Subjetivas, Intenciones de Cambio, Agencia, Discusión y Acción» (CASCADA) en parteras tradicionales para el desarrollo de la partería tradicional en Xochistlahuaca, México. **Método:** Estudio cualitativo. Siguiendo el modelo de cambio de comportamiento CASCADA se realizaron 15 entrevistas en profundidad a parteras tradicionales. Se usó la técnica de muestreo no probabilístico mediante bola de nieve. Se identificaron categorías y códigos para el análisis. **Resultados:** La pérdida de la partería tradicional sería un problema para la comunidad. La muerte de las parteras tradicionales y el amor a su comunidad las motivó a aprender la partería tradicional. La comunidad tiene buena opinión de ellas, pero el personal de salud tiene opiniones positivas y negativas. Están dispuestas a enseñar la partería tradicional. Ellas son las responsables de mantener vigente esta práctica junto con la comunidad, discuten sobre el futuro de la partería tradicional con su familia y están dispuestas a reunirse con personal de salud para desarrollar la partería tradicional. **Conclusiones:** Las parteras tradicionales reconocen que la pérdida de la partería tradicional ocasionaría más complicaciones e incluso más muertes maternas, por lo que estuvieron dispuestas a realizar acciones de cambio de comportamiento. La colaboración entre el personal de salud y las parteras tradicionales podría constituir la base hacia la mejora de la atención de salud materna en contextos rurales.

Palabras clave: Partera tradicional. Salud materna. Personal de salud. Pueblos indígenas.

CASCADA model exploration for traditional midwifery's development: a qualitative study

Abstract

Background: Traditional midwifery is a key maternal health practice in hard-to-reach rural communities, yet it is becoming extinct worldwide. **Objective:** To explore the model "Knowledge, Attitudes, Subjective Norms, Intention to Change, Agency, Discussion, and Action" (CASCADA) among traditional birth attendants for traditional midwifery's development in Xochistlahuaca, Mexico. **Method:** Qualitative study. Following the CASCADA behavior change model, 15 in-depth interviews were conducted with traditional birth attendants. A nonprobability snowball sampling technique was used. Categories and codes were identified for analysis. **Results:** The loss of traditional midwifery would be a problem for the community. The death of traditional birth attendants and their love to community motivated women to learn traditional midwifery. The community has a

*Correspondencia:

Sergio Paredes-Juárez
E-mail: sparedesj@uagro.mx

Fecha de recepción: 10-07-2025
Fecha de aceptación: 25-08-2025
DOI: 10.24875/PER.25000008

Disponible en internet: 26-11-2025
Perinatol Reprod Hum. 2025;39(1):19-29
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2025. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

positive opinion of them, but health personnel have positive and negative opinions. They are willing to teach traditional midwifery. They are responsible for maintaining this practice alongside the community. They discuss the future of traditional midwifery with their families and are willing to attend meetings with health personnel to develop traditional midwifery.

Conclusions: *Traditional birth attendants recognize that the loss of traditional midwifery would lead to more complications and even more maternal deaths, so they were willing to take behavioral change actions. Collaboration between health workers and traditional birth attendants could form the basis for improving maternal health care in rural contexts.*

Keywords: *Traditional birth attendant. Maternal health. Health personnel. Indigenous people.*

Introducción

La calidad en la atención del embarazo, el parto y el posparto es un reto de salud pública en los países en vías de desarrollo¹. En zonas rurales de difícil acceso de Latinoamérica, la asistencia de una partera tradicional en el embarazo y el parto puede significar la diferencia entre la vida y la muerte². En comunidades indígenas en Guerrero, México, la partería tradicional es una práctica clave en la atención de salud materna³.

La labor de las parteras tradicionales ha sido invaluable en la salud materna y en el bienestar de las mujeres embarazadas, en especial en áreas rurales de países en desarrollo⁴. Sin embargo, generalmente son excluidas de los reportes de salud sexual, reproductiva, materna, neonatal y adolescente, argumentando que no están educadas, entrenadas ni reguladas⁵.

La partera tradicional es la persona (usualmente mujer) que asiste a la madre en el nacimiento del bebé y que adquirió sus habilidades de parto por sí misma o al trabajar con otras parteras tradicionales, encontrada más comúnmente en áreas rurales que en urbanas⁶. Además de la asistencia del parto, las parteras tradicionales brindan los servicios de cuidados básicos durante el ciclo de la maternidad, atención al recién nacido, promoción de la planificación familiar, atención a otras actividades primarias de la salud y derivación de pacientes de alto riesgo⁷.

Su rasgo distintivo es el arraigo a su comunidad y su cultura, obteniendo la confianza de sus comunidades⁸. Los conocimientos de las parteras tradicionales son herencia familiar que forma parte del legado cultural de toda la comunidad, pues mantienen una sólida identificación social y cultural entre los usuarios de sus servicios⁹. Su vocación y servicio apegado a las costumbres de su comunidad les otorga reconocimiento y las hace líderes en su localidad¹⁰. Aunque las parteras tradicionales pueden integrarse a los sistemas de salud o trabajar con proveedores de salud individuales, a menudo practican autónomamente dentro de sus comunidades¹¹, en general en condiciones de extrema

pobreza, educación deficiente y escaso acceso a recursos básicos¹².

Los estudios han demostrado que la interacción de las parteras tradicionales y los servicios formales de salud disminuye el riesgo de complicaciones en el parto, reduce la probabilidad de parto por cesárea y aumenta la posibilidad de amamantar dentro de la primera hora después del nacimiento¹³⁻¹⁵. Sin embargo, la partería tradicional ha disminuido en América Latina y requiere atención gubernamental para garantizar un parto seguro en todos los casos¹⁶.

El comportamiento en la salud es el conjunto de acciones realizadas por los individuos que influyen en su salud¹⁷. Durante las últimas décadas se ha investigado en la identificación y la prueba de los métodos más efectivos para lograr un cambio en el comportamiento en la salud mediante investigación cuantitativa y cualitativa¹⁸. El «Modelo de Conocimientos, Actitudes, Normas Subjetivas, Intenciones de Cambio, Agencia, Discusión y Acción» (CASCADA) está basado en la teoría del comportamiento planificado y en el modelo de conocimiento, actitudes y prácticas¹⁹. Los elementos de CASCADA se describen en la figura 1. Se ha demostrado que este modelo puede ayudar a describir el cambio de comportamiento²⁰.

La población de Xochistlahuaca es mayoritariamente indígena y el 90% habla la lengua ñomndaa²¹. Xochistlahuaca tiene un indicador de marginación y rezago social muy alto, donde casi el 90% de sus habitantes vive en situación de pobreza²². Para mejorar la efectividad de la atención médica manteniendo la dimensión cultural que representa para las mujeres indígenas, no solo de Xochistlahuaca, sino también del país, se debe impulsar el vínculo entre las prácticas tradicionales y la medicina occidental²³.

Escuchar los retos que enfrentan las parteras tradicionales desde su punto de vista puede ser un paso importante hacia la mejora de la atención de salud materna y neonatal en las comunidades indígenas²⁴. El objetivo de este estudio fue explorar el modelo CASCADA en parteras tradicionales para el desarrollo de

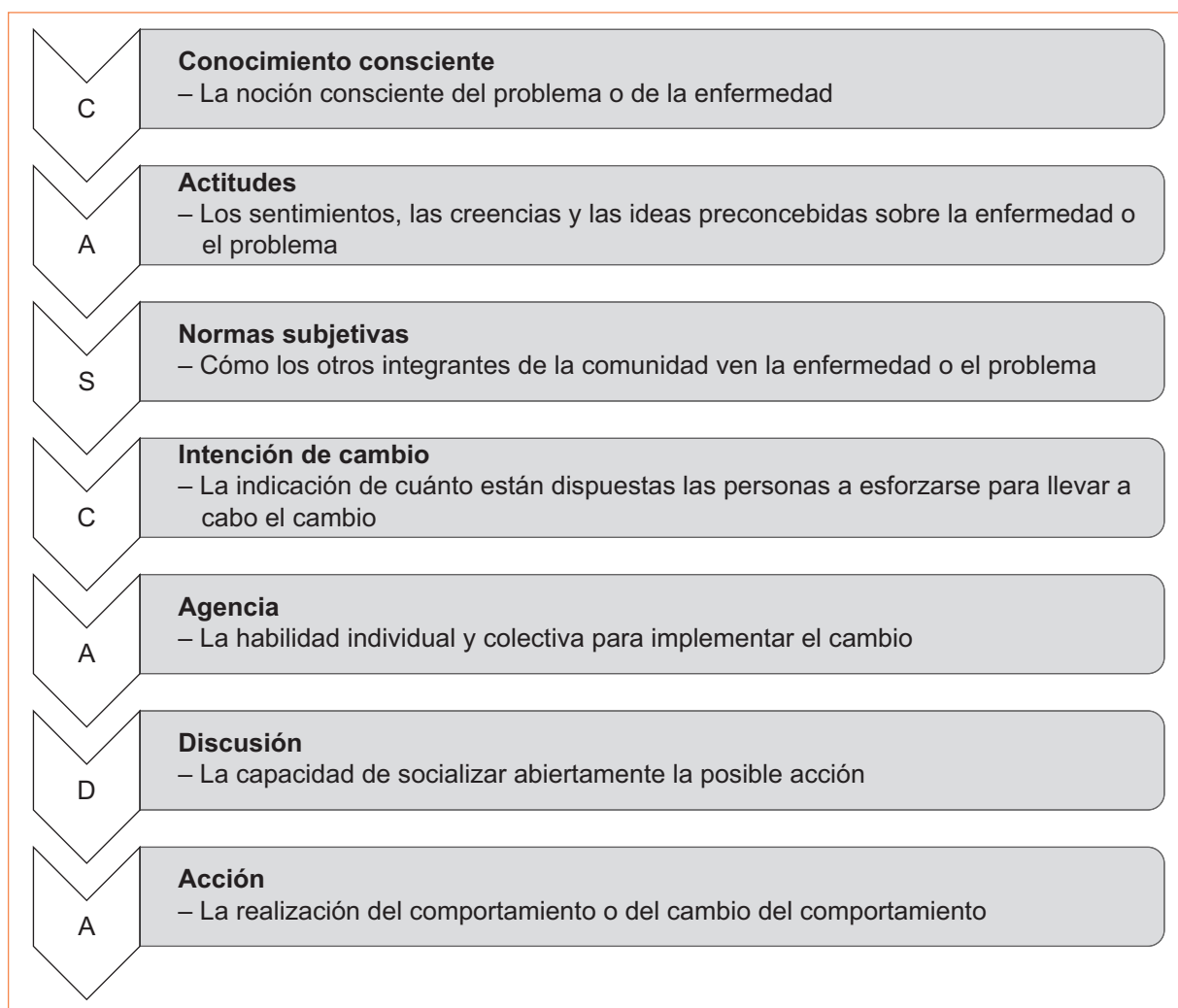


Figura 1. Elementos del modelo CASCADA (elaboración propia a partir de Pimentel et al.¹⁹).

la partería tradicional en Xochistlahuaca, Guerrero, México.

Método

Estudio cualitativo con diseño fenomenológico²⁵. La técnica de recolección de datos fue mediante entrevistas en profundidad, realizadas los días 4 y 5 de marzo de 2022. Se utilizó el método de bola de nieve para la selección de la muestra para las entrevistas a parteras tradicionales. El diseño de la guía de entrevista se basó en los siete componentes del modelo CASCADA. Las categorías, los códigos y las preguntas guía que conformaron la entrevista en profundidad se muestran en la [tabla 1](#).

Esta investigación siguió los estándares para reportes de investigación cualitativa (SRQR, *Standards for*

Reporting Qualitative Research) y fue aprobada por el Comité Local de Ética e Investigación del Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, folio 009-22. En las entrevistas en profundidad se contó con una traductora del ñomndaa que fungió también como guía en las localidades del municipio. El promedio de duración de cada entrevista fue de 60 minutos. La entrevista se realizó en la casa de cada partera tradicional. La información fue transcrita, codificada y categorizada, y para el análisis de los resultados se utilizó el programa Atlas.ti versión 23.0.

Resultados

Se realizaron entrevistas en profundidad a 14 parteras y un partero tradicionales de seis localidades del municipio de Xochistlahuaca. Todos los participantes

Tabla 1. Categorías, códigos y preguntas vinculados a la guía de entrevista

Categorías	Códigos	Preguntas
Conocimiento del problema	Menos parteras tradicionales, pérdida de la partería tradicional, el trabajo en conjunto mejora la partería tradicional	¿Considera que cada vez hay menos parteras tradicionales o que cada vez hay más? ¿Considera la disminución de las parteras tradicionales como un problema en su comunidad? ¿Qué cree que pasaría en su comunidad si no hubiera parteras tradicionales? ¿Considera que el trabajo en conjunto de los médicos y las parteras desarrolla la partería?
Actitudes	Motivo para ser partera tradicional, enseñó la partería tradicional	¿Cómo fue qué empezó a ser partera o qué la motivó a ser partera? ¿Le ha enseñado a alguno de sus hijos la partería?
Normas subjetivas	La gente valora el trabajo de la partera tradicional, el médico valora/agradece el trabajo de la partera tradicional	¿Qué piensa la gente de su comunidad sobre el trabajo de las parteras? ¿Cree que la gente de su comunidad piensa que vale la pena fortalecer la partería? ¿Cuál es la opinión que tienen los médicos profesionales hacia las parteras tradicionales?
Intención de cambio	Dispuesta a enseñar la partería tradicional, dispuesta a usar herramientas tecnológicas	¿Estaría dispuesta a enseñar sus conocimientos a alguna persona de su familia o comunidad? ¿Usaría herramientas tecnológicas que le ayuden en su trabajo como partera tradicional? Por ejemplo, termómetros, guantes, etc.
Agencia (habilidad para cambiar)	Responsable de la vigencia de la partería tradicional	¿Quiénes cree que son los responsables de mantener viva la práctica de la partería tradicional?
Discusión	Ha hablado sobre el futuro de la partería tradicional	¿Ha platicado sobre el futuro de la partería con su familia o amigos?
Acción	Dispuesta a reunirse con personal de salud, dispuesta a reunirse con autoridades de salud	¿Estaría dispuesta a asistir a reuniones, talleres o pláticas con médicos profesionales para hablar sobre la partería tradicional? ¿Estaría dispuesta a asistir a reuniones, talleres o pláticas con autoridades del gobierno para hablar sobre el desarrollo de la partería tradicional?

hablaban ñomndaa, su promedio de edad fue de 60 años y, a excepción del partero tradicional, todas las parteras tradicionales tenían hijos, con un promedio de siete. El promedio de años de practicar la partería tradicional fue de 34 años (Tabla 2).

Conocimiento consciente

Las parteras tradicionales consideran que la partería tradicional es una práctica que se está acabando en sus comunidades. Algunas ya no pueden atender partos por su avanzada edad, las más ancianas fallecieron o están enfermas, mientras que son muy pocas las mujeres jóvenes que muestran interés por este oficio. Una partera tradicional comentó: «Ya se terminaron, ahorita solo estoy yo, tenía una comadre, pero ella ya murió, y estaba mi abuela, la difunta, así que eran dos, pero ya murieron las dos, así que solo quedé yo» (partera tradicional n.º 1).

Las parteras tradicionales ven como un problema para la comunidad la pérdida de la partería tradicional

por la falta de personal de salud en sus localidades o por la lejanía y el difícil traslado a instituciones de salud. Opinaron que no habría quien prestara atención médica de urgencia a las embarazadas en las noches. Además, algunas embarazadas son renuentes en atenderse en instituciones de salud y son las parteras tradicionales quienes las animan a llevar su control prenatal en instituciones de salud, por lo que consideraron que habría más complicaciones e incluso más muertes maternas sin la partería tradicional. Las parteras tradicionales creen que con la extinción de la partería tradicional se perderían los conocimientos ancestrales que guardan. Al respecto, el partero tradicional respondió: «Sí es un problema, ya que, si no estamos, no habrá quien las ayude, porque en ocasiones empiezan con los dolores de repente» (partero tradicional n.º 7).

Las parteras tradicionales opinaron que sería algo triste si se perdiera la partería tradicional en sus comunidades. Dijeron que las embarazadas sufrirían porque no habría quien las cuidara y atendiera. Las embarazadas tendrían que gastar más en el traslado

Tabla 2. Entrevistas a parteras tradicionales del municipio de Xochistlahuaca

	Comunidad	Lengua	Sexo	Edad (años)	Años de práctica de la partería tradicional	Hijos
1	Junta Arroyo Grande	Ñomndaa	F	52	18	5
2	Junta Arroyo Grande	Ñomndaa	F	58	36	8
3	Junta Arroyo Grande	Ñomndaa	F	90	65	12
4	Guadalupe Victoria	Ñomndaa	F	100	70	8
5	Guadalupe Victoria	Ñomndaa	F	50	15	5
6	Los Liros	Ñomndaa	F	39	8	4
7	Rancho del Cura Tejería	Ñomndaa	M	65	46	0
8	El Santiago	Ñomndaa	F	75	38	7
9	Arroyo Gente	Ñomndaa	F	52	30	5
10	Arroyo Gente	Ñomndaa	F	66	48	12
11	Los Liros	Ñomndaa	F	59	33	9
12	Los Liros	Ñomndaa	F	57	25	5
13	Los Liros	Ñomndaa	F	23	4	1
14	Los Liros	Ñomndaa	F	61	42	8
15	Los Liros	Ñomndaa	F	50	27	4

hacia el hospital, y por las condiciones de pobreza en que viven se aliviarían solas en sus casas. Una partera tradicional comentó: «Veo complicado [de no haber parteras tradicionales], porque hay mujeres que no quieren parir en el hospital, y como es de noche ya no hay carros, por lo que prefieren parir en casa» (partera tradicional n.º 13).

Las parteras tradicionales afirmaron que el trabajo en conjunto con el personal de salud mejora la partería tradicional. Contar con el apoyo del personal de salud les da seguridad en caso de que la embarazada presente complicaciones. Ellas piensan que es bueno porque compartirían conocimientos, porque se brindaría una mejor atención a las embarazadas y porque se ofrecerían servicios de salud como vacunas, tamizaje y métodos de planificación familiar. Las parteras tradicionales expresaron que el trabajo en conjunto sería un beneficio para las embarazadas y para ellas mismas. Una partera tradicional dijo: «Sí [el trabajo en conjunto mejora la partería tradicional], porque, aunque nosotras atendemos el parto, es necesario que se trabaje en conjunto, ya que es importante que tanto la mujer como el bebé estén en contacto [con el personal de salud], por las vacunas que se tienen que aplicar o para que le tomen el tamiz neonatal» (partera tradicional n.º 2).

Actitudes

Las parteras tradicionales aprendieron esta práctica de forma hereditaria, de sus madres o suegras, o por sí solas, algunas porque no había personal médico que atendiera a las embarazadas o por no alcanzar a llegar a las instalaciones de salud. La muerte de las parteras tradicionales de edad avanzada y el amor al prójimo fueron motivos que animaron a las mujeres a formarse como parteras tradicionales. Al respecto, se comentó: «Aprendí sola y por amor a las mujeres que no tienen quien las atienda durante su embarazo y durante el trabajo de parto» (partera tradicional n.º 13).

Algunas parteras tradicionales han enseñado la partería tradicional a sus hijas o nueras. Reconocen que las parteras tradicionales de mayor edad están falleciendo, por lo que constantemente buscan formar nuevas, e incluso el personal de salud les recomienda hacerlo. Sin embargo, las mujeres de las nuevas generaciones usualmente no quieren aprender, por miedo, por no tener tiempo o por contar con instituciones de salud donde antes no había. Una de las respuestas fue la siguiente: «Solo le he enseñado a una de mis hijas porque las otras no quisieron que les enseñara, nunca quisieron aceptar, por miedo, principalmente, fue eso que evitó que alguien más aprendiera. Solo mi

hija. Hablé con mis nueras y no quisieron porque tuvieron miedo, incluso visité a una de ellas y no quiso» (partera tradicional n.º 4).

Normas subjetivas

A decir de las parteras tradicionales, la gente de la comunidad tiene buena opinión y está agradecida con ellas, las respetan y valoran por su labor. De acuerdo con las parteras tradicionales, la comunidad está contenta con ellas y considera importante su trabajo porque ayudan a que nazcan los bebés, prestan una buena atención a las embarazadas, se ahorran el dinero en transporte al hospital, comida y medicamento, y evitan tratos poco cuidadosos por parte del personal de salud. Sobre este tema, una partera tradicional dijo: «Piensan [la gente de la comunidad] que es importante el trabajo que realizamos, que sí es muy complicado, pero sería más complicado si nosotras no realizáramos esas actividades, hay personas que están contentas y son agradecidas cuando atendemos a un familiar» (partera tradicional n.º 5).

Las parteras tradicionales afirmaron que hay personas que creen que sí vale la pena desarrollar la partería tradicional por el conocimiento y la experiencia que tienen, porque es un beneficio para la embarazada, porque la gente considera que es importante y porque no habría quien cuidara de las embarazadas si se perdiera esta práctica. Sin embargo, dijeron que algunas personas piensan que no vale la pena el desarrollo de la partería tradicional porque nadie quiere aprenderla o porque las embarazadas prefieren ir a instituciones de salud. Una entrevistada mencionó lo siguiente: «Hay personas que piensan que sí vale la pena y le ponen interés cuando les muestras el trabajo que tú realizas, y hay personas que piensan que es mejor que vayan al hospital, casi no tienen tiempo para aprender» (partera tradicional n.º 6).

Las parteras tradicionales expresaron que el personal de salud tiene buena opinión de ellas, que les tienen confianza y existe buena comunicación con ellos. Las parteras tradicionales indicaron que han trabajado en conjunto con el personal de salud y que los médicos las invitan a capacitaciones, las apoyan con medicamentos, viáticos para cursos y documentos para el recién nacido. También comentaron que el personal de salud ha canalizado embarazadas con ellas. Sin embargo, también hay parteras tradicionales que opinan que el personal de salud no tiene buena opinión de ellas, no respetan sus conocimientos y las discriminan al no permitirles el acceso a las instituciones de salud.

Dos parteras tradicionales comentaron: «En una ocasión un médico me dio las gracias por cuidar a las mujeres, porque nadie más lo hará, fue lo que me dijo, platicamos bien, no me regañó, solo me dio las gracias por la ayuda que les doy» (partera tradicional n.º 3) y «Pues el personal de salud no nos ven de una forma importante y necesaria, porque muchas de las veces que hemos acompañado a las mujeres con trabajo de parto en el hospital no nos dejen pasar, para estar con la embarazada y apoyarla» (partera tradicional n.º 12).

Intención de cambio

Las parteras tradicionales están dispuestas a enseñar la partería tradicional porque consideran que es importante ayudar a las mujeres durante el trabajo de parto, también para que no se extingan los conocimientos y el oficio de la partería tradicional, y porque debido a su edad les cuesta más trabajo atender partos. Otras parteras tradicionales ya no están dispuestas a enseñar por ser grandes de edad o estar enfermas. Sin embargo, a pesar de que están dispuestas a enseñar la partería tradicional, explican que es difícil encontrar personas que quieran aprender. Una partera tradicional afirmó: «Sí estaría dispuesta a enseñar y que la persona esté interesada para que los conocimientos no se pierdan» (partera tradicional n.º 2).

Las parteras tradicionales están dispuestas a usar herramientas tecnológicas que les ayuden en su trabajo siempre y cuando les expliquen cómo utilizarlas; algunas utilizan herramientas como el glucómetro, el termómetro y guantes. Otras parteras tradicionales no están dispuestas por ser ya de edad avanzada. Al respecto, se respondió: «Sí, tengo el aparato para checar la presión, aquí lo tengo yo, no sé leer, pero una de mis nietas sabe leerlo. También tenemos termómetro, igual, la misma niña me ayuda a leerlo. También uso guantes y tengo trapos pequeños para limpiar a la mujer [gasas]» (partera tradicional n.º 3).

Agencia

Las parteras tradicionales consideran que ellas son las principales responsables de mantener vigente la práctica de la partería tradicional, y también consideran que las autoridades municipales, el personal de salud y la comunidad son corresponsables de mantener este oficio. El partero tradicional explicó: «Nosotros somos los principales responsables de mantener vivos los conocimientos, pero también las mujeres, porque ellas son las que se están atendiendo, ellas toman

experiencia porque pasaron por el parto y saben cuándo ya el bebé nacerá; hay cosas que no necesitan aprender, pues ellas ya lo saben» (partero tradicional n.º 7).

Discusión

Algunas parteras tradicionales han platicado sobre el futuro de la partería tradicional; principalmente lo hablan en familia, con sus hijas o nueras. También han organizado reuniones con autoridades locales para buscar nuevas parteras tradicionales. Las parteras tradicionales discuten el tema porque consideran importante la partería tradicional y no quieren que se pierda. Hay parteras tradicionales que no han platicado el tema porque no han pensado al respecto o porque sus hijas no están en la localidad: «Hacemos reuniones para platicarles a las personas en la Comisaría. Principalmente para informarles de la importancia de que esta actividad no se pierda, y con mi familia sí he platicado. Mi hija no puede porque está chiquita, no podrá porque no ha tenido ningún hijo y ella no sabe cómo es que pasa una mujer, principalmente para que ella entienda y sepa distinguir los dolores de parto» (partera tradicional n.º 10).

Acción

Las parteras tradicionales están dispuestas asistir a reuniones con personal de salud para hablar sobre la partería tradicional; algunas ya se han reunido varias veces y están dispuestas a seguir haciéndolo. Las parteras tradicionales asistirían a las reuniones para aprender del personal de salud y para formar nuevas parteras tradicionales. Sin embargo, las más grandes de edad no están dispuestas porque se les hace difícil asistir. Una partera tradicional respondió: «Creo que sí podría, aunque ahorita me siento mal, a veces ya se me olvidan las cosas, y eso me pone triste, pero si estoy bien, claro que sí me gustaría ir. También veo que es importante buscar a otra persona que me acompañe y vaya aprendiendo, y quede en mi lugar» (partera tradicional n.º 1).

También las parteras tradicionales están dispuestas a reunirse con autoridades de salud para hablar sobre el desarrollo de la partería tradicional. Se reunirían para ser reconocidas como parteras tradicionales, para aprender más sobre salud materna, para mejorar la atención a las embarazadas y para enseñar a más mujeres la partería tradicional. Sobre la reunión con autoridades de salud, una partera tradicional explicó:

«Sí estoy dispuesta, para aprender más y mejorar la atención y enseñar a las demás mujeres» (partera tradicional n.º 2).

Los resultados se describen sucintamente en la [tabla 3](#).

Discusión

Conocimiento consciente

Las parteras tradicionales están conscientes de la disminución de la partería tradicional y lo que representaría para la comunidad su extinción. Además de la pérdida de los conocimientos ancestrales que ellas transmiten de generación en generación, la pérdida de la partería tradicional ocasionaría mayores complicaciones e incluso más muertes maternas. En países en vías de desarrollo, las parteras tradicionales desempeñan un papel fundamental en el acceso a la salud materna, pues se mantienen como el único personal disponible para la atención de la salud en comunidades indígenas de difícil acceso^{3,4,26}. También las parteras tradicionales de Ghana se mostraron preocupadas por la desaparición de sus conocimientos y habilidades al verse apartadas de la atención materna oficial²⁷. Los estudios reportan reducciones en las tasas de mortalidad materna e infantil como impactos positivos de las parteras tradicionales en la comunidad²⁸.

Las parteras tradicionales consideraron que el trabajo en conjunto con el personal de salud favorece al desarrollo de la partería tradicional y mejora la calidad de los servicios de salud materna. Igualmente, las parteras tradicionales de Sudáfrica opinaron que la colaboración beneficiaría tanto a las prácticas de salud tradicionales como a las occidentales, al compartir los conocimientos²⁹. Se ha encontrado que las mujeres que consultaron a una partera tradicional además de a una enfermera tuvieron una menor probabilidad de parto por cesárea y una mayor probabilidad de lactancia materna dentro de la primera hora posterior al parto, en comparación con las mujeres que solo recibieron atención prenatal con una enfermera¹⁵. Además, incluir a las parteras tradicionales en el proceso de parto en instalaciones de salud aumentó el uso y la satisfacción del servicio en las instalaciones de salud por parte de mujeres indígenas³⁰.

Actitudes

Las parteras tradicionales adquirieron sus conocimientos a través de sus madres o suegras, o por sí solas motivadas por la avanzada edad de las otras

Tabla 3. Componentes del modelo CASCADA y sus características identificadas

Acrónimo	Componente	Características identificadas en los resultados
C	Conocimiento consciente	La partería tradicional se está acabando. La pérdida de la partería tradicional es un problema para la comunidad. Sería algo triste para la comunidad, habría más complicaciones y muertes maternas. El trabajo en conjunto con el personal de salud mejoraría la partería tradicional.
A	Actitudes	La muerte de las parteras tradicionales de edad avanzada y el amor al prójimo motivó a las mujeres a aprender la partería tradicional. Las mujeres jóvenes no quieren aprender la partería tradicional por miedo, por no tener tiempo o por contar con instalaciones de salud cercanas.
S	Normas subjetivas	La comunidad tiene opiniones positivas y está agradecida con las parteras tradicionales, las respetan y valoran. La gente piensa que sí vale la pena desarrollar la partería tradicional y les pide que formen más parteras tradicionales. El personal de salud tiene opiniones positivas y negativas hacia ellas.
C	Intención de cambio	Las parteras tradicionales están dispuestas a enseñar la partería tradicional y a usar herramientas tecnológicas que les ayuden en su trabajo.
A	Agencia	Las parteras tradicionales son las responsables principales de mantener vigente la partería tradicional en conjunto con las autoridades municipales, el personal de salud y la comunidad.
D	Discusión	Las parteras tradicionales hablan sobre el futuro de la partería tradicional con su familia, hijas o nueras.
A	Acción	Las parteras tradicionales están dispuestas a asistir a reuniones con personal y autoridades de salud para hablar sobre el desarrollo de la partería tradicional, aprender más de salud materna, mejorar la atención de la embarazada y lograr reconocimiento como parteras tradicionales.

parteras tradicionales y por el amor a las mujeres embarazadas de su comunidad, que se quedarían sin atención durante su embarazo y parto si desapareciera esta práctica. También las parteras tradicionales de Tanzania mencionaron que experimentar un sentimiento de felicidad y alegría fue la motivación para convertirse en parteras tradicionales³¹. Se ha mencionado que las parteras tradicionales ayudan algunas veces a las madres económicamente o con productos necesarios para cuidar a sus bebés, y las visitan periódicamente después del parto para darles consejos sobre su cuidado y el del bebé²⁸. Esto habla de vocación y amor por las mujeres de su comunidad.

La partería tradicional generalmente no es reconocida por los sistemas de salud gubernamentales, por lo que quienes realizan esta práctica no tienen un salario y dependen de otro trabajo o de lo que las embarazadas estén dispuestas a darles. La condición de ser una práctica sin salario y sin reconocimiento oficial, la lejanía a las instalaciones de salud y el contacto con fluidos corporales en condiciones de escasa higiene pueden hacer que algunas mujeres jóvenes no estén interesadas en convertirse en parteras tradicionales²⁸.

Normas subjetivas

La comunidad tiene buena opinión de las parteras tradicionales, y les agradecen y valoran por su labor.

Los servicios de las parteras tradicionales tienen igualmente una percepción y una aceptación positivas en mujeres usuarias de sus servicios en Nigeria³² e Indonesia³³, y en Ghana^{28,34} se refiere un mejor trato que por el personal de salud. El uso de la medicina tradicional, las prácticas culturales arraigadas, la facilidad de acceso, los menores costos y el buen trato hacia las embarazadas pueden ser las razones por las que las parteras tradicionales consideran que las usuarias les tienen respeto y valoración³⁵.

La comunidad piensa que sí vale la pena fomentar la partería tradicional. Un estudio reportó que la comunidad cree que las parteras tradicionales hacen un buen trabajo y que son buenas en su oficio, y no son temerosos de llamarlas para que atiendan partos en diferentes comunidades²⁸. Los estudios han reportado que las embarazadas de comunidades rurales prefieren acudir primero con parteras tradicionales antes que a los servicios oficiales de salud³⁶.

El personal de salud tiene actitudes positivas y negativas, según las parteras tradicionales. En algunos estudios se han reportado opiniones encontradas de los trabajadores de la salud, mostrando actitudes positivas hacia la colaboración con las parteras tradicionales en la atención prenatal, pero negativas en la atención del parto y el posparto^{31,37-39}. Se ha descrito una actitud negativa del personal de salud en compartir

conocimientos de la medicina occidental con practicantes de la medicina tradicional, o al estigmatizar los conocimientos ancestrales como brujería²⁹.

Intención de cambio

Las parteras tradicionales estuvieron dispuestas a enseñar la partería tradicional y a capacitarse en atención de salud materna por parte del personal de salud. Se ha reportado que las parteras tradicionales tienen disposición a transmitir sus conocimientos a mujeres jóvenes, para que no se extinga esta práctica⁴⁰. En una comunidad indígena de México, las parteras tradicionales consideraron importante que el personal de salud las forme para colaborar con ellos, mejorar la atención de salud materna y ser reconocidas por el sector salud⁴¹.

Las parteras tradicionales mostraron su disposición a usar herramientas tecnológicas que les ayuden a la atención materna. En Ghana, las parteras tradicionales solicitaron herramientas para el parto, como guantes, ropa protectora, tijeras y desinfectantes²⁸. Los estudios han reportado que el uso de herramientas tecnológicas como el teléfono celular por parte de las parteras tradicionales mejoró la comunicación con el personal de salud y aumentó la derivación a instalaciones de salud en comunidades indígenas de Guatemala^{42,43}.

Sin embargo, también se ha encontrado un uso limitado de herramientas tecnológicas y de equipo clínico por la falta de dotación regular de estos materiales por parte de las autoridades de salud⁴⁴. En un estudio realizado en Nigeria se vio que las parteras tradicionales no están dispuestas a usar herramientas tecnológicas, pues sus métodos son ancestrales y los instrumentos han sido usados de generación en generación sin resultados negativos; además, argumentan que los instrumentos complejos pueden ser difíciles de entender y usar⁴⁵.

Agencia

Las parteras tradicionales entienden que son responsables de la continuación de la partería tradicional, pero no pueden hacerlo solas y necesitan el apoyo del personal de salud, las autoridades gubernamentales y la comunidad en general. Varios estudios concluyen en la necesidad de apoyo del personal y las instituciones de salud hacia las parteras tradicionales, y la cooperación entre el sistema de salud occidental y el tradicional^{3,29,46,47}. Los apoyos mencionados incluyen materiales utilizados en la labor de parto y soporte económico.

Las investigaciones al respecto recomiendan establecer o mejorar la comunicación entre el personal de salud y las parteras tradicionales, brindar instrucción o capacitación en el manejo de situaciones de riesgo a las parteras tradicionales para reducir la mortalidad y la morbilidad maternas, e integrarlas a los servicios de salud materna en instalaciones de salud para mejorar la calidad de la atención del embarazo^{15,31,32,37}.

Discusión

Las parteras tradicionales hablan sobre el futuro de la partería tradicional con su familia, hijas o nueras. La discusión interpersonal de un riesgo a la salud o de una medida de prevención propicia un cambio de comportamiento que afecta positivamente la salud⁴⁸. Alentar a las parteras tradicionales a discutir sobre el futuro de la partería tradicional o sobre los riesgos que conlleva su desaparición podría incentivar a las mujeres jóvenes al desarrollo de esta práctica.

Acción

Las parteras tradicionales están dispuestas a asistir a reuniones con personal y autoridades de salud para hablar sobre el desarrollo de la partería tradicional. Los estudios han confirmado la disposición de las parteras tradicionales de Xochistlahuaca a colaborar con las instituciones de salud, y se ha demostrado que esta cooperación reduce los traumas perineales y las complicaciones relacionadas con el parto¹³. Las parteras tradicionales de Sudáfrica estuvieron dispuestas a colaborar con el sistema de salud formal, participar en instalaciones de salud y ofrecer capacitaciones al personal de salud sobre prácticas tradicionales médicas; solo piden que sus servicios de salud materna sean reconocidos²⁹.

En Tanzania, las parteras tradicionales opinaron que les gustaría recibir capacitación sobre habilidades de atención al parto, mientras que el personal de salud coincidió con la necesidad de comunicación y colaboración con las parteras tradicionales a través de reuniones periódicas³¹. Las parteras tradicionales expresaron que la capacitación intercultural del personal de salud contribuye a la calidad de la atención de salud materna; al respecto, un estudio realizado en Guatemala encontró que la percepción de las embarazadas atendidas por personal de salud en instituciones de salud con enfoque lingüístico y cultural fue de buena calidad médica y apropiada culturalmente⁴⁹.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, se debe tomar en cuenta que los datos se recolectaron en un municipio de Guerrero, habitado por personas ñomndaa, uno de los cinco principales grupos étnicos del Estado, por lo que no se puede hacer una generalización a otros lugares incluso con características similares. Además, no se profundizó en las diferencias culturales entre las parteras tradicionales y el personal de salud. No obstante, el estudio aporta conocimiento sobre las actitudes y las intenciones de cambio de las parteras tradicionales sobre su profesión, y contribuye a generar evidencia cualitativa sobre el estado de este servicio de salud.

Conclusiones

Las parteras tradicionales están conscientes de la disminución de la partería tradicional y de que su ausencia ocasionaría más complicaciones en las embarazadas e incluso más muertes maternas. Opinan que el trabajo en conjunto con el personal de salud mejoraría la partería tradicional. Además, están dispuestas a asistir a reuniones con personal y autoridades de salud para hablar sobre el desarrollo de la partería tradicional, aprender más de salud materna, mejorar la atención de la embarazada y enseñar a más mujeres esta práctica. La colaboración entre el personal de salud y las parteras tradicionales podría constituir la base hacia la mejora de la atención de salud materna y neonatal, fortaleciendo la identidad cultural de las comunidades indígenas en Guerrero y en todo el país.

Se sugiere implementar alguna intervención que implique acciones por parte de las parteras tradicionales para medir el impacto del modelo CASCADA en las parteras tradicionales para el desarrollo de la partería tradicional. Una metodología mixta podría generar mejores resultados para el diseño de programas a favor de la partería tradicional en comunidades indígenas de México.

Agradecimientos

A la enfermera Nancy Francisco por su guía y traducción en el trabajo de campo.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado con recursos propios de los investigadores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

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

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

Referencias

1. Fondo de Población de las Naciones Unidas. Contribuyendo a que cada embarazo sea sin riesgo. Enero de 2025. Disponible en: <https://lac.unfpa.org/es/topics/salud-materna>.
2. Organización Panamericana de la Salud. Parteras tradicionales: salvar vidas conjugando los saberes de las medicinas ancestral y occidental. Junio de 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/historias/parteras-tradicionales-salvar-vidas-conjugando-saberes-medicinas-ancestral-occidental>.
3. Sarmiento I, Zuluaga G, Paredes-Solis S, Chomat AM, Loutfi D, Cockcroft A, et al. Bridging Western and Indigenous knowledge through intercultural dialogue: lessons from participatory research in Mexico. *BMJ Global Health*. 2020;5:e002488.
4. Choguya NZ. Traditional and skilled birth attendants in Zimbabwe: a situational analysis and some policy considerations. *J Anthropol*. 2015; 80:215909.
5. Fondo de Población de las Naciones Unidas. El estado de las matronas en el mundo 2021. Dedicado a todos los trabajadores de la salud que han perdido la vida a causa del Covid-19. 2021. Disponible en: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/21-038-UNFPA-SoWMMy2021-Report-ENv4302_0.pdf.
6. Verderese MDL, Turnbull LM. The traditional birth attendant in maternal and child health and family planning. A guide to her training and utilization. Geneva: World Health Organization; 1975.
7. Du Gas B, Mangay-Maglacas A, Pizurki H, Simons J. Parteras tradicionales. Guía práctica para el adiestramiento, la evaluación y la articulación de este personal en los servicios de salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1979.
8. Sarmiento I, Paredes-Solis S, Andersson N, Cockcroft A. Safe birth and cultural safety in Southern Mexico: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19:354.
9. López L Cataño N, López H, Velásquez V. Diversidad cultural de sanadores tradicionales afrocolombianos: preservación y conciliación de saberes. *Aquichan*. 2011;11:287-304.
10. Jiménez S, Pelcastre B, Figueroa JG. Parteras tradicionales y su relación con las instituciones de salud. Entre la resistencia y la subordinación. *RChSP*. 2008;12:161-8.
11. Homer C, Lees TP, Stowers P, Aiavao F, Sheehy A, Barclay L. Traditional birth attendants in Samoa: integration with the formal health system. *Int J Childbirth*. 2012;2:5-11.
12. Chomat AM, Solomons NW, Montenegro G, Crowley C, Bermudez OI. Maternal health and health-seeking behaviors among indigenous Mam mothers from Quetzaltenango, Guatemala. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;35:113-20.
13. de Jesús-García A, Paredes-Solis S, Valtierra-Gil G, Serrano-de los Santos FR, Sánchez-Gervacio BM, Ledogar RJ, et al. Associations with perineal trauma during childbirth at home and in health facilities in indigenous municipalities in Southern Mexico: a cross-sectional cluster survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:198.

14. Curry D, Islam MA, Sarker BK, Laterra A, Khandaker, I. A novel approach to frontline health worker support: a case study in increasing social power among private, fee-for-service birthing attendants in rural Bangladesh. *Hum Resour Health*. 2023;21:7-15.
15. Nacht A, Rivera C, Bunge MS, Jiménez ZA, Lamb M, Bolaños A, et al. The addition of traditional birth attendant care to a home-based skilled nursing program in rural Guatemala: a secondary analysis from a quality improvement database. *J Midwifery Womens Health*. 2022;67:107-13.
16. Alarcón-Lavín R, Alarcón-Salazar TA, Álvarez-Romo D, Aranda-Miranda V, Araya-Morales MJ, Brandão T, et al. Las parterías tradicionales en América Latina. Cambios y continuidades ante un etnocidio programado. Puerto Rico: Luscinia C. E.; 2021.
17. Short SE, Mollborn S. Social determinants and health behaviors: conceptual frames and empirical advances. *Curr Opin Psychol*. 2015;5:78-84.
18. Glanz K, Rimer BK, Viswanath K. Health behavior and health education: theory, research, and practice. 4th ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2008.
19. Pimentel J, Cockcroft A, Andersson N. Impact of game jam learning about cultural safety in Colombian medical education: a randomised controlled trial. *BMC Med Educ*. 2021;21:132.
20. Cockcroft A, Omer K, Gidado Y, Gamawa AI, Andersson N. Impact of universal home visits on maternal and infant outcomes in Bauchi state, Nigeria: protocol of a cluster randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:510.
21. Valtierra D. Nn'anncue Ñomndaa. En: González F, Santos H, García L, Mena F, Cienfuegos D, coordinadores. De la oralidad a la palabra escrita. Estudios sobre el rescate de las voces originarias en el Sur de México. Chilpancingo, México: El Colegio de Guerrero; 2012. p. 321-32.
22. Gobierno de México. Informe anual sobre la situación de la pobreza y rezago social 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/699259/12_071_GRO_Xochistlahuaca.pdf.
23. Valtierra G. Representaciones sociales de las enfermedades del embarazo y el puerperio de la mujer amuzga. En: Paredes-Solís S, Oviedo S, coordinadores. Memorias del Foro estatal de difusión de acciones para la reducción de la mortalidad materna. Acapulco, México: Universidad Autónoma de Guerrero; 2011. p. 61-6.
24. Garces A, McClure EM, Espinoza L, Saleem S, Figueroa L, Bucher S, et al. Traditional birth attendants and birth outcomes in low-middle income countries: a review. *Semin Perinatol*. 2019;43:247-51.
25. Fuster-Guillén DE. Investigación cualitativa: método fenomenológico hermenéutico. *Propos Represent*. 2019;7:201-29.
26. Gill CJ, Guerina NG, Mulenga C, Knapp AB, Mazala G, Hamer DH. Training Zambian traditional birth attendants to reduce neonatal mortality in the Lufwanyama Neonatal Survival Project (LUNESP). *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;118:77-82.
27. Haruna U, Mosonsieyiri-Kansanga M, Galaa S. Examining the unresolved conundrum of traditional birth attendants' involvement in maternal and child health care delivery in Ghana. *Health Care Women Int*. 2019;40:1336-54.
28. Adu-Gyamfi S, Gyasi RM, Poku BA. Women assisting women in a village in Ghana: the role of traditional birth attendants in Wurubegu-Anansu. *Int J Body Mind Culture*. 2018;5:46-60.
29. Musie MR, Mulaudzi MF, Anokwuru R, Bhana-Pema V. Recognise and acknowledge us: views of traditional birth attendants on collaboration with midwives for maternal health care services. *Int J Reprod Med*. 2022;2022:9219500.
30. Gabrysch S, Lema C, Bedriñana E, Bautista MA, Malca R, Campbell OMR, et al. Cultural adaptation of birthing services in rural Ayacucho, Peru. *Bull World Health Organ*. 2009;87:724-9.
31. Shimpuku Y, Madeni FE, Shimoda K, Miura S, Mwilike B. Perceived differences on the role of traditional birth attendants in rural Tanzania: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;20:137.
32. Joseph EO, Abiakam C, Elechi-Amadi KN, Giami LK, Briggs ON. Assessment of the role of traditional birth attendants (TBAs) in Asaba, Nigeria. *Asian J Med Prin Clin Pract*. 2021;4:274-8.
33. Panuntun S, Karsidi R, Murti B, Akhyar M. The role of midwives and traditional birth attendant partnership program in empowering traditional birth attendant to improve maternal health in Klaten, Central Java. *JMCH*. 2019;4:279-86.
34. Ohaja M, Murphy-Lawless J. Unilateral collaboration: the practices and understandings of traditional birth attendants in Southeastern Nigeria. *Women Birth*. 2017;30:e165-71.
35. Ntoimo LFC, Okonofua FE, Ekwo C, Solanke TO, Igboin B, Imongan W, et al. Why women utilize traditional rather than skilled birth attendants for maternity care in rural Nigeria: implications for policies and programs. *Midwifery*. 2022;104:103158.
36. Peprah P, Abalo EM, Nyonyo J, Okwei R, Agyemang-Duah W, Amankwaa G. Pregnant women's perception and attitudes toward modern and traditional midwives and the perceptual impact on health seeking behaviour and status in rural Ghana. *International Journal of Africa Nursing Sciences*. 2018; 8:66-74.
37. Musie RM, Mulaudzi FM. Knowledge and attitudes of midwives towards collaboration with traditional birth attendants for maternal and neonatal healthcare services in rural communities in South Africa. *Midwifery*. 2024;130:103925.
38. Adatara, P, Afaya A, Baku EA, Salia SM, Asempah A. Perspective of traditional birth attendants on their experiences and roles in maternal health care in rural areas of Northern Ghana. *Int J Reprod Med*. 2018;2018:2165627.
39. Llamas A, Mayhew S. "Five hundred years of medicine gone to waste"? Negotiating the implementation of an intercultural health policy in the Ecuadorian Andes. *BMC Public Health*. 2018;18:686.
40. Paredes-Solís S, de Jesús-García A, Valtierra-Gil G, Gasga-Salinas D, Legorreta-Soberanis J. Percepción de cambios producidos por la enseñanza de parteras tradicionales experimentadas en Xochistlahuaca, Guerrero. En: Freyermuth-Enciso GM, coordinador. Los caminos para parir en México en el siglo XXI. Experiencias de investigación, vinculación, formación y comunicación. Ciudad de México, México: Centro de Investigación y Estudios Superiores en Antropología Social; 2018. p. 194-203.
41. Laureano-Eugenio J, Mejía-Mendoza ML, Ortiz-Villalobos RC, Saavedra-Serrano JA. Perspectiva de las parteras en Jalisco, México, frente al embarazo de alto riesgo: estudio cualitativo. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2017;68:49-61.
42. Austad K, Juárez M, Shryer H, Moratoya C, Rohloff P. Obstetric care navigation: results of a quality improvement project to provide accompaniment to women for facility-based maternity care in rural Guatemala. *BMJ Qual Saf*. 2020;29:169-78.
43. Martínez B, Ixén EC, Hall-Clifford R, Juárez M, Miller AC, Francis A, et al. mHealth intervention to improve the continuum of maternal and perinatal care in rural Guatemala: a pragmatic, randomized controlled feasibility trial. *Reprod Health*. 2018;15:120.
44. Rangel-Flores YY, Hernández-Ibarra LE, González-Acevedo CE, Mendoza-Hernández A. Agenciamientos y resistencias en el cuidado obstétrico comunitario tras la capacitación institucional. *Index Enferm*. 2017;26(4).
45. Odigbo B, Eze FJ, Bassey AE. Social marketing tools employed for correcting harmful traditional maternal health practices in Cross River State, Nigeria. *IJIRAS*. 2016;3:175-80.
46. Kassie A, Wale A, Girma D, Amsalu H, Yechale M. The role of traditional birth attendants and problem of integration with health facilities in remote rural community of West Omo Zone 2021: exploratory qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22:425.
47. Ngunyulu RN, Mulaudzi FM, Peu MD. Traditional birth attendants' experiences during the provision of post-natal care in Mopani District, Limpopo province of South Africa. *Health SA Gesondheid*. 2020;25:a1468.
48. Chatterjee JS, Bhanot A, Frank LB, Murphy ST, Power G. The importance of interpersonal discussion and self-efficacy in knowledge, attitude, and practice models. *Int J Commun*. 2009;3:607-34.
49. Stollak I, Valdez M, Rivas K, Perry H. Casas Maternas in the rural highlands of Guatemala: a mixed-methods case study of the introduction and utilization of birthing facilities by an indigenous population. *GHSP*. 2016;4:114-31.

Hypothyroidism and quality of life in women of reproductive age: an analysis of its consequences

Liliana Baez-Corona 

Department of Medical Sciences, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Puebla, Pue, Mexico

Abstract

Hypothyroidism is a chronic endocrine disease that affects multiple body systems, with a significant impact on the quality of life of women of reproductive age. This condition alters metabolism and cardiovascular function and affects emotional well-being and reproductive health. Various studies have shown that hypothyroidism can cause menstrual irregularities, infertility, and an increased risk of complications during pregnancy, such as miscarriage, premature birth, and pre-eclampsia. In addition, the disease is associated with symptoms such as fatigue, weight gain, depression, and cognitive impairment, which interfere with patients' daily lives. Early diagnosis and timely treatment with hormone replacement therapy, mainly levothyroxine, can significantly improve the quality of life of women with hypothyroidism. However, the response to treatment varies between individuals, requiring ongoing monitoring and a personalized approach. It is also essential to complement medical management with psychological support and lifestyle strategies to minimize the adverse effects of the disease. This review emphasizes the need for greater awareness of the impact of hypothyroidism on women's reproductive and general health. Early identification of symptoms and appropriate medical intervention can prevent complications, preserve fertility, and improve the well-being of patients, ensuring a better quality of life in the long term.

Keywords: Hypothyroidism. Quality of life. Reproductive health. Infertility. Pregnancy. Thyroid hormones.

Hipotiroidismo y calidad de vida en mujeres en edad reproductiva: un análisis de sus consecuencias

Resumen

El hipotiroidismo es una enfermedad endocrina crónica que afecta múltiples sistemas del organismo, con un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres en edad reproductiva. Esta condición no solo altera el metabolismo y la función cardiovascular, sino que también afecta el bienestar emocional y la salud reproductiva. Diversos estudios han demostrado que el hipotiroidismo puede provocar irregularidades menstruales, infertilidad y un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, como aborto espontáneo, parto prematuro y preeclampsia. Además, la enfermedad se asocia con síntomas como fatiga, aumento de peso, depresión y deterioro cognitivo, lo que interfiere con la vida cotidiana de las pacientes. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno con terapia de reemplazo hormonal, principalmente con levotiroxina, pueden mejorar significativamente la calidad de vida de las mujeres con hipotiroidismo. No obstante, la respuesta al tratamiento varía entre pacientes, lo que requiere un monitoreo continuo y un enfoque personalizado. Asimismo, es fundamental complementar el manejo médico con apoyo psicológico y estrategias de estilo de vida para minimizar los efectos adversos de la

Correspondence:

Liliana Baez-Corona

E-mail: lilianacorona525@gmail.com

Date of reception: 21-05-2025

Date of acceptance: 14-07-2025

DOI: 10.24875/PER.25000005

Available online: 26-11-2025

Perinatol Reprod Hum. 2025;39(1):30-38

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2025. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Permaner. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

enfermedad. Esta revisión enfatiza la necesidad de una mayor concienciación sobre el impacto del hipotiroidismo en la salud reproductiva y general de la mujer. La identificación temprana de síntomas y la intervención médica adecuada pueden prevenir complicaciones, preservar la fertilidad y mejorar el bienestar de las pacientes, garantizando una mejor calidad de vida a largo plazo.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Calidad de vida. Salud reproductiva. Infertilidad. Embarazo. Hormonas tiroideas.

Introduction

Hypothyroidism is an endocrine disorder characterized by a reduction in the production of thyroid hormones, which affects multiple systems of the human body and significantly impacts the quality of life^{1,2}. This condition can be classified as primary, when the dysfunction originates in the thyroid gland, or secondary, when the problem lies in an alteration of the hypothalamus-pituitary axis. Worldwide, the prevalence of hypothyroidism varies between 1 and 10% of the general population, with a higher incidence in women³.

Among the most frequent causes of hypothyroidism are Hashimoto's thyroiditis, an autoimmune disorder that causes the progressive destruction of the thyroid gland, and iodine deficiency, especially in regions with low consumption of this micronutrient⁴. It can also be triggered by genetic factors, thyroid ablation, or specific medical treatments such as radiotherapy and the use of drugs that affect thyroid function⁵. Regardless of the cause, thyroid hormone deficiency generates symptoms such as chronic fatigue, weight gain, cold intolerance, mood disorders, concentration disorders, and metabolic dysfunction^{6,7}.

In women of reproductive age, the impact of hypothyroidism is especially relevant since thyroid hormones regulate key processes in reproductive health, such as ovulation, the menstrual cycle, and corpus luteum function. Alterations in these mechanisms can lead to infertility, miscarriages, and complications during pregnancy⁸⁻¹⁰. In addition, thyroid dysfunction can affect mental health, increasing the risk of depression and anxiety, which contributes to a worse perception of quality of life⁶.

Since hypothyroidism has a multisystemic impact, timely diagnosis and treatment are essential to avoid long-term complications. Although levothyroxine therapy is the standard treatment, not all patients achieve optimal well-being recovery, suggesting a more comprehensive approach to managing this condition^{7,11}.

Therefore, this article aims to review the current scientific literature on the effects of hypothyroidism on health-related quality of life in women of reproductive age. It will explore aspects such as metabolic,

reproductive, and psychological alterations associated with this condition, as well as the impact of treatment on patients' quality of life.

Methods

Search strategy

This manuscript was prepared in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines, as it presents a narrative review of the scientific literature concerning the impact of hypothyroidism on the quality of life of women of reproductive age. Although it is not a systematic review, efforts were made to adhere to the principles of transparency, comprehensiveness, and methodological rigor in the search, selection, and analysis of the included studies.

A non-systematic literature review was conducted to analyze the available scientific evidence on the impact of hypothyroidism on health-related quality of life in women of reproductive age.

To do so, searches were conducted in the PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases, using key terms in English and Spanish, such as:

- “Hypothyroidism AND quality of life AND reproductive women”
- “Hipotiroidismo AND ciclo menstrual AND fertility”
- “Hypothyroidism AND depression AND infertility”

Original studies, systematic reviews, and meta-analyses published between 2013 and 2024 that analyzed the relationship between hypothyroidism and quality of life in women of reproductive age were included. Animal studies, articles without full access, and publications that did not specifically address the relationship between hypothyroidism and reproductive health were excluded.

Titles and abstracts were independently reviewed. Each study provided information on the effects of hypothyroidism on the quality of life of women of reproductive age. Relevant information was organized in a results table, and the findings were subsequently analyzed narratively by the established methodological recommendations for literature reviews.

Selection of studies

Based on the established search terms, 31 publications were identified. During the screening process, 23 publications were excluded because they were duplicates in another language or unrelated to the objective of this work. Finally, the review was carried out with eight leading publications (Fig. 1), and to complement the analysis, another 37 relevant articles were included in the discussion of the topic.

Results

From the literature review, multiple studies were identified that evaluate the impact of hypothyroidism on the quality of life of women of reproductive age. The findings suggest that this condition negatively affects various dimensions of well-being, including physical, emotional, and reproductive status. Among the most reported effects are chronic fatigue, mood alterations (depression and anxiety), metabolic dysfunction, and menstrual disorders, which can significantly compromise the quality of life and reproductive health of patients.

In addition, an association has been found between hypothyroidism and decreased fertility, as well as an increased risk of complications during pregnancy, which underlines the importance of timely diagnosis and treatment (Fig. 2). Regarding treatment, although levothyroxine is the standard therapy, some studies have reported that patients may continue to experience symptoms even with normalized hormone levels, suggesting the need for more individualized therapeutic approaches.

Hypothyroidism overview

Hypothyroidism is a chronic disease characterized by the inability of the thyroid gland to produce sufficient amounts of thyroid hormones, which are essential for regulating body metabolism¹. These hormones play a key role in various physiological processes, such as energy production and utilization, body temperature regulation, heart rate, and weight control, among other metabolic functions³. Worldwide, the prevalence of hypothyroidism varies depending on the population studied, with estimated rates between 1 and 10%³. In countries with adequate iodine intake, the most common cause is Hashimoto's thyroiditis, an autoimmune disease that causes progressive destruction of the thyroid gland⁴. In contrast, endemic goiter remains a

significant cause of the disorder in iodine-deficient regions. Furthermore, genome-wide association studies have identified the influence of autoimmune-related genes in the development of hypothyroidism, suggesting a genetic component in its predisposition¹².

Hypothyroidism is classified into two primary forms: subclinical and clinical. Subclinical hypothyroidism is characterized by elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) with normal concentrations of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3)⁵. It is more common in women and older adults, with an estimated prevalence between 3 and 15%, depending on factors such as age, sex, and geographic region. Population studies have shown that postmenopausal women and people over 60 years of age are at increased risk of developing this condition³.

In subclinical hypothyroidism, the thyroid does not produce enough thyroxine (T4), causing a compensatory elevation of TSH levels. This increase occurs as a mechanism of the body to stimulate the thyroid gland and thus increase the production of thyroid hormones³. However, T4 and triiodothyronine (T3) concentrations remain within normal ranges, which explains the absence of apparent clinical symptoms in many patients. Despite this, subclinical hypothyroidism has been associated with an increased risk of complications such as cardiovascular disease and metabolic disorders⁵.

Clinical hypothyroidism, on the other hand, is characterized by a significant reduction in the production of thyroid hormones T4 and T3 due to a dysfunction of the thyroid gland. This alteration leads to decreased basal metabolism, impacting various physiological functions. Among the main risk factors for its development are advanced age, female sex, family history of thyroid diseases, and previous exposure to radiation or treatments that affect thyroid function. In addition, people with autoimmune disorders, such as type 1 diabetes or rheumatoid arthritis, are more predisposed to suffer from this disease¹³.

Impact of hypothyroidism on female reproductive health

Hypothyroidism can occur in both women and men; however, it is less common in the latter group, who tend to develop symptoms such as fatigue, weight gain, hair loss, decreased libido, and fertility problems. On the other hand, women are more susceptible to hypothyroidism, which significantly impacts their quality of life, affecting their physical, emotional, and

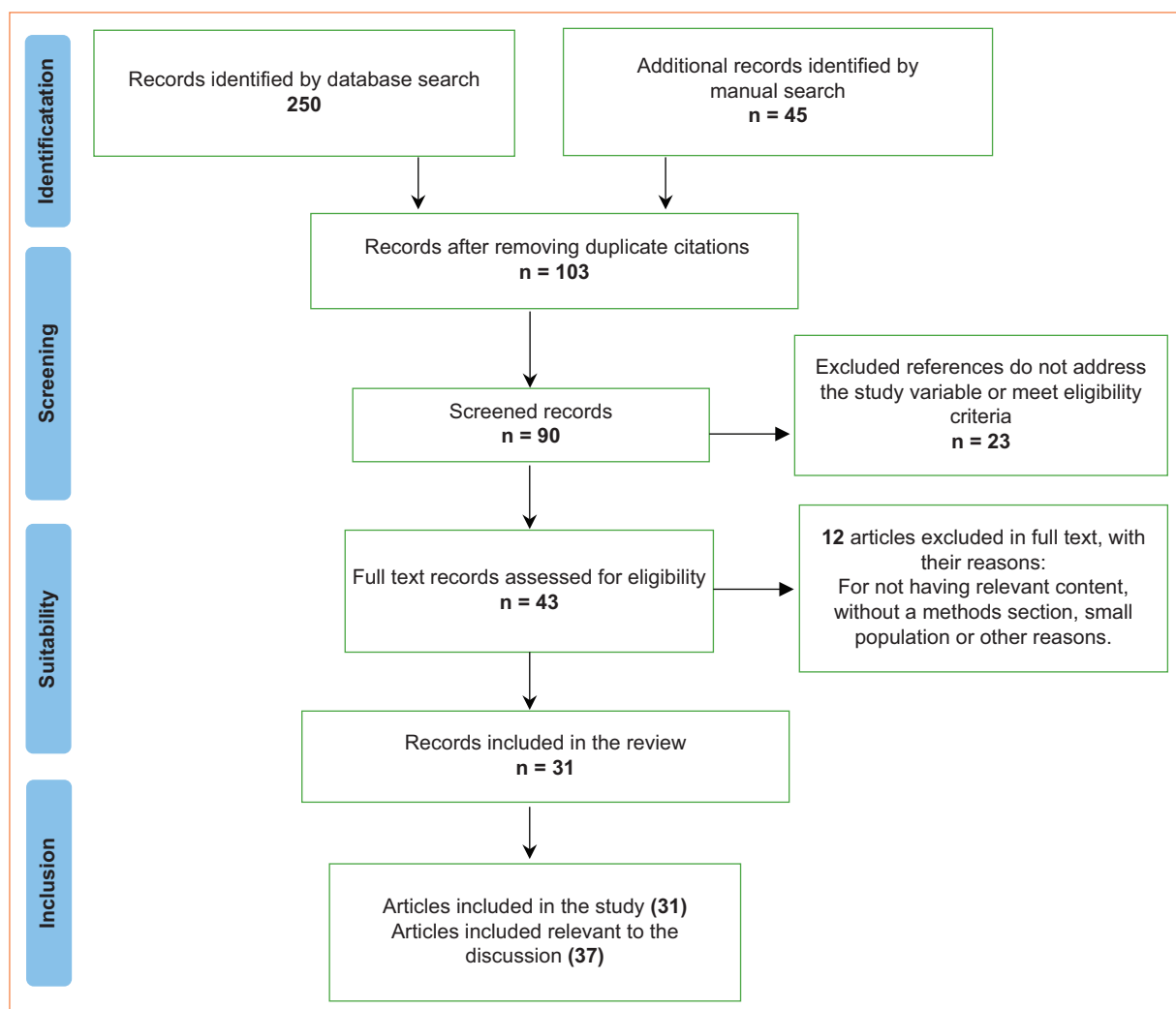


Figure 1. Cochrane flowchart of the search for included studies for this review.

reproductive well-being. Among the most common symptoms in women are fatigue, weight gain, cold intolerance, xerosis, menstrual irregularities, and mood disorders^{7,14}. Early diagnosis is crucial in both groups to avoid serious complications. In addition, treatment usually consists of supplementation with synthetic thyroid hormone, allowing for better control of symptoms and preventing long-term adverse effects⁷.

In women of reproductive age, thyroid hormone deficiency can significantly affect health-related quality of life, as it has been described as being associated with irregularities in the menstrual cycle, making conception difficult¹⁰. Likewise, untreated hypothyroidism can increase the risk of complications during pregnancy, highlighting the importance of timely diagnosis and

treatment to preserve a woman's reproductive and general health^{8,15}. Some of the effects of hypothyroidism on the quality of life of women of reproductive age are described below.

Impact of hypothyroidism on the quality of life of women of reproductive age

DEPRESSION

Thyroid hormones regulate various bodily functions, including mood¹⁶. When hormone levels are low, the body experiences a general slowdown of its processes, which can affect mental health. One of the lesser-known but highly relevant aspects of hypothyroidism is its relationship with depression¹⁷. Thyroid hormone

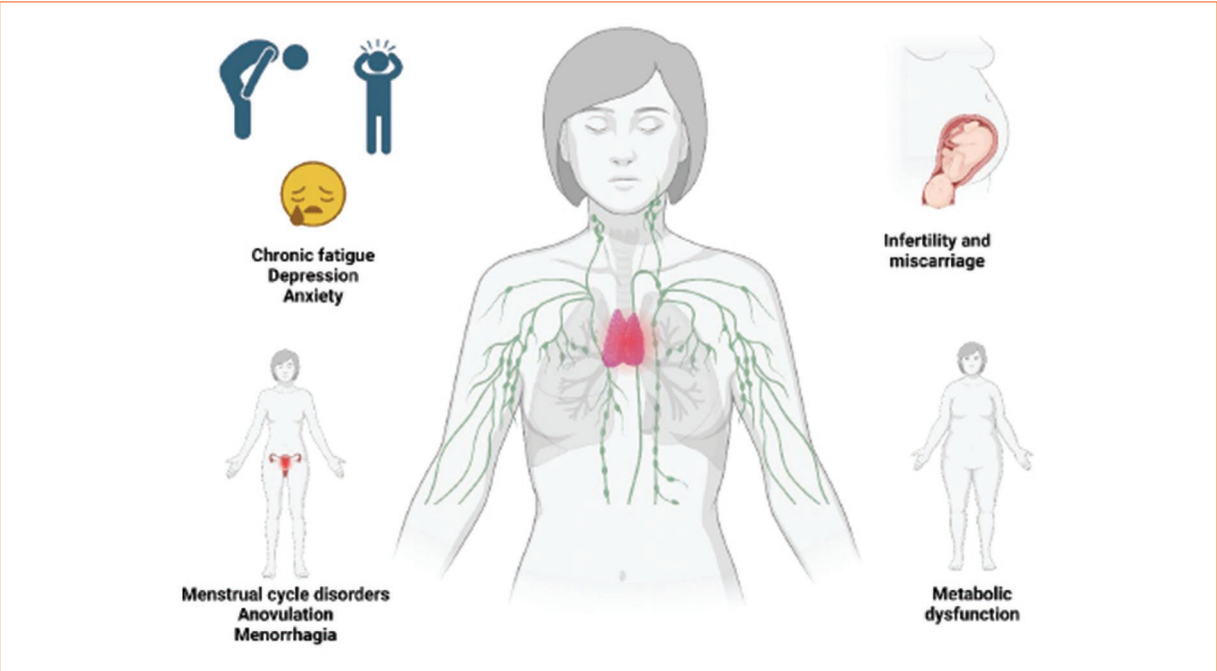


Figure 2. Effect of hypothyroidism on quality of life in women of reproductive age.

Table 1. Summary of the works that discuss the effect of hypothyroidism and quality of life in women

Study	Effects	Main findings	References
Caneo et al. 2020	Mood disorders	Female patients of working age with depression and panic attacks suffer from hypothyroidism.	19
Bode et al. 2021	Depression	There is a slightly more significant association between hypothyroidism and depression in females than in males.	16
Nuguru et al. 2022	Treatment-resistant depression	Patients with hypothyroidism experience depression as a comorbidity, and most cases were reported as treatment-resistant depression. Levothyroxine therapy as an adjunctive therapy to antidepressants in the treatment of depression improves symptoms of depression rapidly compared to antidepressants alone.	18
Naz et al. 2020	Changes in the menstrual cycle	Oligomenorrhea (cycles longer than 35 days) is the most common menstrual disorder among endocrine disorders (thyrotoxicosis, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, Cushing’s syndrome, and diabetes).	20
Jacobson et al. 2018	Changes in menstrual cycle function	Circulating concentrations of thyroid hormones are associated with subtle differences in menstrual cycle function outcomes.	26
Thakur et al. 2020	Abnormal uterine bleeding	In patients with hypothyroidism, the most common complaint of abnormal uterine bleeding was menorrhagia, followed by oligomenorrhea, menometrorrhagia (heavy menstrual bleeding), and polymenorrhea (increased menses).	31
Jimenez-Ibañez et al. 2020	Infertility	Severe hypothyroidism leads to ovulatory dysfunction due to numerous interactions of thyroid hormones with the female reproductive system.	27
Koyyada and Orsu, 2020	Infertility and abortion	Thyroid hormones and follicle-stimulating hormone promote granulosa cell differentiation, followed by normal follicle development, which is necessary for ovulation and corpus luteum formation. In addition, untreated hypothyroidism during pregnancy can lead to infertility/subfertility, stillbirths, premature births, and miscarriages.	34

deficiency influences the chemical balance of the brain, favoring the appearance of depressive symptoms. Various epidemiological studies have shown that people with hypothyroidism have a higher prevalence of depressive symptoms compared to the general population¹⁸. In addition, it has been observed that patients with hypothyroidism may experience persistent sadness, loss of interest in previously pleasurable activities, difficulties concentrating, and a constant feeling of emotional exhaustion. These symptoms can lead to hypothyroidism being confused with major depressive disorder, especially in those cases where the physical symptoms are less evident^{16,18,19}.

In women of reproductive age, a higher susceptibility to mood disorders has been identified due to hormonal fluctuations of the menstrual cycle and the influence of thyroid hormones on the levels and function of neurotransmitters such as serotonin²⁰⁻²². Observational studies have shown a higher prevalence of depressive symptoms in women with untreated hypothyroidism compared to those without thyroid dysfunction¹⁹. Furthermore, the effects on quality of life are usually milder in women with subclinical hypothyroidism than in those with clinical hypothyroidism^{5,23}. However, several studies have shown that even women with subclinical hypothyroidism can experience symptoms such as fatigue, decreased vitality, and depression^{5,19}, suggesting that minimal alterations in thyroid function can significantly impact the quality of life. In this sense, mental and cognitive impairment in women with hypothyroidism can cause significant changes in their personal and work life, interfering with their ability to perform daily activities^{24,25}.

The close relationship between hypothyroidism and depression can complicate both diagnosis and treatment since the symptoms of both conditions can overlap. For this reason, early evaluation of thyroid function in patients with depressive symptoms is essential to identify possible hormonal dysfunctions and improve therapeutic outcomes^{13,15}.

MENSTRUAL CYCLE DISORDERS

Hypothyroidism has been significantly linked to changes in the menstrual cycle, as thyroid hormones play a key role in its regulation and ovulation^{26,27}. Women with untreated hypothyroidism may experience irregular cycles, such as oligomenorrhea (cycles longer than 35 days), which is the most common menstrual disorder among endocrine disorders, including thyrotoxicosis, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome,

Cushing's syndrome, and diabetes. Likewise, thyroid dysfunction can cause anovulation, which directly affects the ability to conceive²⁰.

Thyroid hormones also regulate the hypothalamus-pituitary-ovarian axis, which is responsible for the production of estrogen and progesterone. Together with follicle-stimulating hormone, these hormones promote normal follicular development, an essential process for ovulation. Previous studies have suggested that alterations in TSH hormone levels may be sufficient to cause ovulatory disorders²⁸.

Another common disorder in women with hypothyroidism is menorrhagia, characterized by heavier-than-normal periods²⁹. This condition is caused by thyroid dysfunction, which can affect blood clotting and prolong and increase the volume of menstrual flow³⁰. In addition, hypothyroidism has been associated with an increased risk of abnormal vaginal bleeding in adults³¹. A clinical study of a 13-year-old pediatric patient showed that menorrhagia was a key sign of hypothyroidism, which was also associated with short stature due to the influence of thyroid hormones on growth. Consequently, specialists emphasize the importance of regular thyroid examinations in women with menstrual disorders³².

INFERTILITY AND MISCARRIAGE

Hypothyroidism has been associated with infertility in both men and women. In men, this condition can affect sperm production and quality, reducing fertility. In addition, low levels of thyroid hormones can interfere with libido and erectile function, representing another obstacle to conception³³. The effects of hypothyroidism on the quality of life of women of reproductive age are summarized in [table 1](#), which presents the main findings of the studies analyzed. In women, thyroid hormones play a fundamental role in regulating the menstrual cycle and ovulation, influencing the function of the corpus luteum, an essential structure for maintaining pregnancy in its early stages²⁸.

Women with uncontrolled hypothyroidism during pregnancy are at increased risk of complications, including miscarriage, premature birth, and pre-eclampsia³⁴. Furthermore, untreated hypothyroidism has been shown to elevate prolactin levels, a hormone that, in excess, can inhibit ovulation and contribute to infertility³⁵. A previous study identified a positive relationship between serum levels of TSH and prolactin in women with infertility. In that study, 60% of infertile

women had alterations in their menstrual cycle, and 41% showed hyperprolactinemia³⁶.

Infertile women with hypothyroidism also had significantly elevated prolactin levels compared to those without thyroid dysfunction, suggesting the need to include tests for hyperprolactinemia and thyroid abnormalities in the evaluation protocols of women with infertility or pregnant women^{34,36}.

Hypothyroidism not only affects the ability to conceive but also the ability to carry a pregnancy to term. Pregnant women with untreated hypothyroidism are at increased risk of miscarriage and premature birth. In addition, thyroid hormone deficiency during pregnancy has been found to interfere with the neurological and physical development of the fetus, which can lead to long-term consequences^{34,37}. However, timely treatment of hypothyroidism can restore hormonal balance and improve the chances of conception in people with infertility associated with this condition^{27,34}. Below is a table summarizing the effects of hypothyroidism in women of reproductive age.

Effects of hypothyroidism on physical, reproductive, and emotional health in women

Hypothyroidism causes a wide range of physical symptoms, including a general decrease in body energy, which causes constant fatigue and affects daily performance⁵. Many women with hypothyroidism experience a slower metabolism, which leads to weight gain without an apparent cause¹⁰. These changes can affect physical health, self-image, and emotional well-being.

In women of reproductive age, hypothyroidism can cause menstrual disorders, including irregular cycles, heavy periods (menorrhagia), and fertility problems, which directly impact reproductive capacity and can cause emotional distress²⁶. Likewise, thyroid hormones are essential in regulating cholesterol and cardiovascular function. It has been reported that women with hypothyroidism have a higher risk of developing cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, which further aggravates the complications associated with this condition^{14,38,39}.

In terms of reproductive health, uncontrolled hypothyroidism can negatively impact fertility. Women planning to conceive may face significant emotional and physical challenges due to this condition. Furthermore, those who achieve pregnancy without adequate control of hypothyroidism may face risks to both themselves and the fetus, including an increased risk of

miscarriage, pre-eclampsia, low birth weight, and problems with fetal development. These factors highlight the importance of early diagnosis and appropriate treatment to minimize complications associated with hypothyroidism in women of reproductive age²⁷.

Studies have shown that women with hypothyroidism have a poorer perception of their overall well-being, which negatively impacts the physical, emotional, and social dimensions of their health^{4,40}. Furthermore, the diagnosis and treatment adjustment process can be frustrating, as symptoms do not disappear immediately and require continuous monitoring of hormonal levels to ensure an adequate therapeutic response^{2,15}.

The standard treatment for hypothyroidism consists of thyroid hormone replacement therapy, mainly levothyroxine⁷. However, the response to this treatment can vary between patients, and some women take time to find the correct dose that allows them to feel better (Duntas and Jonklaas, 2019). Although most symptoms tend to improve with treatment, some women continue to experience problems related to hypothyroidism, suggesting the need for a more personalized approach and long-term follow-up⁴¹.

These findings highlight the importance of comprehensive care, which includes medication, psychological support, and lifestyle advice, to optimize patients' quality of life and general well-being.

Conclusion

Hypothyroidism has a significant impact on the quality of life of women of reproductive age, affecting their physical, emotional, and reproductive well-being. Chronic fatigue, mood disorders, and metabolic disturbances can limit their ability to lead a whole life, while menstrual irregularities and infertility add an emotional burden. In addition, untreated hypothyroidism during pregnancy can lead to serious complications, such as spontaneous abortion, premature birth, and problems in fetal development, reinforcing the need for timely detection and treatment.

Early intervention, appropriate management, and a comprehensive approach can significantly improve the quality of life of these patients. Levothyroxine replacement therapy is the standard treatment, but the response varies between individuals, so constant monitoring and personalized dose adjustment are essential. Likewise, psychological support and lifestyle advice can play a key role in the overall well-being of women with hypothyroidism.

The findings of this review emphasize the importance of awareness about this disease and the need for timely medical evaluation in women of reproductive age with symptoms of hypothyroidism. Detecting and treating the disease early can not only prevent complications such as infertility or miscarriage but also preserve health and improve the quality of life of patients.

Acknowledgments

The author would like to thank the *Facultad de Ciencias Médicas* at Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP) for their academic support and institutional encouragement throughout the development of this work.

Funding

This research has not received any specific grant from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The author declares that no experiments were performed on humans or animals for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethics approval. The study does not involve personal data of patients, nor does it require ethics approval. SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The author declares that she has not used any type of generative artificial intelligence in the writing of this manuscript.

References

- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390:1550-62.
- Zamwar UM, Muneshwar KN. Epidemiology, types, causes, clinical presentation, diagnosis, and treatment of hypothyroidism. *Cureus*. 2023;15:e46241.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:301-16.
- Djurovic M, Pereira AM, Smit JW, Vasovic O, Damjanovic S, Jemuovic Z, et al. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine*. 2018;62:136-43.
- Hennessey JV, Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*. 2015;69:771-82.
- Fernández-Garza LE, Marfil A. Comorbidity between hypothyroidism and headache disorders in a Mexican population. *Rev Neurol*. 2022;75:13-6.
- Romero-gómez B, Guerrero-alonso P, Carmona-torres JM, Pozuelo-carrascosa DP, Laredo-aguilera JA, Cobo-cuenca AI. Health-related quality of life in levothyroxine-treated hypothyroid women and women without hypothyroidism: a case-control study. *J Clin Med*. 2020;9:1-12.
- Tariq A, Wert Y, Cheriya P, Joshi R. Effects of long-term combination LT4 and LT3 therapy for improving hypothyroidism and overall quality of life. *South Med J*. 2018;111:363-9.
- Sheikh Miri A, Irvani M, Boostani H, Latifi M. The effect of cognitive behavioral therapy on sexual function in reproductive aged women with hypothyroidism: a randomized controlled clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2023;23:357.
- Janota B, Szczepańska E, Noras K, Janczewska E. Lifestyle and quality of life of women with diagnosed hypothyroidism in the context of metabolic disorders. *Metabolites*. 2023;13:1033.
- Wyne KL, Nair L, Schneiderman CP, Pinsky B, Antunez Flores O, Guo D, et al. Hypothyroidism prevalence in the United States: a retrospective study combining national health and nutrition examination survey and claims data, 2009-2019. *J Endocr Soc*. 2022;7:bvac172.
- Porcu E, Medici M, Pistis G, Volpato CB, Wilson SG, Cappola AR, et al. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003266.
- Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021;103:605-13.
- Sara JD, Zhang M, Gharib H, Lerman LO, Lerman A. Hypothyroidism is associated with coronary endothelial dysfunction in women. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002225.
- Davis MG, Phillippi JC. Hypothyroidism: diagnosis and evidence-based treatment. *J Midwifery Womens Health*. 2022;67:394-7.
- Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Association of hypothyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:1375-83.
- Radanovic-Grguric L, Filakovic P, Barkic J, Mandic N, Karner I, Smoje J. Depression en pacientes con alteraciones del tiroides. *Eur J Psychiat*. 2003;17:123-34.
- Nuguru SP, Rachakonda S, Sripathi S, Khan MI, Patel N, Meda RT. Hypothyroidism and depression: a narrative review. *Cureus*. 2022;14:e28201.
- Caneo C, Aedo I, Riquelme MJ, Fardella C. Disfunción tiroidea y trastornos del ánimo: revisión del estado del arte. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2020;31:122-9.
- Naz MS, Dovom MR, Tehrani FR. The menstrual disturbances in endocrine disorders: a narrative review. *Int J Endocrinol Metab*. 2020;18:e106694.
- Kundakovic M, Rocks D. Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: from clinical evidence to molecular mechanisms. *Front Neuroendocrinol*. 2022;66:101010.
- Jin Z, Ling J, Yu J, He M, Ni P, Zhang F, et al. Serotonin 2A receptor function and depression-like behavior in rats model of hypothyroidism. *Exp Brain Res*. 2021;239:2435-44.
- Concepción-Zavaleta MJ, Coronado-Arroyo JC, Quiroz-Aldave JE, Concepción-Urteaga LA, Paz-Ibarra J. Thyroid dysfunction and female infertility. A comprehensive review. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17:102876.
- Figueroa-Varela MR, Aguirre-Ojeda DP, Hernández-Pacheco RR. Asociación del deterioro cognitivo, depresión, redes sociales de apoyo, miedo y ansiedad a la muerte en adultos mayores. *Psicumex*. 2021;11:2021.
- Picó-Monllor JA, Picó-Monllor JA. La ocupación laboral como factor de protección en el deterioro cognitivo leve. *Med Segur Trab (Madr)*. 2022;68:83-9.
- Jacobson MH, Howards PP, Darrow LA, Meadows JW, Kesner JS, Spencer JB, et al. Thyroid hormones and menstrual cycle function in a longitudinal cohort of premenopausal women. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32:225-34.
- Jimenez-Ibañez LC, Conde-Gutierrez YS, Torres-Trejo JA. Hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88:321-9.
- Kabodmehri R, Sharami SH, Sorouri ZZ, Gashti NG, Milani F, Chaypaz Z, et al. The relationship between thyroid function and ovarian reserve: a prospective cross-sectional study. *Thyroid Res*. 2021;14:22.
- Weeks AD. Menorrhagia and hypothyroidism. Evidence supports association between hypothyroidism and menorrhagia. *BMJ*. 2000;320:649.
- Elbers LP, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost*. 2018;16:634-45.
- Thakur M, Maharjan M, Tuladhar H, Dwa Y, Bhandari S, Maskey S, et al. Thyroid dysfunction in patients with abnormal uterine bleeding in a tertiary care hospital: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020;58:333-7.
- Barbero A, Pagano M, Tuli G, Bugarza R, De Sanctis L, Bondone C. Menorrhagia as main presentation sign of severe hypothyroidism in a pediatric patient: a case report. *Ital J Pediatr*. 2022;48:171.
- Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N, Mehrsay AR, Biniaz F, Karjalainen MA. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction. *Urol J*. 2012;9:405-9.

34. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: clinical insights. *Tzu Chi Med J.* 2020;32:312-7.
35. Szukiewicz D. Current insights in prolactin signaling and ovulatory function. *Int J Mol Sci.* 2024;25:1976.
36. Binita G, Suprava P, Mainak C, Koner BC, Alpana S. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J Reprod Infertil.* 2009;10:207-12.
37. García De Guadiana Romualdo L, González Morales M, Martín-Ondarza González MC, Martín García E, Martínez Uriarte J, Blázquez Abellán A, et al. Valoración de la función tiroidea durante la gestación: intervalos de referencia de tirotropina y tiroxina no unida a proteína durante el primer trimestre. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:290-5.
38. Papadopoulou AM, Bakogiannis N, Skrapari I, Moris D, Bakoyiannis C. Thyroid dysfunction and atherosclerosis: a systematic review. *In Vivo.* 2020;34:3127-36.
39. Yamakawa H, Kato TS, Noh JY, Yuasa S, Kawamura A, Fukuda K, et al. Thyroid hormone plays an important role in cardiac function: from bench to bedside. *Front Physiol.* 2021;12:606931.
40. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:747-53.
41. Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. *Adv Ther.* 2019;36 Suppl 2:30-46.

What is the master regulator of reproductive endocrinology? A sex-based functional review of the *KISS1-KISS1R* system

Izuchukwu A. Okafor^{1,2*}, Nnamdi A. Nzonwu³, Chikwesiri E. Onyema⁴, and Sodi Fakorede⁵

¹Department of Radiology, Division of Translational Anatomy, UMass Chan Medical School, Worcester, Massachusetts, United States of America;

²Faculty of Basic Medical Sciences, Department of Anatomy, College of Health Sciences, Nnamdi Azikiwe University, Nnewi, Anambra State, Nigeria;

³Department of Biology, Applied Technology Schools, Abu Dhabi Vocational Education and Training Institute, Al Ain, Abu Dhabi, United Arab Emirates;

⁴Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences, Department of Human Physiology, Nnamdi Azikiwe University, Nnewi, Anambra State, Nigeria; ⁵Department of Prosthetics and Orthotics, Federal University of Technology, Owerri, Imo State, Nigeria

Abstract

Kisspeptin, a peptide encoded by the *KISS1* gene, and its receptor, *KISS1R*, have emerged as pivotal regulators of reproductive endocrinology. This review explores the multifaceted roles of the *KISS1-KISS1R* system in both male and female reproduction, from puberty onset to gametogenesis, ovulation, pregnancy, and lactation. In males, kisspeptin influences spermatogenesis through intratesticular signaling, modulating steroidogenesis and sperm function. In females, it regulates follicular development, oocyte maturation, and ovulation by modulating gonadotropin release and ovarian signaling pathways. Beyond reproduction, kisspeptin has been implicated in metabolic regulation, energy balance, and reproductive behavior, highlighting its broader physiological significance. Recent studies suggest potential clinical applications, including its use as a biomarker for early pregnancy detection and as a therapeutic agent for infertility, polycystic ovary syndrome, and hyperprolactinemia. In addition, kisspeptin analogs have demonstrated promise in treating hormone-dependent malignancies, such as prostate cancer, by suppressing the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Compared to other reproductive hormones, kisspeptin stands out as an upstream regulator, directly controlling gonadotropin-releasing hormone secretion and the entire reproductive hormonal cascade. Given its central role, further research is warranted to elucidate its precise mechanisms and optimize its clinical applications. The *KISS1-KISS1R* system is undeniably a master regulator of reproductive endocrinology, presenting exciting opportunities for therapeutic advancements in reproductive medicine.

Keywords: Kisspeptin. *KISS1* gene. *KISS1R* gene. Human reproduction. Reproductive physiology. Molecular mechanisms.

¿Cuál es el regulador principal de la endocrinología reproductiva? Una revisión funcional del sistema *KISS1-KISS1R* con perspectiva de género

Resumen

La kisspeptina, un péptido codificado por el gen *KISS1*, y su receptor, *KISS1R*, se han identificado como reguladores clave de la endocrinología reproductiva. Esta revisión explora los diversos roles del sistema *KISS1-KISS1R* en la reproducción masculina y femenina, desde el inicio de la pubertad hasta la gametogénesis, la ovulación, el embarazo y la lactancia. En los hombres, la kisspeptina influye en la espermatogénesis mediante la señalización intratesticular, modulando la esteroidogénesis y la función espermática. En las mujeres, regula el desarrollo folicular, la maduración del ovocito y la ovulación, modulando la liberación de gonadotropinas y las vías de señalización ovárica. Más allá de la reproducción, se ha implicado

*Correspondence:

Izuchukwu A. Okafor

E-mail: Izuchukwu.Okafor@umassmed.edu

Date of reception: 01-04-2025

Date of acceptance: 14-07-2025

DOI: 10.24875/PER.25000002

Available online: 26-11-2025

Perinatol Reprod Hum. 2025;39(1):39-49

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2025. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Permaner. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

a la kisspeptina en la regulación metabólica, el balance energético y el comportamiento reproductivo, destacando su importancia fisiológica general. Los estudios recientes sugieren potenciales aplicaciones clínicas, incluyendo su uso como biomarcador para la detección temprana del embarazo y como agente terapéutico para la infertilidad, el síndrome de ovario poliquístico y la hiperprolactinemia. Además, los análogos de la kisspeptina se han mostrado prometedores en el tratamiento de neoplasias dependientes de hormonas, como el cáncer de próstata, al suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Dado su papel central, se requiere más investigación para entender sus mecanismos precisos y mejorar sus aplicaciones clínicas. El sistema *KISS1-KISS1R* es, sin duda, un regulador principal de la endocrinología reproductiva, que ofrece emocionantes oportunidades para avances terapéuticos en medicina reproductiva.

Palabras clave: Kisspeptina. Gen *KISS1*. Gen *KISS1R*. Reproducción humana. Fisiología reproductiva. Mecanismos moleculares.

Introduction

One essential quality of all living creatures required to continue life on Earth is reproduction. In addition to trying to adapt to and live in their surroundings, organisms need to create new ones to avoid going extinct¹. Reproductive endocrinology involves complex signaling networks and feedback mechanisms to regulate reproductive functions in animals. Among these, the *KISS1* gene and its receptor *KISS1R* (*GPR54*) have emerged as key players².

Kisspeptin is a peptide hormone encoded by the *KISS1* gene. Many investigations³⁻⁵ have proven kisspeptin's important functions in the regulation of various elements of reproduction. Such important regulations include the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG)⁶, upstream control over gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons⁷⁻⁹, the regulation of reproductive events such as onset of puberty, sexual maturation, and fertility and ovulation, primarily through the tight control of GnRH neurons^{10,11}.

Over the years, the *KISS1-KISS1R* system has been described as possessing a 'master' gene regulatory role in reproductive functions, especially through hormonal control¹¹⁻¹⁴.

Therefore, this review aims to provide a comprehensive analysis of the *KISS1-KISS1R* system, focusing on its sex-based functional differences in various animal species. By examining the distinct roles of the *KISS1-KISS1R* system in male and female reproductive endocrinology, we aim to determine whether its influence is sufficiently significant to warrant the title of "master regulator". The review will highlight the system's involvement in sexual differentiation and regulation of various reproductive functions and events.

Methods

This review adopted a traditional narrative approach with reference to the PRISMA 2020 guidelines to

enhance transparency in article selection, data organization, and synthesis, even though it does not qualify as a systematic review. A comprehensive literature search was conducted across four major academic databases – PubMed, ScienceDirect, Web of Science, and Google Scholar – covering studies published in English up to March 2025. The search strategy included the use of Boolean operators to combine relevant keywords such as "kisspeptin," "*KISS1R*," "*KISS1R*," "GnRH," "hypothalamic-pituitary-gonadal axis," "reproductive endocrinology," "spermatogenesis," "folliculogenesis," "oocyte maturation," "ovulation," "pregnancy," "lactation," "infertility," and "clinical applications of kisspeptin."

Articles were selected based on their relevance to the physiological, molecular, and clinical aspects of the kisspeptin signaling system in reproductive function. Peer-reviewed original research, reviews, and clinical studies involving mammalian or human models were included, provided they were published in English and addressed the objectives of the review. Studies were excluded if they were non-English, lacked accessible full texts, or were non-peer-reviewed commentaries or editorials that did not include primary data or substantial theoretical analysis.

After the initial search, duplicate records were removed, followed by title and abstract screening to identify studies that met the inclusion criteria. Full texts of the remaining articles were then assessed to ensure relevance and quality. The final body of literature included over 90 articles that were thematically analyzed and synthesized.

The reviewed literature was organized and discussed according to key thematic areas, including the anatomical and molecular characteristics of the *KISS1-KISS1R* system, its physiological roles in male and female reproductive function, its influence beyond reproduction – particularly in metabolic regulation and behavior – and its emerging clinical applications. The narrative approach allowed for critical integration of diverse

findings across experimental and clinical contexts, providing a comprehensive synthesis of the present state of knowledge while identifying knowledge gaps and future research directions.

Characteristics of the *KISS1-KISS1R* system

The *KISS1-KISS1R* system, comprising the *KISS1* gene and its receptor *KISS1R* (also known as *GPR54*), plays a central role in the regulation of reproductive endocrinology. The system's significance lies in its ability to modulate the HPG axis, influencing processes such as puberty, fertility, and overall reproductive health⁶.

MOLECULAR STRUCTURE OF *KISS1* GENE AND RECEPTOR

The *KISS1* gene encodes a peptide known as kisspeptin, which is a member of the RFamide family of neuropeptides. Kisspeptin exists in several forms, with the most studied being kisspeptin-54, kisspeptin-14, kisspeptin-13, and kisspeptin-10, named according to the number of amino acids they contain. The processing of the full-length kisspeptin-54 into shorter forms is a critical step in its biological activity^{15,16}. All kisspeptins have the same affinity for their respective receptors¹⁷.

Furthermore, the *KISS1R* receptor is a G protein-coupled receptor that mediates the effects of kisspeptin. It is encoded by the *GPR54* gene and is primarily expressed in GnRH neurons in the hypothalamus, although it is also found in other tissues, including the placenta and liver^{16,17}. Upon binding to kisspeptin, *KISS1R* activates intracellular signaling pathways that result in the release of GnRH, thereby influencing downstream reproductive functions.

There are notable differences in the expression and function of *KISS1-KISS1R* between males and females. For instance, in females, *KISS1* neurons are densely located in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV), which is critical for the pre-ovulatory luteinizing hormone (LH) surge, while in males, these neurons are primarily located in the arcuate nucleus (ARC), reflecting their role in tonic GnRH secretion¹⁸.

MECHANISM OF ACTION

Kisspeptin binds to the *GPR54/KISS1R* receptor, activating Gq/11protein, which then activates the phospholipase-C (PLC) enzyme. PLC hydrolyses

phosphatidylinositol bisphosphate to generate diacylglycerol (DAG) and inositol trisphosphate (IP₃). DAG activates protein kinase C (PKC) to regulate gene expression, while (IP₃) raises the concentration of Ca²⁺ by stimulating its release from the endoplasmic reticulum. GnRH neurons get depolarized due to the rise in Ca²⁺ causing the potassium channels to close preventing the outflow of potassium ions, and the cation transient receptor potential channels to open leading to a further influx of Ca²⁺ into the cell (Fig. 1). As a result, hormones are secreted by GnRH neurons⁵. Kisspeptin stimulates the extracellular signal-regulated kinase and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways through PKC, which in turn increases apoptosis and decreases cell proliferation and metastasis¹⁹.

Kisspeptin in the hypothalamus

The hypothalamus is a crucial brain region responsible for maintaining homeostasis and regulating various endocrine functions, including reproduction. Kisspeptin neurons in the hypothalamus are integral to the control of GnRH secretion. These neurons provide direct stimulatory input to GnRH neurons, and the activation of GnRH neurons by kisspeptin triggers the release of gonadotropins (LH and FSH) from the anterior pituitary, which in turn regulate gonadal function²⁰.

Kisspeptin is a critical neuropeptide that plays a vital role in regulating the HPG axis, thereby influencing reproductive function. Kisspeptin receptor (*KISS1R*) is highly expressed in the hypothalamus, particularly in regions such as the ARC and the AVPV²¹.

REGULATION AND FEEDBACK MECHANISMS

The *KISS1-KISS1R* system is involved in both positive and negative feedback loops that regulate GnRH secretion. In females, the system mediates the estrogen-induced LH surge (positive feedback) that triggers ovulation, as well as the suppression of GnRH during the luteal phase (negative feedback) to prevent pre-mature ovulation. In males, *KISS1* neurons regulate the negative feedback of testosterone on GnRH secretion, ensuring the proper balance of reproductive hormones²².

Kisspeptin and puberty

Puberty begins with the strengthening of excitatory signals and the weakening of inhibitory indications over GnRH neurons, resulting in a continual rise in pulsatile GnRH production from the hypothalamus. Increased

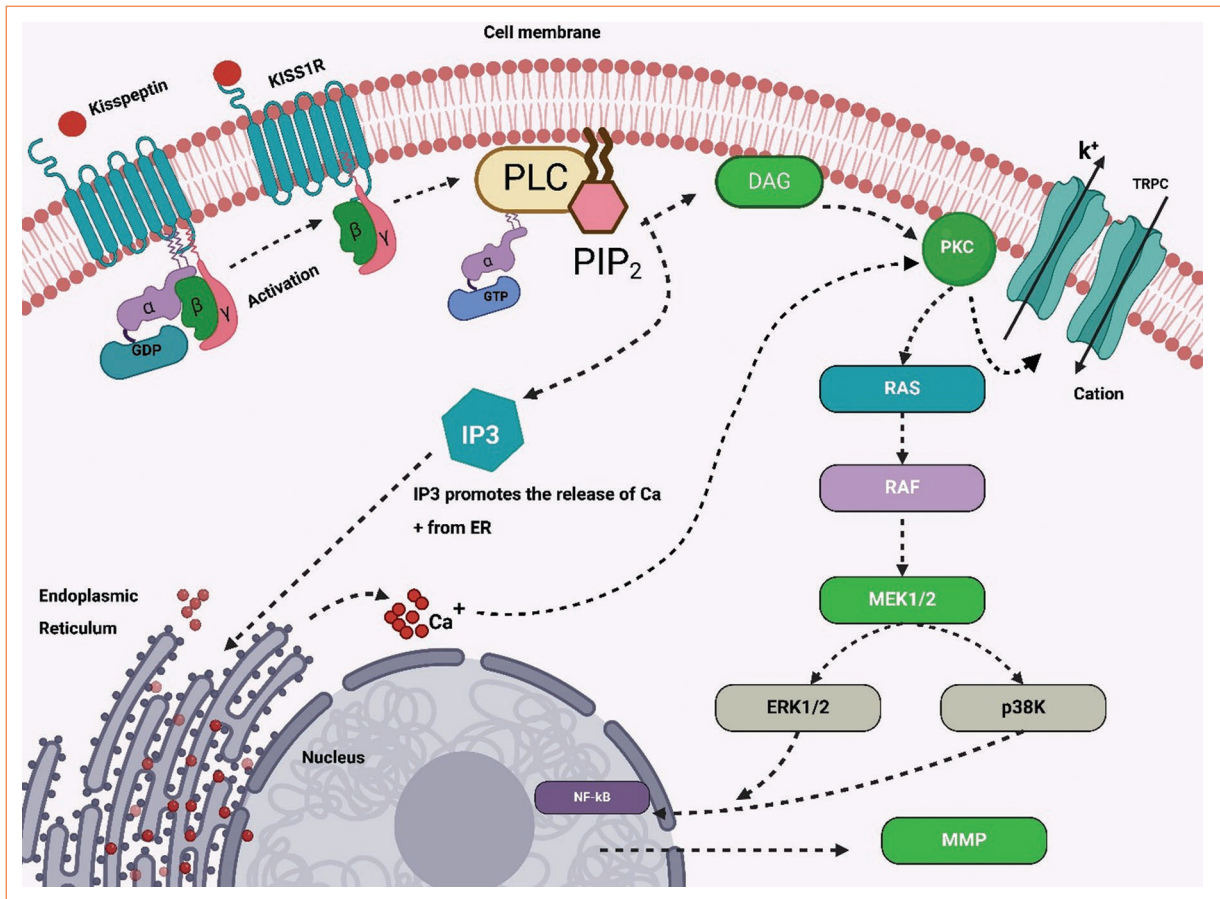


Figure 1. Intracellular signaling cascade activated by Kisspeptin Binding to the *KISS1R* receptor. This figure depicts the signaling cascade initiated by the binding of kisspeptin to the *KISS1R* (*GPR54*) receptor. Upon kisspeptin activation, the *KISS1R* receptor activates G-proteins, leading to the activation of phospholipase C (PLC). PLC catalyzes the breakdown of PIP₂ into inositol trisphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG), with IP₃ facilitating the release of calcium ions (Ca²⁺) from the endoplasmic reticulum (ER) into the cytosol. This increase in intracellular calcium activates protein kinase C (PKC) and the transient receptor potential canonical (TRPC) channels, which contribute to further calcium influx. The signaling cascade also involves the RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2 pathway, which regulates downstream gene expression through NF-κB and matrix metalloproteinase (MMP) activation. These signaling events play a crucial role in regulating gonadotropin-releasing hormone secretion, reproductive function, and cellular processes, as highlighted in the review.

GnRH pulse activates downstream components, resulting in increased gonadotropins and sex hormones, gametogenesis, secondary sex characteristics, and fast development, all of which contribute to fertility²³. Although kisspeptin is vital for pubertal development in both males and females, there are notable differences in its function and regulation between the sexes.

In females, kisspeptin is integral to the initiation of puberty and the regulation of the menstrual cycle. The hormone exerts its effects by acting on GnRH neurons to initiate the pre-ovulatory surge of GnRH, which is critical for the onset of ovulation²⁴. Kisspeptin neurons in the AVPV and the ARC of the hypothalamus are

particularly important in females. The AVPV kisspeptin neurons are implicated in the positive feedback mechanism of estrogen, which induces the LH surge necessary for ovulation²⁵.

In males, kisspeptin is essential for the activation of the HPG axis during puberty, leading to increased testosterone production and spermatogenesis (Fig. 2). Unlike in females, the regulation of kisspeptin in males does not involve a pre-ovulatory surge but is crucial for maintaining steady-state levels of GnRH and LH secretion necessary for testicular function¹⁰. Kisspeptin neurons in the ARC play a more prominent role in males,

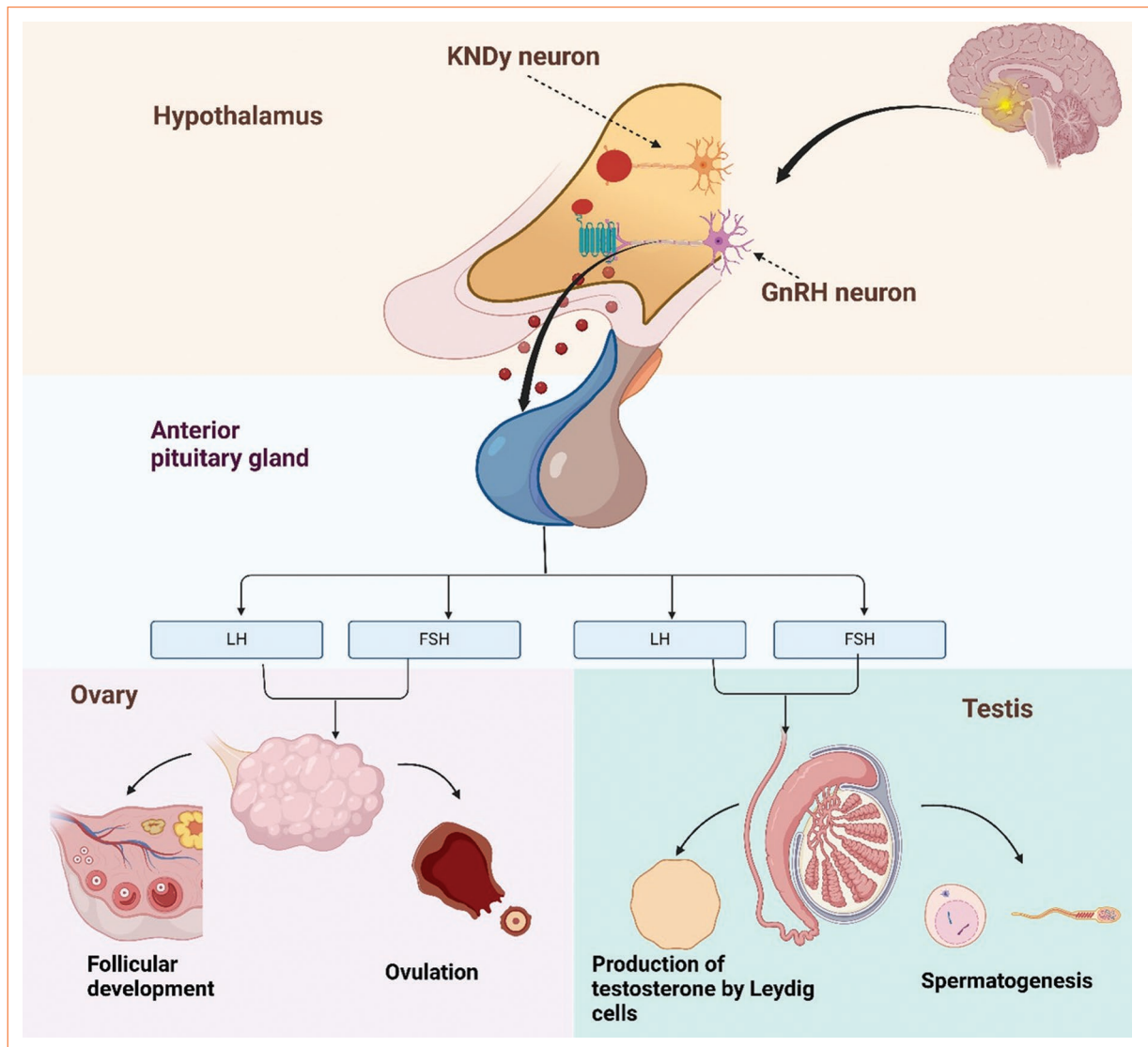


Figure 2. Regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by the *KISS1-KISS1R* system. This figure illustrates the regulatory cascade of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis mediated by the *KISS1-KISS1R* system. In females, kisspeptin is primarily produced by neurons in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) of the hypothalamus. Here, kisspeptin stimulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons, promoting the release of gonadotropins (LH and FSH) from the anterior pituitary, which subsequently trigger follicular development and ovulation. In males, kisspeptin is mainly synthesized by neurons in the arcuate nucleus (ARC). Kisspeptin in this region regulates the tonic secretion of GnRH, leading to continuous gonadotropin release that stimulates testosterone production by Leydig cells in the testes and supports spermatogenesis. Both in females and males, the interaction of kisspeptin with its receptor, *KISS1R* (*GPR54*), in the hypothalamus leads to downstream signaling events, resulting in the activation of the HPG axis and gonadal function.

where they are involved in the negative feedback regulation of gonadotropin secretion by testosterone²⁶.

The sexually dimorphic nature of kisspeptin's role in puberty is influenced by sex steroids, such as estrogen and testosterone, which differentially regulate kisspeptin expression and action in the hypothalamus²⁷.

The administration of kisspeptin has been investigated as a potential strategy to enhance pubertal development, particularly in cases of delayed or disrupted puberty. Studies in both male and female animal models have shown that exogenous kisspeptin can stimulate the HPG axis, leading to the onset of puberty.

In female models, kisspeptin administration has been shown to advance the timing of puberty by inducing the early release of GnRH and subsequent increases in LH and FSH levels, which promote ovarian development and estrogen production. This acceleration of puberty is associated with earlier onset of estrous cycles and ovulation²⁸. In addition, kisspeptin treatment has been observed to restore reproductive function in female models with impaired kisspeptin signaling, indicating its therapeutic potential²⁹.

In male models, kisspeptin administration has similarly been shown to advance the onset of puberty by stimulating GnRH release and increasing LH and FSH secretion. This leads to enhanced testosterone production and spermatogenesis¹². The continuous or pulsatile administration of kisspeptin can effectively mimic the natural activation of the HPG axis, resulting in the advancement of pubertal milestones, such as testicular enlargement and increased secondary sexual characteristics³⁰.

Puberty cannot occur without normal Kisspeptin-receptor contact, as demonstrated by inactivating mutations of the *GPR54* gene in hypogonadotropic hypogonadism (HH) patients^{31,32}. Endogenous kisspeptin rhythmicity and sensitivity increase with puberty; in primates and rats, both the number of KISS1 neurons and the amount of KISS1 mRNA have been found to rise during the juvenile-pubertal transition³³⁻³⁵.

Kisspeptin in male reproduction

KISS1 AND KISS1R IN TESTIS AND SPERMATOZOA

Spermatogenesis is a complex process modulated step-by-step by the autocrine, paracrine, and endocrine routes. It needs the coordination between germ cell proliferation and death, meiotic division and differentiation events, and the key contribution of Leydig cells in the interstitium to produce sex-steroids, and Sertoli cells in the seminiferous tubules to provide structural and nourishment support to developing germ cells³⁶. The kisspeptin system has been characterized in the testis of mammalian and non-mammalian vertebrates, revealing possible roles in the autocrine and paracrine intra-testicular communications, steroid biosynthesis, spermatogenesis progression, and sperm functions, but also species-specific differences in localization and possible functions³⁷⁻³⁹. Kisspeptin, but not GnRH, has been detected in human plasma and measured in different health conditions⁴⁰. In males, circulating kisspeptin levels change in fertility status, being significantly higher in fertile than in infertile men⁴¹. Some

hypogonadotropic HH patients have high levels of kisspeptin in the plasma, but, after GnRH replacement therapy, circulating kisspeptin levels decrease as a consequence of the restored sex-steroid feedback mechanisms at hypothalamic levels⁴². However, gonadotropin stimulation is not always able to rescue testosterone biosynthesis and spermatogenesis in clinical cases of *KISS1R* inactivating mutations^{43,44}, suggesting the need for testicular *KISS1R* signaling for steroidogenesis. Similarly, the specific reactivation of the *KISS1R* gene in the GnRH-secreting neuron of *KISS1R* knockout mice does not restore spermatogenesis, further confirming the need for the intratesticular kisspeptin signal for successful spermatogenesis⁴⁵. By contrast, testosterone replacement in KISS knockout mice that exhibit HH restores plasma and intratesticular testosterone levels and sustains spermatogenesis until the production of spermatozoa capable of fertilizing eggs *in vitro*, but treated mice failed to impregnate females⁴⁶. The administration of kisspeptin usually promotes spermatogenesis in intact animal models⁴⁷⁻⁴⁹. Post-natal testis development and Leydig cell maturation require kisspeptin signaling, and synergistic effects involving both the hypothalamic and LH-dependent intratesticular production of kisspeptin have been suggested in rodents⁵⁰.

Kisspeptin in female reproduction

THE ROLE OF KISSPEPTIN IN FOLLICULAR DEVELOPMENT

Kisspeptin levels increase from the early follicular to the pre-ovulatory phase⁴⁰ in females. In the process of follicular development, kisspeptin affects primary and secondary follicle recruitment by reducing the FSH receptor (FSHR) expression. In both 6 and 10-month-old rats, local administration of kisspeptin into the ovary reduced the number of total antral follicles (including atretic follicles) and the use of kisspeptin receptor antagonist p234 played the opposite role⁵¹. In an *in vitro* experiment, kisspeptin acted as a functional antagonist by preventing the increase in FSHR expression produced by Isoproterenol, a β -adrenergic agonist. Besides, kisspeptin can upregulate the level of serum anti-Müllerian hormone (AMH), which is a vital dimeric glycoprotein in the regulation of follicle development. Produced by pre-antral and small antral follicles, AMH exerts its regulatory role by attenuating primordial follicle recruitment and changing the sensitivity of follicles to FSH^{52,53}. The study found that serum AMH levels increased after local administration of kisspeptin and

decreased after the use of p234 in 6 and 10-month-old rats. To sum up, kisspeptin may negatively affect the development of pre-antral follicles by upregulating AMH and downregulating the expression of FSHR in the ovary.

THE ROLE OF KISSPEPTIN IN OOCYTE MATURATION

It is well known that the pre-ovulatory LH surge triggers the resumption of meiosis and the progression to metaphase II during each reproductive cycle⁵⁴. Besides, the direct effect of kisspeptin on oocyte maturation has been studied in porcine cumulus-oocyte complexes (COCs). Adding kisspeptin to porcine COCs *in vitro* promotes oocyte maturation, suggesting kisspeptin acts on oocytes directly⁵⁵. The mechanisms may include upregulating the expression of C-MOS, growth differentiation factor 9 (GDF 9), and bone morphogenetic protein 15 (BMP 15)⁵⁶. C-MOS plays a stimulating role in various processes during oocyte maturation, including the meiosis process, normal spindle and chromosome formation, and reactivation of purified maturation-promoting factor after first meiosis. Furthermore, GDF 9 and BMP 15 take part in regulating follicle development, oocyte maturation, ovulation, luteinization, and other physiological processes^{56,57}. It has been found that cumulus granulosa cells (GCs) play a vital role in regulating oocyte maturation. Several researchers have observed a remarkable expression of kisspeptin in gonadotropin-treated GCs, while *KISS1R* in oocytes, suggesting that GC-derived Kisspeptin may have a direct function on oocytes *KISS1R* to modulate oocyte maturation through a MAPK signaling pathway⁵⁸⁻⁶⁰. The kisspeptin expressed in GCs is estrogen receptor beta (ER β) dependent since the expression of kisspeptin in GCs is absent in ER β knockout rat ovaries. Consistent with the findings above, the administration of kisspeptin can increase the maturity of oocytes without cumulus cells in both wild-type and ER β knockout rats⁵⁸. Therefore, kisspeptin may have a persistent and direct effect on oocytes in an autocrine and paracrine manner.

THE ROLE OF KISSPEPTIN IN OVULATION

Ovulation is a complicated process described as the follicle rupture and oocyte release, which is mediated by the LH surge and is regulated by a series of specific genes⁶¹. At the end of the follicular phase, high levels of estrogen act on AVPV kisspeptin neurons, promoting the release of kisspeptin, which then causes the

cascade of GnRH surge, LH peak, and ovulation⁶². The functions of the LH peak are achieved by upregulating the expression of COX-2 and producing prostaglandin, which are essential for follicular rupture and ovulation⁶³. It has been confirmed that peripheral kisspeptin administration induces ovulation in many species, such as rats and ewes⁶⁴. The effect of kisspeptin on ovulation is mainly achieved by increasing the levels of LH and FSH. Subcutaneous administration of kisspeptin markedly elevated plasma FSH and LH levels in 25-day-old female rats⁶⁵. In humans, the LH pulses increased immediately after an administration of kisspeptin-10⁴⁰. Kisspeptin-54 induced ovulation in mice by stimulating precisely timed endogenous LH release of consistent amplitude and duration⁶⁶. Both the expression of ovarian *KISS1* mRNA and the ovulation efficiency in rats could be reduced by the administration of a COX-2 inhibitor or a COX non-selective inhibitor, indicating that the upregulation of COX-2 may act on the expression levels of kisspeptin to induce the LH peak⁶⁷. The role of ovarian kisspeptin in ovulation may not be indispensable because, in *KISS1R* knockout mice, standard gonadotropin priming could induce ovulation¹², indicating that the ovarian kisspeptin signaling is not necessary for ovulation. However, although the oocyte quality between neuron-specific *KISS1* and *KISS1R* knockout mice and wild-type mice shows little difference, the knockout mice presented fewer ovulated oocytes and corpora lutea. This suggests the GnRH plus gonadotropin stimulation is not sufficient to reverse the loss of function due to *KISS1R* knockout⁶⁸.

THE ROLE OF KISSPEPTIN IN PREGNANCY AND LACTATION

Kisspeptin concentrations in human plasma increased dramatically throughout pregnancy, with the placenta producing the majority of it. Histochemical investigation revealed that *KISS1* mRNA is localized in syncytiotrophoblast; these findings imply that kisspeptin may play a function in regulating trophoblast invasion. The greatest levels of *KISS1* and *KISS1R* mRNAs in trophoblast cells correspond to maximal trophoblast invasion, which should be appropriately controlled.

Kisspeptin was reported to suppress the metastasis in cancer cells, and *KISS1* expression levels were revealed to be lower in metastatic compared with non-metastatic cancer tissue^{16,69}. Trophoblasts are cells that are important for the growth and attachment of the placenta to the uterus. Trophoblast invasion resembles tumor metastasis⁷⁰ as the invading

trophoblasts follow a similar molecular mechanism for migration and invasion as tumor cells. The discovery of high levels of endogenous kisspeptin and *KISS1R* in placental trophoblast^{71,72}, suggests its direct involvement in inhibiting cellular invasion, migration, and angiogenesis, thereby preventing excessive invasion of the endometrium by trophoblast cell⁷³.

Recent research has demonstrated that central Kisspeptin 10 injection stimulates oxytocin neurons during the end of pregnancy and throughout lactation, indicating that Kisspeptin-induced oxytocin release is essential for parturition and lactation. Increased plasma Kisspeptin during pregnancy may thereby enhance oxytocin release; yet oxytocin receptor expression and sensitivity remain low before childbirth⁷⁴.

However, studies in mice have revealed that prolactin treatment significantly decreased Kisspeptin expression in the hypothalamus, reducing GnRH release. Again, utilizing bromocriptine as a prolactin suppressor resulted in significantly enhanced *KISS1* mRNA expression in the rostral periventricular region of the third ventricle (RP3V) in mice. Furthermore, during breastfeeding, rats revealed lower expression of *KISS1* mRNA in the hypothalamus and LH secretion, resulting in the shutdown of the estrous cycle. Indeed, in virtually all animals, breastfeeding generates a period of infertility that allows for healthy offspring development and survival, and proper regulation of Kisspeptin expression contributes to lactational anovulation^{75,76}.

The role of kisspeptin beyond reproduction

Recent studies have shown that kisspeptin may also play a role in the regulation of energy balance and metabolism⁷⁷. Report an altered metabolic phenotype in *KISS1R* knockout adult female mice. These mice showed significantly increased body weights and adiposity, impaired glucose regulation, and reduced energy expenditure from 10 weeks of age. Studies have shown that chronic intracerebroventricular kisspeptin treatment from post-natal day decreased body weight at day 60 in female rats⁷⁸. This link suggests that kisspeptin acts as a mediator between metabolic status and reproductive health.

Kisspeptin has been implicated in the regulation of reproductive behaviors. It influences sexual motivation and mating behavior in animals, with evidence suggesting that it may modulate the neural circuits involved in these behaviours⁷⁹. This role extends the influence of

the *KISS1-KISS1R* system beyond purely physiological aspects to encompass behavioral regulation as well.

The involvement of the *KISS1-KISS1R* system in memory and learning processes was suggested by the wide expression of *KISS1R* in the learning and memory-associated brain regions, including the dentate gyrus of the hippocampus and the cortical and medial nucleus of the amygdala⁸⁰. It has been reported that intracerebroventricular administration of kisspeptin-13, during a passive avoidance paradigm, enhances learning and stabilizes memory⁸¹.

The potential role kisspeptin in clinical application

In recent years, many attempts have been made to explore the possibility of kisspeptin as a new diagnostic marker or therapeutic option. In humans, the plasma level of kisspeptin (kisspeptin-54) increases dramatically throughout pregnancy, making it possible to detect early pregnancy by measuring plasma kisspeptin concentrations⁸². Furthermore, because kisspeptin is produced by trophoblasts and trophoblast invasion is underway 5 days after blastocyst transplantation, plasma kisspeptin concentrations during the peri-implantation period may reflect the early developmental events associated with pregnancy outcome⁸². In a comparative study⁸³, measured serum kisspeptin in 20 women with 6-10 weeks of intrauterine pregnancy (IUP) and 20 women who suffered spontaneous abortion (SAB) at a similar time. They found the median serum kisspeptin levels were significantly higher in IUP women (1.50 ng/mL) than in SAB women (0.20 ng/mL), indicating that kisspeptin is detectable in serum in early pregnancy and can discriminate SAB from IUP⁸³. Girls with central precocious puberty (CPP) had higher serum kisspeptin levels compared with healthy girls^{84,85}. However, serum kisspeptin levels are not able to become a single diagnostic tool because the evident overlap limits its use, while it may still be useful as an adjunctive tool in the diagnosis of CPP. As for therapeutic options, kisspeptin is found to have the potential to stimulate oocyte maturation and induce ovulation in infertile women. In 2014, a clinical study found that a single administration of kisspeptin-54 induced female egg maturation in women who accepted *in vitro* fertilization⁸⁶ suggesting its potential application in treating women with infertility. Kisspeptin and its agonist are also regarded as potential therapeutic options for some reproductive diseases. In a clinical study, repeated administration of kp-54 successfully induced ovulation

in two out of seven women with polycystic ovary syndrome (PCOS)⁸⁷. Abbbara and colleagues⁸⁸ compared the therapeutic effect of nanopeptide *KISS1R* agonist MT-602 and kisspeptin 54 in PCOS women and found both MVT-602 and kp54 induced an LH peak with similar amplitude. Recent studies also reported the application of kisspeptin as a future therapeutic option in the treatment of hyperprolactinemia, a condition characterized by elevated levels of prolactin, which inhibits GnRH, LH, and FSH secretion, and could cause irregular menstruation and infertility⁸⁹. The administration of kisspeptin successfully caused LH pulses through stimulating GnRH in women with hyperprolactinemia⁹⁰. In another study, the use of kisspeptin induced recovery of gonadotropin secretion⁸⁹. In addition, based on the fact that a high dose of kisspeptin leads to desensitization of the HPG axis, kisspeptin may be applied in the treatment of sex hormone-dependent malignancies. For example, prostate cancer is a kind of androgen-dependent malignancy, and the present primary treatment is androgen deprivation therapy⁹¹. Two animal studies have confirmed that chronic administration of the kisspeptin analog, TAK-448 caused a stronger inhibiting effect on the HPG axis than GnRH analog and suppressed testosterone and LH release, indicating its great anti-tumor growth potential^{92,93}.

Conclusion

The *KISS1-KISS1R* system is a pivotal regulator of reproductive endocrinology, with profound implications for both male and female reproductive health. Its role in the activation of the HPG axis, particularly in the initiation of puberty, regulation of the menstrual cycle, and maintenance of fertility, underscores its central position in the reproductive hormonal hierarchy. The sex-specific expression and function of *KISS1-KISS1R* highlight the nuanced and essential roles it plays in coordinating reproductive processes in both sexes. Furthermore, the system's involvement extends beyond reproduction, influencing energy balance, metabolism, and reproductive behaviors, which points to its broader significance. When compared to other reproductive hormones, kisspeptin stands out due to its upstream regulatory role, controlling the release of GnRH and consequently the entire cascade of reproductive hormones. This unique position justifies the characterization of kisspeptin as the master regulator of reproductive endocrinology.

Future research into the *KISS1-KISS1R* system's mechanisms and potential clinical applications could

open new avenues for the treatment of reproductive disorders, enhancing our understanding of this complex and vital regulatory network. The evidence supports the notion that the *KISS1-KISS1R* system is indeed the “master regulator” of reproductive endocrinology, making it a key focus for ongoing and future studies in reproductive biology.

Funding

This research has not received any specific grant from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The study does not involve patient personal data nor requires ethical approval. The SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that ChatGPT 4.0 was used in this work, and it was utilized only for translation purposes from English to Spanish. No other AI tools were used.

References

- Shcherbakov VP. Biological species is the only possible form of existence for higher organisms: the evolutionary meaning of sexual reproduction. *Biol Direct*. 2010;5:14.
- Xie Q, Kang Y, Zhang C, Xie Y, Wang C, Liu J, et al. The role of Kisspeptin in the Control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925206.
- Kauffman AS. Neuroendocrine mechanisms underlying estrogen positive feedback and the LH surge. *Front Neurosci*. 2022;16:953252.
- Kükürt A, Kuru M, Faruk Bazer Ö, Karapehlivan M. Kisspeptin: role in female infertility. In: *Reproductive Hormones*. London: IntechOpen; 2021.
- Wang HQ, Zhang WD, Yuan B, Zhang JB. Advances in the regulation of mammalian follicle-stimulating hormone secretion. *Animals*. 2021;11:1134.
- Sobrinho V, Avendaño MS, Perdices-López C, Jimenez-Puyet M, Tena-Sempere M. Kisspeptins and the neuroendocrine control of reproduction: recent progress and new frontiers in kisspeptin research. *Front Neuroendocrinol*. 2022;65:100977.
- Zhu N, Zhao M, Song Y, Ding L, Ni Y. The *KISS1-GPR54* system: essential roles in physiological homeostasis and cancer biology. *Genes Dis*. 2022;9:28-40.
- Novaira HJ, Fadoju D, Diaczok D, Radovick S. Genetic mechanisms mediating Kisspeptin regulation of *GnRH* gene expression. *J Neurosci*. 2012;32:17391-400.
- Zhang C, Roepke TA, Kelly MJ, Rønnekleiv OK. Kisspeptin depolarizes gonadotropin-releasing hormone neurons through activation of TRPC-like cationic channels. *J Neurosci*. 2008;28:4423-34.

10. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev*. 2012;92:1235-316.
11. Roa J, Tena-Sempere M. KiSS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol*. 2007;153:132-40.
12. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, et al. The *GPR54* gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003;349:1614-27.
13. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006;147:1154-8.
14. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S, Tsukamura H. Central mechanism controlling pubertal onset in mammals: a triggering role of kisspeptin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:312.
15. Ohga H, Sakanoue R, Ohta K, Matsuyama M. Molecular characterization of kisspeptin 2 dodecapeptide in sixteen species of *Scombridae*. *Fish Sci*. 2020;86:437-44.
16. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, et al. Metastasis suppressor gene *KiSS-1* encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001;411:613-7.
17. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene *KiSS-1* encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor *GPR54*. *J Biol Chem*. 2001;276:34631-6.
18. Morris PG, Herbison AE. Mechanism of arcuate kisspeptin neuron synchronization in acute brain slices from female mice. *Endocrinology*. 2023;164:bqad167.
19. Li M, Chen Y, Liao B, Tang J, Zhong J, Lan D. The role of kisspeptin and MKRN3 in the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Endocr Connect*. 2021;10:1147-54.
20. Lehman MN, Merkley CM, Coolen LM, Goodman RL. Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals. *Brain Res*. 2010;1364:90-102.
21. Rønnekleiv OK, Qiu J, Kelly MJ. Hypothalamic kisspeptin neurons and the control of homeostasis. *Endocrinology*. 2022;163:bqab253.
22. Clarke IJ, Smith JT. The role of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) in the seasonality of reproduction in sheep. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2010;67:159-69.
23. Lents CA, Heidorn NL, Barb CR, Ford JJ. Central and peripheral administration of kisspeptin activates gonadotropin but not somatotropin secretion in prepubertal gilts. *Reproduction*. 2008;135:879-87.
24. Clarkson J, Han SK, Liu X, Lee K, Herbison AE. Neurobiological mechanisms underlying kisspeptin activation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons at puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;324:45-50.
25. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. From KiSS1 to kisspeptins: an historical perspective and suggested nomenclature. *Peptides (NY)*. 2009;30(1):4-9.
26. Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C, Okamura H, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *J Neurosci*. 2009;29:11859-66.
27. Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, et al. Sexual differentiation of *KiSS1* gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology*. 2007;148:1774-83.
28. Plant TM, Ramaswamy S, DiPietro MJ. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. *Endocrinology*. 2006;147:1007-13.
29. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Castaño JP, Malagón MM, Aguilar E, et al. Ontogeny and mechanisms of action for the stimulatory effect of kisspeptin on gonadotropin-releasing hormone system of the rat. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;257-258:75-83.
30. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6609-15.
31. Padda J, Khalid K, Moosa A, Syam M, Kakani V, Imdad U, et al. Role of Kisspeptin on hypothalamic-pituitary-gonadal pathology and its effect on reproduction. *Cureus*. 2021;13:e17600.
32. Singh SP, Kumar A, Sahu M, Sourya N, Singh AK. Application of kisspeptin in domestic animal reproduction. *Pharma Innov J*. 2021;3:1-4.
33. Bano R, Shamas S, Khan SH, Shahab M. Inverse age-related changes between hypothalamic *NPY* and *KiSS1* gene expression during pubertal initiation in male rhesus monkey. *Reprod Biol*. 2022;22:100599.
34. Kauffman AS. Coming of age in the Kisspeptin era: sex differences, development, and puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;324:51-63.
35. Mayer C, Acosta-Martinez M, Dubois SL, Wolfe A, Radovick S, Boehm U, et al. Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor alpha-signaling in kisspeptin neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:22693-8.
36. Pierantoni R, Cobellis G, Meccariello R, Fasano S. Evolutionary aspects of cellular communication in the vertebrate hypothalamo-hypophysio-gonadal axis. *Int Rev Cytol*. 2002;18:69-143.
37. Chianese R, Cobellis G, Chioccarelli T, Ciarrella V, Migliaccio M, Fasano S, et al. Kisspeptins, estrogens and male fertility. *Curr Med Chem*. 2016;23:4070-91.
38. Sharma A, Thaventhiran T, Minhas S, Dhillon WS, Jayasena CN. Kisspeptin and testicular function-is it necessary? *Int J Mol Sci*. 2020;21:2958.
39. Meccariello R, Fasano S, Pierantoni R. Kisspeptins, new local modulators of male reproduction: a comparative overview. *Gen Comp Endocrinol*. 2020;299:113618.
40. Trevisan CM, Montagna E, De Oliveira R, Christofolini DM, Barbosa CP, Crandall KA, et al. Kisspeptin/*GPR54* system: what do we know about its role in human reproduction? *Cell Physiol Biochem*. 2018;49:1259-76.
41. Ramzan MH, Ramzan M, Ramzan F, Wahab F, Jelani M, Khan MA, et al. Insight into the serum kisspeptin levels in infertile males. *Arch Iran Med*. 2015;18:12-7.
42. Kotani M, Katagiri F, Hirai T, Kagawa J. Plasma kisspeptin levels in male cases with hypogonadism. *Endocr J*. 2014;61:1137-40.
43. Meccariello R. The kisspeptin system in male reproduction. *Endocrines*. 2022;3:168-74.
44. Nimri R, Lebenthal Y, Lazar L, Chevrier L, Phillip M, Bar M, et al. A novel loss-of-function mutation in *GPR54/KiSS1R* leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E536-45.
45. León S, Barroso A, Vázquez MJ, García-Galiano D, Manfredi-Lozano M, Ruiz-Pino F, et al. Direct actions of kisspeptins on GnRH neurons permit attainment of fertility but are insufficient to fully preserve gonadotropic axis activity. *Sci Rep*. 2016;6:19206.
46. Goto T, Hirabayashi M, Watanabe Y, Sanbo M, Tomita K, Inoue N, et al. Testosterone supplementation rescues spermatogenesis and *in vitro* fertilizing ability of sperm in KiSS1 knockout mice. *Endocrinology*. 2020;161:bqaa092.
47. Chianese R, Ciarrella V, Fasano S, Pierantoni R, Meccariello R. Kisspeptin receptor, *GPR54*, as a candidate for the regulation of testicular activity in the frog *Rana esculenta*. *Biol Reprod*. 2013;88:73.
48. Chianese R, Ciarrella V, Fasano S, Pierantoni R, Meccariello R. Kisspeptin drives germ cell progression in the anuran amphibian *Pelophylax esculentus*: a study carried out in *ex vivo* testes. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;211:81-91.
49. Aytürk N, Firat T, Kükner A, Özoğul C, Töre F, Kandirali IE, et al. The effect of kisspeptin on spermatogenesis and apoptosis in rats. *Turk J Med Sci*. 2017;47:334-42.
50. Wang JY, Hsu MC, Tseng TH, Wu LS, Yang KT, Chiu CH. Kisspeptin expression in mouse Leydig cells correlates with age. *J Chin Med Assoc*. 2015;78:249-57.
51. Fernandois D, Na E, Cuevas F, Cruz G, Lara HE, Paredes AH. Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats. *J Endocrinol*. 2016;228:161-70.
52. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20:370-85.
53. Fleming R. Anti-müllerian hormone: a personal view of the empowering analyte. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13:257.
54. Sen A, Caiazza F. Oocyte maturation: a story of arrest and release. *Front Biosci*. 2013;S5:S383.
55. Saadeldin IM, Koo OJ, Kang JT, Kwon DK, Park SJ, Kim SJ, et al. Paradoxical effects of kisspeptin: it enhances oocyte *in vitro* maturation but has an adverse impact on hatched blastocysts during *in vitro* culture. *Reprod Fertil Dev*. 2012;24:656.
56. Persani L, Rossetti R, Di Pasquale E, Cacciari C, Fabre S. The fundamental role of bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and its involvement in female fertility disorders. *Hum Reprod Update*. 2014;20:869-83.
57. McNatty KP, Juengel JL, Reader KL, Lun S, Myllymaa S, Lawrence SB, et al. Bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 co-operate to regulate granulosa cell function. *Reproduction*. 2005;129:473-80.
58. Chakravarthy VP, Ghosh S, Housami SM, Wang H, Roby KF, Wolfe MW, et al. ERβ regulated ovarian kisspeptin plays an important role in oocyte maturation. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;527:111208.
59. Reader KL, Heath DA, Lun S, McIntosh CJ, Western AH, Littlejohn RP, et al. Signalling pathways involved in the cooperative effects of ovine and murine GDF9+BMP15-stimulated thymidine uptake by rat granulosa cells. *Reproduction*. 2011;142:123-31.
60. Mottershead DG, Ritter LJ, Gilchrist RB. Signalling pathways mediating specific synergistic interactions between GDF9 and BMP15. *Mol Hum Reprod*. 2012;18:121-8.
61. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Espey LL. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:69-92.
62. Zeydabadi Nejad S, Ramezani Tehrani F, Zadeh-Vakili A. The role of Kisspeptin in female reproduction. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15:e44337.
63. Sirois J, Sayasith K, Brown KA, Stock AE, Bouchard N, Doré M. Cyclooxygenase-2 and its role in ovulation: A 2004 account. *Hum Reprod Update*. 2004;10:373-85.
64. Caraty A, Smith JT, Lomet D, Ben Saïd S, Morrissey A, Cagnie J, et al. Kisspeptin synchronizes preovulatory surges in cyclical ewes and causes ovulation in seasonally acyclic ewes. *Endocrinology*. 2007;148:5258-67.

65. Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastatin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320:383-8.
66. Owen CM, Zhou X, Bernard DJ, Jaffe LA. Kisspeptin-54 injection induces a physiological luteinizing hormone surge and ovulation in mice. *Biol Reprod*. 2021;104:1181-3.
67. Cao Y, Li Z, Jiang W, Ling Y, Kuang H. Reproductive functions of Kisspeptin/*KISS1R* systems in the Periphery. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17:65.
68. Gaytan F, Garcia-Galiano D, Dorfman MD, Manfredi-Lozano M, Castellano JM, Disson GA, et al. Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion. *Endocrinology*. 2014;155:3088-97.
69. Shengbing Z, Jing Feng L, Bin W, Lingyun G, Aimin H. Expression of *KISS-1* gene and its role in invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Anat Rec (Hoboken)*. 2009;292:1128-34.
70. Soundararajan R, Rao AJ. Trophoblast "pseudo-tumorigenesis": significance and contributory factors. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2:15.
71. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, et al. Dramatic elevation of plasma metastatin concentrations in human pregnancy: metastatin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:914-9.
72. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, et al. Kisspeptin-10, a *KISS-1*/metastatin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci*. 2004;117:1319-28.
73. Gomes VC, Sones JL. From inhibition of trophoblast cell invasion to proapoptosis: what are the potential roles of kisspeptins in preeclampsia? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;321:R41-8.
74. Scott V, Brown CH. Beyond the GnRH axis: kisspeptin regulation of the oxytocin system in pregnancy and lactation. *Adv Exp Med Biol*. 2013;784:201-18.
75. Brown RS, Herbison AE, Grattan DR. Prolactin regulation of kisspeptin neurones in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression. *J Neuroendocrinol*. 2014;26:898-908.
76. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015;226:T101-22.
77. Tolson KP, Garcia C, Delgado I, Marooki N, Kauffman AS. Metabolism and energy expenditure, but not feeding or glucose tolerance, are impaired in young *KISS1R* KO female mice. *Endocrinology*. 2016;157:4192-9.
78. Sahin Z, Ozcan M, Ozkaya A, Canpolat S, Kutlu S, Kelestimur H. Percentages of serum, liver and adipose tissue fatty acids and body weight are affected in female rats by long-term Central kisspeptin treatments. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129:307-15.
79. Clarkson J, Han SY, Piet R, McLennan T, Kane GM, Ng J, et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:E10216-23.
80. Arai AC. The role of kisspeptin and *GPR54* in the hippocampus. *Peptides*. 2009;30:16-25.
81. Telegdy G, Adamik Á. The action of kisspeptin-13 on passive avoidance learning in mice. Involvement of transmitters. *Behav Brain Res*. 2013;243:300-5.
82. Hu KL, Zhao H, Yu Y, Li R. Kisspeptin as a potential biomarker throughout pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:261-6.
83. Sullivan-Pyke C, Haisenleder DJ, Senapati S, Nicolais O, Eisenberg E, Sammel MD, et al. Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. 2018;109:137-41.e2.
84. Li M, Chen Y, Liao B, Tang J, Zhong J, Lan D. The role of kisspeptin and *MKRN3* in the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Endocr Connect*. 2021;10(9):1147-54.
85. Rhie YJ, Lee KH, Eun SH, Choi BM, Chae HW, Kwon AR, et al. Serum Kisspeptin Levels in Korean Girls with Central Precocious Puberty. *J Korean Med Sci*. 2011;26(7):927.
86. Jayasena CN, Abbara A, Cominos AN, Nijher GMK, Christopoulos G, Narayanaswamy S, et al. Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing in vitro fertilization. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(8):3667-77.
87. Romero-Ruiz A, Skorupskaitė K, Gaytan F, Torres E, Perdices-Lopez C, Mannaerts BM, et al. Kisspeptin treatment induces gonadotropic responses and rescues ovulation in a subset of preclinical models and women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2019;34(12):2495-512.
88. Abbara A, Eng PC, Phylactou M, Clarke SA, Richardson R, Sykes CM, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(12):6739-53.
89. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(10):3791-5.
90. Hoskova K, Kayton Bryant N, Chen ME, Nachtigall LB, Lippincott MF, Balasubramanian R, et al. Kisspeptin Overcomes GnRH Neuronal Suppression Secondary to Hyperprolactinemia in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):e3515-25.
91. Penning TM, Dettelsen AJ. Intracrinology-revisited and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;196:105499.
92. Ishikawa K, Tanaka A, Kogame A, Watanabe T, Tagawa Y, Matsui H. Usefulness of pharmacokinetic/efficacy analysis of an investigational kisspeptin analog, TAK-448, in quantitatively evaluating anti-tumor growth effect in the rat VCaP androgen-sensitive prostate cancer model. *Eur J Pharmacol*. 2018;828:126-34.
93. Matsui H, Tanaka A, Yokoyama K, Takatsu Y, Ishikawa K, Asami T, et al. Chronic Administration of the Metastatin/Kisspeptin Analog *KISS1-305* or the Investigational Agent TAK-448 Suppresses Hypothalamic Pituitary Gonadal Function and Depletes Plasma Testosterone in Adult Male Rats. *Endocrinology*. 2012;153(11):5297-308.