



# Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

---

---

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

**MEDICINA CONTEMPORÁNEA**

En este número:

- Síndrome pos-COVID-19
- Tuberculosis abdominal que mimetiza cáncer de ovario
- Bioética y políticas públicas en salud en México
- Las familias de médicos en la Academia Nacional de Medicina de México

Volumen 158 - N.º 3 • Mayo - Junio 2022

ISSN: 0016-3813 • [www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)



# Gaceta Médica de México

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

Volumen 158 - N.º 3

| Mayo-Junio 2022

| ISSN: 0016-3813

| [www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

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

**MESA DIRECTIVA 2021-2022 / BOARD OF DIRECTORS 2021-2022**

**PRESIDENTE / PRESIDENT**

José Halabe Cherem

**VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT**

Germán E. Fajardo Dolci

**SECRETARIO GENERAL /  
GENERAL SECRETARY**

Mayela de Jesús  
Rodríguez Violante

**TESORERO /  
TREASURER**

Juan Miguel  
Abdo Francis

**SECRETARIO ADJUNTO /  
ASSISTANT SECRETARY**

José de Jesús  
Flores Rivera

**PRESIDENTES DE DEPARTAMENTO**

**Biología Médica**

Alberto Manuel Ángeles Castellanos

**Cirugía**

Ovidio Alberto García Villarreal

**Medicina**

Enrique Wolpert Barraza

**Salud Pública y Sociología Médica**

Ana Carolina Sepúlveda Vildosola

**EDITOR / EDITOR IN CHIEF**

Alejandro Treviño Becerra

**COEDITORES /  
ASSOCIATE EDITORS**

Raúl Carrillo Esper  
Miguel Cruz López

**EDITORES EMÉRITOS /  
HONORARY EDITORS**

Luis Benítez Bribiesca<sup>†</sup>  
Silvestre Frenk<sup>†</sup>

**CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD**

Jorge Carlos Alcocer Varela  
Teresita Corona Vázquez  
Juan Ramón De la Fuente  
Enrique Graue Wiechers

David Kershenovich Stalnikowitz  
Armando Mansilla Olivares  
Enrique Ruelas Barajas  
Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero

Julio Sotelo Morales  
Misael Uribe Esquivel  
Pelayo Vilar Puig  
Enrique Wolpert Barraza

*Incluida en/Indexed in: Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA; MEDES, España*



# Gaceta Médica de México

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

## COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria  
Aguilar Navarro  
Geriatría

Carlos Alberto  
Aguilar Salinas  
Endocrinología

María Asunción  
Álvarez del Río  
Bioética

Ingebord Dorothea  
Becker Fauser  
Parasitología

Jaime Berumen Campos  
Genética

Jesús Carlos  
Briones Garduño  
Ginecología y Obstetricia

Jorge Arturo  
Cardona Pérez  
Pediatría

José Damián  
Carrillo Ruiz  
Cirugía Neurológica

Jorge Alberto  
Castañón González  
Medicina Crítica

Patricia Elena  
Clark Peralta  
Reumatología

Teresita  
Corona Vázquez  
Neurología

José Luis  
Criales Cortés  
Radiología e Imagen

Oscar Decanini Terán  
Cirugía General

Margarita  
Dehesa Violante  
Gastroenterología

Luis Gerardo  
Domínguez Carrillo  
Medicina de Rehabilitación

Judith Guadalupe  
Domínguez Cherit  
Dermatología

Carolina  
Escobar Briones  
Anatomía

María Teresa  
Estrada García  
Microbiología

Néstor Fabián  
Díaz Martínez  
Embriología

David Erasmo  
García Díaz  
Biofísica

María del Carmen  
García Peña  
Medicina Familiar

Juan  
Garza Ramos  
Medicina Veterinaria

Miguel Ángel  
González Block  
Salud Pública

Antonio  
González Chávez  
Medicina Interna

Quintín Héctor  
González Contreras  
Enfermedades del Colon  
y del Recto

Alicia  
Graef Sánchez  
Medicina Nuclear

Alicia  
Hamui Sutton  
Enseñanza de la Medicina

Rogelio Enrique  
Hernández Pando  
Patología Clínica

Carlos Arturo  
Hinojosa Becerril  
Angiología y Cirugía  
Vascular

José Clemente  
Ibarra Ponce de León  
Ortopedia y Traumatología

Martin  
Iglesias Morales  
Cirugía Plástica, Estética y  
Reconstructiva

Kathrine  
Jauregui Renaud  
Fisiología

Takao  
Kimura Fujikami  
Estomatología

Malaquías  
López Cervantes  
Ecología Médica

Magdalena  
Madero Rovalo  
Nefrología

**COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE**

**Carlos  
Martínez Murillo**  
Hematología

**Marco Antonio  
Martínez Ríos**  
Cardiología

**Juan Manuel  
Mejía Aranguré**  
Epidemiología

**Fernando  
Meneses González**  
Medicina del Trabajo

**Laura María  
Moreno Altamirano**  
Medicina Social

**José Humberto  
Nicolini Sánchez**  
Psiquiatría

**Jaime  
Nieto Zermeño**  
Cirugía Pediátrica

**José Rogelio  
Pérez Padilla**  
Neumología

**Ricardo  
Plancarte Sánchez**  
Anestesiología

**María Adela  
Poitevin Chacón**  
Oncología

**Héctor Manuel  
Prado Calleros**  
Otorrinolaringología y Cirugía  
de Cabeza y Cuello

**Hugo  
Quiroz Mercado**  
Oftalmología

**Cecilia  
Ridaura Sanz**  
Anatomía Patológica

**Martha Eugenia  
Rodríguez Pérez**  
Historia y Filosofía de la  
Medicina

**José Manuel  
Arturo Ruano Aguilar**  
Oncología

**Enrique  
Ruelas Barajas**  
Administración de  
Servicios de Salud

**Mauricio  
Salcedo Vargas**  
Biotecnología

**Daniel San Juan Orta**  
Neurofisiología Clínica

**Patricio  
Santillán Doherty**  
Cirugía del Tórax

**Juan José  
Luis Sierra Monge**  
Inmunología Clínica y Alergia

**Manuel  
Urbina Fuentes**  
Demografía Médica

**Felipe  
Vadillo Ortega**  
Biología de la Reproducción  
y Salud Sexual y  
Reproductiva

**Gilberto  
Vargas Alarcón**  
Inmunología

**Luis Alberto  
Vargas Guadarrama**  
Antropología

**Marco Antonio  
Velasco Velázquez**  
Farmacología

**Patricia Amalia  
Volkow Hernández**  
Infectología

**Elías  
Zonana Farca**  
Urología

*Coordinación Permanente Ciudad de México: Ana Gutiérrez*

*Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra*

*Asistente Editorial: Alma Rosa Morales Villalobos*

*Traducción al inglés: Víctor Torrecillas Torres*

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

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

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

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

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

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

Publicación bimestral de acceso libre elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México, [www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com).

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

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

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

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

Editorial assistant: [asistente.gmm@anmm.org.mx](mailto:asistente.gmm@anmm.org.mx)

Bimonthly publication open access edited by the editorial office of Gaceta Médica de México, [www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com).

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

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



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

#### Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)

#### Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: +52 55 2728 5183  
[mexico@permanyer.com](mailto:mexico@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 0016-3813

Ref.: 6963AX213

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

© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer.  
Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas  
de la Secretaría de Gobernación de México.



# Gaceta Médica de México

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

Volumen 158 - No. 3

| Mayo-Junio 2022

| ISSN: 0016-3813

| [www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

## Editorial

### Síndrome pos-COVID-19

*Raúl Carrillo-Esper*

121

## Artículos originales

### Autoimagen, autoestima y depresión en escolares y adolescentes con y sin obesidad

*Alma A. Sánchez-Rojas, Arturo García-Galicia, Eduardo Vázquez-Cruz, Álvaro J. Montiel-Jarquín y Alejandra Aréchiga-Santamaría*

124

### Tuberculosis abdominal que mimetiza cáncer de ovario. Reporte de una serie de casos

*Jerson E. Morales-Castelán, María E. Lara-Hernández, Jarol M. Hernández-Nava, Leonardo S. Lino-Silva y Rosa A. Salcedo-Hernández*

130

## Artículos de revisión

### Efectos de la danza en adultos mayores con riesgo de caídas. Revisión exploratoria

*Kelly F. Ararat-García, Angie C. Ballesteros-Henao, Diana P. Sánchez y Leidy T. Ordoñez-Mora*

135

### Bioética y políticas públicas en salud en México

*Gustavo F. Olaiz-Barragán, Karla A. Tovar-López, Berenice Cruz-Maya y Edén González-Roldán*

144

### Relación entre la expresión de proteínas inhibidoras de complemento y la eficacia terapéutica de anticuerpos en cáncer de mama

*Rebeca E. Montalvo-Castro y Nohemí Salinas-Jazmín*

150

### Diagnóstico mutacional del gen RET y la medicina de precisión en México

*Mariana A. Martínez-Castillo, María E. Medrano-Ortiz de Zárate, Alejandra Valenzuela-Pérez, Jorge A. Ruiz-Romero, Félix O. Quijano-Castro y Mauricio Salcedo*

160

## Comunicación breve

### Nuevas modalidades de interacción entre la industria farmacéutica y los médicos

*Judith Domínguez, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Sergio Islas, Alberto Lifshitz, Armando Mansilla, Iris Martínez, Alberto Mimenza, Mucio Moreno, Alejandro Reyes-Sánchez, Luisa Rocha, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Sonia Toussaint, Emma Verástegui, Diana Vilar-Compte y Julio Sotelo*

167

## De la vida de la academia

### Familias de médicos en la Academia Nacional de Medicina de México

*Antonio Marín-López, Elizabeth García-Villaseñor, Lorena Bojalil-Álvarez, Iván Murrieta-Álvarez, Yahveth Cantero-Fortiz, Carlos A. Viesca-Treviño, Francisco J. Sánchez-Anzaldo y Guillermo J. Ruiz-Argüelles*

170

### Conferencia "Ignacio Chávez": El papel de México en la eliminación de las hepatitis virales para el año 2030

*Enrique Wolpert*

177

## Carta al editor

### Apuntes metodológicos sobre la correlación de errores en la escala FCV-19S

*Tomás Caycho-Rodríguez y Miguel Gallegos*

186



# Gaceta Médica de México

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

Volume 158 - No. 3

| May-June 2022

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Editorial

### Post-COVID-19 syndrome

*Raúl Carrillo-Esper*

121

## Original articles

### Self-image, self-esteem and depression in children and adolescents with and without obesity

*Alma A. Sánchez-Rojas, Arturo García-Galicia, Eduardo Vázquez-Cruz, Álvaro J. Montiel-Jarquín, and Alejandra Aréchiga-Santamaría*

124

### Abdominal tuberculosis mimicking ovarian cancer. A case series report

*Jerson E. Morales-Castelán, María E. Lara-Hernández, Jarol M. Hernández-Nava, Leonardo S. Lino-Silva, and Rosa A. Salcedo-Hernández*

130

## Review articles

### Effects of dance in older adults at risk of falls. Exploratory review

*Kelly F. Ararat-García, Angie C. Ballesteros-Henao, Diana P. Sánchez, and Leidy T. Ordoñez-Mora*

135

### Bioethics and public health policies in Mexico

*Gustavo F. Olaiz-Barragán, Karla A. Tovar-López, Berenice Cruz-Maya, and Edén González-Roldán*

144

### Relationship between the expression of complement inhibitory proteins and therapeutic efficacy of antibodies in breast cancer

*Rebeca E. Montalvo-Castro, and Nohemí Salinas-Jazmín*

150

### RET gene mutational diagnosis and precision medicine in Mexico

*Mariana A. Martínez-Castillo, María E. Medrano-Ortiz de Zárate, Alejandra Valenzuela-Pérez, Jorge A. Ruiz-Romero, Félix O. Quijano-Castro, and Mauricio Salcedo*

160

## Brief communication

### New interaction modalities between the pharmaceutical industry and physicians

*Judith Domínguez, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Sergio Islas, Alberto Lifshitz, Armando Mansilla, Iris Martínez, Alberto Mimenza, Mucio Moreno, Alejandro Reyes-Sánchez, Luisa Rocha, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Sonia Toussaint, Emma Verástegui, Diana Vilar-Compte, and Julio Sotelo*

167

## The life of the academy

### Families of doctors at Academia Nacional de Medicina de México

*Antonio Marín-López, Elizabeth García-Villaseñor, Lorena Bojalil-Álvarez, Iván Murrieta-Álvarez, Yahveth Cantero-Fortiz, Carlos A. Viesca-Treviño, Francisco J. Sánchez-Anzaldo, and Guillermo J. Ruiz-Argüelles*

170

### “Dr. Ignacio Chávez” Conference: The role of Mexico in viral hepatitis elimination for the year 2030

*Enrique Wolpert*

177

## Letter to the editor

### Methodological notes on the correlation of errors on the FCV-19S scale

*Tomás Caycho-Rodríguez, and Miguel Gallegos*

186

## Síndrome pos-COVID-19

### Post-COVID-19 syndrome

Raúl Carrillo-Esper\*

Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", División de Áreas Críticas, Ciudad de México, México

COVID-19, secundaria a la infección por virus SARS-CoV-2, es una enfermedad con diferentes manifestaciones, desde presentaciones leves autolimitadas hasta formas graves asociadas a afección multisistémica y elevada mortalidad. Conforme avanzaba el conocimiento del comportamiento de la enfermedad, se observó que en un buen número de los pacientes que sobrevivían se podían presentar diferentes complicaciones, entre las cuales destaca el síndrome pos-COVID-19, cuya fisiopatología es multifactorial y está asociada a las secuelas del daño orgánico inducido por el virus, lesión endotelial, estado inflamatorio y protrombótico persistente y a los efectos de la hospitalización, en especial en la unidad de cuidados intensivos, entre otros.<sup>1</sup>

Diferentes estudios han mostrado la elevada incidencia de síndrome pos-COVID-19. Desde la primera oleada de COVID-19 se reportó que en 10 a 20 % de los pacientes persistían los síntomas a las tres semanas, a pesar de su recuperación de la fase aguda. Otros estudios posteriores demostraron que este fenómeno era frecuente. Carfi *et al.*<sup>2</sup> reportaron persistencia de síntomas en 87.4 % de 143 pacientes con COVID-19 a los 60 días de su alta. En un estudio multicéntrico en el que participaron 38 hospitales del área de Michigan en el que se incluyó a 1250 pacientes que se siguieron por vía telefónica, 32.6 % de 488 enfermos que completaron la fase de seguimiento a 60 días presentó persistencia de los síntomas y en 18.9 %, estos se intensificaron o aparecieron nuevas manifestaciones.<sup>3</sup> Huang *et al.*<sup>4</sup> en un estudio prospectivo realizado en la provincia de Wuhan en el que se incluyeron 1733 pacientes, demostraron que 76 %

presentaba al menos un síntoma a los 60 días de seguimiento.

Desde la descripción del síndrome pos-COVID-19 se han desarrollado diferentes criterios definitorios. De estos destacan los de la Guía NICE, en la que se clasifican las manifestaciones acorde con el tiempo una vez que se inicia la enfermedad:

- COVID-19 aguda, manifestaciones clínicas en las primeras cuatro semanas.
- COVID-19 sintomática en curso, manifestaciones en las primeras 12 semanas.
- Síndrome pos-COVID-19, conjunto de signos y síntomas que se desarrollan después de una infección por SARS-CoV-2 (y ya con prueba negativa), que persisten por más de 12 semanas y que no se relacionan con otra causa.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el síndrome pos-COVID-19 se define como una condición "que se presenta en individuos con antecedentes de una probable o confirmada infección por el virus SARS-CoV-2, tres meses después del inicio de COVID-19, cuyas manifestaciones persisten al menos dos meses y que no pueden ser explicadas por un diagnóstico alternativo". A esta entidad, catalogada por la OMS como nueva y emergente, se le ha denominado "COVID-19 de larga duración".<sup>5</sup>

El síndrome pos-COVID-19 se posiciona como un problema de salud pública por la discapacidad que condiciona y el número creciente de pacientes que cursan con esta entidad. Es un síndrome complejo y heterogéneo en cuanto a sus manifestaciones clínicas y se presenta en diversos grupos etarios, incluso

#### Correspondencia:

\*Raúl Carrillo-Esper

E-mail: raulcarrilloesper@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-03-2022

Fecha de aceptación: 08-03-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000072

Gac Med Mex. 2022;158:121-123

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

después de formas leves de la enfermedad. Los síntomas y signos son multisistémicos, variados, sobrepuestos, persistentes, en brotes y fluctuantes al paso del tiempo, lo que limita la calidad de vida y retarda la reintegración de los pacientes a sus actividades cotidianas.<sup>6</sup> Destacan la fatiga, disfunción cognitiva, síndrome de taquicardia postural ortostática, cefalea, estrés postraumático, alteraciones del sueño, disnea, tos, mialgias, artralgias, anosmia, disgeusia, manifestaciones cardíacas y gastrointestinales, por mencionar algunas.

Debido a la heterogeneidad del síndrome, los pacientes pueden presentar una constelación de síntomas y signos que se relacionan con los efectos residuales de COVID-19 aguda en múltiples órganos, en especial en la forma grave; destacan la fibrosis pulmonar, las secuelas de la hospitalización prolongada, como el síndrome postterapia intensiva, y los efectos del estado proinflamatorio y protrombótico, entre los que sobresalen la enfermedad tromboembólica venosa y la inflamación crónica. Por su forma de presentación, se han descrito cinco tipos relacionados con las condiciones generales y la reserva orgánica del enfermo previas a la enfermedad, la gravedad y las características de la presentación y evolución de la sintomatología.

- a) Tipo I, pacientes con síntomas y signos relacionados con la gravedad de la infección, daño a órgano blanco y comorbilidades.
- b) Tipo II, pacientes con síntomas que persisten por más de seis semanas posterior al inicio de la enfermedad.
- c) Tipo III, pacientes con recuperación inicial que desarrollan síntomas con una duración menor de tres meses o mayor a seis meses.
- d) Tipo IV, portadores asintomáticos que desarrollan síntomas menor a tres meses o mayor a seis meses.
- e) Tipo V, pacientes con síntomas leves o portadores asintomáticos que fallecen súbitamente en los siguientes 12 meses.<sup>7,8</sup>

El síndrome pos-COVID-19 es una enfermedad compleja que requiere evaluación, tratamiento y seguimiento especializado. Para alcanzar una adecuada calidad de atención es prioritario organizar clínicas que estén constituidas por un grupo transdisciplinario de expertos en diferentes áreas de la medicina, en las que se aborde a los pacientes de manera integral y personalizada. Esta iniciativa requiere un gran esfuerzo institucional en los sectores público y privado. Hasta el momento no hay un

tratamiento específico para esta enfermedad, pero la rehabilitación se ha posicionado como uno de los pilares del manejo, en conjunto con diversos medicamentos, que se prescriben acorde con la sintomatología dominante. La continuidad de la atención y la comunicación son esenciales y por este motivo los profesionales de la salud requieren un proceso de capacitación y educación médica continua para enfrentar con éxito los retos que impone esta enfermedad. La familia es fundamental en el cuidado de estos enfermos, motivo por el cual deberá ser incluida en el proceso educacional, en conjunto con el paciente, lo que les dará certidumbre y confianza en lo referente al tratamiento y seguimiento, y evitará falsas expectativas o caer en tratamientos empíricos o fútiles.<sup>9,10</sup>

Es importante señalar que a pesar de los avances en el conocimiento del síndrome pos-COVID-19, aún existe mucho por aprender, en especial respecto a sus patrones de comportamiento y evolución, las peculiaridades en diferentes grupos etarios, raciales y de género; el tratamiento y el desarrollo y relación con otras enfermedades, entre las cuales destacan las autoinmunes, la diabetes mellitus y el cáncer, así como su impacto en la salud pública y los costos de la atención de esta nueva y discapacitante enfermedad.<sup>11-13</sup>

## Financiamiento

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este documento.

## Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Nalbadian A, Seghal K, Gupta A, Madhavian MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-615.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603-605.

3. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;174:576-578.
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-232.
5. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. Suiza: World Health Organization; 2021.
6. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline. Managing the long-term effects of COVID-19 (NG188) [Internet]. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2021.
7. Carod-Artal FJ. Post-Covid-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021;72:384-396.
8. Raveendran AV, Misra A. Post-COVID-19 syndrome ("long COVID") and diabetes: challenges in diagnosis and management. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15:102235.
9. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:136-140.
10. Hindmarch W, McGhan G, Flemons K, McCaughey D. COVID-19 and long-term care: the essential role of family caregivers. *Can Geriatr J.* 2021;24:195-199.
11. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and diabetes: a collision and collusion of two diseases. *Diabetes.* 2020;69:2549-2565.
12. Gracia-Ramos AE, Martín-Nares E, Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells.* 2021;10:3592-3601.
13. Saini G, Aneja R. Cancer as a prospective sequela of long COVID-19. *Bioessays.* 2021;43:2000331.

# Autoimagen, autoestima y depresión en escolares y adolescentes con y sin obesidad

Alma A. Sánchez-Rojas,<sup>1</sup> Arturo García-Galicia,<sup>2</sup> Eduardo Vázquez-Cruz,<sup>3</sup> Álvaro J. Montiel-Jarquín<sup>2\*</sup> y Alejandra Aréchiga-Santamaría<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Familiar 6, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); <sup>2</sup>Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho", Hospital de Especialidades, IMSS; <sup>3</sup>Unidad de Medicina Familiar 1; <sup>4</sup>Servicio de Psicología, Centro de Atención Integral GARE Infantil. Puebla, México

## Resumen

**Introducción:** La obesidad infantil es un problema de salud pública mundial. En México, la prevalencia es de 35 % y continúa ascendiendo. **Objetivo:** Determinar la correlación entre autoimagen, autoestima y depresión en niños de ocho a 14 años con y sin obesidad. **Métodos:** Estudio transversal comparativo de 295 niños: 116 niños con sobrepeso u obesidad (grupo 1) y 179 sin obesidad (grupo 2). Se registró índice de masa corporal, escolaridad, aprovechamiento escolar, conflictos escolares, nivel socioeconómico, autoimagen (actual, deseada), satisfacción, autoestima y presencia de depresión. Se utilizó estadística descriptiva, rho de Spearman y U de Mann-Whitney;  $p \leq 0.05$  se consideró significativa. **Resultados:** En el grupo 1, 53.4 % de los niños se autopercebió con normopeso y en 77.6 % la autoimagen deseada era normopeso; 67.2 % deseaba ser más delgado; en 53.4 % la autoestima era elevada; 75.9 % se observó sin depresión. En el grupo 2, en 79.3 % la autoimagen actual era normopeso y la autoimagen deseada en 85.5 % fue normopeso; 35.2 % deseaba ser más delgado; la autoestima era elevada en 49.7 % y 77.1 % no presentaba depresión. Se identificaron correlaciones significativas en autoestima-depresión ( $r = 0.228$ ) y autoestima-nivel socioeconómico ( $r = 0.130$ ). **Conclusiones:** La autoimagen actual y la satisfacción corporal son diferentes en niños y adolescentes con y sin obesidad. La relación de la autoestima y síntomas depresivos inicia desde la edad escolar.

**PALABRAS CLAVE:** Obesidad. Imagen corporal. Autoestima. Insatisfacción corporal.

## Self-image, self-esteem and depression in children and adolescents with and without obesity

### Abstract

**Introduction:** In Mexico, the prevalence of childhood obesity is 35%, and it continues to increase. **Objective:** To determine the correlation between self-image, self-esteem and depression in children aged 8 to 14 years with and without obesity. **Methods:** Cross-sectional, comparative study of 295 children: 116 with overweight/obesity (group 1) and 179 with normal weight (group 2). Body mass index, scholarship, school achievement, school problems, socioeconomic status, self-image (current, desired), satisfaction, self-esteem and presence of depression were recorded. Descriptive statistics, Spearman's rho and Mann-Whitney's U-test were used; a p-value  $\leq 0.05$  was considered significant. **Results:** In group 1, 53.4% perceived themselves as with normal weight, and in 77.6%, the desired self-image was normal weight; 67.2% wanted to be slimmer; in 53.4%, self-esteem was high, and 75.9% had no depression. In group 2, current self-image was normal weight in 79.3%, and the desired self-image was normal weight in 85.5%; 35.2% wanted to be slimmer; self-esteem was high in 49.7% and 77.1% had

### Correspondencia:

\*Álvaro J. Montiel-Jarquín  
E-mail: dralmoja@hotmail.com

Fecha de recepción: 16-12-2021

Fecha de aceptación: 22-02-2022

DOI: 10.24875/GMM.21000817

Gac Med Mex. 2022;158:124-129

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

no depression. Significant correlations were observed for self-esteem-depression ( $r = 0.228$ ) and self-esteem-socioeconomic status ( $r = 0.130$ ). **Conclusions:** Current self-image and body satisfaction are different with and without obesity. The relationship between self-esteem and depressive symptoms begins at school age.

**KEYWORDS:** Obesity. Body image. Self-esteem. Body dissatisfaction.

## Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica por aumento de grasa corporal e incremento de peso, ocasionada por un balance energético positivo. Se asocia a deterioro de los hábitos alimentarios y a sedentarismo.<sup>1</sup> En las últimas décadas se registra un aumento exponencial. Se considera la epidemia del siglo por su repercusión negativa en la morbilidad, la calidad de vida y el gasto sanitario. Las comorbilidades están presentes desde el nacimiento y los factores de riesgo cardiovascular tienden a agruparse.<sup>2</sup>

El 80 % de los niños y adolescentes obesos serán adultos obesos y frecuentemente presentarán trastornos psicológicos. En México, la prevalencia de la obesidad ha aumentado desde 1998 y actualmente es de 35 % y continúa ascendiendo.<sup>3</sup> La etiología es multifactorial: genética, neuroquímica, metabólica, celular, hormonal, psicológica, social y cultural. El abordaje psicológico es imprescindible en la valoración individual en cuanto a etiología, persistencia, autoimagen, depresión y autoestima.<sup>4</sup>

La imagen corporal en los niños incluye la autoimagen corporal y la imagen que perciben los padres. La obesidad afecta negativamente la percepción social y las actitudes de ambos componentes.<sup>5</sup> La insatisfacción corporal que produce se asocia a autoestima baja, depresión y el inicio de trastornos de la conducta alimentaria.<sup>6</sup> El niño con obesidad se siente excluido en la ropa, la moda y actividades lúdicas de una sociedad con patrones estéticos a favor de la delgadez.<sup>7</sup> Este aspecto en México está poco estudiado.<sup>8</sup>

El objetivo del presente trabajo fue determinar la relación entre autoimagen, autoestima y depresión en niños con y sin obesidad, de ocho a 14 años de edad, en Puebla, México.

## Métodos

Se trató de un estudio comparativo, transversal, prospectivo, en niños con y sin obesidad en una unidad de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social en Puebla, México.

Se incluyeron pacientes de ocho a 14 años, de uno y otro sexo, atendidos en la consulta externa; los niños y sus padres firmaron carta de asentimiento y de consentimiento informado, respectivamente. Se eliminaron a quienes no contestaron completamente las encuestas que se les aplicó.

Se registró edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), escolaridad, aprovechamiento escolar y conflictos escolares de los pacientes, los cuales fueron clasificados según su peso de acuerdo con las tablas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos correspondientes a edad y sexo:

- Grupo 1: pacientes con IMC indicativo de sobrepeso y obesidad.
- Grupo 2: pacientes con IMC normal.

Se aplicaron los siguientes instrumentos:

1. *Método de Graffar*. Evalúa el nivel socioeconómico (NSE) de la población; su validez en la población mexicana se comprobó en 1994, con sensibilidad y especificidad de 84 %. Evalúa cuatro variables: ocupación del jefe de familia, nivel de educación de la madre, principal fuente de ingresos de la familia y condiciones de vivienda. El resultado se estratifica en NSE alto, medio alto, medio bajo, obrero y marginal.<sup>9</sup>
2. *Cuestionario de siluetas de Stunkard*. Evalúa la imagen corporal con alta sensibilidad y especificidad; en 2009 fue validado en población mexicana. Se muestran nueve siluetas corporales de hombres y mujeres, desde muy delgado a muy obeso. Los sujetos eligen la figura más aproximada a su silueta y también a la que les gustaría parecerse. Este cuestionario ha sido comparado con el IMC y ha demostrado ser un instrumento válido, confiable y efectivo para evaluar obesidad en niños, adolescentes y adultos.<sup>4</sup>

Los resultados ofrecen tres medidas: la imagen actual, la imagen deseada y la discrepancia (deseada-actual). Esta última es la medida de satisfacción con la imagen corporal. La discrepancia igual a 0 indica satisfacción, un valor positivo traduce deseo de ser más grande y un valor negativo refleja deseo de ser más delgado.<sup>10</sup>

3. *Escala de autoestima de Rosenberg*. Fue validada en castellano por Echeburúa en 1995; registra una consistencia interna de 0.77 a 0.88. Incluye 10 ítems que evalúan respeto y aceptación de sí mismo. La mitad de los ítems están enunciados positivamente y la otra mitad, negativamente; la puntuación total oscila entre 10 y 40. El resultado puede ser autoestima elevada, media o baja.<sup>11</sup>

4. *Escala de depresión de Birlson*. Evalúa la severidad de la sintomatología depresiva en niños y adolescentes, y puede utilizarse para supervisar la respuesta al tratamiento. Se validó en población mexicana en 1996, con consistencia interna de 0.85. Consta de 18 reactivos que pueden calificarse de 0 a 2 puntos. Se obtienen los siguientes grupos: sin depresión, con síntomas depresivos y con depresión.<sup>12</sup>

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, prueba U de Mann-Whitney y rho de Spearman. Se consideró significativa una  $p \leq 0.05$ .

El presente trabajo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud número 2104 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Todos los participantes y sus tutores firmaron carta de consentimiento informado. Todos los datos fueron manejados con estricta confidencialidad. Los hallazgos fueron comentados oportunamente con los padres y los médicos tratantes para normar conducta.

## Resultados

Se reclutaron 295 niños. Se eliminó un paciente por no completar adecuadamente el cuestionario.

### Grupo 1

Estuvo integrado por 116 pacientes. Se registraron las medias  $\pm$  desviación estándar siguientes: edad  $10.62 \pm 1.00$  años (mínimo 8, máximo 13), IMC  $22.86 \pm 2.53$  kg/m<sup>2</sup> (mínimo 19.2, máximo 32.5), escolaridad  $7.72 \pm 1.21$  años (mínimo 4, máximo 11) y aprovechamiento escolar  $8.33 \pm 0.77$  (mínimo 6, máximo 10). Las modas fueron sexo masculino 61.2 %, sin conflictos escolares 90.5 %, NSE medio bajo 39.7 % (Tabla 1).

Los resultados de la Escala de Stunkard indicaron normopeso como imagen actual en 53.4 %, normopeso como imagen deseada en 77.6 % y el deseo de ser más delgado respecto a la satisfacción corporal en 67.2 % (Tabla 2).

**Tabla 1. Nivel socioeconómico de los pacientes (p = 0.910)**

Estrato	Grupo 1 (n = 116) %	Grupo 2 (n = 179) %
Alto	4.3	6.1
Medio alto	18.1	16.8
Medio bajo	39.7	34.6
Obrero	31.9	35.2
Marginal	6.0	7.3

**Tabla 2. Evaluación de autoimagen**

Dominio	Categoría	Grupo 1 (n = 116) %	Grupo 2 (n = 179) %
Imagen actual (p = 0.000)	Delgadez	3.4	10.1
	Normopeso	53.4	79.3
	Sobrepeso	25.0	9.0
	Obesidad	18.2	1.6
Imagen deseada (p = 0.846)	Delgadez	6.9	5.6
	Normopeso	77.6	85.5
	Sobrepeso	14.7	8.9
	Obesidad	0.8	0
Satisfacción (p = 0.000)	Satisfecho	18.1	32.4
	Deseo de ser más grande	14.7	32.4
	Deseo de ser más delgado	67.2	35.2

La calificación de autoestima elevada fue la más frecuente (53.4 %, Figura 1).

La aplicación de la escala de Birlson indicó que no había depresión en 75.9 %, si bien 24.1 % (28 pacientes) registraron síntomas depresivos (Figura 2).

### Grupo 2

Se reclutaron 179 niños. Las medias  $\pm$  desviaciones estándar fueron edad  $10.53 \pm 1.15$  años (mínimo 8, máximo 13), IMC  $17.54 \pm 5.23$  kg/m<sup>2</sup> (mínimo 10.1, máximo 20.7), escolaridad  $7.63 \pm 1.32$  años (mínimo 4, máximo 12), aprovechamiento escolar  $8.48 \pm 0.77$  (mínimo 6.5, máximo 10). Se obtuvieron las siguientes modas: sexo masculino 46.9 %, sin conflictos escolares 87.2 %, NSE medio bajo 34.6 % (Tabla 1).

La imagen actual fue de normopeso en 79.3 %, al igual que en la imagen deseada en 85.5 %; en cuanto

Tabla 3. Correlaciones

	Grupo 1		Grupo 2		General	
	r	p	r	p	r	p
Autoimagen (satisfacción corporal)-autoestima	-0.060	0.525	-0.113	0.132	0.101	0.083
Autoimagen (satisfacción corporal)-depresión	0.076	0.418	-0.019	0.798	0.016	0.779
Autoimagen deseada (satisfacción)-nivel socioeconómico	0.077	0.409	0.105	0.163	0.089	0.125
Autoestima-depresión	-0.239	0.010	-0.227	0.002	-0.231	0.000
Autoestima-nivel socioeconómico	0.106	0.255	0.148	0.048	0.130	0.025
Depresión-nivel socioeconómico	0.138	0.140	0.082	0.276	0.106	0.070

a la satisfacción corporal, 35.2 % expresó el deseo de ser más delgado (Tabla 2).

La autoestima elevada fue más frecuente (89 niños, 49.7 %, Figura 1). El resultado al aplicar la escala de Birlson indicó que en 77.1 % no existía depresión, pero los síntomas depresivos se reportaron en 22 % de los pacientes (Figura 2).

Las diferencias fueron significativas entre ambos grupos solo en los dominios de imagen actual y satisfacción de la imagen corporal o autoestima (Tabla 2).

Las correlaciones estadísticamente significativas fueron autoestima-depresión en ambos grupos por separado y en la población general, y autoestima-NSE en el grupo 2 y en la población general ( $p = 0.025$ , Tabla 3).

## Discusión

El objetivo de esta investigación fue comparar autoimagen, autoestima y depresión entre niños con y sin obesidad en una unidad de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social en Puebla, México.

El 80 % de los niños y adolescentes obesos persiste con obesidad en la adultez. Los trastornos psicológicos tienen alta incidencia como comorbilidades asociadas a obesidad desde edades tempranas, pero frecuentemente son subestimados.<sup>6</sup>

La prevalencia de obesidad en este trabajo fue más del triple que en otros estudios mexicanos,<sup>5</sup> sin embargo, coincide con reportes actuales en población mexicana de escolares y adolescentes del área urbana.<sup>13,14</sup> También concuerda en el predominio de varones con obesidad.<sup>8,13,14</sup> El Instituto Mexicano del Seguro Social atiende a trabajadores y sus familiares, por lo que la mayoría de los pacientes registraron NSE medio bajo y pertenecer a la clase obrera.

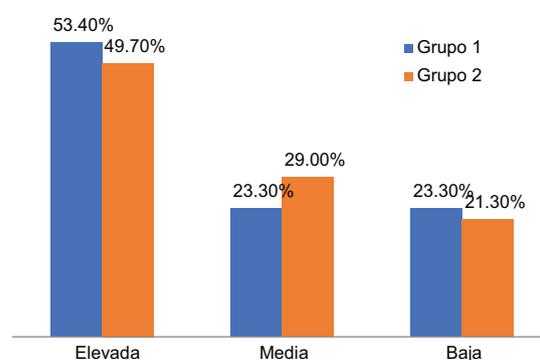


Figura 1. Evaluación de autoestima. Grupo 1: niños con obesidad ( $n = 116$ ), grupo 2: niños sin obesidad ( $n = 179$ );  $p = 0.530$ .

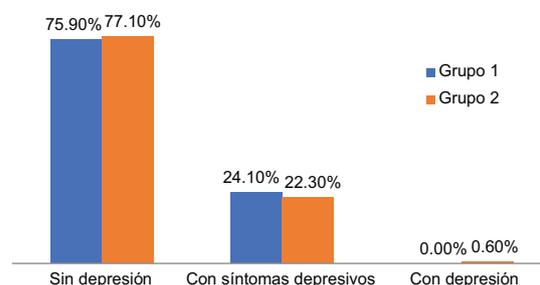


Figura 2. Evaluación de depresión. Grupo 1: niños con obesidad ( $n = 116$ ), grupo 2: niños sin obesidad ( $n = 179$ );  $p = 0.210$ .

Los resultados muestran cierta disparidad entre la autoimagen y el IMC: 60 % del grupo 1 no se percibía obeso y 10.6 % del grupo 2 se percibía con obesidad. La semejanza con otros reportes latinoamericanos resalta el componente cultural de la autoimagen, que se agrega a elementos psicológicos, antropométricos y sociológicos.<sup>15,16</sup> En los diferentes grupos de edad, los individuos buscaban aceptación social y familiar

y fueron más susceptibles al enaltecimiento de patrones estéticos. También se consolidaron la autoestima, las competencias y las habilidades sociales, decisivas para el desarrollo del adulto funcional.<sup>10,17-19</sup> Estas disparidades en autopercepción-realidad frecuentemente originan trastornos alimentarios y psicológicos.<sup>20</sup>

En ambos grupos, la mayoría deseaba estar en normopeso, pero 15 % del grupo 1 eligió la imagen obesa como deseada y 33 % se reportó satisfecho o con deseo de mayor volumen. La reforma de estos parámetros de autoimagen debe ser una estrategia inicial para llevar a los niños al peso normal, lo cual requiere cambios culturales sobre la apariencia y el peso ideales.<sup>21</sup>

Un 67 % de los niños con obesidad y 35.2 % del grupo sin obesidad deseaba ser más delgado. La utilización de esta inconformidad para estimular conductas para el bienestar personal requiere asistencia y acompañamiento profesional. El adolescente y su familia frecuentemente carecen de las herramientas para ello.<sup>22</sup>

Destaca que las correlaciones entre autoestima y depresión resultaron significativas, aunque débiles entre ambos grupos así como en la población en general. Representan el inicio de una asociación más fuerte en edades mayores.<sup>6</sup>

Es alarmante que ambos grupos presenten hasta 20 % de autoestima baja. No corresponde con la correlación negativa entre el IMC y la autoestima reportada por otros grupos. Brindar atención a estos fenómenos puede ser crucial en el pronóstico de estos pacientes. Es evidente el papel de otros factores culturales y sociales determinantes de la autoestima en la infancia.<sup>20</sup>

Las diferencias entre los grupos en autoestima y depresión no fueron significativas. Tampoco lo fue la correlación entre satisfacción con la imagen corporal y la depresión. La relación autoestima-NSE fue significativa en el grupo 2 y en la población general (Tabla 3).

Casi todos los niños en este trabajo se reportaron sin depresión, pero un alto porcentaje registró síntomas depresivos. Solo un paciente sin obesidad se reportó deprimido. Ello sugiere que el desarrollo de trastornos emocionales asociados a la autoimagen inicia en la infancia desde edades tempranas. Tales hallazgos confirman la naturaleza multifactorial de la autoestima y la depresión, y concuerdan con los de otros reportes.<sup>23</sup>

La presente investigación aporta nueva evidencia de variaciones en la relación entre autoimagen,

autoestima, depresión y la presencia de obesidad en escolares y adolescentes, edades en las cuales los trastornos en estos aspectos son más evidentes. Su detección temprana es decisiva en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

La exploración de las implicaciones de estos hallazgos en los hábitos alimentarios de estos grupos de edad es un pendiente, así como su papel en el desarrollo de trastornos conductuales de toda índole.

## Conclusiones

Los hallazgos en este trabajo nos permiten concluir que la satisfacción corporal es diferente en niños y adolescentes con y sin obesidad. La relación de la autoestima y síntomas depresivos inicia desde la edad escolar.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Bolaños-Ríos RP, Jáuregui-Lobera LI. Sobrepeso y obesidad en los trastornos de conducta alimentaria. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2010;16:83-89.
2. Ceballos-Macías MJ, Negrón-Juárez RP, Flores-Real JA, Vargas-Sánchez J, Ortega-Gutiérrez G, Madriz-Prado R, et al. Obesidad. *Pandemia del siglo XXI*. *Rev Sanid Milit Mex*. 2018;72:332-338.
3. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, Gómez-Acosta LM, Morales-Ruán MC, Hernández-Ávila M, et al. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Publica Mex*. 2018;60:244-253.
4. Quintero J, Félix-Alcántara MP, Banzo-Arguis C, Martínez-de Velasco-Soriano R, Barbudo E, Silveria B. Psicopatología en el paciente con obesidad. *Salud Ment*. 2016;39:123-130.

5. Sánchez-Arenas JJ, Ruíz-Martínez AO. Relación entre autoestima e imagen corporal en niños con obesidad. *Rev Mex de Trastor Aliment.* 2015;6:38-44.
6. Aguilar-Aguilar CK, Blanco-Castillo L, Villareal-Ríos E, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L, Martínez-González L. Asociación de sobrepeso u obesidad con trastornos del estado de ánimo en adolescentes. *Arch Latinoamer Nutr.* 2018;68:321-327.
7. Contreras-Valdez JA, Hernández-Guzmán L, Freyre MA. Body dissatisfaction, self-esteem, and depression in girls with obesity. *Rev Mex de Trastor Aliment.* 2016;7:24-31.
8. Pérez-Herrera A, Cruz-López M. Situación actual de la obesidad infantil en México. *Nutr Hosp.* 2019;36:463-469.
9. Torres-Villanueva M, Dellán-Rodríguez G, Papale-Centofanti J, Rodríguez D, Méndez N, Berné Y. Estratificación social y antropometría nutricional en menores de 15 años. La Escalera, estado Lara, Venezuela 2002. *Invest Clin.* 2007;48:327-340.
10. López-Sánchez G, Díaz-Suárez A, Smith L. Análisis de imagen corporal y obesidad mediante las siluetas de Stunkard en niños y adolescentes españoles de 3 a 18 años. *Anales de Psicología.* 2018;34:167-172.
11. Vázquez-Morejón AJ, Jiménez García-Bóveda R, Vázquez-Morejón R. Escala de autoestima de Rosenberg: fiabilidad y validez en población clínica española. *Apuntes de Psicología.* 2004;22:247-255.
12. Peña F, Lara MC, Cortés J, Nicolini H, Páez F, Almeida L. Traducción al español y validez de la Escala de Birlson (DSRS) para el Trastorno Depresivo Mayor en la Adolescencia. *Salud Mental.* 1996; 19:17-23.
13. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Méndez-Gómez Humarán I, Morales-Ruán C, Valenzuela-Bravo DG, Gaona-Pineda EB, et al. Prevalencia y predisposición a la obesidad en una muestra nacional de niños y adolescentes en México. *Salud Publica Mex.* 2020;62:725-733.
14. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados nacionales. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2021.
15. Gaines SA, Burnett TBS. Perceptions of eating behaviors, body image, and social pressures in female division II college athletes and non-athletes. *J Sport Behav.* 2014;37:351-369.
16. Borda-Pérez M, Alonso-Santos M, Martínez-Granados H, Meriño-Díaz E, Sánchez-Álvarez J, Solano-Guerrero S. Percepción de la imagen corporal y su relación con el estado nutricional y emocional en escolares de 10 a 13 años de tres escuelas en Barranquilla (Colombia). *Salud, Barranquilla.* 2016;32:472-482.
17. Evans EH, Adamson AJ, Basterfield L, Le Couteur A, Reilly JK, Reilly JJ, et al. Risk factors for eating disorder symptoms at 12 years of age: A 6-year longitudinal cohort study. *Appetite.* 2017;108:12-20.
18. González-González de Mesa C, Cuervo-Tuero C, Cachón-Zagalaz J, Zagalaz-Sánchez ML. Relación entre variables demográficas, la práctica de ejercicio físico y la percepción de la imagen corporal en estudiantes del grado de magisterio. *Retos: Nuevas Tendencias en Educación Física Deporte y Recreación.* 2016;29:90-94.
19. Gómez-Peresmitré G, Acosta-García MV. Valoración de la delgadez. Un estudio transcultural (México/España). *Psicothema.* 2002;14:221-226.
20. Saldaña-García C. Repercusiones psicológicas de la obesidad en la adolescencia. *FMC.* 2005;12:139-146.
21. Alba-Martín R. Scientific evidence on preventive interventions in childhood obesity. *Rev Colomb Psiquiat.* 2017;46:36-43.
22. Cano-Vindel A, Moriana JA. Tratamiento de los problemas emocionales en jóvenes: un enfoque transdiagnóstico. *Revista de Estudios de Juventud.* 2018;121:133-149.
23. Ortega-Becerra MA, Muros JJ, Palomares-Cuadros J, Martín-Sánchez J, Cepero-González M. Influencia del índice de masa corporal en la autoestima de niños y niñas de 12-14 años. *An Pediatr (Barc).* 2015;83:311-317.

# Tuberculosis abdominal que mimetiza cáncer de ovario. Reporte de una serie de casos

Jerson E. Morales-Castelán,<sup>1</sup> María E. Lara-Hernández,<sup>1</sup> Jarol M. Hernández-Nava,<sup>1</sup>  
Leonardo S. Lino-Silva<sup>2</sup> y Rosa A. Salcedo-Hernández<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología Oncológica; <sup>2</sup>Servicio de Patología Quirúrgica. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** La tuberculosis peritoneal (tuberculosis abdominal) puede ser confundida con una neoplasia maligna. **Objetivo:** Describir características clínicas y demográficas de pacientes con tuberculosis abdominal que semeja cáncer de ovario avanzado, diagnosticados en un centro oncológico de referencia nacional. **Métodos:** Se describen las características clínicas y patológicas de nueve pacientes con tuberculosis abdominal que clínicamente se parecía a cáncer de ovario avanzado. **Resultados:** La mediana de edad fue de 47 años, el estrato socioeconómico más común fue bajo (44 %). El dolor abdominal y la pérdida ponderal se presentaron en 77.7 %, ascitis en 55.5 %, prueba COMBE positiva en 22.2 % y ausencia de antecedente de tuberculosis pulmonar en 100 %. La elevación de CA-125 se reportó en 77.7 %, con > 500 U/mL en 57.1 %. La tomografía indicó carcinomatosis en 50 % y tumor pélvico y ascitis en 37.5 %. Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía; 62.5 % fueron diagnosticadas mediante estudio patológico transoperatorio como enfermedad neoplásica. **Conclusión:** La tuberculosis es considerada como la gran imitadora, por ello se debe tener en mente el diagnóstico de tuberculosis abdominal ante un caso sospechoso, aun cuando la presentación clínica, estudios de imagen e, incluso, el examen transoperatorio sugieran cáncer de ovario.

**PALABRAS CLAVE:** Tuberculosis. Carcinoma de ovario. Cáncer.

## Abdominal tuberculosis mimicking ovarian cancer. A case series report

### Abstract

**Introduction:** Peritoneal tuberculosis (abdominal tuberculosis) can be confused with a malignant neoplasm. **Objective:** To describe clinical and demographic characteristics of patients with abdominal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer, diagnosed in a national reference cancer center. **Methods:** Clinical and pathological characteristics of nine patients with abdominal tuberculosis that clinically resembled advanced ovarian cancer are described. **Results:** Median age was 47 years; the most common socioeconomic status was low (44%). Abdominal pain and weight loss occurred in 77.7%; ascites, in 55.5%; 22.2% had a positive COMBE test, and 100% had no history of pulmonary tuberculosis. CA-125 elevation was reported in 77.7%, with levels > 500 U/mL in 57.1%. Tomography reported carcinomatosis in 50% and pelvic tumor and ascites in 37.5%. All patients underwent surgery, where 62.5% were diagnosed by intraoperative pathology study as neoplastic disease. **Conclusion:** Tuberculosis is considered the great imitator, which is why abdominal tuberculosis diagnosis should be borne in mind when faced with a suspicious case, even when clinical presentation, imaging studies, and even intraoperative examination suggest ovarian cancer.

**KEYWORDS:** Tuberculosis. Ovarian carcinoma. Cancer.

### Correspondencia:

\*Rosa A. Salcedo-Hernández  
E-mail: rosasalher@gmail.com

Fecha de recepción: 09-01-2022

Fecha de aceptación: 08-03-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000006

Gac Med Mex. 2022;158:130-134

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La tuberculosis es una enfermedad ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis* y constituye un problema de salud pública, dado que 95 % de los casos se presenta en países en desarrollo.<sup>1</sup> Se estima que en 2016 tuvo una incidencia mundial de 10.4 millones de casos;<sup>2</sup> la infección por VIH es el factor de riesgo más importante porque aumenta hasta 19 veces el riesgo de desarrollarla.<sup>1</sup>

La tuberculosis abdominal (TBA) es una variante que afecta principalmente el peritoneo visceral, el intestino y los ganglios linfáticos,<sup>3</sup> y corresponde de 1 a 2 % de todos los casos de tuberculosis.<sup>2</sup> La TBA suele presentar síntomas inespecíficos como dolor o distensión abdominal, ascitis y pérdida ponderal; además, en algunos casos en los estudios de imagen se puede observar como un tumor pélvico,<sup>4</sup> que puede mostrar elevación del marcador CA-125 en sangre, un biomarcador asociado a carcinoma de ovario, especialmente a la variante serosa (carcinoma seroso de ovario).

Por otra parte, el cáncer de ovario es un problema de salud en México. En el mundo su incidencia es de nueve a 17 casos por cada 100 000 personas.<sup>5-7</sup> En Estados Unidos se estima que representa 23 % de los cánceres ginecológicos y 47 % de todas las muertes por cáncer en el tracto genital femenino, con lo cual constituye el primer lugar en mortalidad.<sup>5</sup> Su alta mortalidad es explicada por los síntomas inespecíficos de presentación y porque al momento del diagnóstico la mayor parte de los casos se encuentra en etapas tardías. Los datos clínicos con los que se presenta el cáncer de ovario son similares a los de la TBA, por lo que al momento de realizar el diagnóstico, la sintomatología y los estudios de imagen como ultrasonido, tomografía o tomografía por emisión de positrones (PET) son, en muchos casos, insuficientes para un diagnóstico certero, lo que ocasiona confusión diagnóstica entre estas dos entidades.

El objetivo de este estudio es describir las características de nueve pacientes atendidas en un centro hospitalario de tercer nivel en México, quienes por los datos clínicos, estudios de laboratorio e imagen se abordaron como un tumor pélvico y probable cáncer de ovario, pero que en el estudio histopatológico definitivo correspondieron a TBA. La descripción de estos casos hace énfasis en la complejidad de realizar el diagnóstico preoperatorio tanto de TBA como de cáncer de ovario, en la importancia de considerar la TBA

en el diagnóstico diferencial del cáncer de ovario y en que la tuberculosis sigue siendo la “gran imitadora”.

## Métodos

Estudio retrospectivo de nueve pacientes con diagnóstico de TBA clínicamente semejante a cáncer de ovario avanzado, quienes fueron atendidas entre 2005 y 2019 en un centro nacional de concentración de cáncer en México. Se analizaron las características demográficas y clínicas como síntomas, factores de riesgo, estudios de imagen y de laboratorio y tratamiento posoperatorio, datos que fueron resumidos mediante frecuencia y porcentajes respecto a las variables categóricas, y medianas y rangos respecto a las variables numéricas.

## Resultados

De las nueve pacientes estudiadas, la mediana de edad fue de 47 años. El estrato socioeconómico más común fue el 1 (bajo) en 44.44 % (n = 4). En cuanto a la sintomatología, el dolor abdominal y la pérdida ponderal fueron las más frecuentes, con 77.7 % (n = 7) seguidas de ascitis en 55.5 % (n = 5). Los factores de riesgo identificados fueron una prueba COMBE positiva en 22.2 % (n = 2) y la falta de antecedente de tuberculosis pulmonar en 100 % (n = 9). La elevación del marcador tumoral CA-125 se reportó en 77.7 % (n = 7), con cifras > 500 U/mL en 57.1 % (n = 4) y un rango de 101 a 500 U/mL en 28.5 % (n = 2).

Los estudios de imagen que se realizaron con mayor frecuencia como evaluación inicial fue la radiografía de tórax y la tomografía axial computarizada, las cuales se efectuaron en ocho pacientes (88.8 %); 62.5 % (n = 5) de las radiografías de tórax se reportaron sin alteraciones, mientras que en la tomografía axial computarizada se reportó la presencia de carcinomatosis en 50 % (n = 4), tumoración pélvica y ascitis en 37.5 % (n = 3), respectivamente.

Respecto a la cirugía, 50 % (n = 4) se realizó por laparotomía, 37.5 % (n = 3) por mínima invasión (laparoscopia) y en 12.5 % (n = 1) se reportó conversión de laparoscopia a laparotomía. En 62.5 % (n = 5) se realizó cirugía estadificadora y citorrreductora de ovario, debido a que durante el transoperatorio se reportó enfermedad neoplásica, mientras que a 37.5 % (n = 3) únicamente se le realizó biopsia. Los hallazgos transoperatorios fueron carcinomatosis en 62.5 % (n = 5) y ascitis en 25 % (n = 2) (Tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas (n = 9)**

Edad en años, mediana (rango)	47 (22-57)	
	n	%
Nivel socioeconómico		
Muy bajo	4	44
Bajo	3	33
Medio	1	11.1
Alto	1	11.1
Síntomas		
Dolor abdominal	7	77
Pérdida ponderal	7	77
Ascitis	5	55.5
Síntomas respiratorios	4	44.4
Distensión abdominal	3	33.3
Fiebre	3	33.3
Síntomas gastrointestinales	2	22.2
Alteraciones menstruales	2	22.2
Derrame pleural	2	22.2
Retención urinaria	2	22.2
Factores de riesgo		
Historia familiar de cáncer	4	44.4
COMBE positivo	2	22.2
Consumo de leche no pasteurizada	4	22.2
Infección por virus de inmunodeficiencia humana	0	0
Estudios de laboratorio		
CA-125 > 500 U/mL	4	44.4
CA-125 101-500 U/mL	2	22.2
CA-125 35-100 U/mL	1	11.1
Estudios de imagen		
Radiografía de tórax normal	5	55.5
Radiografía de tórax con granulomas	3	33.3
Radiografía de tórax con consolidación	2	22.2
Radiografía de tórax con derrame pleural	1	11.1
Tomografía con carcinomatosis	4	44.4
Tomografía con tumor pélvico	3	33.3
Tomografía con ascitis	3	33.3
Tomografía con linfadenomegalias	2	22.2

Después de los procedimientos quirúrgicos, las nueve pacientes fueron referidas a un centro especializado en tuberculosis, donde recibieron el tratamiento específico que consistió en rifampicina, pirazinamida y etambutol por seis meses en siete pacientes y por nueve meses en dos. Ninguna paciente recibió algún otro tratamiento.

## Discusión

La TBA es una entidad rara y puede ser confundida con cáncer de ovario avanzado debido a la similitud de hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio e, incluso, patológicos (estudio macroscópico y citológico), por lo que en la literatura existe poca evidencia

sobre su manejo, en la mayor parte se trata de pequeñas series de casos. Identificamos que la edad de presentación fue de 47 años, mayor que la reportada por dos series de casos en las cuales las pacientes eran menores de 40 años.<sup>2,8</sup>

Este trabajo reveló que las pacientes presentaron dolor abdominal y pérdida ponderal en 77.7 %, lo cual coincide con lo reportado en otras series, donde 95 % presentó dolor abdominal como síntoma más frecuente y 88 % pérdida de peso, síntomas frecuentemente en pacientes con cáncer de ovario, lo cual hace un diagnóstico más confuso entre ambas patologías.<sup>9</sup>

El CA-125, también conocido como mucina 16, se encuentra en el tracto respiratorio y el epitelio del tracto reproductor femenino. Se puede elevar en muchas afecciones benignas y malignas, como endometriosis, insuficiencia cardíaca, linfoma y cáncer de ovario. También se sabe que está elevado en la tuberculosis intraabdominal, lo que hace que la neoplasia ovárica sea un diferencial común cuando la mujer presenta un nivel elevado.<sup>8</sup>

El apoyo diagnóstico en CA-125 no es útil para discernir entre tuberculosis abdominal y cáncer de ovario epitelial, ya que hasta 77 % de las pacientes presenta elevación del mismo e, incluso, más de la mitad presenta cifras superiores a 500 U/mL (57.1 %), similar a lo encontrado en otras series de casos en las cuales se reporta 80 % de elevación de este marcador tumoral, mientras que en otra serie se indican niveles de CA-125 entre 100 y 400 U/mL en 78.6 % de las pacientes.<sup>2,10</sup>

El diagnóstico preoperatorio correcto de tuberculosis peritoneal es complicado, ya que los síntomas o signos son vagos y que, a pesar del uso integrado de diferentes métodos diagnósticos, la eficacia es limitada debido a la naturaleza difusa de la enfermedad; sin embargo, existen estudios en los que se ha utilizado con éxito el PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG para el diagnóstico de tuberculosis peritoneal, estudio que cuenta con la ventaja de detectar pequeños implantes.<sup>11</sup>

El estudio que se usó en la mayoría de nuestras pacientes fue la tomografía de abdomen y pelvis, en las que se pudieron apreciar diferentes alteraciones morfológicas causadas por la tuberculosis peritoneal: carcinomatosis peritoneal en 50 %, así como tumoración pélvica unilateral y ascitis en 37.5 %, lo cual coincide con lo reportado previamente (38.5 y 34.6 %, respectivamente).<sup>12</sup>

En nuestra revisión, 88.8 % de las pacientes fueron sometidas a cirugía, proporción semejante a 76.9 %

indicado en otras series. En cuanto al tipo de abordaje quirúrgico, la laparoscopia con biopsia de tejido es la modalidad estándar de oro en el diagnóstico de TB intraabdominal,<sup>2,13</sup> procedimiento que se realizó en 37.5 % de las pacientes de nuestra serie, mientras que en 50 % se realizó laparotomía, porcentaje equiparable al indicado en investigaciones recientes que reportan este procedimiento hasta en 70 %.<sup>2</sup> Las tasas mayores de cirugía abierta y cirugías mayores se puede justificar por la mayor facilidad para efectuar un diagnóstico patológico adecuado, porque disminuyen las complicaciones por adherencias severas, así como por su utilidad cuando los procedimientos no invasivos no orientan a alguno de los dos diagnósticos.

En cuanto al papel que desempeña la cirugía específicamente en TBA, tendría que limitarse únicamente para el manejo de complicaciones como perforación intestinal, abscesos o fístulas, sangrado masivo, obstrucción completa u obstrucción que no responde al tratamiento médico.<sup>3</sup> Como en la actualidad no se cuenta con un protocolo sensible y específico que pueda distinguir entre TBA y cáncer de ovario, se podrían desarrollar algoritmos de manejo en los que se comparen las características de ambas patologías y tener una mejor orientación diagnóstica.<sup>9</sup>

El tratamiento recomendado para la TBA es el mismo que para la tuberculosis pulmonar; sin embargo, existe cierta controversia en cuanto a la duración del tratamiento,<sup>14</sup> hecho que se apreció en nuestras pacientes.

Dado que tuberculosis provoca una respuesta multifacética del huésped que puede contener la infección a costa de la inflamación y la destrucción del tejido (lo cual puede prolongar la duración del tratamiento), una estrategia para disminuir la duración y mejorar el resultado del tratamiento consiste en combinar agentes antibacterianos con agentes dirigidos al huésped. Curiosamente, el fármaco fundamental para la tuberculosis, la pirazinamida, tiene actividades antibióticas e inmunomoduladoras, pero su mecanismo de acción sigue siendo poco conocido. Con el conocimiento de que el gen regulador eucariótico poli (ADP-ribosa) polimerasa 1 (PARP1) es el primer objetivo huésped de la pirazinamida, y que PARP1 regula procesos celulares fundamentales y funciones inmunitarias, se ha demostrado que inhibidores de PARP1 son capaces de inhibir el crecimiento intracelular de *Mycobacterium tuberculosis* y disminuye su supervivencia en macrófagos, por lo que puede ser una

terapia prometedora en los pacientes con tuberculosis.<sup>15</sup>

## Conclusiones

El diagnóstico de TBA sigue siendo complejo debido a que sus hallazgos clínicos no son específicos. En esta serie hacemos énfasis en la importancia de considerar el diagnóstico de TBA en pacientes con dolor abdominal inespecífico y ascitis, particularmente en sujetos jóvenes de países en desarrollo. En este escenario, el abordaje quirúrgico con mínima invasión debe optimizarse, es decir, la laparoscopia con toma de biopsia podría ser el método de elección para realizar el diagnóstico de TB intraabdominal, mientras que la laparotomía podría ser de utilidad cuando no puede realizarse laparoscopia.

## Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para la concepción y elaboración de este trabajo de investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses por declarar.

## Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Global Tuberculosis Report 2019 [Internet]. Suiza: World Health Organization; 2021.
2. Wang H, Qu X, Liu X, Ding L, Yue Y. Female peritoneal tuberculosis with ascites, pelvic mass, or elevated CA 125 mimicking advanced ovarian cancer: a retrospective study of 26 cases. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29:588-589.
3. Weledji EP, Pokam BT. Abdominal tuberculosis: is there a role for surgery? *World J Gastrointest Surg*. 2017;9:174-181.
4. Vineet-Ahuja MD [Internet]. Abdominal tuberculosis. UpToDate; 2021.
5. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143:59-78.
6. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16061.

7. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer. Principles & practice of oncology. EE. UU.: Wolters Kluwer; 2019.
8. Abu-Zidan FM, Sheek-Hussein M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons learned over 30 years: pectoral assay. *World J Emerg Surg.* 2019;14:33
9. Fahmi MN, Harti AP. A diagnostic approach for differentiating abdominal tuberculosis from ovarian malignancy: a case series and literature review. *BMC Proc.* 2019;13:13.
10. Chien JCW, Fang CL, Chan WP. Peritoneal tuberculosis with elevated CA-125 mimicking ovarian cancer with carcinomatosis peritonei: crucial CT findings. *EXCLI J.* 2016;15:711-715.
11. Jeffry L, Kerrpu K, Camatte S, Lelievre L, Metzger U, Robin F, et al. Peritoneal tuberculosis revealed by carcinomatosis on CT scan and uptake at FDG-PET. *BJOG.* 2003;110:1129-1131.
12. Gupta P, Kumar S, Sharma V, Mandavdhare H, Dhaka N, Sinha SK, et al. Common and uncommon imaging features of abdominal tuberculosis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2019;63:329-339.
13. Vithoosan S, Shanjeeban P, Anpalahan JP, Piranavan P, Karunatilake H, Jayanaga A. A rare cause of ascites-disseminated TB with peritonitis in a middle-aged female. *Case Rep Gastrointest Med.* 2019;2019:5076857.
14. Jullien S, Jain S, Ryan H, Ahuja V, Cochrane Infectious Diseases Group. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD012163.
15. Van Doorn CLR, Steenbergen SAM, Walburg KV, Ottenhoff THM. Pharmacological poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors decrease Mycobacterium tuberculosis survival in human macrophages. *Front Immunol.* 2021;12:712021.

# Efectos de la danza en adultos mayores con riesgo de caídas. Revisión exploratoria

Kelly F. Ararat-García<sup>1</sup>, Angie C. Ballesteros-Henao<sup>1</sup>, Diana P. Sánchez<sup>2</sup> y Leidy T. Ordoñez-Mora<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Programa de Fisioterapia, Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali; <sup>2</sup>Fundación Universitaria María Cano. Cali, Colombia

## Resumen

**Introducción:** Las caídas se consideran un problema de salud pública en los adultos mayores y su abordamiento debería ser multidimensional. La danza surge como una opción de intervención que permite integrar diferentes esquemas en la potenciación del movimiento. **Objetivo:** Determinar los efectos de la danza a nivel de equilibrio, función motora y actividades de la vida diaria en adultos mayores con riesgo de caer. **Métodos:** Revisión exploratoria en torno a cuáles son los efectos de la danza en adultos mayores con riesgo de caer para mejorar el equilibrio, la marcha, la función motora y las actividades de la vida diaria. Las búsquedas se llevaron a cabo en PubMed, LILACS, Registro Central Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados, PEDro, OTSeeker, artículos en texto completo en las diferentes bibliotecas virtuales (ProQuest, Ovid, Ebsco, Science Direct) y búsqueda manual. **Resultados:** Se encontraron 19 estudios que reportan sesiones de 45 a 60 minutos durante 12 semanas. La danza puede considerarse una intervención segura que disminuye significativamente la intervención de control para equilibrio y marcha en adultos mayores. **Conclusiones:** Los resultados de este trabajo sustentan que se puede emplear la danza como una opción interventiva en adultos mayores que presentan riesgo de caer.

**PALABRAS CLAVE:** Caídas. Anciano. Danza. Equilibrio. Marcha. Rehabilitación.

## Effects of dance in older adults at risk of falls. Exploratory review

### Abstract

**Introduction:** Falls are considered a public health problem in older adults, and their approach should be multidimensional. Dance emerges as an intervention option that allows different schemes to be integrated in movement enhancement. **Objective:** To determine the effects of dance on balance, motor function and activities of daily living in older adults at risk of falling. **Methods:** Exploratory review of the effects of dance in older adults at risk of falling in terms of balance, gait, motor function and activities of daily living. Searches were carried out in PubMed, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PEDro, OTSeeker, full text articles were searched in different virtual libraries (ProQuest, Ovid, Ebsco, Science Direct) and manual search was also carried out. **Results:** Nineteen studies were found, which report sessions of 45 to 60 minutes for 12 weeks. Dance can be considered a safe intervention that significantly decreases control intervention for balance and gait in older adults. **Conclusions:** The results of this work support that dance can be used as an interventional option in older adults at risk of falling.

**KEYWORDS:** Falls. Old adult. Dance. Balance. Gait. Rehabilitation.

### Correspondencia:

\*Leidy T. Ordoñez-Mora

E-mail: tatiana.ormora@gmail.com

Fecha de recepción: 02-12-2021

Fecha de aceptación: 03-02-2022

DOI: 10.24875/GMM.21000800

Gac Med Mex. 2022;158:135-143

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las caídas en los adultos mayores forman parte de las principales problemáticas de salud pública. En el escenario mundial, entre 30 y 60 % de las personas mayores se caen al menos una vez al año, y cerca de la mitad lo hace de forma recurrente.<sup>1</sup> Se ha demostrado que las caídas son de índole multifactorial y generan alta carga para los servicios de salud,<sup>2</sup> por ello es importante incorporar nuevas estrategias para prevenir las consecuencias negativas de las caídas. Una de estas es promover el ejercicio físico,<sup>3</sup> el cual debe incluir entrenamiento de fuerza, resistencia,<sup>4</sup> equilibrio y velocidad de la marcha.<sup>5</sup> En la actualidad se ha optado por el uso de diversos enfoques neurocognitivos y funcionales.<sup>6</sup>

La danza genera un sistema de integración que combina música y movimiento;<sup>7</sup> el tango puede mitigar el deterioro<sup>8</sup> y los déficits en las medidas de control postural estático y dinámico.<sup>9</sup> Se han efectuado revisiones previas que documentan que la danza parece ser segura y beneficiosa,<sup>10</sup> pero aún quedan dudas sobre los resultados específicos para la toma de decisiones respecto a la recomendación. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo determinar los efectos de la danza en equilibrio, marcha, función motora y actividades de la vida diaria (AVD) en adultos mayores que han presentado riesgo de caer.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión exploratoria de acuerdo con lo propuesto por Arksey y O'Malley,<sup>11</sup> el Manual del Instituto Joanna Briggs<sup>12</sup> y los criterios descritos por Prisma para las revisiones de alcance (*scoping reviews*),<sup>13</sup> para lo cual se partió de la pregunta PICO:

- **Población:** adultos sanos de 60 años, con riesgo de presentar caídas.
- **Intervención:** intervenciones basadas en danza-baile en cualquiera de sus tipos.<sup>14</sup>
- **Comparación:** otra o ninguna intervención, desarrollo de AVD.
- **Resultados:** equilibrio, marcha, función motora, AVD.

Los artículos correspondían a los últimos 10 años; la búsqueda se limitó a los idiomas inglés, español y portugués. Se incluyeron estudios de tipo intervención. Las medidas diferentes a las presentadas y un diagnóstico neurológico agregado se estimaron como criterios de exclusión.

Las búsquedas se llevaron a cabo entre el 5 de octubre de 2019 y el 1 de febrero de 2020, en PubMed, LILACS, Registro Central Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados, PEDro, OTSeeker, ProQuest, Ovid, Ebsco, Science Direct y Google Scholar. Los términos de búsqueda fueron “*accidental falls*”, “*dance*”, “*balance*”, “*gait*”, “*motor activity*” y “*activities of daily living*”, introducidos como términos MeSH y usados en diferentes combinaciones con los operadores booleanos AND y OR.

## Selección de los estudios

La selección inicial de los registros se realizó independientemente, se eliminaron los duplicados y se revisaron títulos y resúmenes. Posteriormente se extrajeron todos los aspectos de cada estudio en una plantilla de revisión de Excel que incluía autores, población, tipo de danza, instrumentos de evaluación y resultados de la intervención para las medidas estimadas.

## Evaluación de la evidencia

Para la apreciación crítica de la literatura se usó la Escala PEDro,<sup>15</sup> que incluye aspectos relacionados con la aleatorización para la inclusión de los participantes, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento durante las evaluaciones, el uso de procesos estandarizados para estimar los resultados, entre otros; y la aplicación de la Escala MINORS<sup>16</sup> para estudios con una metodología diferente a ensayos clínicos controlados, que comprende una inclusión prospectiva de pacientes, cálculo de muestra y enmascaramiento del evaluador.

## Resultados

De 6614 registros, después de la remoción de los duplicados quedaron 141. Posteriormente al filtrar por título, resumen y lectura del texto completo, se excluyeron 116 artículos; finalmente, 19 cumplieron con las características definidas (Figura 1), los cuales se detallan en la Tabla 1. Se encontró que nueve estudios trabajaron como grupo de comparación la adopción por parte de los participantes de intervenciones basadas en el desarrollo de AVD;<sup>17-25</sup> cinco compararon con intervenciones basadas en actividad física,<sup>26-30</sup> ejercicio o actividades deportivas; y cinco no efectuaron comparación con un segundo grupo.<sup>25,31-35</sup> Las

**Tabla 1. Caracterización de los artículos analizados que abordan el efecto de la práctica de la danza en adultos mayores**

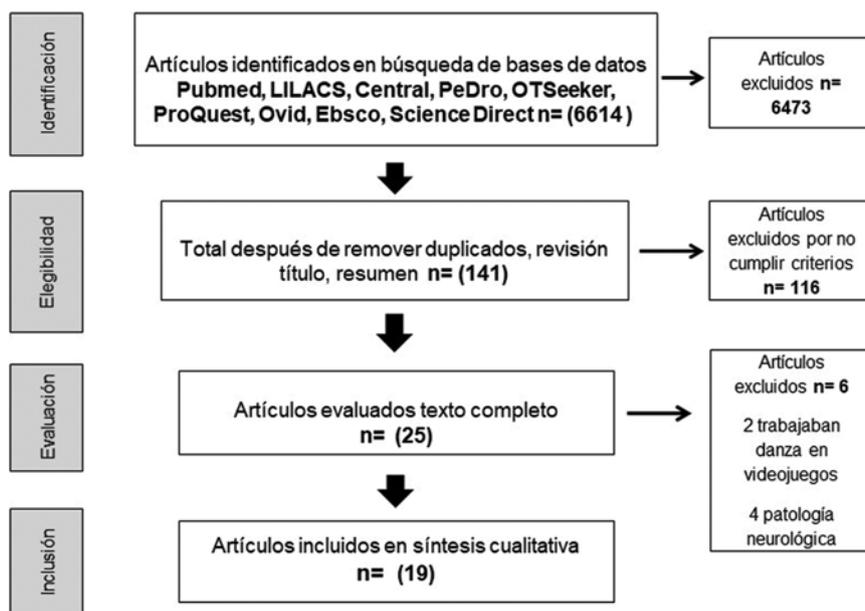
Autor(año)	País	Grupo 1	Grupo 2	Metodología	Intervención danza	Intervención de comparación
Noopud (2018) <sup>17</sup>	Tailandia	Grupo de baile (n = 21). Edad: 68.29 ± 5.82	Control (n = 21). Edad: 67.50 ± 5.39	Ensayo clínico	Danza tradicional tailandesa (60 minutos, tres veces por semana, 12 semanas)	AVD
Pope (2019) <sup>18</sup>	Estados Unidos	Grupo de baile (n = 62). Edad: 71.3 ± 7.0	Control (n = 101)	Pre y posintervención	Ballet de bajo impacto, jazz y movimientos aeróbicos (12 semanas)	Programa de mantente activo
Bennett (2017) <sup>19</sup>	Estados Unidos	Baile en línea (n = 12). Edad: 73.4 ± 8.4	Control (n = 11). Edad: 73.4 ± 8.4	Ensayo clínico	Baile en línea (8 semanas)	AVD
Sohn (2018) <sup>31</sup>	Corea	Grupo de baile (n = 15). Edad: 72 ± 5.4	Ninguno	Estudio piloto	Rumba y chachachá (60 minutos, tres veces por semana, 15 semanas)	Ninguno
Gomes da Silva (2018) <sup>20</sup>	Brasil	Bailes de salón (n = 30). Edad: 67 ± 7.29	Control (n = 30). Edad: 66 ± 6.83	Ensayo clínico	Baile de salón, (50 minutos, tres veces por semana, 12 semanas)	AVD
Park (2017) <sup>26</sup>	Japón	Grupo de baile (n = 30). Edad: 72.68 ± 3.85	Control (n = 30). Edad: 73.08 ± 2.56	Ensayo clínico	Foxtrot, vals, rumba, swing, samba y bolero, (50 minutos, tres veces por semana, 12 semanas)	Caminata
Filar-Mierzwa (2016) <sup>32</sup>	Polonia	Baile folclórico (n = 24). Edad: 66.4	Ninguno	Estudio pre y posintervención	Baile folclórico (45 minutos, tres veces por semana, tres meses)	Ninguno
Britten (2017) <sup>33</sup>	Reino Unido	Danza contemporánea (n = 38). Edad: 77.3 ± 8.4	Ninguno	Estudio pre y posintervención	Danza contemporánea (17 sesiones de 90 minutos)	Ninguno
Shanahan (2016) <sup>27</sup>	Irlanda	Baile irlandés (n = 39). Edad: 64 (8)	Control (n = 33). Edad: 69 (14.5)	Estudio observacional	Baile irlandés cantidad de sesiones no especificada (durante seis meses)	Actividades deportivas
Merom (2016) <sup>21</sup>	Australia	Grupo de baile (n = 275). Edad: media no reportada	Control (n = 247). Edad: no reporta media	Ensayo clínico controlado	Baile mixto que incluía folclor y bailes de salón (sesiones de 1 hora, dos veces por semana, 12 meses)	AVD
Hamacher (2016) <sup>28</sup>	Alemania	Grupo de baile (n = 16). Edad: 66.73 ± 3.33	Grupo control (n = 16). Edad: 68.33 ± 3.17	Ensayo clínico	Danza en línea, latinoamericana, cuadrada, jazz y <i>rock-and-roll</i> (90 minutos, dos veces por semana, seis meses)	Ejercicio de resistencia, fuerza y flexibilidad. Igual duración y periodicidad
Hamacher (2015) <sup>29</sup>	Alemania	Grupo de baile (n = 19). Edad: 67.23 ± 3.40	Grupo control (n = 16). Edad: 68.53 ± 3.09	Ensayo clínico	Igual que en el estudio anterior	Igual que en el estudio anterior
Cepeda (2015) <sup>22</sup>	Estados Unidos	Grupo de Baile (n = 19). Edad: 69.1 ± 6.5	Grupo control (n = 15). Edad: 71.5 ± 7.4	Ensayo clínico	Bailes de salón y forró, Brasil (60 minutos, 8 semanas)	AVD
Gomes da Silva (2014) <sup>23</sup>	Brasil	Grupo de baile (n = 30). Edad: 68 ± 8.33	Grupo control (n = 29). Edad: 67 ± 7.70	Ensayo clínico	Bailes de salón (50 minutos, tres veces por semana, 12 semanas)	AVD

(Continúa)

**Tabla 1.** Caracterización de los artículos analizados que abordan el efecto de la práctica de la danza en adultos mayores (Continuación)

Autor(año)	País	Grupo 1	Grupo 2	Metodología	Intervención danza	Intervención de comparación
Coubard (2014) <sup>24</sup>	Francia	Grupo de baile (n = 19). Edad: 70.6 ± 7.3	Grupo control (n = 19). Edad: 72.6 ± 8.6	Ensayo clínico	Danza contemporánea (1.5 horas, tres veces, cuatro semanas)	AVD
Dewhurst (2014) <sup>30</sup>	Escocia	Grupo de baile (n = 26). Edad: 67.6 ± 6	Grupo control (n = 34). Edad: 71.3 ± 6	Ensayo clínico	Danza country escocesa (tres veces por semana)	Actividad física suave
Hackney (2013) <sup>34</sup>	Estados Unidos	Grupo de baile (n = 13). Edad: 86.9 ± 5.9	Ninguno	Ensayo clínico	Tango adaptado (20 lecciones de 1.5 horas, 11 semanas)	Ninguno
Granacher (2012) <sup>25</sup>	Alemania	Grupo de baile (n = 14). Edad: 71.6 ± 5.3	Grupo control (n = 14). Edad: 68.9 ± 4.7	Ensayo clínico	Programa progresivo de salsa (1 hora, dos veces por semana, ocho semanas)	AVD
Krampe (2010) <sup>35</sup>	Estados Unidos	Grupo de baile (n = 14). Edad: no reportada	Ninguno	Estudio observacional	Danza terapéutica, método de Lebed (tres veces por semana, seis semanas)	Ninguno

AVD: actividades de la vida diaria.



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de la muestra.

sesiones se trabajaron en promedio de 30 a 60 minutos durante 12 semanas.

Las Figuras 2 y 3 muestran la calificación de la evidencia: en la mayoría de los estudios no se realizó enmascaramiento de los evaluadores, proceso de aleatorización de la muestra ni ocultamiento de la selección. Con la Escala PEDro se encontraron valores entre cuatro y nueve y con la escala MINORS, de

12 a 21 puntos. En la Tabla 2 se presentan los resultados de los 19 estudios incluidos.

### Discusión

Los estudios revisados (n = 19) logran plantear los efectos de la danza en diferentes enfoques, los cuales permiten demostrar el beneficio que aporta en

Autor (año)	Criterios de selección especificados	Sujetos asignados al azar	Asignación oculta	Grupos similares al inicio	Sujetos cegados	Terapeutas cegados	Evaluadores cegados	Medidas de al menos un resultado clave obtenidas de más de 85%	Resultados de todos los sujetos	Resultados de comparaciones estadísticas entre grupos informados	Medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	Puntuación total
Noopud (2018) <sup>17</sup>												6
Bennett (2017) <sup>19</sup>												6
Sohn (2018) <sup>31</sup>												5
Gomes da (2018) <sup>20</sup>												5
Park (2017) <sup>26</sup>												6
Merom (2016) <sup>21</sup>												9
Hamacher (2015) <sup>28</sup>												5
Hamacher (2015) <sup>29</sup>												6
Cepeda (2016) <sup>22</sup>												6
Gomes Da (2014) <sup>30</sup>												5
Coubard (2014) <sup>24</sup>												5
Dewhurst (2014) <sup>30</sup>												4
Hackney (2013) <sup>34</sup>												4
Granacher (2012) <sup>25</sup>												6
		1 punto		0 puntos								

Figura 2. Calificación de la evidencia de los estudios analizados conforme la Escala PEDro, los cuales abordan el efecto de la práctica de la danza en adultos mayores.

Autor	Objetivo claramente establecido	Inclusión de pacientes consecutivos	Recolección prospectiva de datos	Resultados apropiados para objetivo del estudio	Evaluación imparcial de resultados	Período de seguimiento apropiado para objetivo del estudio	Pérdida de seguimiento inferior a 5 %	Cálculo del tamaño de muestra del estudio (IC 95 %)	Grupo control adecuado	Grupos control y de estudio gestionados al mismo tiempo	Equivalencia basal de grupos	Análisis estadísticos adecuados	Total
Pope (2019) <sup>18</sup>													19
Filar-Mierzwa (2016) <sup>32</sup>													12
Britten (2017) <sup>33</sup>													12
Shanahan (2016) <sup>27</sup>													21
Krampe (2010) <sup>35</sup>													12
Convenciones		0		1		2							

Figura 3. Calificación de la evidencia de los estudios analizados conforme la Escala MINORS, los cuales abordan el efecto de la práctica de la danza en adultos mayores.

cuanto al aumento del equilibrio y a la velocidad de la marcha, lo cual podría verse reflejado en el índice de caídas. Lo anterior coincide con lo encontrado en otra investigación en la que se concluye que la danza favorece la disminución del riesgo de caídas al mejorar el equilibrio.<sup>36</sup> Otros autores puntualizan que no se pueden establecer conclusiones directas sobre la reducción del riesgo de caer, dada la variabilidad en las intervenciones; sin embargo, la danza parece ser segura con beneficios sobre otros resultados como la calidad de vida.<sup>10</sup> Diversos autores

puntualizan que los programas de danza pueden reducir el riesgo a caer, pero aún faltan pruebas suficientes para avalar su recomendación.<sup>37-39</sup> En nuestra revisión, 14 artículos presentaron intervenciones orientadas al mantenimiento de las AVD o no incluyeron una intervención adicional en la comparación. Sin embargo, se observó un efecto positivo de la danza con tendencia a la significación. Futuros estudios deberían establecer parámetros que puedan determinar mecanismos de seguimiento y número de caídas en el futuro.

Tabla 2. Resultados con las medidas evaluadas

Autor(año)	Equilibrio		Marcha		Función motora		AVD	
	Instrumento	Resultados	Instrumento	Resultados	Instrumento	Resultados	Instrumento	Resultados
Noopud (2018) <sup>17</sup>	TUG	( $p \leq 0.001$ ) a favor del grupo de la danza	Step Quick Turn Test	El grupo de baile tuvo un tiempo de giro más rápido ( $p \leq 0.001$ )				
Pope (2019) <sup>18</sup>	TUG	Diferencia significativa a favor de la danza ( $p = 0.001$ )			Correa a nivel de maléolos en miembros inferiores	Aumento de la fuerza de los miembros inferiores del grupo de danza ( $p = 0.001$ )		
Bennett (2017) <sup>19</sup>	SPPB, BBS	Cambios significativos a favor del grupo de danza	Gait Speed Test	Aumento en la velocidad de la marcha en el grupo de danza	Prueba de la fuerza extensora de la rodilla ( <i>knee extensor strength test</i> )	Diferencias significativas a favor del grupo de danza		
Sohn (2018) <sup>31</sup>	Sistema de medición por cámaras	Equilibrio dinámico y estático: con mejorías significativas a favor del grupo de baile ( $p = 0.04$ )						
Gomes da Silva (2018) <sup>20</sup>	Protocolo del GDLAM, equilibrio	Resultados a favor del grupo de danza en levantarse de una silla ( $p = 0.04$ )					Protocolo de Autonomía (GDLAM)	Autonomía funcional para AVD ( $p < 0.0001$ )
Park (2017) <sup>26</sup>	Estabilometría y postura, plataforma	Se encontró diferencia significativa en la media del grupo de danza						
Filar-Mierzwa (2016) <sup>32</sup>	Prueba de límites de estabilidad	Fueron mayores (17.5 %) después de las clases de baile						
Britten (2017) <sup>33</sup>	TUG	El tiempo de ejecución de la prueba disminuyó ( $p < 0.005$ )					IPAQ (Cuestionario Internacional de Actividad Física)	Aumentos significativos en la actividad física moderada y vigorosa ( $p < 0.05$ )

(Continúa)

Tabla 2. Resultados con las medidas evaluadas (Continuación)

Autor (año)	Equilibrio		Marcha		Función motora		AVD	
	Instrumento	Resultados	Instrumento	Resultados	Instrumento	Resultados	Instrumento	Resultados
Shanahan (2016) <sup>27</sup>	miniBESTest	Mejoría significativa en los resultados del grupo de baile ( $p < 0.001$ )	6MWT	La caminata de 6 minutos fue mejor ( $p = 0.028$ )				
Merom (2016) <sup>21</sup>	SPPB	No hubo diferencias significativas	Se usaron sensores inerciales en el arco de los pies	Sin efecto de interacción				
Hamacher (2016) <sup>28</sup>					Sensores inerciales	Efecto en movimiento del tronco ( $p = 0.026$ )		
Hamacher (2015) <sup>29</sup>			Se usaron sensores inerciales	El grupo de baile redujo la variabilidad de las medidas de marcha ( $p = 0.030$ )				
Cepeda (2015) <sup>22</sup>	TUG	Disminución con las puntuaciones para danza			Análisis con ultrasonido en miembros inferiores	La danza puede cambiar la arquitectura de los músculos de miembros inferiores		
Gomes da Silva (2014) <sup>23</sup>	Plataforma estabilométrica Lizard	Se mejoraron las puntuaciones						
Coubard (2014) <sup>24</sup>					Software especializado MATLAB 7.0	Mejoría a nivel del control postural		
Dewhurst (2014) <sup>30</sup>	8-ft Up-and-Go Time	Hubo diferencias relacionadas con la edad	6MWT	Se pueden mejorar las actividades de locomoción				
Hackney (2013) <sup>34</sup>					Índice de marcha dinámico	Cambio en medidas de control postural dinámico ( $p < 0.001$ )	Índice compuesto de función física para AVD	Las puntuaciones mostraron mejoría
Granacher (2012) <sup>25</sup>	BBS, Tamden	Resultados con tendencia a la mejoría	6MWT	Mejoría en la velocidad de la marcha				
Krampe (2010) <sup>35</sup>	TUG	Se reporta mejoría en equilibrio						

AVD: actividades de la vida diaria; BBS: Berg Balance Scale; GDLAM: Grupo Latinoamericano para la Madurez; SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: Timed Up and Go Test; 6MWT = The six-minute walk test.

En cuanto a la marcha, se encontraron resultados favorables en calidad y tiempo de ejecución; en comparación con estudios alternos se observa que este componente suele ser el que más efecto tiene al realizar una intervención de danza.<sup>40</sup> A nivel de AVD se sugiere la incorporación de esta evaluación.

## Conclusiones

Los resultados de este trabajo sustentan que la danza tiene un impacto positivo a nivel de equilibrio; en la mayoría de los estudios se determinó disminución de los tiempos con las escalas evaluadas. También se demostró que la danza es capaz de generar efectos positivos en la marcha y función motora. Por lo tanto, se sugiere la implementación de estrategias rehabilitadoras con su uso.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dirección General de Investigaciones de la Universidad Santiago de Cali.

## Financiamiento

Se recibió financiamiento de la Dirección General de Investigaciones de la Universidad Santiago de Cali.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Perracini M, Ramos L. Fatores associados a quedas em uma coorte de idosos residentes na comunidade. *Rev Saude Publica.* 2002; 36:709-716.
2. Lusardi M, Fritz S, Middleton A, Allison L, Wingood M, Phillips E, et al. Determining risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis using posttest probability. *J Geriatr Phys Ther.* 2017;40:1-36.
3. Thomas E, Battaglia G, Patti A, Brusa J, Leonardi V, Palma A, et al. Physical activity programs for balance and fall prevention in elderly: a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e16218.
4. Giné-Garriga M, Roqué M, Coll L, Sitja M, Salvà A. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 94(4):753-769.
5. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12:CD005465.
6. Rimland JM, Abraha I, Dell'Aquila G, Cruz A, Soiza RL, Gudmundsson A, et al. Non-pharmacological interventions to prevent falls in older patients: clinical practice recommendations—the SENATOR ONTOP Series. *Eur Geriatr Med.* 2017;8:413-418.
7. Hui E, Chui BT, Woo J. Effects of dance on physical and psychological well-being in older persons. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49:e45-e50.
8. Hackney M, Kantorovich S, Levin R, Earhart G. Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neurol Phys Ther.* 2007;31:173-179.
9. De Almeida H, Porto F, Porretti M, Lopes G, Fiorot D, Dos Santos. Bunn P, et al. Effect of dance on postural control in people with Parkinson's disease: a meta-analysis review. *J Aging Phys Act.* 2020; 29:130-141.
10. Veronese N, Maggi S, Schofield P, Stubbs B. Dance movement therapy and falls prevention. *Maturitas.* 2017;102:1-14.
11. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res.* 2005;8:19-32.
12. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015. Methodology for JBI Scoping Reviews. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2015.
13. Page MJ, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement and extensions: a scoping review. *Syst Rev.* 2017;6:263.
14. Defining dance education [Internet]. EE. UU.: Huma Kinetics; 2021.
15. Maher C, Sherrington C, Herbert R, Moseley A. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy.* 2003;83:713-721.
16. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for nonrandomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73:712-716.
17. Noopud P, Suputtitada A, Khongprasert S, Kanungsukkasem V. Effects of Thai traditional dance on balance performance in daily life among older women. *Aging Clin Exp Res.* 2018;31:961-967.
18. Pope J, Helwig K, Morrison S, Estep A, Caswell S, Ambegaonkar J, et al. Multifactorial exercise and dance-based interventions are effective in reducing falls risk in community-dwelling older adults: a comparison study. *Gait Posture.* 2019;70:370-375.
19. Bennett C, Hackney M. Effects of line dancing on physical function and perceived limitation in older adults with self-reported mobility limitations. *Disabil Rehabil.* 2017;40:1259-1265.
20. Gomes da Silva-Borges E, Gomes de Souza-Vale R, Soares-Pernambuco C, Cader SA, Chaves-Sá SP, Pinto FM, et al. Effects of dance on the postural balance, cognition and functional autonomy of older adults. *Rev Bras Enferm.* 2018;71:2303-2309.
21. Merom D, Mathieu E, Cerin E, Morton R, Simpson J, Rissel C, et al. Social dancing and incidence of falls in older adults: a cluster randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2016;13:e1002112.
22. Cepeda C, Lodovico A, Fowler N, Rodacki A. Effect of an eight-week ballroom dancing program on muscle architecture in older adults females. *J Aging Phys Act.* 2015;23:607-612.
23. Gomes da Silva-Borges E, Gomes de Souza-Vale R, Cader SA, Leal S, Miguel F, Soares-Pernambuco, et al. Postural balance and falls in elderly nursing home residents enrolled in a ballroom dancing program. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;52:312-316.
24. Coubard O, Ferrufino L, Nonaka T, Zelada O, Bril B, Dietrich G. One month of contemporary dance modulates fractal posture in aging. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:1-12.
25. Granacher U, Muehlbauer T, Bridenbaugh S, Wolf M, Roth R, Gschwind Y, et al. Effects of a salsa dance training on balance and strength performance in older adults. *Gerontology.* 2012;58:305-312.
26. Park Y, Koh K, Yang J, Shim J. Efficacy of rhythmic exercise and walking exercise in older adults' exercise participation rates and physical function outcomes. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:2311-2318.
27. Shanahan J, Coman L, Ryan F, Saunders J, O'Sullivan K, Bhriani O, et al. To dance or not to dance? a comparison of balance, physical fitness and quality of life in older Irish set dancers and age-matched controls. *Public Health.* 2016;141:56-62.
28. Hamacher D, Hamacher D, Rehfeld K, Schega L. Motor-cognitive dual-task training improves local dynamic stability of normal walking in older individuals. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2016;32:138-141.
29. Hamacher D, Hamacher D, Rehfeld K, Hökelmann A, Schega L. The effect of a six-month dancing program on motor-cognitive dual-task performance in older adults. *J Aging Phys Act.* 2015;23:647-652.
30. Dewhurst S, Nelson N, Dougall PK, Bampouras TM. Scottish country dance: benefits to functional ability in older women. *J Aging Phys Act.* 2014;22:143-156.
31. Sohn J, Park S, Kim S. Effects of DanceSport on walking balance and standing balance among the elderly. *Technol Health Care.* 2018; 26:481-490.
32. Filar-Mierzwa K, Długosz M, Marchewka A, Dąbrowski Z, Poznańska A. The effect of dance therapy on the balance of women over 60 years of age: The influence of dance therapy for the elderly. *J Women Aging.* 2016;29:348-355.
33. Britten L, Addington C, Astill S. Dancing in time: feasibility and acceptability of a contemporary dance programme to modify risk factors for falling in community dwelling older adults. *BMC Geriatr.* 2017;17:1-12.
34. Hackney M, Hall C, Echt K, Wolf S. Dancing for balance: feasibility and efficacy in oldest-old adults with visual impairment. *Nurs Res.* 2013;62:138-143.

35. Krampe J, Rantz M, Dowell L, Schamp R, Skubic M, Abbott C. Dance-based therapy in a program of all-inclusive care for the elderly: an integrative approach to decrease fall risk. *Nurs Adm Q*. 2010;34:156-161.
36. López Fernández-Argüelles E, Rodríguez-Mansilla J, Espejo-Antunez L, Garrido-Ardila EM, Muñoz R. Effects of dancing on the risk of falling related factors of healthy older adults: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60:1-8.
37. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, Tiedemann A, Michaleff ZA, Howard K, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD012424.
38. Sherrington C, Fairhall N, Wallbank G, Tiedemann A, Michaleff Z, Howard K, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community: an abridged Cochrane systematic review. *Br J Sports Med*. 2020;54:885-891.
39. Mattle M, Chocano-Bedoya PO, Fischbacher M, Meyer U, Abderhalden LA, Lang W, et al. Association of dance-based mind-motor activities with falls and physical function among healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2017688.
40. Liu X, Shen P-L, Tsai Y-S. Dance intervention effects on physical function in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:253-263.

## Bioética y políticas públicas en salud en México

Gustavo F. Olaiz-Barragán,<sup>1\*</sup> Karla A. Tovar-López,<sup>2</sup> Berenice Cruz-Maya<sup>3</sup> y Edén González-Roldán<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Políticas Públicas y Bioética; <sup>2</sup>Departamento de Comisiones Estatales de Bioética; <sup>3</sup>Departamento de Desarrollo Institucional;

<sup>4</sup>Departamento Administración y Finanzas. Comisión Nacional de Bioética, Ciudad de México, México

### Resumen

**Introducción:** La bioética como marco referencial para la toma de decisiones colectivas en sociedades plurales representa una valiosa herramienta para el desarrollo, implementación y evaluación de las políticas públicas a fin de abordar deficiencias estructurales y contextos de vulnerabilidad que afectan desproporcionalmente a ciertos sectores de la población. **Objetivo:** Brindar pautas para el fortalecimiento de las acciones, programas y políticas públicas orientadas al abordaje de los dilemas y desafíos éticos que enfrenta el personal de salud. **Métodos:** Se llevó a cabo un proceso de investigación documental sobre el contexto moral que enfrenta el personal de salud a nivel federal. **Resultados:** Los programas presupuestarios en salud presentan lagunas importantes en su diseño, implementación o evaluación, que dan lugar a diversos problemas éticos y de derechos humanos. **Conclusiones:** Ante la dificultad de alcanzar acuerdos o generar entendimiento común en relación con problemas públicos en salud, la bioética contribuye al abordamiento sistemático de los desafíos del Sistema Nacional de Salud, para la salvaguarda de los derechos humanos de los usuarios, como también de la integridad de sus instituciones.

**PALABRAS CLAVE:** Bioética. Política sanitaria. Derechos humanos. Diversidad cultural.

### Bioethics and public health policies in Mexico

#### Abstract

**Introduction:** Bioethics, as a reference framework for collective decision-making in plural societies, represents a valuable tool for the development, implementation and evaluation of public policies in order to address structural deficiencies and contexts of vulnerability that disproportionately affect certain sectors of the population. **Objective:** To provide guidelines for the strengthening of actions, programs and public policies aimed at addressing the ethical dilemmas and challenges faced by health personnel. **Methods:** A documentary research process was carried out on the moral context faced by health personnel at the federal level. **Results:** Health budget programs show important gaps in their design, implementation or evaluation, which give rise to various ethical and human rights problems. **Conclusions:** Given the difficulty for reaching agreements or generating common understanding with regard to public health problems, bioethics contributes to a systematic approach to the challenges of the National Health System, for the safeguarding of the human rights of users, as well as of the integrity of its institutions.

**KEYWORDS:** Bioethics. Health policy. Human rights. Cultural diversity.

#### Correspondencia:

\*Gustavo F. Olaiz-Barragán

E-mail: gustavo.olaiz.conbioetica@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 05-01-2022

Fecha de aceptación: 03-02-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000003

Gac Med Mex. 2022;158:144-149

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## En torno al concepto de bioética

En el ámbito de la prestación de servicios, la investigación científica y el desarrollo tecnológico en salud, la bioética se ha caracterizado por impulsar la protección de grupos en condiciones de vulnerabilidad, además de fomentar la distribución equitativa de las cargas y los beneficios de las políticas públicas en salud. Se han propuesto diversas definiciones en su reciente historia; al respecto, es esclarecedora la noción propuesta por el Consejo Consultivo de la Comisión Nacional de Bioética de México:

*Rama de la ética aplicada que reflexiona, delibera y hace planteamientos normativos y de políticas públicas, para regular y resolver conflictos en la vida social, especialmente en las ciencias de la vida, así como en la práctica y en la investigación médica, que afecten la vida en el planeta, tanto en la actualidad como en futuras generaciones.<sup>1</sup>*

El ejercicio de la medicina no comprende meramente la administración de un conocimiento técnico sobre un objeto físico (*i. e.* el cuerpo del paciente), sino la articulación del enfoque científico, social y humanístico con la experiencia del profesional de la salud, a fin de brindar una atención respetuosa de los derechos humanos y acorde con las necesidades del paciente, en la cual tanto el profesional de la salud como el usuario sean corresponsables en la definición del objetivo y la vía para su consecución: la prevención de la enfermedad, el restablecimiento de la salud o el alivio del sufrimiento.<sup>2</sup> Así, debe considerarse un balance entre las necesidades e inquietudes del paciente y los beneficios esperados de un tratamiento o intervención sobre la salud, pues no puede conocerse *a priori* el impacto que tendrá sobre su vida, especialmente cuando implique un nivel de riesgo moderado o mayor.<sup>3</sup>

La bioética no se constriñe a la práctica clínica, sino que incorpora el análisis de los determinantes económicos que inciden sobre el bienestar de las personas, a fin de asegurar la práctica de la medicina como un quehacer socialmente responsable. Brinda, asimismo, un marco para abordar las condiciones estructurales que generan disparidad en las relaciones de poder entre grupos poblacionales.<sup>4</sup> Como corriente filosófica, promueve una visión de la moral que considera a la *vulnerabilidad* como el criterio fundamental para orientar nuestra interacción y asociación como animales racionales y sociales,<sup>5</sup> conciliando el enfoque naturalista imperante en las ciencias biológicas con

la elaboración de normas o lineamientos para la protección de la salud; para ello se vale de un enfoque interdisciplinario, a fin de justipreciar los diversos argumentos e identificar los criterios que deberán prevalecer en las políticas públicas. Lejos de heredar los límites epistémicos inherentes a la práctica de la ciencia, se nutre con el aporte de los diversos campos del conocimiento, desdibujando las fronteras teóricas entre ellos.<sup>6</sup>

## Métodos

Se llevó a cabo un proceso de investigación documental sobre el contexto de los desafíos y dilemas morales que enfrenta el personal de salud a nivel federal, lo cual comprendió un análisis del contexto, estructura y organización de la información relativa al funcionamiento de los servicios de salud, en el que se consideraron las instancias involucradas, el marco normativo y las características generales de los programas presupuestario y políticas públicas afines, así como sus resultados. Asimismo, se abordaron las condiciones que obstaculizan el acceso a la protección de la salud de la población en condiciones de vulnerabilidad, como la estigmatización, marginación o pobreza. Las fuentes de estos análisis consistieron en censos, encuestas, reportes e informes por parte de instancias oficiales nacionales e internacionales, como también de organizaciones de la sociedad civil.

## La bioética como marco para la formulación, implementación y evaluación de políticas públicas en salud

El enfoque adoptado por la Administración Pública Federal considera el papel del Estado como garante del desarrollo económico y social, en condiciones de equidad y no discriminación; lo anterior implica, entre otros aspectos, corregir las denominadas “fallas del mercado”, es decir, los factores que generan tensión o inequidad entre grupos sociales ocasionados por la operación de los mercados.<sup>7</sup> Para ello, a nivel federal se han establecido estándares para la formulación, implementación y evaluación de políticas públicas: la metodología de marco lógico y la gestión para resultados.<sup>8</sup> No obstante, para aprovechar el máximo potencial de estas herramientas resulta imprescindible asegurar el apego a principios éticos, como la transparencia y la rendición de cuentas, a fin de conducir con eficiencia el proceso

deliberativo para el que han sido creadas las instituciones de gobierno.

Es importante considerar que todo sistema político comprende un entramado en el que entran en relación actores diversos con intereses disímiles, incluso opuestos en algunos casos; no es ajeno a la paradoja o a las situaciones dilemáticas, sino que frecuentemente encontramos casos en los que pueden aplicarse dos o más normas contrapuestas.<sup>9</sup> En este ámbito, el concilio entre puntos de vista divergentes resulta sumamente complejo, especialmente en lo que se refiere al poder hegemónico de ciertos grupos religiosos, por lo que deben asegurarse las condiciones suficientes para un diálogo horizontal y representativo, con enfoque de derechos humanos, lo cual exige una acción intersectorial.<sup>10</sup>

Al respecto, la bioética comprende un marco integral para el abordaje sistemático de problemas públicos, al tiempo que ofrece un espacio para el escrutinio de las tensiones que genera el gobierno en su papel de defensor del interés público, haciendo balance de los diversos intereses particulares. A partir del reconocimiento de la diversidad de posturas y el valor de cada una para contribuir al desarrollo de la sociedad, promueve un ejercicio deliberativo en el que tengan voz todas las partes involucradas, con el objetivo de alcanzar una comprensión común e identificar mínimos aspectos éticos para reducir brechas sociales, económicas y políticas, en armonía con los principios de buena gobernanza, tolerancia y no discriminación. Así, la bioética constituye actualmente una herramienta invaluable de política pública.

## Tolerancia y derechos humanos

Ante la reticencia al encuentro entre puntos de vista disímiles y a la escucha del otro, o bien la mala comprensión de la tolerancia (como una obligación de guardar silencio o distancia frente al otro), la bioética promueve la tolerancia no como un principio que exige meramente seguir las normas sociales en torno *al derecho ajeno* y la no discriminación, sino como un ejercicio de empatía y encuentro con el otro, así como la puesta a prueba de los criterios que conforman la visión personal de la moral.<sup>11</sup> Desde la comodidad de lo habitual es difícil apreciar el punto de vista ajeno, por ello debemos poner nuestras propias nociones y creencias en tela de juicio, con el objetivo de valorar el aporte de cada postura en su justa medida, haciendo frente a las distintas formas de concepción

del mundo y reconociendo nuestra vulnerabilidad común.<sup>12</sup>

A fin de generar condiciones para un diálogo fructífero entre los diversos actores sociales, deben considerarse los siguientes criterios mínimos: la comprensión adecuada del problema y su impacto en la población, la adopción de un marco de referencia amplio y flexible, así como la gestión de la incertidumbre.<sup>13</sup> El desafío no es menor, pues al adoptar una regulación e imponer su observancia, las instancias del ejecutivo federal y los representantes del poder legislativo deben abstenerse de transformar en normatividad a su propia concepción de la moralidad, tomando en cuenta las necesidades de quienes se vean directamente afectados por las intervenciones del gobierno. En este sentido, el análisis bioético ofrece una vía promisorio para evaluar con prospectiva el potencial de una política para satisfacer las necesidades de la sociedad.

La bioética fomenta el desarrollo de políticas públicas con base en el respeto y la visión de la otredad, como portadora de valores que se complementan entre sí en un marco de pluralismo ético, reconociendo las contribuciones en materia económica, social y cultural que genera el encuentro entre culturas.<sup>14</sup> Lejos de promover una suerte de relativismo moral, la bioética adopta el enfoque de la laicidad como principio vertebrador para orientar la intervención del Estado.

## La bioética como principio de gobernanza en salud

La bioética ha encontrado terreno fértil en nuestro país, dado que su tradición médica ha enarbolado desde sus orígenes una visión de la salud como motor del desarrollo social y la fuerza productiva.<sup>15</sup> El desarrollo de esta multidisciplinaria en México se ha orientado a la prevención y resolución de desafíos éticos y dilemas morales en salud e investigación con seres humanos, con fundamento en los criterios asentados en la legislación nacional e internacional, dentro del marco del sistema de protección no jurisdiccional de derechos humanos —como mecanismo para acompañar a quienes se ven afectados por los desafíos morales y dilemas éticos inherentes a la práctica profesional en salud, como también para orientar a las autoridades e instancias del sector—.<sup>16</sup>

El modelo de la infraestructura institucional en bioética de nuestro país, si bien único en su clase a nivel global, no representa sino el reflejo del

modelo institucional característico de nuestro país: el federalismo. De esta suerte, la Comisión Nacional de Bioética como órgano rector ha sido un impulsor del fortalecimiento del marco regulatorio en salud, especialmente en relación con algunos de los aspectos más controversiales del quehacer médico, como la reproducción asistida,<sup>17</sup> la investigación con grupos en condiciones de vulnerabilidad,<sup>18</sup> la muerte digna<sup>19</sup> o la regulación de la marihuana,<sup>20</sup> entre otros. Para cumplir con su función rectora ha buscado la construcción de puentes intersectoriales e interinstitucionales, generando entendimiento común y fomentando el intercambio de experiencias, análisis e información en temáticas afines al quehacer bioético, a fin de contribuir al desarrollo social y sustentable de México.

En las entidades federativas, esta labor recae sobre las comisiones estatales de bioética,<sup>21</sup> cuyo objeto es contribuir al desarrollo de normas éticas y brindar asesoría para el desarrollo de políticas públicas con enfoque bioético.<sup>22</sup> A nivel local, los comités hospitalarios de bioética<sup>23</sup> y los comités de ética en investigación<sup>24</sup> representan un apoyo esencial para abordar dilemas o conflictos éticos en la prestación de servicios de salud y la investigación con seres humanos, respectivamente. Así, el desarrollo de la bioética en nuestro país se ha enfocado en la promoción de pautas para la atención, investigación, legislación y docencia en salud, como también el arraigo de una cultura de la bioética.

Ante este panorama, es posible identificar la complementariedad que guarda en especial la bioética con los principios que rigen la función pública en nuestro país, pues no solo aborda las fallas de mercado, sino el rezago histórico de los grupos sistemáticamente oprimidos, como también las lagunas legislativas en torno al desarrollo tecnológico en salud.

## **El sentido de la bioética hoy en día**

Los responsables de las políticas públicas de las diversas instancias del poder ejecutivo federal deben considerar medidas para asegurar su cumplimiento, así como la cooperación de los actores involucrados.<sup>25</sup> No obstante, el panorama es complejo —especialmente ante la crisis desatada a partir de la pandemia provocada por SARS-CoV-2—, pues las instituciones científicas y de gobierno enfrentan actualmente un contexto de desconfianza social —un motivo de gran preocupación ya que puede generar

recelo, sospecha o, incluso, animadversión hacia las políticas gubernamentales—. <sup>26</sup>

Al respecto, la adopción de un marco moral común de actuación comprende un criterio vinculante, anterior, incluso, al legal, aun cuando no fuese jurisdiccional. Se ha argumentado sobre la necesidad de evitar posturas morales en procesos de política pública en pos de la imparcialidad; sin embargo, esta visión ignora que las políticas públicas no se desarrollan en un vacío moral, sino que constituyen la reificación del espíritu de un pueblo y los valores de su cultura. En este sentido, el compromiso con el bienestar humano en general, la democracia participativa, la equidad social, la protección de la salud como derecho universal y el respeto a la diversidad cultural, entre otros, son principios establecidos en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos que no pueden depender meramente de procesos y mecanismos jurisdiccionales para su observancia en la Administración Pública Federal.

La propia definición de salud y enfermedad posee una carga moral inherente, pues tiene implicaciones la clasificación de una condición como enfermedad, que se eroguen recursos para abordarla, asegurando condiciones de equidad en el acceso, la adopción de estándares de calidad y seguridad, así como la medición de la carga social, entre otras. Por ello, lejos de ignorar este aspecto, debería constituir el punto de partida de la deliberación, lo cual contribuiría a asegurar que el proceso de formulación, implementación y evaluación de políticas se lleven a cabo dentro de un marco de escrutinio moral. Al establecer una política pública a partir de un marco ético explícitamente, se está induciendo a quienes participen en este proceso a pensar en estos términos, y favorece que se mantenga un desempeño íntegro.

Desde la antigüedad de la civilización occidental, se ha vislumbrado una relación estrecha entre la ética y la política; sin embargo, algunos autores han sostenido que las políticas públicas deberían estar “por encima” o “ser independientes” de la política y la ética, argumentando que los criterios imperantes deben ser el cientificismo y el positivismo.<sup>27</sup> No obstante, la formulación de políticas públicas en salud es inseparable de estas consideraciones, pues se refieren a aspectos fundamentales de la vida social, como la identidad corporal, la constitución de la familia o la distribución de recursos escasos, cuestiones sobre las que se dan concepciones muy diversas en nuestra sociedad.<sup>28</sup>

En el propio terreno de la política pública, la discusión se había enfrascado en la delimitación entre el nivel adecuado de intervención del Estado y los límites de la economía de libre mercado; además, se replicaron las deficiencias de un modelo fincado en una noción particular de la propiedad y la división entre la esfera de lo público y lo privado. Además, se había tomado a la lógica de mercado como un modelo estándar de comportamiento social; sin embargo, bajo este concepto, la gama y diversidad de interacciones posibles entre personas quedan reducidas al interés individual, una caracterización superflua e imprecisa de este potencial.<sup>29</sup> En este orden de ideas, resulta fundamental considerar cuidadosamente las diversas realidades de nuestro país y los intereses de la población, a fin de desarrollar intervenciones oportunas con enfoque en las causas estructurales y determinantes sociales de los problemas públicos, especialmente de salud.

La bioética comprende un punto de encuentro: no tanto un puente hacia el futuro, como hacia la otredad, en un mundo en el que convergen todas las tendencias contradictorias de la naturaleza humana. Posee su origen en la ética y la filosofía, pero su difusión y auge a lo largo del mundo se debe al reconocimiento de su valor como marco interdisciplinario para abordar fenómenos morales complejos —especialmente aquellos relacionados con el desarrollo tecnológico—, con el involucramiento de todas las partes interesadas.

Esta disciplina no solo nos permite aprender de los errores del pasado y evitar ser inducidos a un juicio precipitado, identificando oportunamente posibles riesgos, sino también tender puentes entre la comunidad científica, los tomadores de decisiones y la población en general. La bioética ha posicionado a la reflexión filosófica en el centro del diálogo público: no un quehacer ocioso ajeno a la vida cotidiana, sino un motor de transformación social y generador de bienestar.

## Agradecimientos

Los autores extienden un sincero agradecimiento al doctor Jorge Alcocer Varela, secretario de salud, y al doctor Marcos Cantero Cortés, titular de la Unidad de Análisis Económico, por su apoyo e inquebrantable compromiso con la mejora de los servicios de salud en México.

## Financiamiento

Los autores hacen manifiesto que este estudio no recibió financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores de este estudio declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética; 2018.
2. Martínez-Palomo A. Responsabilidad social: salud pública e investigación en salud. En: González-Valenzuela J, coordinador. Perspectivas de Bioética. México: Fondo de Cultura Económica; 2008.
3. Dall'Agnol D. Care and respect in bioethics. Newcastle upon Tyne, Reino Unido: Cambridge Scholars; 2016.
4. Puyol Á. Ética, equidad y determinantes sociales de la salud. Gac Sanit. 2012;26:178-181.
5. McIntyre A. Animales racionales y dependientes. Barcelona: Paidós; 2013.
6. Valenzuela-González J. Ética y bioética. México: Isegoría; 2002.
7. Gobierno de la República. Plan Nacional de Desarrollo 2019-2024. México: Gobierno de la República; 2019.
8. Acuerdo por el que se expiden los lineamientos del Sistema de Evaluación del Desempeño de la Cámara de Diputados. Diario Oficial de la Federación 2021 Mar 24.
9. Stone D. Policy paradox. Tercera edición. EE. UU.: WW Norton & Company; 2012.
10. Otálvaro-Castro GJ, Colorado-Vélez A, Gómez-Granada JA, Eloorza-Saldarriaga JF, Cárdenas-Velásquez N, García-Cano, et al. Gestión territorial de la salud: Perspectivas, aprendizajes y aportes a la práctica. Rev Fac Nac Salud Publica. 2017;35:1-204.
11. Nussbaum MC. The new religious intolerance. Reino Unido: The Belknap Press; 2012.
12. Scanlon TM. The difficulty of tolerance. En: Heyd D. Tolerance: an elusive virtue. EE. UU.: Princeton University Press; 2001.
13. Goodin RE. Ethics as an enabler of public policy. Political Quarterly. 2016;88:273-279.
14. Walker N. Universalism and particularism in human rights. En: Reidy D, Holder C, coordinadores. Human rights: the hard questions. Séptima edición. EE. UU.: Cambridge University Press; 2013.
15. Flisser A. La medicina en México hacia el siglo XX. Gac Med Mex. 2009;145:353-356.
16. De Dienheim-Barriguet CM. Consideraciones sobre la protección no jurisdiccional de derechos humanos y la figura del ombudsman en México. En: Ferrer-Mac-Gregor E, Magaña-de la Mora, Roa-Ortiz E, coordinadores. Derecho procesal constitucional en perspectiva histórica. México: Instituto de Investigaciones Jurídicas/Universidad Nacional Autónoma de México; 2018.
17. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Consideraciones en torno a la reproducción humana asistida, con referencia específica a la técnica de reemplazo mitocondrial. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética; 2017.
18. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Fortalecimiento de la investigación con seres humanos. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética; 2017.
19. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Aproximaciones bioéticas y jurídicas a la muerte digna en México. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética; 2017.

20. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Perspectivas en torno a la regulación del cannabis en México. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética; 2019.
21. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Comisiones estatales de bioética: lineamientos operacionales. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética; 2015.
22. Ruiz de Chávez-Guerrero M, Salinas-de la Torre E. Avances y retos de las comisiones estatales de bioética en México. *Rev Bioet Derecho*. 2017;39:87-102.
23. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los comités hospitalarios de bioética. Quinta edición. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética; 2018.
24. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los comités de ética en investigación. Quinta edición. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética; 2015.
25. Wolff J. *Ethics and public policy: a philosophical inquiry*. EE. UU.: Routledge Press; 2011.
26. Koepsell D, Ruiz de Chávez-Guerrero MH. *Ética de la investigación, integridad científica*. México: Comisión Nacional de Bioética/Secretaría de Salud/Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; 2015.
27. Arellano D, Blanco F. *Políticas públicas y democracia*. México: Instituto Federal Electoral; 2013.
28. Goodin RE. Ethics as an enabler of public policy. *Political Quarterly*. 2017;88:273-279.
29. Pogge T. *Politics as usual*. EE. UU.: Polity Press; 2010.

# Relación entre la expresión de proteínas inhibidoras de complemento y la eficacia terapéutica de anticuerpos en cáncer de mama

Rebeca E. Montalvo-Castro<sup>1</sup> y Nohemí Salinas-Jazmín<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Química; <sup>2</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

## Resumen

Se ha propuesto a las proteínas reguladoras de complemento (mCRP) CD55, CD46 y CD59 como piezas clave en la resistencia terapéutica contra el cáncer. Las células tumorales que expresan las mCRP, además de obstaculizar la actividad terapéutica de trastuzumab, pertuzumab y sacituzumab-govitecan en cáncer de mama, pueden regular procesos biológicos que promueven la progresión tumoral. Esta revisión describe la estructura de las mCRP y analiza su expresión a partir de bases de datos transcriptómicos de pacientes con cáncer de mama; también recopila información de interacciones y señalización de las mCRP en células tumorales. Dado que estas mCRP son dianas relevantes, se describen diversas estrategias para su inhibición y regulación para incrementar la eficacia terapéutica y evitar la resistencia y progresión del cáncer.

**PALABRAS CLAVE:** Anticuerpos terapéuticos. Cáncer de mama. Resistencia terapéutica. mCRP.

## Relationship between the expression of complement inhibitory proteins and therapeutic efficacy of antibodies in breast cancer

### Abstract

Complement regulatory proteins (mCRPs) CD55, CD46 and CD59 have been proposed as key elements in therapeutic resistance against cancer. mCRP-expressing tumor cells, in addition to hindering trastuzumab, pertuzumab and sacituzumab-govitecan therapeutic activity in breast cancer, can regulate biological processes that promote tumor progression. This review describes the structure of mCRPs and analyzes their expression using transcriptomic databases from breast cancer patients, in addition to collecting information on mCRPs interactions and signaling in tumor cells. Given that mCRPs are relevant targets, several strategies that have been explored for their inhibition and regulation in order to increase therapeutic efficacy and prevent cancer resistance and progression are described.

**KEYWORDS:** Therapeutic antibodies. Breast cancer. Therapeutic resistance. mCRP.

## Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres; en 2020 afectó a 2.2 millones

de mujeres y causó la muerte de 684 996 pacientes en el mundo y de 70 931 mujeres en México.<sup>1</sup>

Los anticuerpos terapéuticos son tratamientos eficaces con múltiples mecanismos de acción para

### Correspondencia:

\*Nohemí Salinas-Jazmín  
E-mail: nohemysj@unam.mx

Fecha de recepción: 06-01-2022

Fecha de aceptación: 17-02-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000004

Gac Med Mex. 2022;158:150-159

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

eliminar células tumorales, entre los cuales se encuentra la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) que lleva a lisis celular.<sup>2,3</sup> La sobreexpresión de las proteínas de membrana reguladoras del complemento (mCRP, *membrane complement regulatory proteins*), como CD46, CD55 y CD59, restringe la CDC en tumores y disminuye la eficacia de los anticuerpos terapéuticos.<sup>4-11</sup>

## Generalidades del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea originada en las células epiteliales de la glándula mamaria. La clasificación histológica se basa en la anatomía de la glándula mamaria (carcinoma ductal y lobular) y se subdivide de acuerdo con la progresión (Figuras 1A y 1B). En el cáncer de mama se distinguen tres grados histológicos y cinco estadios clínico-patológicos que brindan información sobre el pronóstico de una paciente (Figuras 1A y 1B).<sup>12</sup> El cáncer de mama suele clasificarse en cuatro subtipos caracterizados por la expresión de receptores: luminales A y B, HER2+ y triple negativo (Figura 1B). El tratamiento más adecuado se selecciona en función de la expresión de estos receptores, el grado y estadio tumoral.<sup>12</sup>

## Tratamiento

El manejo terapéutico se basa en tratamientos locales: cirugía y radioterapia; y sistémicos: quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia (Figura 1C).

Entre 20 y 30 % de los casos de cáncer de mama invasivo sobreexpresa HER2, una glucoproteína de transmembrana que regula el crecimiento, la supervivencia, la migración y la diferenciación celular.<sup>4,8,12</sup> Trastuzumab y pertuzumab son tratamientos para pacientes HER+ (Figuras 1C y 1D); estos anticuerpos monoclonales (AcM) fueron aprobados desde 1998 y 2012, respectivamente. Ambos AcM (IgG1) reconocen distintos dominios extracelulares de HER2 y entre sus mecanismos de acción provocan la eliminación de células tumorales por diferentes mecanismos inmunológicos, incluyendo la CDC (Figura 1D).<sup>2-4</sup> En comparación con la quimioterapia convencional, los AcM mejoran significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes.<sup>13</sup>

Para el cáncer de mama subtipo triple negativo, en 2020 se aprobó un AcM conjugado con irinotecan, sacituzumab-govitecan. Este AcM humanizado (IgG1) reconoce una glucoproteína, conocida como TROP2 (antígeno 2 de superficie de trofoblastos) que promueve la migración y proliferación celular. La eficacia de este AcM depende de la citotoxicidad de irinotecan y de mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y CDC.<sup>14</sup>

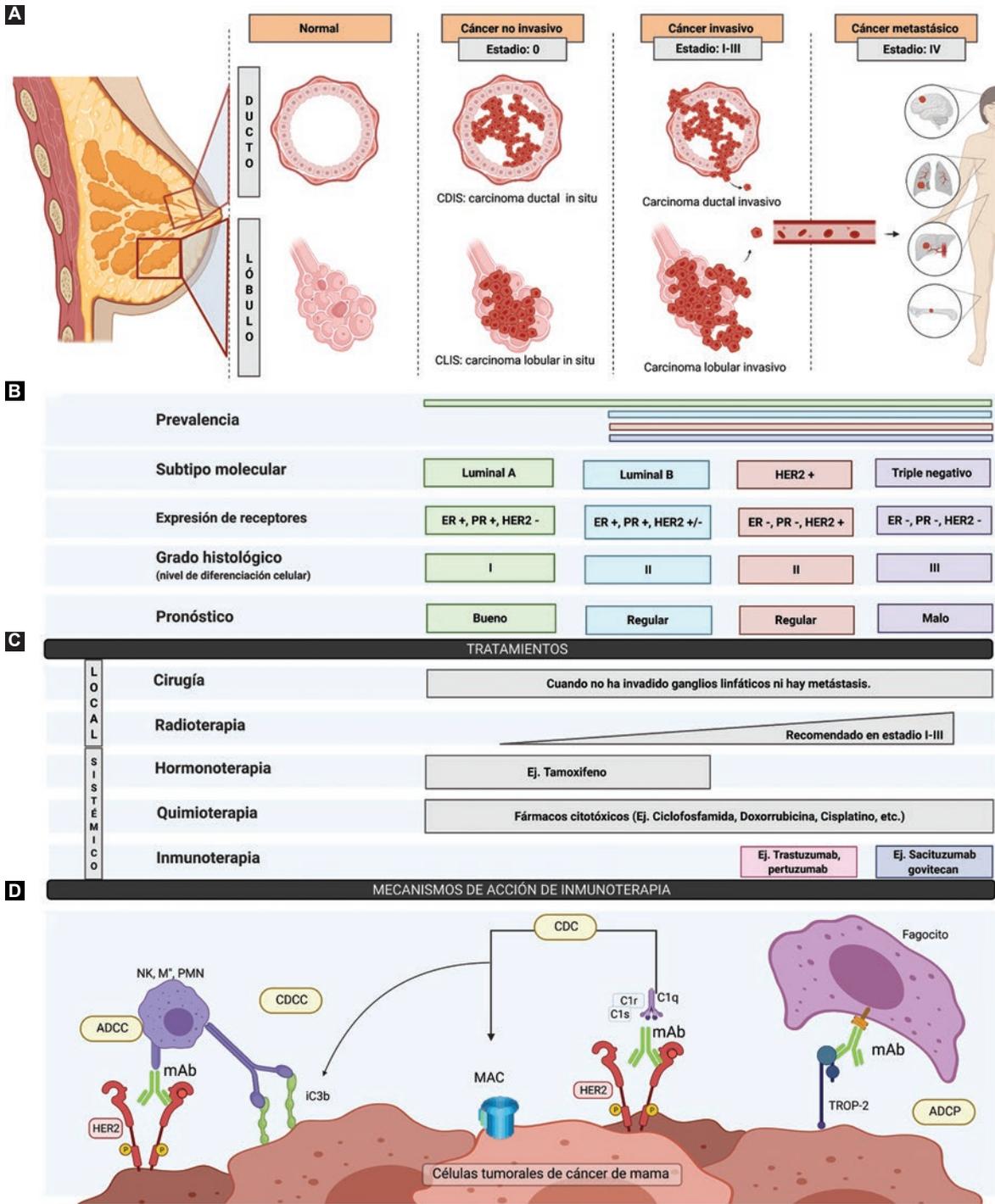
La resistencia terapéutica a trastuzumab se ha observado en 40 a 60 % de las pacientes que sobreexpresan HER2;<sup>8</sup> para pertuzumab se dispone de evidencia en modelos *in vitro* y murinos<sup>15,16</sup> y para sacituzumab-govitecan aún no hay información debido a su reciente aprobación. Aun cuando no se conocen todos los mecanismos de resistencia a estos AcM, se ha propuesto que en parte se deben a la inhibición de la CDC por las mCRP.<sup>3,8,17</sup>

## El sistema de complemento y las mCRP

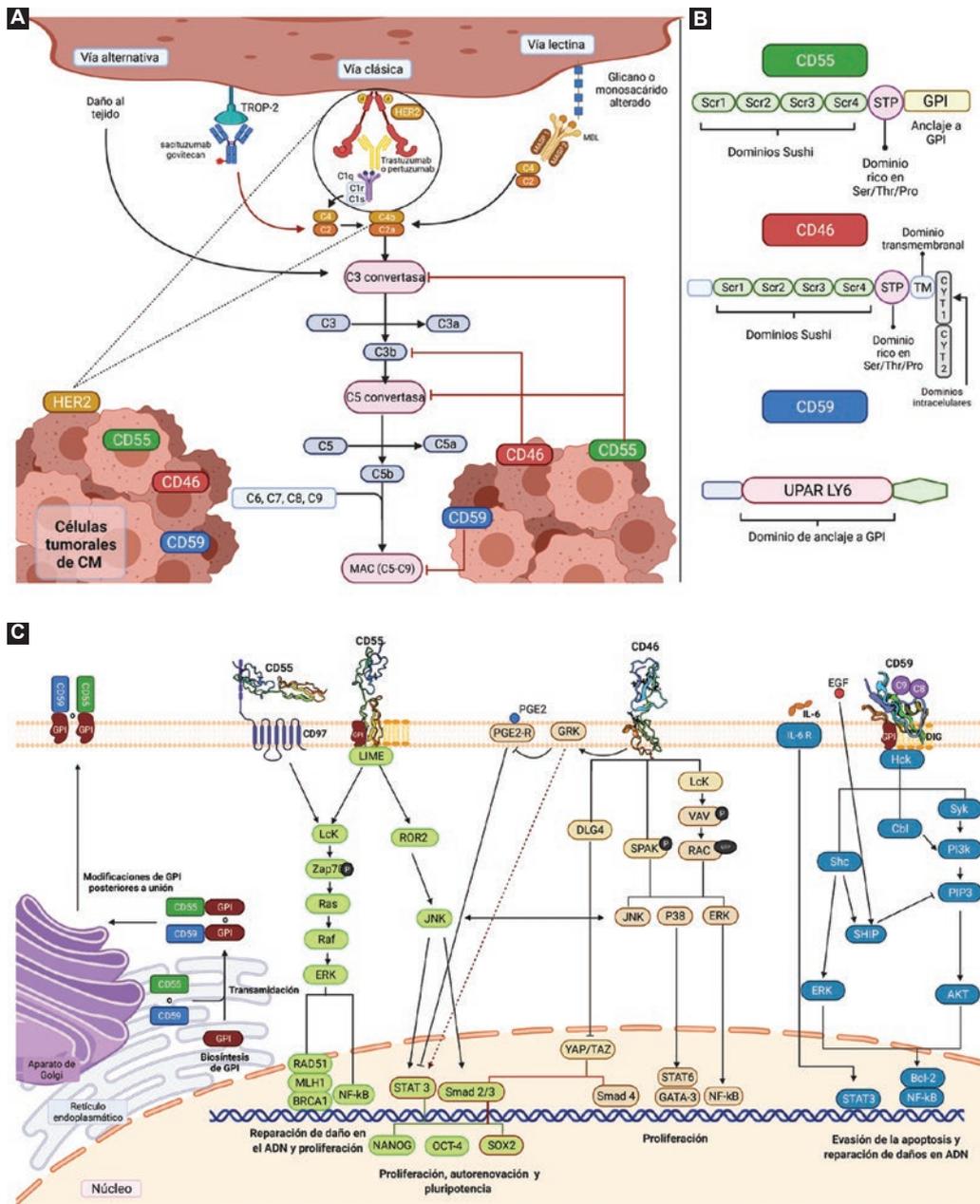
El sistema del complemento es un mecanismo de la inmunidad innata que se activa en cascada para eliminar tumores. Funciona mediante tres vías convergentes: clásica, lectinas y alternativa.<sup>2-4</sup> Trastuzumab, pertuzumab y sacituzumab-govitecan forman complejos inmunes de antígeno-anticuerpo que activan la vía clásica del sistema del complemento e inducen la lisis de células tumorales por CDC (Figura 2A). Sin embargo, la sobreexpresión de al menos una de las mCRP genera resistencia a la CDC y promueve la progresión tumoral.<sup>2,3,8,9</sup>

## CD46

Es una glucoproteína transmembranal que inhibe la formación de la C5 convertasa del sistema del complemento, promoviendo la degradación de C3b y C4b mediante escisión proteolítica (Figura 2A).<sup>18</sup> La transcripción de CD46 depende de la unión del factor de transcripción STAT3 a su promotor. Su estructura se basa en un dominio de repetición de consenso corto (SCR, *short consensus repeats*), una región de anclaje, un dominio transmembranal y una cola citoplásmica dividida en dos dominios: CYT1 y CYT2 (Figura 2B). Los estudios de mapeo bioquímico sugieren que los dominios SCR interactúan con las proteínas del sistema del complemento para su inhibición.<sup>18,19</sup>



**Figura 1.** Patogénesis del cáncer de mama, histología, clasificación y tratamiento. **A:** la carcinogénesis se puede originar en las unidades ductolobulillares de las glándulas mamarias, dando lugar al carcinoma ductal o lobular. **B:** el carcinoma no invasivo comprende 25 % de los casos de cáncer de mama, de los cuales el subtipo más frecuente es el carcinoma ductal in situ (CDIS), con una incidencia de 80 %, seguido por el carcinoma lobular in situ (CLIS), cuya incidencia es de 20 %. El cáncer invasivo, que corresponde a 75 % de los casos, comprende de 5 a 15 % de los carcinomas lobulares invasivos y de 50 a 75 % de los carcinomas ductales invasivos. El cáncer de mama se clasifica de acuerdo con la presencia o ausencia de los receptores: los tipos luminal A (40 % de las pacientes) o B (20 % de las pacientes) expresan el RE y el RP; el tipo HER2 + (20 a 30 % pacientes) expresa el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; y el tipo triple negativo (15 a 20 % de las pacientes) carece de la expresión de estos tres receptores. **C:** tanto los estadios como el grado de diferenciación proporcionan información para determinar el pronóstico y tratamiento de un paciente (local y sistémico). El cáncer de mama metastásico se trata según el subtipo, con el objetivo de prolongar la supervivencia global y paliar los síntomas (aproximadamente un año en el subtipo triple negativo y cinco años en los otros dos subtipos). **D:** mecanismos de acción de los anticuerpos que llevan a la eliminación de las células tumorales por complemento y células del sistema inmunológico. ER: receptor de estrógenos; PR: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; CDC: citotoxicidad dependiente de complemento; CDCC: citotoxicidad celular dependiente de complemento; ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; ADCP: fagocitosis celular dependiente de anticuerpos. Creada con Biorender.com.



**Figura 2.** La expresión de mCRP en las células de cáncer de mama permite la supervivencia tumoral mediante la inhibición del sistema de complemento y la señalización intracelular. **A:** inhibición del sistema de complemento por las mCRP. Las células de cáncer de mama que expresan mCRP regulan negativamente la cascada del complemento inducida por la vía clásica, alternativa y de lectinas. CD55 evita la formación de las convertasas C3 y C5. CD46 favorece la degradación proteolítica de C3b y C4b y evita la formación de la C5 convertasa. CD59 actúa en la fase final de la cascada al unirse a C8 y C9 y evita la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). **B:** dominios estructurales de CD55, CD46 y CD59. Las proteínas CD55 y CD46 comparten una estructura similar al ser parte de la familia de reguladores del complemento (RCA), tienen cuatro dominios SCR, un dominio rico en serina, treonina y prolina (STP) y difieren en sus últimos dominios. CD55 tiene un dominio de anclaje a glicosilfosfatidilinositol (GPI) y CD46 tiene un dominio transmembranal y dos dominios CYT con propiedades de cinasas y proteasas. CD59 tiene un dominio funcional de la familia UPAR-LY6. **C:** modelo de las cascadas de señalización activadas por las mCRP. El anclaje a la membrana y la unión con los ligandos del complemento de las proteínas CD55, CD46 y CD59 inducen la activación de vías de señalización como AKT/PIP3 y MAPK, las cuales favorecen la reparación por daño en el ADN, la evasión de la apoptosis, la proliferación, la autorrenovación y la pluripotencia en células de cáncer de mama. CD55 y CD59 llegan a la membrana y se anclan a balsas lipídicas y DGI, mediante una unión con GPI inducida por una transamidación posterior a su biosíntesis en el retículo endoplasmático. La familia de proteínas p24 transfiere los complejos GPI-CD55 o GPI-CD59 al aparato de Golgi para modificaciones postranscripcionales de maduración que confieren la señal para exportarse a la membrana. STAT3 promueve la expresión de CD46. Cuando PGE2 se une a su receptor en la membrana de células tumorales, se disminuye la fosforilación de STAT3 y, consecuentemente, la expresión de CD46; para contrarrestar lo anterior, CD46 activa a las cinasas GRK, las cuales son capaces de mediar la activación de STAT3 al desensibilizar al receptor de PGE2. Proteínas cinasas: DLG4, Grk, Hck, JNK, Lck, ROR2, SPAK y Syk. Factores de transcripción: Bcl-2, BRCA1, GATA-3, MLH1, NANOG, NF-κB, OCT4, RAD51, Smad2, Smad3, Smad4, SOX2, STAT3 y STAT6. Vías activadas: AKT/PIP3, MAPK/ERK, MAPK/JNK y MAPK/P38. Creada con Biorender.com.

## CD55

Es una proteína que acelera la disociación y desintegración de la convertasa C3 y previene la formación de la convertasa C5, evitando el daño celular (Figura 2A). Su expresión se regula a través del factor de transcripción Sp1.<sup>20</sup> Estructuralmente, CD55 tiene un dominio extracelular que le permite interactuar con las convertasas del sistema del complemento, una región espaciadora para determinar las posiciones de los dominios SCR y una región de anclaje con glicosilfosfatidilinositol que la une a la membrana celular (Figura 2B).<sup>21,22</sup>

## CD59

Es una glucoproteína que inhibe la lisis celular y se une a la cadena  $\alpha$  de C8 y al dominio  $\beta$  de C9 para evitar la formación del complejo de ataque a la membrana (Figura 2A).<sup>22</sup> Pertenece a una superfamilia de proteínas con dominios Ly-6/uPAR que unen al sistema del complemento (Figura 2B).<sup>23</sup> La expresión de CD59 se lleva a cabo bajo diferentes contextos:

- Regulada constitutivamente por el factor de transcripción Sp1.
- Inducida bajo condiciones inflamatorias por andamiajos entre las proteínas NF $\kappa$ B y CREB unidas a CBP/p300.<sup>5</sup>
- Regulada condicionalmente por el factor de transcripción Smad3 inducido por TGF- $\beta$  durante la transición epitelial-mesenquimal.<sup>24</sup>
- Expresada selectivamente por el factor de transcripción SOX2 en poblaciones de células troncales tumorales.<sup>24</sup>

## Señalización intracelular de las mCRP

La mayoría de las funciones reportadas para las mCRP están relacionadas con la inhibición del sistema del complemento (Figura 2A). Sin embargo, en diversas líneas celulares se ha identificado que la unión de las mCRP con sus respectivos ligandos (C4b, C3b, C8 o C9) y en coordinación con otras moléculas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , E2 o EGF), también activan vías de señalización para regular procesos celulares (Figura 2C).<sup>3,6,23-25</sup>

Algunos estudios sugieren que la invasividad de las células de cáncer de mama depende de una cascada de señalización mediada por glicosilfosfatidilinositol unido a CD55 y CD97 mediante los dominios SCR.<sup>3,21</sup> Tras la activación de CD55 por su ligando, las cinasas

Lck y ROR2 se activan a través de un adaptador transmembranal llamado LIME.<sup>6</sup> Lck regula una cascada río abajo por la activación de la vía MAPK/ERK, permitiendo la transcripción de genes involucrados en la reparación del ADN (*MLH1*, *BRCA1* y *RAD51*) para evadir el proceso de apoptosis.<sup>6</sup> Asimismo, por la vía de ERK se activa al factor de transcripción NF $\kappa$ B para favorecer la proliferación tumoral y la regulación positiva de las mCRP. Por otra parte, la activación de ROR2 conduce a la fosforilación de la cinasa JNK, favoreciendo la expresión de oncogenes característicos de poblaciones de células troncales tumorales responsables de la autorrenovación y pluripotencia (*NANOG*, *SOX2* y *OCT4*)<sup>6</sup> mediante las vías de STAT3<sup>26</sup> y Smad2/3 (Figura 2C).

En el cáncer de mama, CD59 activa la vía de ERK para regular su expresión a la alza,<sup>5,24</sup> mientras que esta regulación es mediada por la vía IL-6R/STAT3 en las células de cáncer de páncreas (Figura 2C).<sup>26</sup> La co-inmunoprecipitación de glicosilfosfatidilinositol en células THP1 y U937 ha permitido identificar que la activación de la tirosina cinasa Hck conduce a la fosforilación de la cinasa Syk y de las proteínas adaptadoras de señalización Cbl y Shc.<sup>23</sup> Dado que CD59 se une a la membrana a través de la interacción con glicosilfosfatidilinositol y DGI,<sup>22,27</sup> es probable la activación de estas proteínas en células tumorales. Las proteínas Syk y Cbl activan la transcripción de NF $\kappa$ B mediante la vía AKT/PI3k, mientras que la proteína de señalización Shc en sus formas p46 y p52 activa la vía MAPK/ERK para la activación de NF $\kappa$ B y Bcl-2, factores de transcripción que permiten la evasión de la apoptosis.<sup>23,27</sup> Además, la activación de Shc promueve la fosforilación de la proteína SHIP, la cual es favorecida gracias a factores de crecimiento como EGF, con el fin de regular la activación de la vía AKT al inhibir a PIP3.<sup>23</sup>

CD46 induce una señalización intracelular mediante sus dominios CYT1 y CYT2, los cuales interactúan con las cinasas DGL4, SPAK y Lck. Estas cinasas son capaces de activar las vías MAPK/ERK, MAPK/JNK y MAPK/p38. La cascada de fosforilación originada por estas cinasas permite la expresión de factores de transcripción (STAT6, GATA3 y NF $\kappa$ B), que favorecen la proliferación tumoral; asimismo, activa vías relacionadas con la adquisición del fenotipo troncal en el cáncer de mama.<sup>5</sup> En contraste, la cinasa DGL4 lleva a una regulación negativa de las vías activadas por CD46 y CD55 al inhibir por fosforilación a los coactivadores transcripcionales YAP/TAZ, necesarios para la activación de los factores transcripcionales Smad4

**Tabla 1. Expresión génica y proteica de las mCRP e impacto en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama**

		CD55	CD46	CD59
Expresión génica (transcritos por millón) <sup>a</sup>	Luminal	↓* (p = 0.012)	↑* (p < 1 × 10 <sup>-12</sup> )	↓* (p < 1 × 10 <sup>-12</sup> )
	HER2+	↓ (p = 0.495)	↓ (p = 0.903)	↓* (p = 1.91 × 10 <sup>-5</sup> )
	Triple negativo	↓* (p = 0.002)	↓* (p = 0.0005)	↓* (p = 0.0003)
Expresión proteica (valor Z) <sup>b</sup>	Luminal	↓* (p = 0.032)	↑* (p = 6.9 × 10 <sup>-7</sup> )	↓* (p = 0.0001)
	HER2+	↓ (p = 0.620)	↑ (p = 0.061)	↓* (p = 0.021)
	Triple negativo	↓* (p = 0.038)	↑ (p = 0.268)	↓* (p = 0.0023)

		Expresión de CD55		Expresión de CD46		Expresión de CD59	
		Baja	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta
Supervivencia de pacientes con cáncer de mama (meses) <sup>c</sup>	Luminal	148	81.48	108	91.93	90	111
		HR = 1.39, p = 0.054		HR = 0.96, p = 0.805		HR = 0.82, p = 0.245	
	HER2+	171.43	58.15	62.88	171.43	24	25.6
		HR = 1.53, p = 0.124		HR = 0.7, p = 0.196		HR = 0.98, p = 0.933	
	Triple negativo	35.42	27	30.42	28.09	30	29
		HR = 1.34, p = 0.057		HR = 1.07, p = 0.67		HR = 0.97, p = 0.833	

<sup>a</sup>Análisis de la expresión del gen de la base de datos TCGA (The Cancer Genome Atlas) en la plataforma UALCAN. <sup>b</sup>Análisis de la expresión proteica de la base de datos CPTAC (Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium) en la plataforma UALCAN. <sup>c</sup>Probabilidad de supervivencia entre pacientes con diferentes subtipos de cáncer de mama y expresión de CD55, CD46 o CD59 (análisis log rank. Bases de datos: GEO, EGA y TCGA. Plataforma: Kaplan-Meier plotter). \*Significación estadística (p < 0.05) versus muestra de tejido normal (t de Student). ↑ aumento en la expresión; ↓ disminución en la expresión. HR: cociente de riesgo.

y Smad2/3, que regulan la transcripción del oncogén *SOX2* (Figura 2C). La vía CD46-GRK-PGE2 representa un bucle de regulación por realimentación que favorece la expresión de CD46 en las células tumorales (Figura 2C).<sup>28</sup>

### Expresión de las mCRP y resistencia terapéutica en cáncer de mama

Se analizó la expresión génica y proteica de las mCRP en pacientes con cáncer de mama y fue comparada con la de tejido normal, para lo cual se emplearon las bases de datos TCGA (The Cancer Genome Atlas) y CPTAC (Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium) de UALCAN (The University of Alabama at Birmingham CANcer data analysis Portal). A nivel génico y proteico, CD59 y CD55 están subexpresadas en todos los subtipos histológicos. CD46 se expresa de forma diferencial entre los subtipos histológicos; se sobreexpresa de forma significativa en el subtipo luminal, mientras que se subexpresa en los subtipos HER2 y triple negativo. El nivel proteico de CD46 tiende a aumentar en todos los subtipos histológicos y es significativo en el subtipo luminal (Tabla 1). Diversos autores han reportado

la sobreexpresión de las mCRP en muestras de pacientes y líneas celulares de los diferentes subtipos de cáncer de mama, que han sido usadas como modelos para estudiar la resistencia terapéutica a trastuzumab y pertuzumab.<sup>5,8,13,17</sup>

Con base en la plataforma Kaplan-Meier plotter y las bases de datos GEO, EGA y TCGA se identificó que no existe una relación significativa entre la expresión de las mCRP y la supervivencia de las pacientes, independientemente del subtipo de cáncer de mama (Tabla 1).

Un estudio retrospectivo mostró que aproximadamente 46 % de las pacientes con cáncer de mama HER2+ sobreexpresa de forma significativa las mCRP; sin embargo, solo la sobreexpresión de CD55 resultó ser un factor de riesgo y provocó una tasa de recaída más alta y una supervivencia libre de enfermedad más corta.<sup>13</sup> De forma similar, en muestras de pacientes con neoplasias de mama negativas para CD46 se identificó un mayor tiempo de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en comparación con pacientes con tumores positivos para CD46.<sup>9</sup> Otro estudio reveló que la sobreexpresión de CD59 en pacientes con cáncer de mama se asocia a metástasis a pulmón y a una menor supervivencia libre de enfermedad.<sup>5</sup>

**Tabla 2. Enfoques dirigidos en el desarrollo de fármacos para regular la función de las mCRP y favorecer la eliminación de tumores**

Estrategia/tratamiento	Blanco	Efecto	Ventajas	Desventajas
siRNA anti-mCRP + inmunoterapia (trastuzumab) <sup>29</sup>	CD55, CD46 y CD59 + HER2	La inhibición de CD55 y CD59 causó la sensibilización de células de carcinoma de útero HER2+ a CDC y ADCC	Aumento en la eficacia de trastuzumab	La entrega del siRNA es inespecífica entre células normales y tumorales
siRNA anti-mCRP encapsulados en lipoplexos acoplados a transferrina <sup>16</sup>	CD55, CD46 y CD59	El silenciamiento de las tres mCRP condujo a un aumento significativo de la CDC y la opsonización	– La administración dirigida de siRNA anti-mCRP permite la muerte de células tumorales sin afectar células sanas. – Eficiencia hasta de 90 %	La entrega de los lipoplexos dirigida con transferrina depende de la presencia de CD71 en células tumorales
Atuplex™, sistema de administración de siRNA basado en lípidos catiónicos <sup>17</sup>	CD55, CD46 y CD59	Aumento de CDC, opsonización y apoptosis por caspasas en células tumorales de mama, ovario y pulmón HER2+	Mejora de la actividad antitumoral del tratamiento con trastuzumab y pertuzumab	No descritas aún
Pequeña proteína recombinante Ad35K++ <sup>10</sup>	CD46	La eliminación transitoria de CD46 sensibiliza a las células tumorales a CDC y ADCC	– Mejora la eficacia de trastuzumab, alemtuzumab y rituximab. – Se comprobó seguridad y eficacia en ratones y macacos	Existe una mínima posibilidad de que se produzcan anticuerpos contra la proteína Ad35K++
Anticuerpo biespecífico anti-EpCAM* anti-CD55 <sup>35</sup>	CD55 y EpCAM	Aumento de 200 % en la deposición de C3 en células de carcinoma de cuello uterino que favorece la opsonización, la CDC y la ADCC <i>in vitro</i>	Aumento de la ADCC y CDC en células tumorales negativas para HLA de clase I	La efectividad del anticuerpo depende de una expresión elevada de los antígenos EpCAM y CD55
Anticuerpo biespecífico anti-CD20,* anti-CD55 o anti-CD59 <sup>11</sup>	CD20*CD55 o CD20*CD59	Aumento de la CDC de 4-25 veces mayor que con un anticuerpo dirigido únicamente a CD20	Prevención tumoral completa en ratones	No descritas aún
AcM anti-idiotipo ONYVAX-105 <sup>36</sup>	CD55	– Activación de células T y producción de citocinas. – Menor recaída en pacientes respondedores. – Se favorece la lisis de células de cáncer colorrectal por CDC	Se iniciaron los ensayos clínicos de fase II en mayo de 2000	La fase clínica fue suspendida en 2007 y se inició el desarrollo de una segunda generación para entrar a fases clínicas
Conjugado de anticuerpo anti-CD46 con inhibidor de MMAF <sup>37</sup>	CD46 y microtúbulos	– Aumento de la CDC e inhibición de proliferación de células tumorales. – Inhibición del crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto ortometastásico	Potencial para la enfermedad de alto riesgo y que tiene amplificación genómica en el <i>locus</i> del gen CD46 en pacientes con mieloma múltiple	No descritas aún
MFM-43 (AcM de bloqueo contra CD59) <sup>8</sup>	CD59	Aumento de la lisis celular de células SK-BR-3 y BT474 después del tratamiento con trastuzumab	Mejora de la eficacia de trastuzumab	No descritas aún
Fosfolipasa C específica de fosfatidilinositol <sup>18</sup>	Fosfatidilinositol	– Provoca disminución de CD55 y CD59 en la membrana de células tumorales de cáncer de mama (SK-BR-3 y BT474). – Aumenta la CDC inducida por trastuzumab.	– Disminuye la resistencia de las células de cáncer de mama a trastuzumab. – Proporciona una estrategia de tratamiento personalizada para pacientes con cáncer de mama HER2+	La entrega de la fosfolipasa es inespecífica entre células normales y tumorales

(continúa)

**Tabla 2. Enfoques dirigidos en el desarrollo de fármacos para regular la función de las mCRP y favorecer la eliminación de tumores (continuación)**

Estrategia/tratamiento	Blanco	Efecto	Ventajas	Desventajas
Metaloproteinasa ADAM10 <sup>34</sup>	CD46	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La escisión y liberación de CD46 activa la apoptosis de células tumorales a través de caspasas.</li> <li>– Se favorece la activación del sistema de complemento</li> </ul>	Estrategia para favorecer la destrucción de células tumorales por activación del complemento y apoptosis	El papel de la forma soluble de CD46 no ha sido estudiado a profundidad
Saracatinib. <sup>30,31</sup>	Lck Src	La inhibición de la reparación de daños en ADN provoca un aumento en la apoptosis de células tumorales de melanoma metastásico y cáncer de ovario.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Finalizaron los ensayos clínicos de fase II con pocos eventos adversos de grados 3 y 4.</li> <li>– Expresión río abajo de la vía de CD55 y CD46.</li> <li>– Aumenta la eficacia de los inhibidores de proteínas PARP</li> </ul>	Los eventos adversos incluyeron principalmente fatiga, hiperglucemia, anemia, linfopenia, síntomas gastrointestinales y aumento de las aminotransferasas

ADAM10: desintegrina y metaloproteasa de matriz extracelular 10; C3: componente 3 del complemento; MMAF: inhibidor microtubular monometil auristatina F; PARP: poli-ADP-ribosa polimerasa; Lck: proteína tirosina cinasa específica de linfocitos; Src: protooncógen tirosina cinasa Src.

## Estrategias para inhibir la expresión y función de las mCRP

Por su relevancia en la inmunoterapia y la progresión tumoral, se han propuesto y estudiado a las mCRP como dianas terapéuticas mediante diversos modelos y estrategias: siRNA,<sup>16,17,29</sup> inhibidores farmacológicos,<sup>30-33</sup> enzimas-péptidos<sup>8,10,34</sup> y diversos AcM mono-específicos y biespecíficos<sup>8,11,35-37</sup> (Tabla 2).

Mamidi *et al.* revelaron un aumento de CDC en líneas celulares de cáncer de mama y pulmón al usar un tratamiento combinado con trastuzumab, pertuzumab y lipoplexos catiónicos para la entrega de siRNA específicos para las mCRP.<sup>17</sup> En otro estudio se usaron tres estrategias para aumentar la lisis celular mediada por trastuzumab en células de cáncer de mama: la primera estrategia consistió en el bloqueo de la función de CD55 y CD59 mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos; en la segunda estrategia se usó una fosfolipasa C específica de fosfatidilinositol (PI-PLC) que disminuyó la expresión de CD55 y CD59 en la membrana; en la tercera opción se usaron shCD59 y shCD55 para inhibir la expresión de dichas moléculas.<sup>8</sup>

Algunos inhibidores farmacológicos de las vías de señalización río abajo de las mCRP y de HER2 también se han evaluado como estrategias eficaces en el tratamiento del cáncer de mama. Saracatinib es un fármaco selectivo para las cinasas Src y Lck que ha mostrado un efecto sinérgico con un anticuerpo anti-ErbB2 en células resistentes a trastuzumab; dicho efecto se ha asociado a la inhibición de estas cinasas

que funcionan como nodos de las vías de MAPK y PI3K.<sup>31</sup>

Lapatinib (inhibidor de la cinasa de HER2) y buparlisib (inhibidor de la cinasa PI3k) han demostrado eficacia en el tratamiento del cáncer de mama; dado que sus blancos terapéuticos comparten vías de señalización con las mCRP,<sup>32,33</sup> cabe la posibilidad de aumentar la eficacia de los disponibles.

## Discusión y conclusiones

Los AcM terapéuticos son una inmunoterapia eficaz contra el cáncer que cuentan con múltiples mecanismos de acción que incluyen la activación del sistema del complemento promoviendo la CDC.<sup>2,4,38</sup> La expresión de las mCRP ha sido estudiada de forma extensa en cáncer, pero aún no se comprenden por completo los mecanismos que obstaculizan la eficacia de los AcM.<sup>3,4,8,13</sup> Dado que los AcM anti-HER2 han estado más tiempo en uso que sacituzumab-govitecan, se ha identificado que la expresión de las mCRP permite a las células tumorales escapar de la actividad del sistema del complemento;<sup>5,8,13,15,17</sup> sin embargo, se requieren más estudios para aclarar su función en la activación de cascadas de señalización.

El análisis de datos transcriptómicos y proteicos de muestras de pacientes con diferentes subtipos de cáncer de mama y su relación con la supervivencia de los pacientes, sugiere que no existe una relación directa entre la expresión de cada mCRP y la supervivencia. En contraste, algunos reportes indican que la sobreexpresión de las mCRP en pacientes con

cáncer de mama se asocia a un peor pronóstico, resultado de una menor CDC inducida por anticuerpos monoclonales o lectinas.<sup>5,8,9,22</sup> Estas diferencias se pueden explicar parcialmente, si consideramos que los niveles de las mCRP y su función podrían depender del estadio tumoral, tratamientos adyuvantes o alteraciones génicas y estructurales de estas proteínas. Por ejemplo, el tratamiento adyuvante con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama HER+ disminuye la expresión de CD55, con lo que mejora la lisis mediada por trastuzumab y resulta en un mejor pronóstico.<sup>13</sup>

Otro estudio identificó que la sobreexpresión de CD46 de tejido tumoral de pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia y hormonoterapia representa un factor de riesgo para la supervivencia general y libre de enfermedad.<sup>9</sup> Se ha observado que en tumores de cáncer de mama, la sobreexpresión de CD46 correlaciona con el grado tumoral, tipo histológico y recidiva.<sup>39</sup>

La evidencia de que CD55 y CD59 en células troncales tumorales favorecen la tumorigénesis, proliferación, autorrenovación y resistencia a la muerte celular, sugiere que la función de estas moléculas no se limita a disminuir la eficacia terapéutica por inhibición del sistema del complemento, sino que pueden ocasionar resistencia terapéutica al regular subpoblaciones intrínsecamente resistentes, como las células troncales tumorales.<sup>6,24</sup>

Aquí resaltamos a las mCRP y a las moléculas involucradas en su señalización como blancos terapéuticos relevantes. No obstante, aún es necesario realizar más investigaciones para evaluar la seguridad y eficacia de las estrategias terapéuticas descritas (Tabla 2), así como evaluar su posible uso como tratamientos adyuvantes en pacientes con cáncer de mama.

Entender el papel de las mCRP en la resistencia terapéutica como un mecanismo que depende de la inhibición del sistema del complemento y de la transducción de señales en las células tumorales, proporciona una nueva perspectiva para identificar y desarrollar nuevas estrategias que aumenten la eficacia clínica de la inmunoterapia.

## Agradecimientos

Se agradece al doctor Marco Antonio Velasco Velázquez, por su revisión crítica al contenido del manuscrito.

## Financiamiento

Para la realización de esta investigación se recibió financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional Autónoma de México (clave IA205421).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Cancer today. World Health Organization; 2020.
2. Mamidi S, Höne S, Kirschfink M. The complement system in cancer: ambivalence between tumour destruction and promotion. *Immunobiology*. 2017;222:45-54.
3. Geller A, Yan J. The role of membrane bound complement regulatory proteins in tumor development and cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1074.
4. Golay J, Taylor RP. The role of complement in the mechanism of action of therapeutic anti-cancer mAbs. *Antibodies (Basel)*. 2020;9:58-81.
5. Ouyang Q, Zhang L, Jiang Y, Ni X, Chen S, Ye F, et al. The membrane complement regulatory protein CD59 promotes tumor growth and predicts poor prognosis in breast cancer. *Int J Oncol*. 2016;48:2015-2024.
6. Saygin C, Wiechert A, Rao VS, Alluri R, Connor E, Thiagarajan PS, et al. CD55 regulates self-renewal and cisplatin resistance in endometrioid tumors. *J Exp Med*. 2017;214:2715-2732.
7. Mo X, Leung TH-Y, Siu MK-Y, Ngan HY-S. Elucidating the potential role of membrane complement regulatory proteins (CD46, CD55, CD59) in tumorigenesis of cervical cancer. *Tumor Biol*. 2020;80:3816-3816.
8. Wang Y, Yang YJ, Wang Z, Liao J, Liu M, Zhong XR, et al. CD55 and CD59 expression protects HER2-overexpressing breast cancer cells from trastuzumab-induced complement-dependent cytotoxicity. *Oncol Lett*. 2017;14:296-299.
9. Maciejczyk A, Szelachowska J, Szynglarewicz B, Szulc R, Szulc A, Wysocka T, et al. CD46 expression is an unfavorable prognostic factor in breast cancer cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011;19:540-546.
10. Beyer I, Cao H, Persson J, Wang H, Liu Y, Yumul R, et al. Transient removal of CD46 is safe and increases B-cell depletion by rituximab in CD46 transgenic mice and macaques. *Mol Ther*. 2013;21:291-299.
11. Macor P, Secco E, Mezzaroba N, Zorzet S, Durigutto P, Gaiotto T, et al. Bispecific antibodies targeting tumor-associated antigens and neutralizing complement regulators increase the efficacy of antibody-based immunotherapy in mice. *Leukemia*. 2015;29:406-414.
12. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5:66.
13. Liu M, Yang Y-J, Zheng H, Zhong X-R, Wang Y, Wang Z, et al. Membrane-bound complement regulatory proteins are prognostic factors of operable breast cancer treated with adjuvant trastuzumab: a retrospective study. *Oncol Rep*. 2014;32:2619-2627.

14. Nagayama A, Vidula N, Ellisen L, Bardia A. Novel antibody-drug conjugates for triple negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:175883592091598.
15. Irie H, Kawabata R, Fujioka Y, Nakagawa F, Itadani H, Nagase H, et al. Acquired resistance to trastuzumab/pertuzumab or to T-DM1 in vivo can be overcome by HER2 kinase inhibition with TAS0728. *Cancer Sci.* 2020;111:2123-2131.
16. Cinci M, Mamidi S, Li W, Fehring V, Kirschfink M. Targeted delivery of siRNA using transferrin-coupled lipoplexes specifically sensitizes CD71 high expressing malignant cells to antibody-mediated complement attack. *Target Oncol.* 2015;10:405-413.
17. Mamidi S, Cinci M, Hasmann M, Fehring V, Kirschfink M. Lipoplex mediated silencing of membrane regulators (CD46, CD55 and CD59) enhances complement-dependent anti-tumor activity of trastuzumab and pertuzumab. *Mol Oncol.* 2013;7:580-594.
18. Elvington M, Liszewski MK, Atkinson JP. CD46 and oncologic interactions: friendly fire against cancer. *Antibodies (Basel).* 2020;9:59.
19. Liszewski MK, Atkinson JP. Membrane cofactor protein. En: Schein T, Scott B, editores. *The Complement FactsBook.* EE. UU.: Elsevier; 2018.
20. Christy JM, Toomey CB, Cauvi DM, Pollard KM. Decay-accelerating factor. *The complement factsbook.* EE. UU.: Elsevier; 2018. p. 261-270.
21. Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the Role of CD55 as a complement component. *Immune Netw.* 2018;18(1):1-13.
22. Hussein NH, Amin NS, El Tayebi HM. GPI-AP: unraveling a new class of malignancy mediators and potential immunotherapy targets. *Front Oncol.* 2020;10:2490.
23. Murray EW, Robbins SM. Antibody cross-linking of the glycosylphosphatidylinositol-linked protein CD59 on hematopoietic cells induces signaling pathways resembling activation by complement. *J Biol Chem.* 1998;273(39):25279-84.
24. Chen J, Ding P, Li L, Gu H, Zhang X, Zhang L, et al. CD59 regulation by SOX2 is required for epithelial cancer stem cells to evade complement surveillance. *Stem Cell Reports.* 2017;8(1):140-51.
25. Xiong H, Jin X, You C. Expression of the CD59 glycoprotein precursor is upregulated in an estrogen receptor-alpha (ER- $\alpha$ )-negative and a tamoxifen-resistant breast cancer cell line in vitro. *Med Sci Monit.* 2018;24:7883-90.
26. Zhang R, Liu Q, Liao Q. Tumor-associated macrophages protect pancreatic cancer from complement-dependent cytotoxicity by up-regulation of complement regulator CD59 via IL-6R/STAT3 signaling pathway. *J Am Coll Surg.* 2019;229(4):S185- S186.
27. Xiong H, Jin X, You C. Expression of the CD59 glycoprotein precursor is upregulated in an estrogen receptor-alpha (ER- $\alpha$ )-negative and a tamoxifen-resistant breast cancer cell line in vitro. *Med Sci Monit.* 2018;24:7883-7890.
28. Kickler K, Maltby K, Ni Choileain S, Stephen J, Wright S, Hafler DA, et al. Prostaglandin E 2 affects T cell responses through modulation of CD46 expression. *J Immunol.* 2012;188(11):5303-5310.
29. Bellone S, Roque D, Cocco E, Gasparini S, Bortolomai I, Buza N, et al. Downregulation of membrane complement inhibitors CD55 and CD59 by siRNA sensitises uterine serous carcinoma overexpressing Her2/neu to complement and antibody-dependent cell cytotoxicity in vitro: implications for trastuzumab-based immunotherapy. *Br J Cancer.* 2012;106:1543-1550.
30. Gangadhar TC, Clark JI, Karrison T, Gajewski TF. Phase II study of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) in metastatic melanoma. *Invest New Drugs.* 2013;31:769-773.
31. Wang L, Yu X, Dong J, Meng Y, Yang Y, Wang H, et al. Combined SRC inhibitor saracatinib and anti-ErbB2 antibody H2-18 produces a synergistic antitumor effect on trastuzumab-resistant breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;479:563-570.
32. Garrido-Castro AC, Saura C, Barroso-Sousa R, Guo H, Ciruelos E, Bermejo B, et al. Phase 2 study of buparlisib (BKM120), a pan-class I PI3K inhibitor, in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22:120.
33. Madden R, Kosari S, Peterson GM, Bagheri N, Thomas J. Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56:72-80.
34. Hakulinen J, Keski-Oja J. ADAM10-mediated release of complement membrane cofactor protein during apoptosis of epithelial cells. *J Biol Chem.* 2006;281:21369-21376.
35. Gelderman KA, Blok VT, Fleuren GJ, Gorter A. The inhibitory effect of CD46, CD55, and CD59 on complement activation after immunotherapeutic treatment of cervical carcinoma cells with monoclonal antibodies or bispecific monoclonal antibodies. *Lab Invest.* 2002;82:483-493.
36. Ullenhag G, Spendlove I, Watson NFS, Indar AA, Dube M, Robins RA, et al. A neoadjuvant/adjuvant randomized trial of colorectal cancer patients vaccinated with an anti-idiotypic antibody, 105AD7, mimicking CD55. *Clin Cancer Res.* 2006;12:7389-7396.
37. Sherbenou DW, Aftab BT, Su Y, Behrens CR, Wiita A, Logan AC, et al. Antibody-drug conjugate targeting CD46 eliminates multiple myeloma cells. *J Clin Invest.* 2016;126:4640-4653.
38. Kang SH, Lee C-H. Development of therapeutic antibodies and modulating the characteristics of therapeutic antibodies to maximize the therapeutic efficacy. *Biotechnol Bioprocess Eng.* 2021;26:295-311.
39. Madjd Z, Durrant LG, Pinder SE, Ellis IO, Ronan J, Lewis S, et al. Do poor-prognosis breast tumours express membrane cofactor proteins (CD46)? *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54:149-156.

# Diagnóstico mutacional del gen *RET* y la medicina de precisión en México

Mariana A. Martínez-Castillo,<sup>1</sup> María E. Medrano-Ortiz de Zárate,<sup>2</sup> Alejandra Valenzuela-Pérez,<sup>1</sup> Jorge A. Ruiz-Romero,<sup>1</sup> Félix O. Quijano-Castro<sup>1</sup> y Mauricio Salcedo<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>2</sup>Consultorio médico privado. Ciudad de México, México

## Resumen

La medicina de precisión en algunas enfermedades es una realidad; respalda el desarrollo de métodos diagnósticos certeros y específicos, de nuevas drogas y moléculas. Nuestro equipo de investigación en México, conformado por investigadores clínicos y biomédicos, desde hace 20 años realiza de forma gratuita el diagnóstico mutacional del gen *RET* y su relación con el cáncer medular de tiroides y la neoplasia endocrina múltiple (NEM) 2 y 3. Las variantes patogénicas de *RET* en la población mexicana coinciden con los datos reportados: la mayoría con 634/NEM2 y 918/NEM3. Actualmente se están desarrollando nuevos métodos de nanobiotecnología para este tipo de determinaciones, de tal forma que puedan obtenerse resultados más rápidos, simples, sensibles y específicos aplicables en todo tipo de laboratorio.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasia de tiroides. Neoplasia endocrina múltiple. Gen *RET*. Medicina de precisión.

## *RET* gene mutational diagnosis and precision medicine in Mexico

### Abstract

Precision medicine is a reality in some diseases; it supports the development of accurate and specific diagnostic methods, new drugs and molecules. Our research team in Mexico, made up of clinical and biomedical researchers, has been performing free *RET* gene mutational diagnosis for medullary thyroid cancer and multiple endocrine neoplasia (MEN) 2 and 3 for 20 years. *RET* pathogenic variants in the Mexican population are consistent with reported data: most common mutations are 634/NEM2 and 918/NEM3. Currently, new nanobiotechnology methods are being developed for this type of determination in order to obtain faster, simpler, more sensitive and specific results applicable in all types of laboratories.

**KEYWORDS:** Thyroid neoplasm. Multiple endocrine neoplasia. *RET* gene. Precision medicine.

## Introducción

El proyecto del genoma humano derivó en una enorme cantidad de información genética, debido fundamentalmente al desarrollo tecnológico de la secuenciación de los ácidos nucleicos.<sup>1</sup> Lo anterior permitió

la implementación de la medicina de precisión, con el desarrollo de diferentes métodos moleculares diagnósticos y terapias blanco, dirigidas a mutaciones o variantes patogénicas.<sup>1,2</sup>

A la fecha son varios los ejemplos exitosos: las mutaciones se usan como marcadores moleculares,

### Correspondencia:

\*Mauricio Salcedo

E-mail: masava89@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-02-2022

Fecha de aceptación: 03-03-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000052

Gac Med Mex. 2022;158:160-166

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

así como para el desarrollo tecnológico de novedosas drogas específicas o nuevas taxonomías oncogenómicas. Otros ejemplos son el estudio de la leucemia mieloide crónica relacionada con el cromosoma Filadelfia<sup>3</sup> y del cáncer mamario con los genes supresores *BRCA1/2*.<sup>4</sup> Una estrategia mucho más compleja que las anteriores es la prueba TMB (*tumor mutational burden*), con la que se buscan variantes patogénicas en más de 400 genes, para individualizar el manejo terapéutico enfocado a genes *master* o *drivers*.<sup>5,6</sup> De igual forma ocurre con el cáncer medular de tiroides (CMT), ya que gracias a su asociación con variantes patogénicas en el oncogén *RET*, este es aceptado como otra prueba molecular en cáncer.<sup>7</sup>

No cabe duda de que la aplicación de técnicas ómicas-moleculares son estrategias fundamentales para identificar blancos terapéuticos que se adapten exclusivamente al individuo, por lo que las posibilidades son casi inimaginables.<sup>6</sup>

## El gen *RET* y su proteína

El protooncogén *RET* contiene 21 exones y codifica para una proteína transmembranal de 1114 aminoácidos; en su región extracelular presenta cuatro dominios tipo cadherina y uno rico en cisteínas, lo que facilita la dimerización del receptor para su activación; en la región transmembranal, yuxtamembranal e intracelular posee dos dominios de actividad de tirosina cinasa (Figura 1).<sup>7,8</sup>

En las etapas tempranas del desarrollo, *RET* induce el crecimiento y morfogénesis del sistema genitourinario, se expresa en la cresta neural y es esencial para el desarrollo del sistema nervioso entérico.<sup>9,10</sup> En los adultos actúa como proteína de supervivencia de neuronas centrales y periféricas y se expresa en células C tiroideas.

Por su importante papel en la morfogénesis y maduración, no es sorprendente el papel de *RET* en diversas patologías:<sup>9</sup> *RET* está mutado en el cáncer papilar del tiroides<sup>9,11</sup> y sobreexpresado en enfermedades hematológicas<sup>9</sup> y en carcinoma de páncreas, pulmón y mama.<sup>12-14</sup>

## Del gen *RET* al CMT y neoplasias endocrinas múltiples (NEM)

La figura patognomónica del CMT son las células C parafooliculares alteradas.<sup>15</sup> En términos genéticos, el CMT se presenta de manera autosómica

dominante, por lo que 100 % de los sujetos con mutación en *RET* (heterocigotos) desarrollarán CMT en algún momento de su vida,<sup>16</sup> el cual constituye una de las principales manifestaciones neoplásicas tempranas en la mayoría de los individuos NEM2 y 3.

Inicialmente, algunas familias NEM2 fueron clasificadas incorrectamente con CMT familiar (CMTF), aspecto de interés clínico ya que es indispensable descartar oportunamente alteraciones en las glándulas paratiroides, feocromocitomas, etcétera, y definir que los CMTF son pacientes NEM2 verdaderos.<sup>15,17,18</sup> En este contexto y acorde a la Asociación Americana de Tiroides, la agresividad clínica del CMT depende de la variante patogénica en *RET*, conocimiento que ha permitido formar grupos de riesgo (Tabla 1).<sup>16</sup> Independientemente del tipo de variantes patogénicas presentes, estas incrementan la vida media de la proteína.

Otro dato clínico de importancia es que en las familias con CMT se presenta el fenómeno de anticipación: al heredar la mutación, el fenotipo se presentará aproximadamente 10 años más temprano que en el padre o madre afectado, es decir, en cada generación el individuo afectado es más joven.<sup>17</sup>

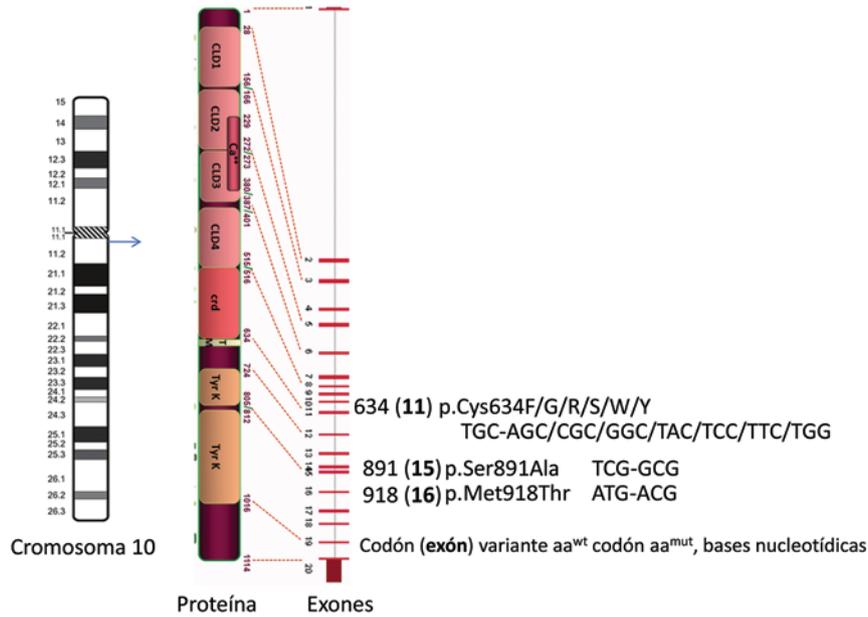
El reto es encontrar la variante patogénica en *RET*. Ya que estas mutaciones se localizan en sitios calientes, su búsqueda y detección se facilita tecnológicamente en los familiares (Figura 1). Estos sitios se localizan dentro de los exones 5, 8, 10, 11, 13-16, virtualmente en 100 % de los casos, y son característicos para el diagnóstico de CMTF, CMT esporádico o NEM2 y NEM3.<sup>11,15,16</sup>

## Correlación del genotipo-fenotipo de *RET*

Los estudios genéticos sobre las mutaciones en *RET* indican una fuerte correlación genotipo-fenotipo, por lo que esta relación es un arma poderosa y su valor radica en la predicción del inicio de la enfermedad y el pronóstico; actualmente se utiliza como una guía para la intervención terapéutica y el manejo de los pacientes.

La complejidad de *RET* se aprecia en la diversidad de sus variantes; bases de datos como ARUP o COSMIC reportan 199, 44.8 % patogénicas, 51.4 % de significado incierto y el resto de índole benigna.<sup>19-21</sup>

Más de 95 % de los pacientes con NEM2 presenta una de las variantes patogénicas en los codones 609, 611, 618, 620, 630 o 634,<sup>9,22</sup> mientras NEM3 virtualmente se asocia al codón 918. Este síndrome se caracteriza por neuromas mucosos, *habitus* marfanóide, CMT, feocromocitoma, así como



**Figura 1.** Esquema representativo del gen *RET* y su proteína. Ideograma del cromosoma 10 con el patrón de bandas G, la flecha indica la posición citogenética aproximada de *RET*. A la derecha, esquema representativo de la proteína *RET* que muestra las distintas regiones proteicas y los sitios de mutación correspondientes en los exones (líneas rojas pequeñas). En seguida se observan tres ejemplos de la nomenclatura para las variantes patogénicas de NEM2 y NEM3. Figura tomada y modificada de <http://atlasgeneticsoncology.org/index.html>.

**Tabla 1.** Recomendaciones para testeo molecular de variantes patogénicas de *RET* y tiroidectomía profiláctica

Categoría de riesgo ATA para el CMT	Codón en el gen <i>RET</i> (exón)	Edad indicada para el testeo molecular*	Edad indicada para tiroidectomía profiláctica**
Muy alto	918 (16)	—	Uno a seis meses
Alto	634, 883 (11, 15)	A los tres años	Antes de los 5 años
Moderado	533, 609, 611, 618, 620, 630, 631, 666, 768, 790, 804, 891, 912 (10, 11, 13-16)	A los cinco años	Infancia o adolescencia con base en la revisión de los niveles de calcitonina en suero

Las palabras resaltadas con negritas indican el exón donde se localizan los codones de sitios de mutación.

\*Exploración física anual, ecografía de cuello y medición de calcitonina sérica.

\*\*Los pacientes deben excluirse antes de la tiroidectomía si ya presentan feocromocitoma. Estas recomendaciones son acordes con las de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, American Thyroid Association).<sup>16</sup>

ganglioneuromatosis gastrointestinal, sin hiperparatiroidismo. Las primeras manifestaciones se observan a edad más temprana que en los pacientes con NEM2, frecuentemente durante la lactancia, y suelen acompañarse de estreñimiento crónico, distensión abdominal, diarrea o megacolon al nacimiento.<sup>22</sup> Las proteínas originadas por esas variantes se asocian a un fenotipo severo y de peor pronóstico cuya expectativa de vida no excede de los 20 años.<sup>9</sup>

### Diagnóstico clínico-molecular de CMT/NEM

El CMT se presenta frecuentemente con la detección fortuita (incidental) o por palpación de un nódulo

tiroideo aislado no doloroso o por el crecimiento de un ganglio cervical. El ultrasonido y la citología por aspiración con aguja fina confirman el diagnóstico y se procede a realizar la tiroidectomía total con disección selectiva de ambos cuellos por la agresividad biológica de esta neoplasia.<sup>6,16,22,23</sup>

La metodología de apoyo diagnóstica utilizada en México para los CMT/NEM se establece con la detección de los niveles séricos de calcitonina  $\geq 10$  pg/mL y del antígeno carcinoembrionario.<sup>16</sup>

En un esfuerzo para brindar una atención médica integral, durante las últimas dos décadas nuestro equipo de investigación está incluyendo la detección de mutaciones de *RET*. Para ofrecer un abordaje

integral y decidir la conducta a seguir, la prueba molecular se realiza en células sanguíneas y tumorales, para discriminar la mutación en línea germinal o somática.<sup>15,17</sup>

El cribado bioquímico en los familiares de un paciente CMT/NEM2-NEM3 se realiza con el método estándar de determinación de calcitonina, frecuentemente tras la estimulación con pentagastrina; por el contrario, el cribado molecular se realiza una sola vez en la vida.

La detección temprana permite reducir la morbimortalidad, puesto que una pronta tiroidectomía es curativa en determinados estadios.<sup>24,25</sup> De tal forma, resulta claro que la determinación bioquímica combinada con el testeo genético-molecular aumenta la sensibilidad y agudeza del proceso de tamizaje. En nuestra experiencia, el testeo molecular solo resulta de enorme utilidad, mientras que una vez detectada la mutación, el paciente es sometido a la determinación de calcitonina con notable costo-beneficio.

### Asesoramiento y medicina de precisión

Una vez que los pacientes tienen el diagnóstico clínico, altos niveles séricos de calcitonina y el gen mutado, deben recibir asesoramiento genético debido a la predisposición de su descendencia a desarrollar la enfermedad. En tal caso, todos los familiares de primer grado del probando deben someterse al diagnóstico molecular de *RET*. En este contexto, dependiendo del grado de riesgo por la mutación, está indicada la tiroidectomía profiláctica o la disección de los ganglios linfáticos centrales.<sup>26</sup>

No obstante, antes de diseñar planes de tratamiento quirúrgico deben sopesarse los beneficios oncológicos que se esperan de la operación contra los riesgos. En el beneficio neto de la cirugía profiláctica debe considerarse el riesgo continuo de morbilidad oncológica si no se trata esta patología, la reducción del riesgo relativo del tratamiento (curación quirúrgica, probablemente alta) y el riesgo de daño del tratamiento (morbilidad posquirúrgica, probablemente baja en manos experimentadas).<sup>27</sup> Acorde a lo anterior, hay dos escuelas para actuar éticamente en estos casos: realizar la cirugía hasta que el portador presente sintomatología o efectuar la cirugía profiláctica a la edad más temprana posible.<sup>22</sup> La Asociación Americana de Tiroides (Tabla 1)<sup>16</sup> recomienda que la tiroidectomía profiláctica se efectúe durante el primer año e, incluso, durante los primeros meses de vida en niños que se encuentran en la categoría de muy

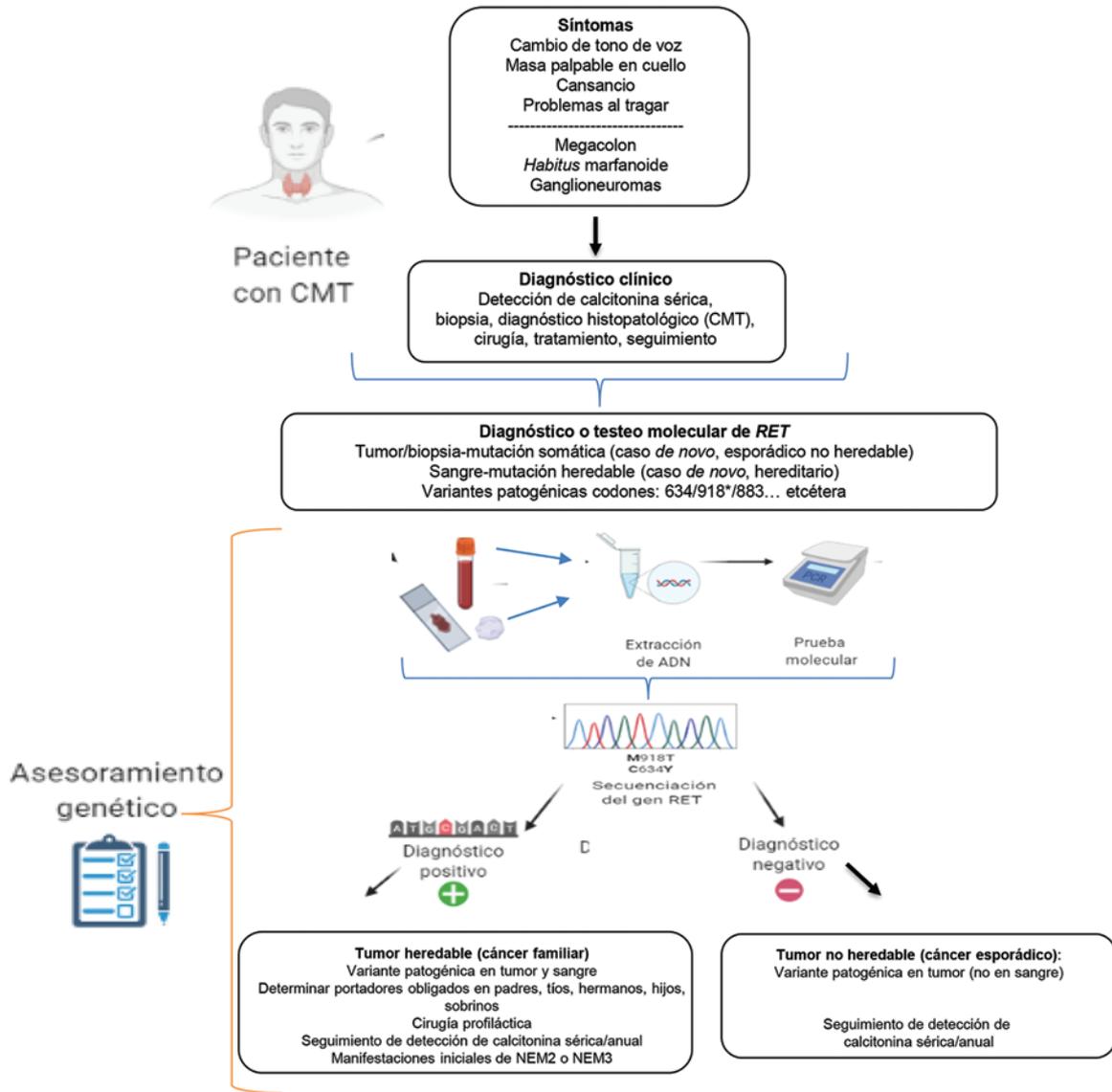
alto riesgo (M918T). Los niños en la categoría de alto riesgo (C634F/G/R/S/W/Y, A883F) deben someterse a tiroidectomía profiláctica a la edad de cinco años, o antes en caso de que presenten niveles elevados de calcitonina basal o estimulada. La disección de los ganglios linfáticos centrales se puede aplicar a niños con calcitonina > 40 pg/mL o metástasis en los ganglios linfáticos detectada por métodos de imagen. En este caso, la experiencia quirúrgica del cirujano es determinante.<sup>26</sup>

En niños con riesgo de desarrollo de CMT, el diagnóstico genético precoz y la cirugía profiláctica temprana en manos experimentadas se asociaron a excelentes resultados entre siete y 16 años después del procedimiento. Cuando los niños eran mayores, 10 años en comparación con 6.1 años, en la tiroidectomía profiláctica solo 44/50 (88 %) se curaron bioquímicamente, en comparación con 114/115, 99.1 %. Estos datos apoyan que un adecuado asesoramiento y abordamiento diagnóstico de la enfermedad se relacionan con tasas de curación bioquímica de 100 %, ausencia de enfermedad estructural residual o recurrencia, y rara vez con alguna morbilidad operatoria permanente.<sup>27</sup>

### El testeo molecular de *RET* en el Instituto Mexicano del Seguro Social

El equipo multidisciplinario de investigación genómica conformado por investigadores clínicos y biomédicos trabaja como Centro de Diagnóstico Mutacional de *RET*. Para su creación, fue necesaria la participación de líderes especialistas de otras entidades del sector salud, un esfuerzo sin precedentes. El Centro recopila la información para la generación de bases de datos y divulgación de la epidemiología de CMT-*RET* en la población mexicana.

Hasta la fecha, siete familias con CMT/NEM3 no relacionadas fueron positivas (ATG > ACG) a M918T somática y germinal; la mayoría de los sujetos fueron del sexo masculino (edad  $\approx$  15 años) con calcitonina > 400 pg/mL antes del procedimiento quirúrgico, con seguimiento por más de 100 meses. Una paciente femenina de 59 años con calcitonina sérica de 2400 pg/mL presentó la mutación somática; el seguimiento se prolongó por seis meses. Todos los pacientes fueron sujetos a procedimiento quirúrgico y presentaron niveles de calcitonina  $\leq$  10 pg/mL en controles posteriores. Histológicamente presentaron un patrón de CMT clásico y solo uno con patrón oncótico.



**Figura 2.** Algoritmo sugerido en el diagnóstico molecular del gen RET. Se muestra la estrategia para el testeo molecular en la detección de variantes patogénicas del gen RET. En el recuadro se observan los principales síntomas sugerentes de CMT, NEM2 y NEM3. Estos síndromes se descartan con el diagnóstico clínico. En caso positivo se procede al testeo molecular. La detección de la mutación se debe realizar a partir de una muestra de sangre (germinal) y de tejido (o incluido en parafina, somático). De las muestras se extrae el ADN, el cual se somete a amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente se realiza la secuenciación del ADN amplificado, con lo que se genera el electroferograma, como se muestra en la figura. La prueba positiva en sangre es indicativa de mutación germinal o del tipo heredable, por lo que se debe efectuar un tamizaje con esa misma mutación en cada uno de los familiares del probando; en los sujetos positivos se sugiere asesoramiento genético y quirúrgico. El resultado negativo para mutación en sangre y tejido es indicativo de cáncer no asociado a RET y de cualquier otro tipo de mutación en otros genes.

## Familias mexicanas con CMT/NEM2

Se han estudiado más de 20 familias CMT/NEM2 no relacionadas, la mayoría positivas para las variantes C634R, dos C634W y una C634T, todas con la histología de patrón clásico.

Especialmente de una familia con más de 20 años de seguimiento se obtuvo información clínica valiosa;

se trató de 50 miembros estudiados que correspondieron a cinco generaciones. Inicialmente fue diagnosticada como CMTF, con cinco miembros C634R (somática y germinal) positivos. Por presentar la mutación germinal, todos los integrantes con vínculos sanguíneos (primos, hermanos, tíos, sobrinos, hijos) fueron sujetos al testeo molecular. De esta forma, se identificaron 15 portadores de la mutación, cinco

menores de tres años quienes fueron sujetos a tiroidectomía profiláctica. Las piezas quirúrgicas mostraron hiperplasia de paratiroides. En el seguimiento aproximado de 16 años, todos reportan curación bioquímica, ausencia de enfermedad residual y ninguna evidencia de recurrencia (datos en proceso para publicación), resultados que concuerdan con los de una revisión europea. A los de ocho años del diagnóstico inicial, el probando debutó con feocromocitoma, por lo cual esta familia se clasificó como NEM2. Con el análisis genético se logró identificar que la variante C634R se presenta con alta penetrancia, 79 % a la edad de 30 años.<sup>17</sup> Con estos resultados sugerimos que los pacientes positivos para dicha variante deberían ser reclasificados como NEM2, tal como sucede con la variante C618S.<sup>28</sup> Esto proporciona evidencia de que las variantes patogénicas 618, 634 o 918 están asociadas a NEM2 o NEM3, respectivamente.

Los datos anteriores harán posible el desarrollo de técnicas diagnósticas de nueva generación y adecuaciones para sistemas simples, precisos, específicos, flexibles y económicos, con el fin de generar programas y algoritmos accesibles a todos los sectores de la población (Figura 2).<sup>15,29-31</sup>

Afortunadamente, los síndromes CMT/NEM2-NEM3 son patologías poco frecuentes<sup>32,33</sup> que se relacionan etnográficamente y cuyas mutaciones se siguen transmitiendo en la actualidad.<sup>34</sup> Lo anterior se demuestra por los escasos datos publicados, que representan un *lapsus* por la rareza de la frecuencia de estos síndromes, o bien, por las tendencias de la ciencia,<sup>35-37</sup> de ahí que se exhorte a incrementar los estudios sobre estas patologías.

## Conclusiones

La medicina de precisión en México es una realidad. Como resultado de la revolución molecular y genómica, la detección oportuna de las enfermedades genera la posibilidad de realizar intervenciones para prevenir la aparición de síntomas o minimizar su gravedad.

El conocimiento sobre los cambios genéticos de cada persona tiene como objetivo ayudar a decidir cuál tratamiento será el adecuado o puede tener mayor probabilidad de funcionar en un paciente específico.<sup>38,39</sup>

## Agradecimientos

Los autores agradecen los apoyos económicos otorgados por el Conacyt y el Instituto Mexicano del

Seguro Social, los cuales han sido fundamentales para la implementación y aplicación de las pruebas. Agradecemos su desinteresado apoyo y colaboración a los doctores Sergio Rodríguez Cuevas, María Elena Medrano Ortiz de Zárate y grupos clínicos del Hospital de Pediatría y Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social), así como del Instituto Nacional de Pediatría y del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Mariana A. Martínez Castillo es becaria de Conacyt y del Instituto Mexicano del Seguro Social. Jorge A. Ruiz Romero es pasante de medicina del Instituto Politécnico Nacional Servicio Social.

## Financiamiento

El presente manuscrito no recibió apoyo económico para su elaboración.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Ashley EA. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet.* 2016;17:507-522.
2. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine: personalized cancer medicine. *Int J Cancer.* 2015;137:262-266.
3. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;130:2064-2072.
4. Manahan ER, Kuerer H, Sebastian M, Hughes KS, Boughey JC, Euhus DM, et al. Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:3025-3031.
5. Berland L, Heeke S, Humbert O, Macocco A, Long-Mira E, Lassalle S, et al. Current views on tumor mutational burden in patients with non-small cell lung cancer treated by immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis.* 2019;11:S71-S80.
6. Ziegelstein RC. Personalomics. *JAMA Intern Med.* 2015;175:888-889.
7. Drlon A, Hu ZI, Lai GY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:150.
8. Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. *Neuroendocrinology.* 2009;90:323-348.

9. Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET gene fusions in malignancies of the thyroid and other tissues. *Genes (Basel)*. 2020;11:424.
10. Ibáñez CF. Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:a009134.
11. Yeganeh MZ, Sheikholeslami S, Hedayati M. RET proto oncogene mutation detection and medullary thyroid carcinoma prevention. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:2107-2117.
12. Romei C, Ciampi R, Elsei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:192-202.
13. Belli C, Anand S, Gainor J, Penault-Llorca F, Subbiah V, Drilon A. Progresses toward precision medicine in RET-altered solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2020;23:6102-6111.
14. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020;383:825-835.
15. Takahashi M, Kawai K, Asai N. Roles of the RET proto-oncogene in cancer and development. *JMA J*. 2020 15;3:175-181.
16. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel R, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567-610.
17. González-Yebra B, Medrano ME, Mantilla A, Palma V, Colin C, Hernández DM, et al. Penetrance of inherited medullary thyroid carcinoma and genotype-phenotype correlation in a large multiple endocrine neoplasia type 2A family with C634Y RET mutation. *Endocr Pathol*. 2003;14:71-80.
18. González B, Salcedo M, Medrano ME, Mantilla A, Quiñónez G, Benítez-Bribiesca L, et al. RET oncogene mutations in medullary thyroid carcinoma in Mexican families. *Arch Med Res*. 2003;34:41-49.
19. Elisei R, Bottici V, Cappagli V, Ramone T, Tacito A, Ciampi R, et al. Clinical utility of genetic diagnosis for sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80:187-190.
20. Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid PM, Seamons R, Calderon FR, Wittwer CT, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2009;30:548-556.
21. Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: an update on the prevalence of germline RET mutations. *Genes*. 2019;10:698.
22. Crockett DK, Piccolo SR, Ridge PG, Margraf RL, Lyon E, et al. Predicting phenotypic severity of uncertain gene variants in the RET proto-oncogene. *PLoS One*. 2011;6:e18380.
23. Jasim S, Ying AK, Waguespack SG, Rich TA, Grubbs EG, Jimenez C, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation. *Thyroid*. 2011;21:189-192.
24. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:823-837.
25. Matias-Guiu X, de Lellis R. Medullary thyroid carcinoma: a 25-year perspective. *Endocr Pathol*. 2014;25:21-29.
26. Wells SA. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25:T1-T13.
27. Sezer A, Çelik M. Prophylactic and therapeutic surgery in familial medullary thyroid cancer. En: Özüiker T, Adaş M, Günay S, editores. *Thyroid and parathyroid diseases*. Suiza: Springer International Publishing; 2019.
28. Machens A, Dralle H. Long-term outcome after DNA-based prophylactic neck surgery in children at risk of hereditary medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101274.
29. Moers AM, Landsvater RM, Schaap C, Jansen-Schillhorn-van Veen JM, de Valk IA, Blijham GH, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family. *Am J Med*. 1996;101:635-641.
30. González-Yebra B, Peralta R, González AL, Ayala-García MA, Medrano ME, Salcedo M. Genetic alterations in a primary medullary thyroid carcinoma and its lymph node metastasis in a patient with 15 years follow-up. *Diagn Pathol*. 2012;7:63.
31. Romei C, Cosci B, Renzini G, Bottici V, Molinaro E, Agate L, et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC): clinical benefits of RET genetic screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:241-247.
32. Oczko-Wojciechowska M, Czarniecka A, Gawlik T, Jarzab B, Krajewska J. Current status of the prognostic molecular markers in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2020;9:R251-R263.
33. Maciel RM, Maia AL. Global endocrinology: geographical variation in the profile of RET variants in patients with medullary thyroid cancer: a comprehensive review. *Eur J Endocrinol*. 2022;186:R15-R30.
34. Opsahl EM, Brauckhoff M, Schlichting E, Helset K, Svartberg J, Brauckhoff K, et al. A nationwide study of multiple endocrine neoplasia type 2A in Norway: predictive and prognostic factors for the clinical course of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2016;26:1225-1238.
35. Machens A, Elwerr M, Lorenz K, Weber F, Dralle H. 100-year evolution of precision medicine and surgery for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocrine*. 2020;68:368-376.
36. Litton JK, Burstein HJ, Turner NC. *Molecular testing in breast cancer*. EE. UU.: American Society of Clinical Oncology Educational Book; 2019.
37. Khan Z, Na JS, Jerome S. Review of COVID-19 myocarditis in competitive athletes: legitimate concern or fake news? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:684780.
38. Screening for COVID-19: deciding which test to use in testing programs. EE. UU.: U.S. Food and Drug Administration. 2022.
39. Mulligan LM. Progress and potential impact of RET kinase targeting in cancer. *Expert Rev Proteomics*. 2016;13:631-633.

## Nuevas modalidades de interacción entre la industria farmacéutica y los médicos

Judith Domínguez, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Sergio Islas, Alberto Lifshitz, Armando Mansilla, Iris Martínez, Alberto Mimenza, Mucio Moreno, Alejandro Reyes-Sánchez, Luisa Rocha, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Sonia Toussaint, Emma Verástegui, Diana Vilar-Compte y Julio Sotelo\*

Academia Nacional de Medicina, Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI), Ciudad de México, México

### Resumen

Debido a las restricciones sanitarias secundarias a la pandemia de COVID-19, diversas interacciones entre la industria farmacéutica y los médicos cambiaron. Una de ellas ha sido el método promocional de medicamentos a través de reuniones académicas en torno a padecimientos de interés financiero. Una modalidad reciente ha sido la promoción unilateral de un fármaco determinado por parte de la industria farmacéutica por medio de eventos académicos con la invitación de aparentes "expertos". Estas reuniones frecuentemente están sesgadas no hacia la atención óptima de un padecimiento, sino a la promoción comercial de un medicamento específico que pudiera o no ser la mejor opción o sin la consideración de alternativas terapéuticas asociadas. El Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria, de la Academia Nacional de Medicina de México, analiza esta nueva circunstancia y propone algunas consideraciones a la comunidad médica.

**PALABRAS CLAVE:** Promoción de fármacos. Currículum médico. Reuniones médicas. Líder de opinión. Compañías farmacéuticas.

### New interaction modalities between the pharmaceutical industry and physicians

#### Abstract

Due to sanitary restrictions secondary to the COVID-19 pandemic, various interactions between the pharmaceutical industry and physicians have changed. One of them has been the method for promoting medicinal products through academic meetings around diseases of financial interest. A recent modality has been unilateral promotion by the pharmaceutical industry through academic events with the invitation of so-called "experts" for the promotion of a specific drug; these meetings are often biased not towards optimal care of a disease, but rather towards commercial promotion of a specific drug, which may or may not be the best option, without considering associated therapeutic alternatives. The Committee of Ethics and Transparency in the Physician-Industry Relationship, of the National Academy of Medicine, analyzes this new circumstance and proposes some considerations to the medical community.

**KEYWORDS:** Drug promotion. Medical curriculum. Medical meetings. Opinion leader. Pharmaceutical companies.

#### Correspondencia:

\*Julio Sotelo

E-mail: jsotelo@unam.mx

Fecha de recepción: 18-01-2022

Fecha de aceptación: 26-01-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000013

Gac Med Mex. 2022;158:167-169

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Existen muchas formas de analizar la relación entre los médicos y la industria de fármacos e implementos médicos (IFIM); una de ellas es agrupar sus efectos en benéficos y en riesgosos.

- *Efectos benéficos:* a) la industria farmacéutica mantiene constantemente proyectos de investigación gracias a los cuales se han descubierto agentes químicos y biológicos de indiscutible valor terapéutico; b) como consecuencia de estas investigaciones, se manufacturan y distribuyen los productos, poniéndolos al alcance de la profesión médica y de la sociedad.
- *Efectos de riesgo:* a) la necesidad de la industria farmacéutica de mantener sus ingresos en constante crecimiento; b) la necesidad de mantener campañas publicitarias dirigidas especialmente a los médicos, que incrementan el costo de los fármacos y afectan la economía de los pacientes y las instituciones; c) el abuso o uso inadecuado de los medicamentos por parte de los médicos y del público, particularmente cuando su venta y distribución no está limitada por el requisito de la prescripción médica, como ocurre en numerosos países.

En los últimos años ha quedado claro que la interacción entre la industria farmacéutica y los médicos es amplia e intensa; se inicia con los estudiantes de medicina, continúa con los médicos en formación y persiste por el resto de su actuación profesional. La visita promocional a hospitales públicos y privados fue regulada recientemente y la entrega promocional de muestras médicas ha sido cuestionada: algunos profesionales de la salud apoyan su utilidad para disminuir gastos al paciente de menores recursos, mientras que otros discuten su utilidad médica debido a la sugerencia subliminal de cierta marca al promocionar las muestras. Sin embargo, durante la pandemia de COVID-19, la visita médica y la entrega de muestras se extinguieron; fue valioso socialmente que durante la pandemia varias casas farmacéuticas donaran generosamente productos y medicamentos a algunos pacientes.

Ahora, la industria farmacéutica ya no busca promoción con muestras médicas. Una modalidad publicitaria actual es acercarse al médico joven y la IFIM organiza sus propias reuniones en torno a temas médicos, en las cuales invita a uno o varios ponentes que no necesariamente son líderes académicamente expertos<sup>1</sup> y sin intereses vinculados a la IFIM; la intención es la actualización de algún tema de salud relacionado con ciertos productos. En ocasiones, los

contenidos de estas “conferencias” son de dudosa calidad científica, con un claro sesgo de interés comercial. Este tipo de cursos habitualmente no son aceptados para puntuación en la recertificación profesional médica, pero numerosos médicos desconocedores de esta circunstancia asisten a ellos como parte de su intención de educación médica continua.

El Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI),<sup>2</sup> de la Academia Nacional de Medicina de México, no manifiesta críticas contra la actualización por expertos en temas médicos y en opciones terapéuticas, pero señala la inconveniencia de que con fines de promoción se denominen expertos a médicos que no reúnan méritos académicos justificados y cuya designación de “experto” conlleva información diseñada y proporcionada por el laboratorio interesado en la venta de un producto; esa calificación de “experto” o “líder de opinión” ocasionalmente es tendenciosa, solo porque ese profesional tiene tiempo en la agenda de la IFIM y no posee amplias credenciales académicas.

Los médicos jóvenes de reciente formación invitados a asistir o a ser “líderes de opinión” a esas reuniones académicas se pueden sentir comprometidos a recetar los productos de la compañía farmacéutica que los invitó, independientemente de los efectos benéficos y sin análisis ponderado comparativo con otras modalidades terapéuticas.

Las fronteras entre la industria y la medicina académica son intrincadas y actualmente la influencia de la industria incide en múltiples aspectos de la formación académica de los médicos. Tomando en consideración lo anterior, CETREMI recomienda lo siguiente:

1. Que los médicos en formación consideren el potencial sesgo de los eventos académicos organizados por la industria farmacéutica.
2. Que los médicos invitados como “líderes de opinión” incorporen las otras opciones y posibles ventajas económicas y terapéuticas que existen para el padecimiento en cuestión, aunque estas opciones no estén vinculadas a la casa farmacéutica organizadora del evento.
3. Que las asociaciones de médicos tengan una relación con la industria farmacéutica equilibrada, de tal manera que el programa académico de las reuniones, congresos o cursos sean planeados por científicos colegiados con amplias calificaciones académicas y éticas; que a los congresos se

invite a reconocidos expertos en el tema, con una visión amplia del diagnóstico y el tratamiento del padecimiento, y que esta prioridad prevalezca al recibir apoyo financiero de la IFIM para organizar reuniones médico-científicas.

4. En toda reunión académica, los médicos conferencistas deben revelar en detalle sus potenciales conflictos de interés.<sup>3</sup>
5. CETREMI recomienda a la industria farmacéutica que sus cursos o ponencias sean evaluados y calificados previamente por el respectivo consejo de la especialidad y que busque el aval de este en beneficio de la comunidad médica asistente.

## Financiamiento

Este artículo no recibió fondos para su elaboración.

## Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés que declarar.

## Responsabilidades 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 de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Burgos R, Aguilar-Salinas CA, Barile-Fabris L, Rangel-Fraustro MS, Arrieta O, Campillo C, et al. Concepto de "líder de opinión": recomendaciones del Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI) de la Academia Nacional de Medicina (ANM). *Gac Med Mex.* 2017;153:5.
2. Academia Nacional de Medicina de México. Comité de ética y transparencia de los médicos con la industria farmacéutica (CETREMI). *Gac Med Mex.* 2015;151:293.
3. Celis MA, Halabe J, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, De la Llata M, et al. Conflictos de interés en medicina. *Gac Med Mex* 2019;155:563-564.

## Familias de médicos en la Academia Nacional de Medicina de México

Antonio Marín-López,<sup>1</sup> Elizabeth García-Villaseñor,<sup>1,2</sup> Lorena Bojalil-Álvarez,<sup>1,3</sup> Iván Murrieta-Álvarez,<sup>1,2,3</sup> Yahveth Cantero-Fortiz,<sup>1,2,3,4</sup> Carlos A. Viesca-Treviño,<sup>5</sup> Francisco J. Sánchez-Anzaldo<sup>1,3</sup> y Guillermo J. Ruiz-Argüelles<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Clínica Ruiz, Puebla, Puebla; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, Puebla; <sup>4</sup>Escuela de Medicina, Universidad de las Américas Puebla, Cholula, Puebla; <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

### Resumen

**Introducción:** La decisión de involucrarse en el estudio y la práctica de la medicina no es fácil. Dentro del ambiente científico, alcanzar el éxito tanto profesional como personal requiere de una disciplina estricta en donde el esfuerzo se vuelve parte esencial de la vida diaria, además, el tener el apoyo familiar se vuelve un pilar para no perder la ilusión ante las distintas adversidades que se presentan en la formación médica. **Objetivo:** Identificar a las familias donde mínimo dos miembros pertenecen a la Academia Nacional de Medicina. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal para analizar las familias de médicos mexicanos en las que por lo menos dos miembros, consanguíneos o políticos, han sido o son miembros de la Academia Nacional de Medicina de México por medio de la consulta del Directorio de la Academia Nacional de Medicina del año 2017 y el contacto de manera personal con los distintos académicos. **Resultados:** Se recolectó información de 45 familias pertenecientes a la Academia Nacional de Medicina de México. **Conclusiones:** A partir de este estudio es posible evidenciar la gran influencia que emiten algunos médicos en su entorno familiar, que hace que el estudio de la medicina sea atractivo como proyecto de vida.

**PALABRAS CLAVE:** Familia. Academia Nacional de Medicina de México. Generaciones.

### Families of doctors at Academia Nacional de Medicina de México

#### Abstract

**Introduction:** The decision to get involved in the study and practice of medicine is not easy. Within the scientific environment, achieving both professional and personal success requires a strict discipline, where effort becomes an essential part of daily life; in addition, having family support becomes crucial in order for not to lose hope when confronting the different adversities that arise during medical training. **Objective:** To identify members where at least two members belong to the Academia Nacional de Medicina de México" (ANMM). **Methods:** A cross-sectional study was carried out to identify families of Mexican doctors where at least two members, consanguineous or in-laws, have been or are ANMM members of the through a review of 2017 ANMM Directory personal contact with the different academics. **Results:** Information on 45 families belonging to the ANMM was collected. **Conclusions:** From this study, it is possible to show the great influence that some doctors have in their family environment, which makes the study of medicine attractive as a life project.

**KEYWORDS:** Family. Academia Nacional de Medicina de México. Generations.

#### Correspondencia:

\*Guillermo J. Ruiz-Argüelles

E-mail: [gruiz1@clinicaruiz.com](mailto:gruiz1@clinicaruiz.com)

Fecha de recepción: 31-07-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000476

Gac Med Mex. 2022;158:170-176

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las ocupaciones de los padres pueden influir en la elección de carrera de sus hijos, por medio de la información, oportunidades e inspiración por la ciencia<sup>1</sup>. Así mismo la educación y los valores inculcados en una misma familia de responsabilidad, ética, perseverancia y trabajo honesto son características indispensables en la práctica de un médico de excelencia. Partiendo desde la vocación, ser médico requiere de una decisión firme y constante de servicio a la salud del prójimo en donde su bienestar se vuelve la piedra angular de la inspiración científica y el esfuerzo académico representante del objetivo principal, «la salud», teniendo como pilares fundamentales el conocimiento científico y la empatía. La decisión de involucrarse en el estudio y práctica de la medicina no es fácil. La vida del médico es complicada, lo que deriva de la necesidad de su presencia física en la atención de los pacientes, de estudio continuo, lo que puede suponer ausencias, de involucrarse en labores de investigación y enseñanza, etc. La práctica honesta de la medicina no admite mediocridades. Eduardo Cesarman apuntó alguna vez: «La vida de los médicos afecta a sus familias de diversas formas: seguir una carrera en medicina es un compromiso de vida que, si no se maneja con cuidado, puede repercutir en el bienestar del médico y de su familia. Los médicos nos hemos comprometido a mejorar la salud y el bienestar de las personas, sacrificando a menudo nuestra propia salud y la de nuestros seres queridos».

Cuando el estilo de vida de un médico se manifiesta como una obligación, que hay que practicar para vivir de manera decorosa, los otros miembros de la familia pueden ver con recelo la actividad de los médicos en el entorno familiar. Cuando por el contrario, el médico se muestra satisfecho, feliz y realizado con su profesión, es capaz de transmitir a otros miembros de la familia su postura ante la práctica médica.

La primera Academia Nacional de Medicina de México (ANMM) se fundó en 1836, la actual fue fundada en 1864. La ANMM tiene como misión promover el estudio, la enseñanza e investigación en el campo de la medicina cuyos adelantos analiza y difunde con el fin de actualizar conocimientos tanto de los profesionales de la salud como del público en general. La ANMM reúne a los médicos más destacados del país, quienes han dado muestra de practicar, de manera suficiente, labores de asistencia, enseñanza e

investigación en el quehacer médico. La ANMM reúne, parafraseando a Eduardo Cesarman: "... a los médicos preparados, estudiosos, responsables, honestos y trabajadores. Los médicos solo pueden ser de primera. No hay diagnóstico simple ni tratamiento sencillo. Hasta para dar una aspirina se precisa solidez profesional y decencia».

Con ideas de estudios previos<sup>2</sup> decidimos llevar a cabo un estudio para analizar las familias de médicos mexicanos en las que por lo menos dos miembros, consanguíneos o políticos, han sido o son miembros de la ANMM.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal por medio de la consulta del directorio de la ANMM 2017, con apuntes históricos. Así mismo se contactaron de manera personal los académicos. Se eligieron, en orden cronológico, las familias en las que por lo menos dos médicos habían sido o son miembros de la ANMM.

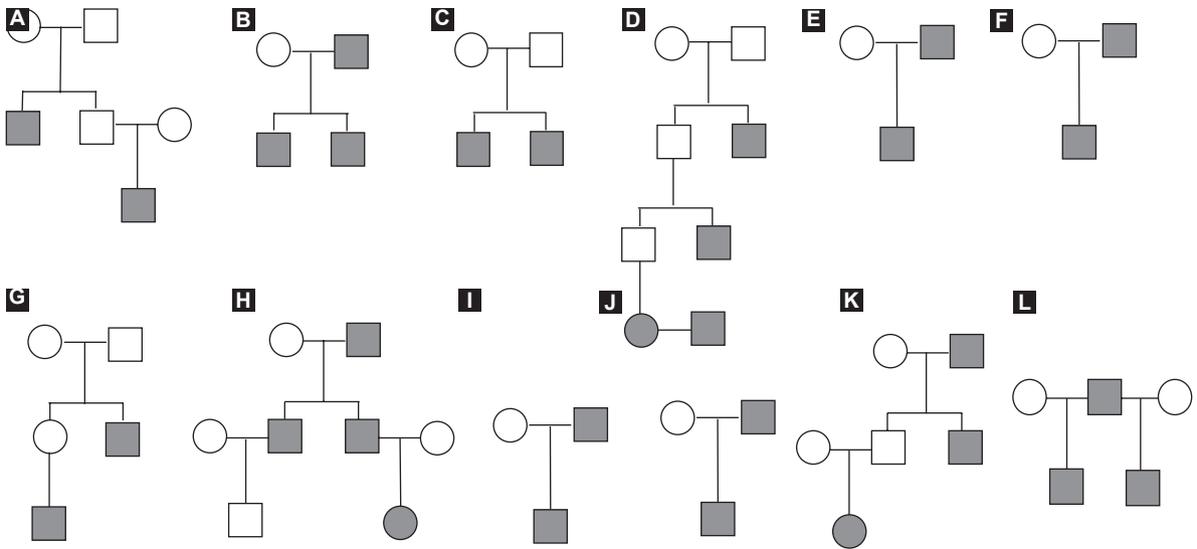
## Resultados

Se identificaron 45 familias de médicos académicos.

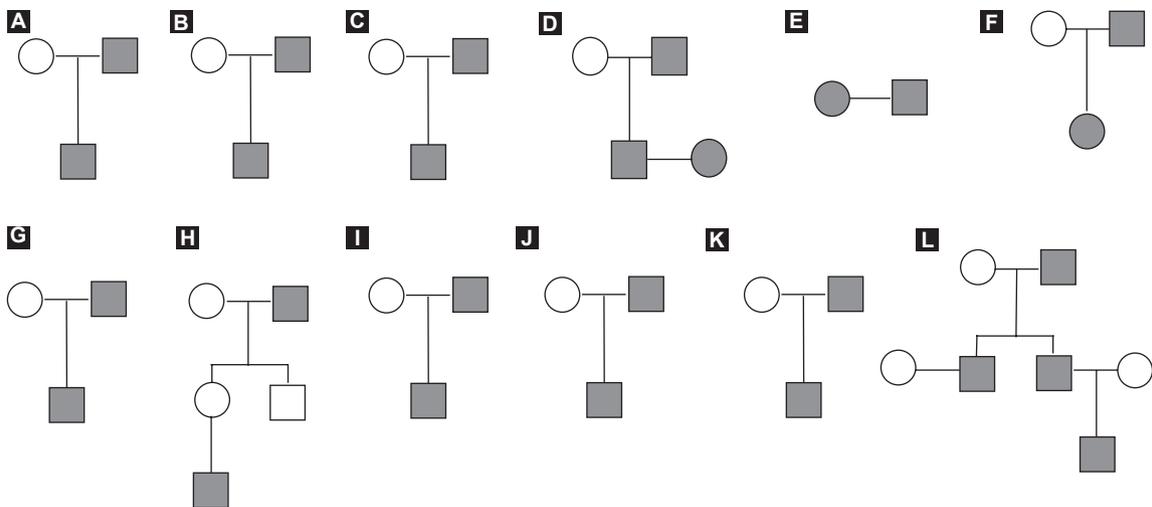
- Familia número 1. Integrada por Casimiro Liceaga y Quezada y Eduardo Liceaga y Torres. El tío ingresó a la primera ANMM desde su fundación en 1836, el sobrino ingresó a la actual ANMM en 1867. Eduardo Liceaga fue presidente de ANMM en 1878 y 1906 (**Figura 1A**).
- Familia número 2. Integrada por José María Vértiz Delgado, Ricardo Vértiz Berruecos y Joaquín Vértiz Berruecos. El padre ingresó a la ANMM en 1864, el primer hijo ingresó en 1872 y el segundo hijo ingresó en 1899. José María Vértiz Delgado fue uno de los fundadores de la ANMM en 1864. En total tres miembros académicos en dos generaciones en esta familia (**Figura 1B**).
- Familia número 3. Integrada por Francisco de Paula Epitacio José Dolores Ortega Del Villar y Aniceto de los Dolores Luis Gonzaga Ortega del Villar. El primer hermano ingresó a la ANMM en 1864, el segundo hermano ingresó en 1864. Ambos hermanos fueron parte de los fundadores de la ANMM. Francisco Ortega del Villar fue presidente de la ANMM en 1871 y 1874. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (**Figura 1C**).

- Familia número 4. Integrada por Manuel Toussaint Vargas, Eugenio Toussaint Aragón, Sonia Toussaint Caire y Eric Alejandro Santamaría Linares. El tío bisabuelo ingresó en 1894, el tío abuelo ingresó a la ANMM en 1969, la sobrina nieta ingresó en 2013, y el esposo ingresó en el 2006. Manuel Toussaint Vargas fue presidente de la ANMM en 1904 y 1909. En total cuatro miembros académicos en tres generaciones no consecutivas en esta familia (Figura 1D).
- Familia número 5. Integrada por Ignacio Chávez Sánchez e Ignacio Chávez Rivera. El padre ingresó a la ANMM en 1926, y el hijo ingresó en 1970. Ambos integrantes fueron presidentes de la ANMM, el padre en 1933 y el hijo en 1985. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 1E).
- Familia número 6. Integrada por Manuel Martínez Báez y Adolfo Martínez Palomo. El padre, ingresó a la ANMM en 1932, y el hijo en 1976. Manuel Martínez Báez fue presidente de la ANMM en 1940 y 1941 mientras que Adolfo Martínez Palomo fue presidente de la ANMM en 1992. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 1F).
- Familia número 7. Daniel Gurría Urgell y Andrés Bustamante Gurría. El tío, ingresó a la ANMM en 1936, y el sobrino en 1949. Daniel Gurría Urgell fue presidente de la ANMM en 1942. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 1G).
- Familia número 8. Integrada por Galo Soberón y Parra, Guillermo Soberón Acevedo, Javier Soberón Acevedo y Gloria Soberón Chávez. El padre y abuelo, ingresó a la ANMM en 1937, el primer hijo, ingresó en 1959, el segundo hijo ingresó en 1966 y la hija y nieta en 2011. Guillermo Soberón Acevedo fue presidente de la ANMM en 1973. En total cuatro miembros académicos en tres generaciones (Figura 1H).
- Familia número 9. Integrada por Donato Galo Alarcón Martínez y Donato Alarcón Segovia. El padre, ingresó a la ANMM en 1939, y el hijo ingresó en 1971. Donato Galo Alarcón Martínez fue presidente de la ANMM en 1951. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 1I).
- Familia número 10. Integrada por Ricardo Tapia Acuña y Ricardo Tapia Ibarquengoitia. El padre, ingresó a la ANMM en 1947, y el hijo en 1975. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 1J).
- Familia número 11. Integrada por Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Jaime Sepúlveda Amor y Ana Carolina Sepúlveda Vildósola. El padre y abuelo, ingresó a la ANMM en 1948, el hijo, ingresó en 1989, y la nieta y sobrina ingresó en 2015. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez fue presidente en 1957. En total tres miembros académicos en tres generaciones en esta familia (Figura 1K).
- Familia número 12. Integrada por Norberto Treviño Zapata, Norberto Treviño García Manzo y Alejandro Treviño Becerra. El padre, ingresó a la ANMM en 1949, el primer hijo, ingresó en 1977 y el segundo hijo ingresó en 1987. Norberto Treviño García Manzo fue presidente de la ANMM en 1988. En total tres miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 1L).
- Familia número 13. Integrada por Carlos Alberto Campillo Sainz y Carlos Daniel Campillo Serrano. El padre, ingresó a la ANMM en 1954 y el hijo, ingresó en 1980. Ambos fueron presidentes de la ANMM, el padre en 1980 y el hijo en 1994. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2A).
- Familia número 14. Integrada por Horacio Rubio Palacios y Horacio Rubio Monteverde. El padre ingresó a la ANMM en 1958 y el hijo en 1989. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2B).
- Familia número 15. Integrada por Ramón de la Fuente Muñiz y Juan Ramón de la Fuente Ramírez. El padre, ingresó a la ANMM en 1959 y el hijo ingresó en 1987. Ambos fueron presidentes de la ANMM, el padre en 1972 y el hijo en 2002. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2C).
- Familia número 16. Integrada por Silvestre Felix Frenk Freund, Julio José Frenk Mora y Felicia Marie Knaul Windish. El padre, ingresó a la ANMM en 1963, el hijo, ingresó en 1989, y la esposa y nuera ingresó en 2017. Silvestre Felix Frenk Freund fue presidente de la ANMM en 1976. En total tres miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2D).
- Familia número 17. Integrada por José Negrete Martínez y su esposa Guillermina Yankelevich Nedvedovich. El esposo, ingresó a la ANMM en 1963, y la esposa, ingresó en 1973. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 2E).

- Familia número 18. Integrada por Alfonso Escobar Izquierdo y Carolina Escobar Briones. El padre, ingresó a la ANMM en 1963 y la hija ingresó en 2011. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2F).
- Familia número 19. Integrada por Carlos Martínez Reding y Jesús Octavio Martínez Reding García. El padre, ingresó a la ANMM en 1965, y el hijo, ingresó en 2008. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2G).
- Familia número 20. Integrada por José de Jesús Villalobos Pérez y Gonzalo Manuel Torres Villalobos. El abuelo, ingresó a la ANMM en 1965, y el nieto, ingresó en 2013. En total dos miembros académicos en dos generaciones no consecutivas en esta familia (Figura 2H).
- Familia número 21. Integrada por Luis Felipe Bojalil Jaber y Rafael Bojalil Parra. El padre, ingresó a la ANMM en 1965, y el hijo, ingresó en 2018. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2I).
- Familia número 22. Integrada por Fernando Katz Avrutzky y Gregorio Katz Guss. El padre, ingresó a la ANMM en 1965, y el hijo en 2019. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2J).
- Familia número 23. Integrada por Joaquín Cravioto Muñoz y Alejandro Rafael Cravioto Quintana. El padre ingreso a la ANMM en 1967 y el hijo ingresó en 1988. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 2K).
- Familia número 24. Integrada por Guillermo Ruiz Reyes, Guillermo José Ruiz Argüelles, Alejandro Ruiz Argüelles y Guillermo José Ruiz Delgado. El padre y abuelo, ingresó a la ANMM en 1968, el primer hijo, ingresó en 1987, el segundo hijo ingresó en 1988, el hijo y nieto, ingresó en 2014. En total cuatro miembros académicos en tres generaciones en esta familia (Figura 2L).
- Familia número 25. Integrada por Luis Guillermo Ibarra Ibarra y José Clemente Ibarra Ponce de León. El padre, ingresó a la ANMM en 1977, y el hijo, ingresó en 2009. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 3A).
- Familia número 26. Integrada por Rolando Hugo Neri Calvo y Rolando Hugo Neri Vela. El padre, ingresó a la ANMM en 1977, y el hijo ingresó en 2001. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 3B).
- Familia número 27. Integrada por Guillermo Fajardo Ortiz y Germán Enrique Fajardo Dolci. El padre, ingresó a la ANMM en 1978, el hijo, ingresó en 2005. En total dos miembros académicos en dos generaciones esta familia (Figura 3C).
- Familia número 28. Integrada por José Antonio Cetina Manzanilla y su esposa, Thelma Elena Canto de Cetina. El esposo, ingresó a la ANMM en 1979, y la esposa, ingresó en 2001. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 3D).
- Familia número 29. Integrada por Rodolfo Gómez Rodríguez y Alejandro Vidal Gómez Alcalá. El padre, ingresó a la ANMM en 1980 y el hijo, ingresó en 2004. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 3E).
- Familia número 30. Integrada por Pedro Guillermo Berruecos Villalobos y José Manuel Berruecos Villalobos. El primer hermano ingresó a la ANMM en 1982, y el segundo hermano en, 1983. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 3F).
- Familia número 31. Integrada por Pelayo Vilar Puig y Diana Vilar Compte. El padre, ingresó a la ANMM en 1982, y la hija, ingresó en 2008. Pelayo Vilar Puig fue presidente de la ANMM en 1996. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 3G).
- Familia número 32. Integrada por Marcos Velasco Campos, Francisco Velasco Campos y Ana Luis Velasco Monroy. El primer hermano y padre, ingresó a la ANMM en 1982, el segundo hermano, ingresó en 1985, y la hija y sobrina ingresó en el 2011. En total tres miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 3H).
- Familia número 33. Integrada por Sergio Estrada Parra y María Teresa Estrada García. El padre, ingresó a la ANMM en 1986, la hija, ingresó en 2018. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 3I).
- Familia número 34. Integrada por Rafael Antonio Marín López y Eduardo Marín López. El primer hermano, ingresó a la ANMM en 1989 y el segundo hermano ingresó en 1996. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 3J).

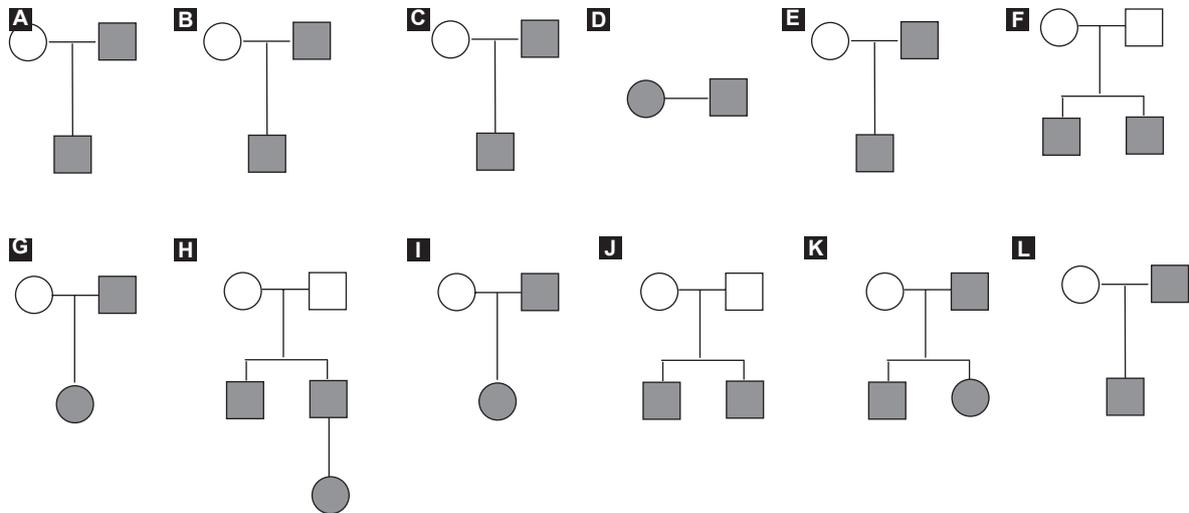


**Figura 1.** Árbol genealógico de la primera a la decimosegunda familia. **A:** familia 1; **B:** familia 2; **C:** familia 3; **D:** familia 4; **E:** familia 5; **F:** familia 6; **G:** familia 7; **H:** familia 8; **I:** familia 9; **J:** familia 10; **K:** familia 11; **L:** familia 12.

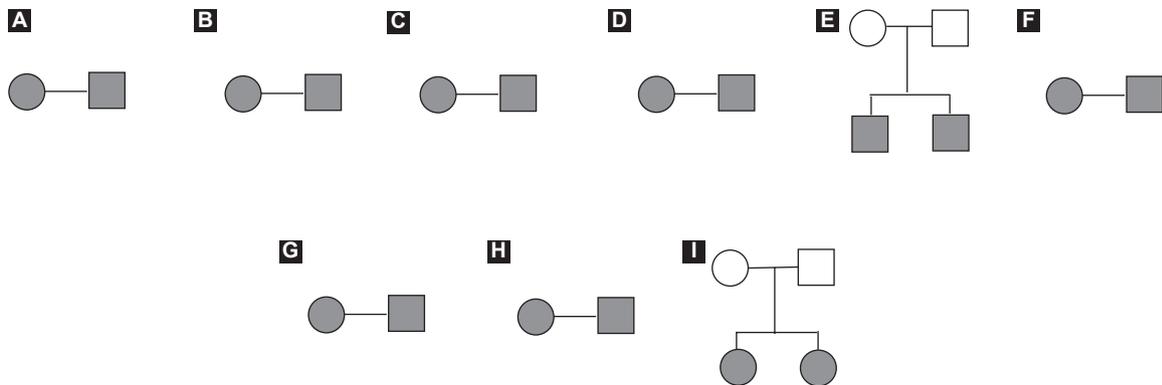


**Figura 2.** Árbol genealógico de la decimotercera a la vigesimocuarta familia. **A:** familia 13; **B:** familia 14; **C:** familia 15; **D:** familia 16; **E:** familia 17; **F:** familia 18; **G:** familia 19; **H:** familia 20; **I:** familia 21; **J:** familia 22; **K:** familia 23; **L:** familia 24.

- Familia número 35. Integrada por Luciano Domínguez Soto, José Guillermo Domínguez Cherit y Judith Guadalupe Domínguez Cherit. El padre, ingresó a la ANMM en 1991, el hijo ingresó en 2005, la hija ingresó en 2005. En total tres miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 3K).
- Familia número 36. Integrada por Enrique Luis Graue Wiechers y Enrique Octavio Graue Hernández. El padre, ingresó a la ANMM en 1991, y el hijo, ingresó en 2021. Enrique Luis Graue Wiechers fue presidente de la ANMM en 2015 y 2016. En total dos miembros académicos en dos generaciones en esta familia (Figura 3L).
- Familia número 37. Integrada por José Halabe Cherem y su esposa Alicia Hamui Sutton. El esposo, ingresó a la ANMM en 1993 y la esposa ingresó en 2019. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 4A).
- Familia número 38. Integrada por Javier Mancilla Ramírez y su esposa Norma del Carmen Galindo Sevilla. El esposo, ingresó a la ANMM en 1993 y la esposa, ingresó en 2021, En total dos



**Figura 3.** Árboles genealógicos de la vigesimoquinta a la trigésimo octava familia. **A:** familia 25; **B:** familia 26; **C:** familia 27; **D:** familia 28; **E:** familia 29; **F:** familia 30; **G:** familia 31; **H:** familia 32; **I:** familia 33; **J:** familia 34; **K:** familia 35; **L:** familia 36; **M:** familia 37; **N:** familia 38; **Ñ:** familia 39.



**Figura 4.** Árboles genealógicos de la trigésimo séptima a la cuadragésima segunda familia. **A:** familia 37; **B:** familia 38; **C:** familia 39; **D:** familia 40; **E:** familia 41; **F:** familia 42.

- miembros académicos en una generaciones en esta familia (Figura 4B).
- Familia número 39. Integrada por José Rogelio Pérez Padilla y su esposa Patricia Amalia Volkow Fernández. El esposo, ingresó a la ANMM en 1995 y la esposa ingresó en 2015. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 4C).
- Familia número 40. Integrada por Rafael Herrera Esparza y su esposa Esperanza del Refugio Ávalos Díaz. El esposo, ingresó a la ANMM en 2001 y la esposa ingresó en 2001. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 4D).
- Familia número 41. Integrada por Yukiyesi Kimura Fujikami y Takao Kimura Fujikami. El primer hermano, ingresó a la ANMM en 2001 y el segundo hermano, ingresó en 2003. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 4E).
- Familia número 42. Integrada por Miguel Ángel Rodríguez Weber y su esposa Mercedes Macías Parra. El esposo, ingresó a la ANMM en 2003, la esposa, ingresó en 2005. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 4F).
- Familia número 43. Integrada por Francisco Jorge Sánchez Guerrero y su esposa María del

Carmen Ávila Casado. El esposo, ingresó a la ANMM en 2004, la esposa, ingresó en 2007. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 4G).

- Familia número 44. Integrada Mardía Guadalupe López Alarcón y su esposo Víctor Saúl Vital Reyes. La esposa, ingresó a la ANMM en 2009 y el esposo, ingresó en 2017. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia (Figura 4H).
- Familia número 45. Integrada por Lorenza González-Mariscal Muriel y Gabriela González-Mariscal Muriel. La primera hermana, ingresó a la ANMM en 2011, la segunda hermana, ingresó en 2011. En total dos miembros académicos en una generación en esta familia. (Figura 4I).

Es interesante hacer las siguientes observaciones: en cuatro familias hay miembros de la ANMM en tres generaciones, en 27 en dos generaciones y en 14 en una sola generación. En estas 45 familias de médicos, la mediana del tiempo transcurrido entre la conclusión de la carrera de medicina y el ingreso a la ANMM es de 20 años (intervalo intercuartílico: 13.0-27.0), con rango de 1 a 37 años. En 15 familias un miembro fue presidente de la ANMM, en tanto que en cuatro familias dos miembros fueron presidentes.

## Discusión

Dentro de la medicina, alcanzar el éxito tanto profesional como personal requiere de una disciplina estricta en donde el esfuerzo y la lucha se vuelven parte esencial de la vida diaria, además, se precisa de la capacidad de no perder la ilusión ante las adversidades y los obstáculos que se presenten ante la gran meta que comenzó como un sueño y hoy es una realidad: ser un gran médico. Conseguir el éxito exige un equilibrio entre lo personal y lo académico, los seres queridos que acompañan a un médico durante y después de su formación son fuente de energía y apoyo, requisito incondicional reconocido y agradecido, pues sin ese sostén, el desarrollo de considerables habilidades no podría ser explotadas en su máximo potencial. La concentración de académicos en algunas familias tiene también sesgo en tanto que el padre académico influye en el hermano, hijo y hasta nieto académico.

Al elegir la carrera de medicina, los médicos somos conscientes de que estamos asumiendo una profesión que a menudo significa turnos largos, horas de trabajo no tradicionales, así como un entorno de trabajo acelerado y, a menudo, estresante. A pesar de ello, algunos médicos son capaces de crear en su

familia un entorno que hace que la medicina sea atractiva como proyecto de vida.

## Conclusión

La identificación y descripción de estas 45 familias mexicanas en las que varios miembros han sido o son académicos demuestra su gran capacidad para transmitir la pasión por el estudio científico, volviéndose este escrito un homenaje a quienes han sido capaces de permear los sentimientos de satisfacción y orgullo a otros miembros de sus familias. Enhorabuena.

## Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente a cada uno de los académicos miembros de estas familias por su participación y colaboración para llevar a cabo este proyecto.

## Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades 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 de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Polyakova M, Persson P, Hofmann K, Jena A. Does medicine run in the family? Evidence from three generations of physicians in Sweden: retrospective observational study. *BMJ*. 2020;371:m4453.
2. Academia Nacional de Medicina de México. Instructivo para el aspirante a ingresar a la Academia Nacional de Medicina de México [internet]. Academia Nacional de Medicina de México; 2021 [citado: 2021]. Disponible en: <https://www.anmm.org.mx/admission/instructivo-para-academicos-de-nuevo-ingreso>
3. Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Familias de médicos: Tres puntos de vista. *Medicina Univ*. 2003;21:279-83.

## Conferencia “Ignacio Chávez”: El papel de México en la eliminación de las hepatitis virales para el año 2030

“Dr. Ignacio Chávez” Conference: The role of Mexico in viral hepatitis elimination for the year 2030

Enrique Wolpert\*

Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Señor presidente de la Academia Nacional de Medicina, doctor José Halabe, distinguidos invitados, compañeros académicos, señoras y señores, agradezco la invitación para dictar la Conferencia “Ignacio Chávez”; para mí es un gran honor.

Esta conferencia está dedicada a la memoria de un gran médico, mexicano universal, promotor de la ciencia, fundador de la carrera de médico de hospital, rector de la Universidad Nacional Autónoma de México e impulsor de una especialidad a la que dio dimensión universal en el instituto que hoy lleva su nombre. Así se inicia el año académico de la Academia Nacional de Medicina, con la exposición del papel de México en el plan de la Organización Mundial de la Salud para lograr la eliminación de las hepatitis virales para el año 2030.

Las enfermedades del hígado son un problema de salud pública que representan la séptima causa de mortalidad general; de ellas, las hepatitis por virus constituyen la segunda causa de muerte entre los padecimientos infecciosos, por arriba de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis y la malaria.

En 2017 (Figura 1), la Organización Mundial de la Salud publicó el informe global sobre hepatitis, en el cual señala que la hepatitis por virus es un problema de salud pública que requiere respuesta urgente, y trazó una estrategia para lograr una reducción de 90 % de nuevas infecciones y de 65 % de la mortalidad por hepatitis virales para el año 2030, en comparación con la base global de datos de 2015. Todos los países miembros (Figura 2), incluido México, se

comprometieron a realizar el mayor esfuerzo para conseguir estas ambiciosas metas.

Cuando hablamos de hepatitis virales nos referimos casi exclusivamente a las ocasionadas por cinco tipos distintos de virus: A, B, C, D y E (Figura 3), plenamente identificados y de los cuales conocemos su estructura, forma de transmisión, manifestaciones clínicas en su etapa aguda y crónica, tratamiento y medidas de prevención.

Las hepatitis por virus A y E son autolimitadas en más de 95 % de los casos, se transmiten fundamentalmente a través de la exposición del agua o alimentos contaminados por la vía fecal-oral, solo producen hepatitis aguda y no evolucionan a formas crónicas como cirrosis o cáncer de hígado. Excepcionalmente algunos casos de hepatitis A se manifiestan como hepatitis fulminante que requiere hospitalización y, en algunos casos, trasplante de hígado. En México, la mayoría de los mexicanos posee anticuerpos IgG contra el virus A. Este hallazgo fue publicado en la década de 1960 por el académico Jesús Kumate, quien demostró que más de 90 % de los sujetos adultos estudiados en México tenía este anticuerpo IgG contra la hepatitis A.

La hepatitis E tiene un patrón semejante a la hepatitis A y cobra importancia en las mujeres embarazadas y en pacientes inmunocomprometidos o con trasplante, en quienes se han informado casos graves y progresión de la enfermedad a forma crónica. Contra la hepatitis A existe una vacuna altamente efectiva, disponible en todo el mundo desde finales de la década de 1970. Si bien contra la hepatitis E

### Correspondencia:

\*Enrique Wolpert

E-mail: ewolpertb@abchospital.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 05-04-2022

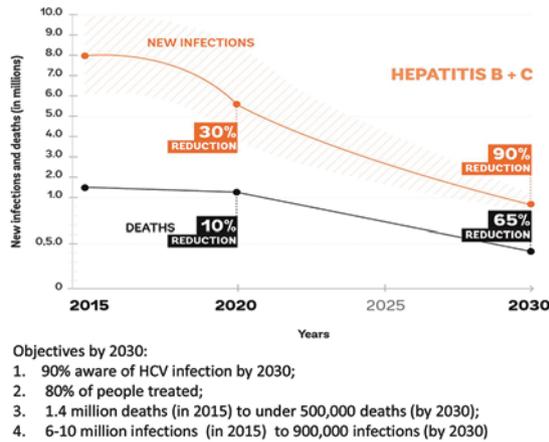
Fecha de aceptación: 08-04-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000115

Gac Med Mex. 2022;158:177-185

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)



**Figura 1.** Objetivos de la Organización Mundial de la Salud de disminuir 65 % de la mortalidad por hepatitis B y C, así como 90 % de nuevas infecciones para el año 2030.

existe una vacuna estudiada en China, para cuya producción a ese país se le otorgó una licencia en 2011, dicha vacuna no está disponible.

La prevalencia de las infecciones por hepatitis A y E por contaminación vía fecal-oral ha disminuido notablemente como consecuencia del progreso, acceso al agua potable y eliminación de las excretas con mejores sistemas de drenaje. Sin embargo, el descuido puede llevar a que la hepatitis A y las ocasionadas por los virus B y C repunten (Figura 4), tal como se informó en un artículo publicado en 2021 por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, en el que se señala que si bien entre 1996 y 2011 se había logrado una disminución de 95 % de los casos de hepatitis A, entre 2014 y 2018 se identificaron brotes epidémicos en 33 estados, con un aumento de 850 %; tan solo en 2018 se reportaron 12 474 casos, de los cuales 61 % requirió hospitalización. Estos brotes fueron atribuidos a contagios de persona a persona en usuarios de drogas y personas en situación de calle. Se menciona también un repunte de casos de hepatitis aguda por virus B y C de 11 y 71 %, respectivamente.

La prevalencia global de la hepatitis B en la población general se ha calculado en 3.5 %, es decir, que pueden existir 257 millones de personas con hepatitis B crónica y muchas de ellas no lo saben. Esta prevalencia es variable en las diferentes regiones del mundo: es mayor en África y en el sureste asiático. También varía en pacientes con otras enfermedades como, por ejemplo, infección por VIH, en quienes la prevalencia llega a ser de hasta 7.4 %; lo mismo

sucede en las personas que se inyectan drogas ilícitas y en los hombres que tienen sexo con hombres. Más de la mitad de las personas infectadas, aproximadamente 68 %, desconocen que lo están, ya que son asintomáticas y solo identifican la enfermedad cuando aparecen síntomas y signos de cirrosis y de insuficiencia hepática avanzada. La mayor parte de las infecciones por virus B ocurre alrededor del nacimiento y en los primeros años de la vida; sin embargo, en los últimos años se han identificado brotes de hepatitis B en jóvenes usuarios de drogas intravenosas y también por transmisión sexual, de ahí la importancia de la vacunación universal.

La infección por el virus C causa hepatitis aguda y en más de 80 % de los casos evoluciona a forma crónica. La prevalencia global de la hepatitis C, tomando en cuenta solo a los pacientes con viremia, es decir, con hepatitis crónica activa, se ha calculado que es de 1 %, alrededor de 71 millones. La prevalencia y la incidencia de la infección se han modificado en los últimos años y parecen estar disminuyendo, no así la mortalidad como consecuencia de las complicaciones tardías, cirrosis, insuficiencia hepática avanzada y cáncer de hígado en pacientes infectados que no recibieron tratamiento. En México, la prevalencia es menor, de aproximadamente 0.4 a 0.6 %, pero varía y es mayor si se estudian pacientes en hemodiálisis, (en quienes se ha reportado de hasta 7.4 %) o pacientes con infección por VIH (en quienes es todavía mayor, de hasta 12.1 %). Un problema importante lo representan los sujetos privados de la libertad: varios informes indican la mayor prevalencia de hepatitis B y C, lo cual ocurre casi en todos los países. En la Ciudad de México se estudió y se corroboró la magnitud del problema en las prisiones: se encontró una prevalencia de 3.3 %, considerablemente mayor (de hasta 43.1 %) si los prisioneros tenían historia de uso de drogas inyectadas. Las personas que se inyectan drogas intravenosas y los hombres que tienen sexo con hombres tienen mayor riesgo de infectarse no solo con virus B y C, sino también con VIH.

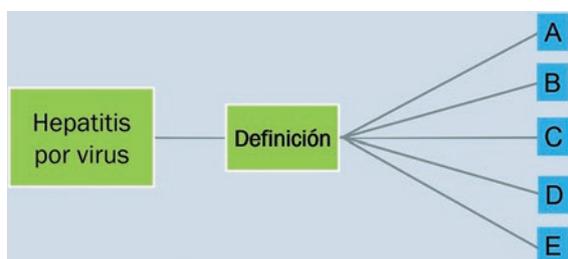
La hepatitis D es causada por un virus incompleto, el virus D o delta, que en la mayoría de los casos se trasmite por vía percutánea y que infecta únicamente a los pacientes que ya tienen hepatitis por virus B. Este fenómeno, al que se le conoce como “superinfección”, agrava considerablemente el pronóstico de los enfermos con hepatitis B.

En la actualidad debe considerarse también el reto que constituyen las poblaciones migrantes, el cual se



ILC 2019, Vienna Austria

**Figura 2.** Coalición Global para la Eliminación de la Hepatitis.



**Figura 3.** Tipos más frecuentes de hepatitis por virus.

**Aumento en la incidencia de Hepatitis A,B y C en los Estados Unidos entre 2014 y 2018 \***

	2014	2018	%
HAV	0.4	3.8	850
HBV	0.9	1.0	11
HCV	0.7	1.2	71

\* Casos por 100,000 habitantes

**Figura 4.** Ejemplo de aumento en la incidencia de la hepatitis A, B y C si se descuidan los programas de eliminación.

ha acentuado recientemente. Algunas personas de estas poblaciones padecen enfermedades del hígado y no lo saben; se van a agravar si no se les diagnostica oportunamente y reciben el tratamiento adecuado; además, constituyen una fuente potencial de contagio si están infectadas con los virus B y C.

Al hablar de los esfuerzos de México para apoyar la iniciativa global para la eliminación de las hepatitis por virus, me referiré únicamente a las hepatitis B y C.

La Organización Mundial de la Salud ha señalado que existen 257 millones de personas en el mundo con hepatitis B y 71 millones con hepatitis C, las dos

hepatitis virales que evolucionan a formas crónicas y que se asocian a cirrosis hepática y a cáncer primario de hígado y que son responsables de 96 % de la mortalidad por hepatitis.

Este es el escenario que se desea cambiar con la vacunación universal contra la hepatitis B y su tratamiento con medicamentos que controlan la enfermedad, así como con la curación de todos los pacientes diagnosticados con hepatitis C. No va a ser fácil lograrlo y se requiere el trabajo conjunto de las naciones para la implementación de modelos educativos que ayuden a concienciar a la sociedad de la existencia de las enfermedades del hígado, en particular de las hepatitis; así como para eliminar el estigma y la discriminación que pueden sufrir los enfermos con estos padecimientos, para diseñar esquemas de tamizaje con los que se logre el diagnóstico en grandes grupos poblacionales, sobre todo en los más vulnerables; para educar sobre las consecuencias del uso de drogas ilícitas y de sustancias que, siendo lícitas, como el alcohol y los psicofármacos, son causa importante de enfermedad hepática cuando se consumen en forma desmedida. La eliminación de las hepatitis por virus implica también enfocar los esfuerzos de la atención de los individuos hacia la salud pública, para interrumpir la transmisión de la infección mediante la prevención y el tratamiento oportuno.

Se requieren estrategias innovadoras de financiamiento para apoyar un programa nacional con el concurso de organismos no gubernamentales y la sociedad civil en general. Todos tenemos un papel fundamental y debemos insistir en que el programa para la eliminación de las hepatitis virales esté en la agenda de salud del gobierno.

Desde el siglo II de nuestra era, Galeno reconocía el valor de la medicina preventiva y el fomento de la salud cuando señalaba que "...como la salud precede a la enfermedad en importancia y en el tiempo, hemos de considerar en primer lugar los medios para preservar la salud y después la mejor forma de curar la enfermedad". Hoy se dispone de vacunas, las cuales han permitido evitar numerosos padecimientos infecciosos y eliminar de la faz de la Tierra a la viruela, que ocasionó millones de muertes en el mundo.

La estrategia en México implica profundizar los esfuerzos en las acciones que se realizaron en el pasado con excelentes resultados. En materia de vacunación no debe olvidarse que desde hace muchos años, el Programa Nacional de Vacunación es uno de los más eficientes del mundo, el cual fue impulsado por el infectólogo Jesús Kumate como secretario de salud, quien se refería a que se alcanzaría la equidad inmunológica cuando todos los niños estuvieran igualmente protegidos. Hoy diríamos con respecto a la vacuna contra la hepatitis B, y me adelanto a incluir a la vacuna contra el SARS-CoV-2: todos igualmente protegidos.

Desde la década de 1990 se dispone de vacunas altamente efectivas para prevenir las hepatitis A y B. La recomendación de aplicar la vacuna contra la hepatitis B en los recién nacidos en el transcurso de las primeras 24 horas, y en general en todos los niños, ha sido aceptada por casi todos los países.

En México, desde 1995 la recomendación de la vacuna es únicamente para la hepatitis B, con tres aplicaciones: al mes y seis meses después de la primera aplicación. La vacuna que se ha aplicado hasta 2022 es Engerix B™ o genérica, que contiene un solo antígeno en la región S de la partícula viral (Figura 5), con una excelente seroprotección de hasta 77 % en adultos. Pronto se dispondrá de una vacuna todavía mejor: este año, la Food and Drug Administración aprobó el uso de PreHevbrio™, la cual es una vacuna recombinante elaborada con tres antígenos del virus de las regiones S, S1 y S2, mucho más efectiva en términos de protección. Los estudios realizados en fase 3 demostraron una respuesta inmune de 94.8 % en adultos entre 18 y 45 años de edad que recibieron las tres dosis de la vacuna. Se observó 90.4 % de seroprotección desde la segunda inyección. La inducción de anticuerpos protectores con solo dos dosis administradas tiene gran importancia en las poblaciones en las cuales se requiere seroprotección rápida como, por ejemplo, viajeros o poblaciones migrantes,

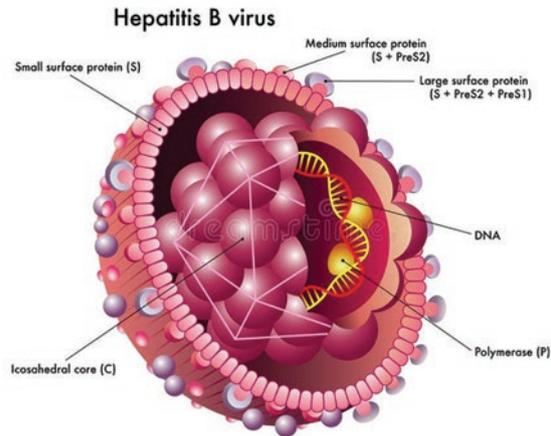


Figura 5. Esquema del virión de la hepatitis B.

en quienes la tercera dosis a los seis meses de aplicada la primera vacuna se vuelve complicada.

México ha dado pasos importantes para lograr la eliminación de las hepatitis por virus, esfuerzos que deben difundirse entre la comunidad científica internacional para que no se califique erróneamente al país, como se observa en la Figura 6. También debe sumarse —a través de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, de la cual forma parte— a la cuenta regresiva del reloj mundial apoyada por las más importantes asociaciones internacionales para el estudio de las enfermedades del hígado (Figura 7).

Debe entonces mejorarse la comunicación a la sociedad para crear conciencia de la importancia de las hepatitis virales.

Es necesario eliminar los estigmas que sufren los pacientes con hepatopatía, los cuales dan lugar a discriminación y a un cuidado inadecuado. Esta es una tarea difícil, pero debe insistirse en ella.

Se deben impulsar las campañas de detección de hepatitis B y C en la población para tener un diagnóstico oportuno y lograr que todos los pacientes diagnosticados tengan acceso al tratamiento. En las enfermedades del hígado, en particular en las hepatitis B y C, el diagnóstico temprano es la clave. La visión de cómo enfrentar a las hepatitis B y C tiene que cambiar. Se debe mejorar la promoción de la salud y las acciones de prevención, así como identificar a los pacientes en etapas tempranas mediante acciones proactivas de diagnóstico y proporcionarles los tratamientos efectivos disponibles antes de que desarrollen fibrosis hepática, cirrosis con sus complicaciones o cáncer de hígado. Lo anterior es más

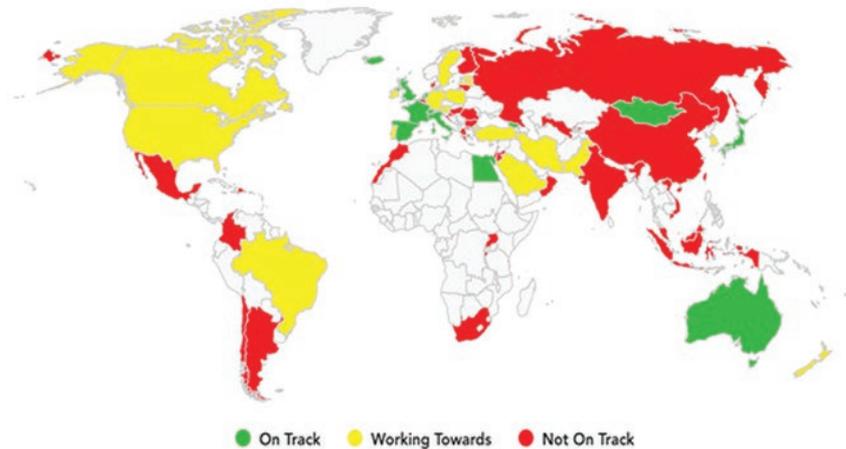


Figura 6. Mapa mundial de los esfuerzos para la eliminación de las hepatitis virales.

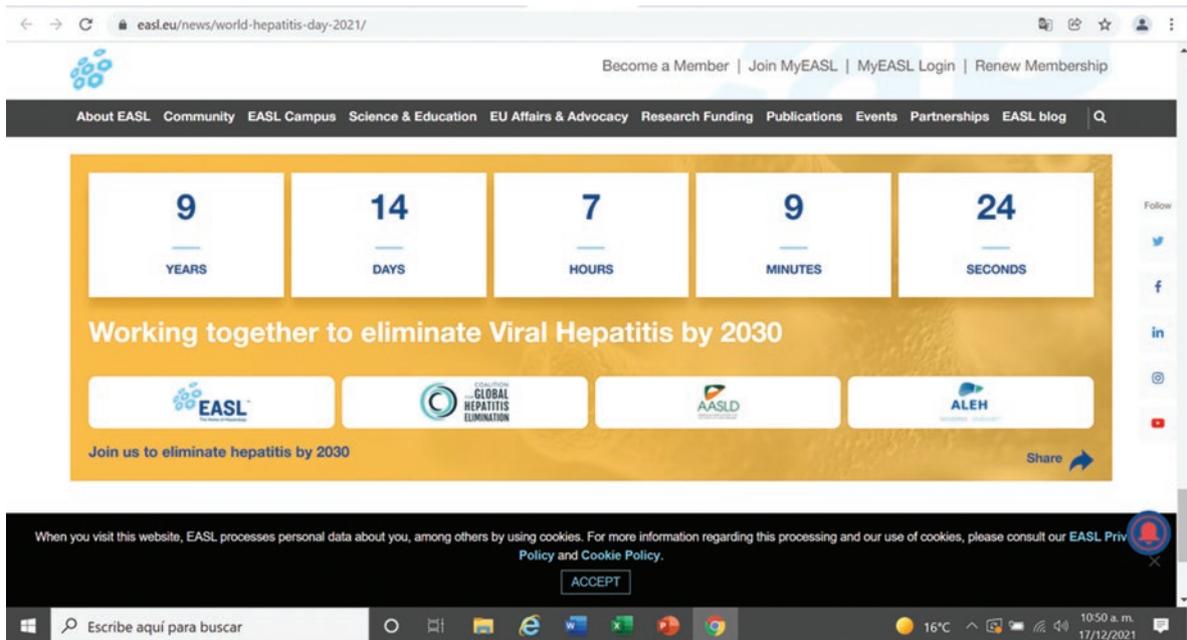


Figura 7. Las principales asociaciones de hepatología del mundo se unen a los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud para lograr la eliminación de las hepatitis por virus para el año 2030.

costo-efectivo que si se tratan las complicaciones de la cirrosis o el cáncer de hígado.

Pueden esperarse mejores resultados si se incluye definitivamente la atención primaria en el diagnóstico y manejo de las hepatitis por virus. Los médicos generales entrenados son capaces de formular el diagnóstico temprano y proporcionar el tratamiento en su consulta del centro de salud, así como vigilar la evolución sin solicitar la intervención del gastroenterólogo o el hepatólogo, a menos que el paciente curse con cirrosis o cáncer.

Los epidemiólogos han señalado que en vista de que las hepatitis virales interactúan con otras enfermedades infecciosas que constituyen una amenaza para la salud pública —como las de transmisión sexual y las derivadas de la infección por VIH—, lo que se denomina *sindemia*, aconsejan un enfoque que proporcione múltiples servicios integrados y coordinados a grupos vulnerables expuestos a estos padecimientos, con lo cual se evite la duplicidad de los esfuerzos y se optimicen los resultados.



Figura 8. Coalición mexicana para la eliminación de la hepatitis C.

En 2017, cuando se publicaron los objetivos de la Organización Mundial de la Salud, varias organizaciones en México se dieron a la tarea de formar una coalición (Figura 8) para trabajar en el cumplimiento de esos objetivos. Con el concurso de la Fundación Mexicana para la Salud Hepática, instituciones de salud públicas y privadas, organismos no gubernamentales, la Academia Nacional de Medicina de México, así como con la participación de asociaciones de especialistas, hepatólogos y expertos en salud pública y asociaciones de pacientes y sus familiares, se implementó la que se consideró la mejor estrategia. Se publicaron varios artículos de difusión y de detección de hepatitis C en la población general (Figuras 9-10).

La coalición elaboró un documento ejecutivo que ayudaría a las autoridades de salud en el desarrollo del Plan Nacional de Prevención y Control de la Hepatitis C (Figura 11) y, desde 2019, la Secretaría de Salud aprobó el Programa Nacional para la Eliminación de la Hepatitis C, un esfuerzo con la participación de varias instituciones de salud y que sería coordinado por el Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida (Censida), el cual incorporaría su experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con VIH, con base en un enfoque de atención primaria de la salud (Figura 12).

La Asociación Mexicana de Hepatología inició una campaña de diagnóstico y tratamiento de hepatitis C en personas que se inyectan drogas y que acuden a los centros de tratamiento de sustitución de opioides

en Hermosillo, Sonora. La Secretaría de Salud lleva a cabo el estudio y tratamiento de pacientes con hepatitis C en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga” y en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Hasta el año 2019, el Instituto Mexicano del Seguro Social había realizado 90 000 pruebas de tamizaje; con antivirales directos de última generación ha tratado a más de 3000 pacientes. En el Estado de México, la Secretaría de Salud inició el estudio de 28 000 personas privadas de la libertad y dará tratamiento y seguimiento a todos los infectados con el virus C. En Baja California, la organización de pacientes Unidos por una Vida Mejor ha realizado más de 6000 pruebas de tamizaje y ha logrado que 400 pacientes diagnosticados con hepatitis C reciban tratamiento oportuno.

Los resultados de estos esfuerzos de microeliminación en México, una estrategia que se ha seguido en muchos países para eliminar el virus de la hepatitis C, fueron publicados recientemente (Figura 13).

Sin embargo, a inicios del año 2020 todo se detuvo. La pandemia por SARS-CoV-2 y el padecimiento que causa, COVID-19, ocasionaron que en muchos países, incluido el nuestro, los planes para la eliminación de las hepatitis por virus se interrumpieran parcial o totalmente.

El plan de eliminación de las hepatitis virales se lleva a cabo en medio de una pandemia sin precedentes. Desde los primeros meses de 2020, COVID-19 se extendió rápidamente a todos los países, infectó y causó la muerte de millones de personas. El informe para el 1 de febrero de 2022 señalaba la muerte de 5 619 931 enfermos. No sabemos aún cómo el SARS-CoV-2 afectará la evolución de los enfermos con padecimientos hepáticos, pero, sin duda, aquellos con hepatitis crónica B y C, cirrosis, insuficiencia hepática avanzada o cáncer de hígado están en un mayor riesgo de complicaciones graves y mayor mortalidad por COVID-19.

En México, y en casi todos países, la pandemia ha dejado al descubierto las deficiencias de los sistemas de salud, la heterogeneidad en la calidad de los servicios, la deficiente preparación del personal de salud para enfrentar esta emergencia y la inequidad al proporcionar servicios de salud. La pandemia ha impactado negativamente en el programa nacional de detección de las hepatitis virales, en el diagnóstico y el tratamiento oportuno de los pacientes y en la aplicación de la vacuna contra hepatitis B en todas las edades; también ha dificultado el cumplimiento de la meta de lograr la eliminación de esta enfermedad

# La hepatitis C como un problema de salud pública en México

Fundación Mexicana para la Salud Hepática\*

Salud Pública Méx 2011; Vol. 53(1):61-67

\* David Kershenovich Stainikowitz, Margarita Dehesa Violante, Luz Ma. Aguilar de Gómez Gallardo, Rubén Aguilar Monteverde, Antonio Ariza Alducin, Lucía Brown de Muñoz, Ana Sofía Charvel Orozco, Julia Isabel Flores Dávila, Ma Concepción Gutiérrez Ruiz, Aurora Loaeza, Antonio López de Silanes, María Elena Medina Mora, Ignacio Morales Lechuga, Mauricio Padrón Innamorato, Ricardo Pozas Horcasitas, Enrique Ruelas Barajas, Manuel Ruiz de Chávez Guerrero, José Ignacio Santos Preciado, Gustavo Varela-Fascinetto, Enrique Wolpert Barraza.

Figura 9. Ejemplo de un artículo de difusión acerca del problema de salud pública que constituye la hepatitis C en México.

REVISTA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Contents available at PubMed  
www.clinicalandtranslationalinvestigation.com



Rev Inves Clin. 2015;67:104-8

ORIGINAL ARTICLE

## HEPATITIS C SCREENING IN THE GENERAL POPULATION

CLARA CORONA-LAU<sup>1</sup>, LINDA MUÑOZ<sup>2</sup>, ENRIQUE WOLPERT<sup>3</sup>, LUZ MARÍA AGUILAR<sup>4</sup>, MARGARITA DEHESA<sup>3</sup>, CONCEPCIÓN GUTIÉRREZ<sup>5</sup> AND DAVID KERSHENOBICH<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Biomedica de Referencia, México, D.F., Mexico; <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., Mexico; <sup>3</sup>Fundación Mexicana para la Salud Hepática, México, D.F., Mexico; <sup>4</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F., Mexico; <sup>5</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, México, D.F., Mexico

Figura 10. Pruebas de tamizaje para hepatitis C en la población general en México.

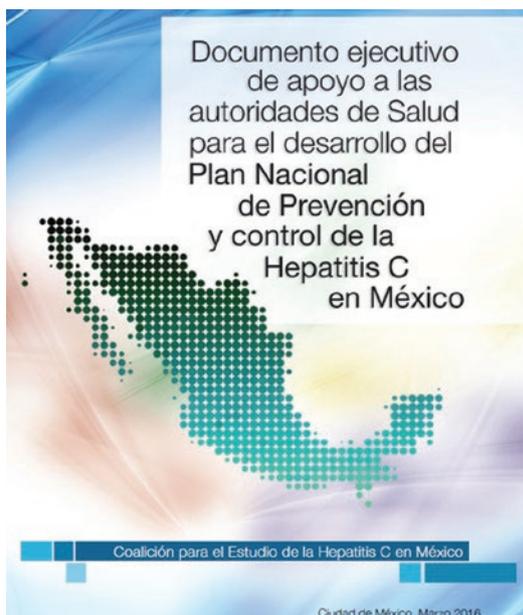


Figura 11. Documento de la Coalición para el Estudio de la Hepatitis C en México.

para el año 2030. Recientemente se publicó un artículo en *Journal of Hepatology*, en el cual 14 investigadores señalaron el impacto de COVID-19 en los esfuerzos de eliminación de la hepatitis C para el año 2030. Mediante modelos matemáticos previamente validados, en 110 países se estudió el impacto de la interrupción de los programas nacionales de escrutinio, diagnóstico y tratamiento de los enfermos con hepatitis C durante 2020; se comparó con la no interrupción del programa. El objetivo fue conocer cómo cambiaría el número de muertes por enfermedad hepática y de hepatocarcinoma relacionados con hepatitis C. Los resultados mostraron un exceso global de casos de hepatocarcinoma de 43 800 y 72 300 muertes adicionales relacionados con la hepatitis C. ¿Cuál será el impacto si el programa ha sido interrumpido por dos años? No lo sabemos. Se requieren estudios a largo plazo para entender mejor el impacto de COVID-19 en la incidencia de las hepatitis B y C

# Acciones prioritarias para un programa nacional de detección, tratamiento y seguimiento de pacientes con hepatitis C

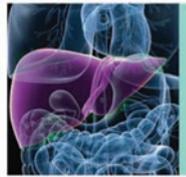
Enrique Wolpert-Barraza,<sup>(1)</sup> Onofre Muñoz-Hernández, Esp Infectolog Ped,<sup>(2)</sup> David Kershenobich-Stalnikowitz, D en Med,<sup>(3)</sup>  
Coalición para el estudio de la hepatitis C en México.\*

Salud Publica Mex. 2019;61:212-216.  
<https://doi.org/10.21149/10166>

Salud Publica Mex. 2019;61:212-216.  
<https://doi.org/10.21149/10166>

Figura 12. Programa Nacional para la Eliminación de la hepatitis C.

## ORIGINAL ARTICLE



### Micro-elimination of Hepatitis C in Low- and Middle-Income Settings: Challenges and Windows of Opportunity

Enrique Wolpert Barraza, M.D.,\*  
David Kershenobich Stalnikowitz, M.D., Ph.D.,†  
Jorge Enrique Guerrero Guerrero, M.D.,‡  
and Alethse de la Torre Rosas, M.D.§

Figura 13. Microeliminación de la hepatitis C en México.

y las consecuencias como el aumento de casos de hepatocarcinoma y de muertes relacionadas con la infección por estos virus.

La Academia Nacional de Medicina ha tomado un papel relevante en la difusión del conocimiento referente a la pandemia de SARS-CoV-2. En junio de 2021 publicó un compendio de artículos sobre COVID-19 en *Gaceta Médica de México*, y en números subsecuentes se publicaron artículos originales sobre esta enfermedad. En este momento, la Academia, en colaboración con el Instituto Mexicano del Seguro Social y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, está en el proceso de editar un libro sobre las complicaciones que en diferentes aparatos y sistemas causa COVID-19 en pacientes que se recuperaron de la enfermedad. Este trabajo merece un amplio reconocimiento.

Señor presidente de la Academia Nacional de Medicina, quiero mencionar, con todo respeto, algo

en lo que la Academia se debe pronunciar y que, a mi juicio, es una asignatura pendiente: el mal manejo de la pandemia en México y el número desproporcionado de médicos, enfermeras y en general de trabajadores de la salud que han muerto en la atención de los enfermos con COVID. Existen varios estudios y muchas notas periodísticas que así lo destacan.

Amnistía Internacional señaló que México es el país donde más trabajadores de la salud han muerto a causa de COVID-19 en todo el mundo, y que una de las causas fue que casi la mitad de los trabajadores no recibió equipo de protección personal. Se han publicado artículos en *Lancet* con declaraciones de enfermeras, médicos y personal sanitario acerca de las malas condiciones de trabajo. La pandemia no ha terminado y el personal de salud está cansado, con síndrome de desgaste profesional, por lo que tenemos la obligación moral de hablar en su defensa.

## Financiamiento

El presente manuscrito no recibió apoyo económico para su elaboración.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades 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 de los datos.** El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol.* 2021;74:31-36.
- Department of Health and Human Services. Viral Hepatitis National Strategic Plan: A roadmap to elimination for the United States 2021-2025. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/Viral-Hepatitis-National-Strategic-Plan-2021-2025.pdf>
- Vesikari T, Finn A, Van Damme P, Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, et al. Immunogenicity and safety of a 3-antigen hepatitis B vaccine vs a single-antigen hepatitis B vaccine: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128652.
- Wolpert-Barraza E, Kershenobich-Stalnikowitz D, Guerrero-Guerrero JE, De La Torre-Rosales A. Micro-elimination of hepatitis C in low- and middle- income settings: challenges and windows of opportunity. *Clin Liver Dis.* 2022;19:38-40
- Wolpert-Barraza E, Muñoz-Hernández O, Kershenobich-Stalnikowitz D. Acciones prioritarias para un programa nacional de detección, tratamiento y seguimiento de pacientes con hepatitis C y 28 miembros más de la Coalición para el Estudio de la Hepatitis C en México. *Salud Publica Mex.* 2019;61:210-214.

## Apuntes metodológicos sobre la correlación de errores en la escala FCV-19S

### Methodological notes on the correlation of errors on the FCV-19S scale

Tomás Caycho-Rodríguez<sup>1\*</sup> y Miguel Gallegos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Privada del Norte, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú; <sup>2</sup>Universidad Católica del Maule, Departamento de Psicología, Talca, Chile

Hemos leído con interés el trabajo de Soto-Briseño *et al.*<sup>1</sup> sobre la validación de la versión en español de la Escala Miedo al COVID-19 (FCV-19S) en población mexicana, y tenemos dos observaciones:

- 1) Para la fecha de envío a evaluación del artículo (05/03/2021, según consta en el mismo), ya se encontraban en línea al menos tres documentos más que validaban la escala en población latinoamericana, diferentes a las dos versiones en español que citaron los autores: uno relativo a población general de Argentina y otro a población adulta de Perú; además de una validación transcultural latinoamericana de siete países, incluido México.<sup>2</sup> De haberse consultado estas publicaciones, seguramente las discusiones del trabajo hubiesen sido más sustanciales teórica y metodológicamente; más aún si se tiene en cuenta que los estudios anteriores reportaron modelos bidimensionales, bifactor o bifactor parcial.
- 2) En el artículo se determinó que el mejor modelo es el tercero con correlaciones de errores entre

las preguntas 3, 6 y 7. Correlacionar errores para mejorar los índices de ajuste de un modelo es una práctica común en este tipo de estudios, pero que no considera el impacto sobre la fiabilidad del instrumento. Este tipo de modelos puede producir una sobre o subestimación de la fiabilidad debido a la presencia de varianza no asociada al constructo y generar un sesgo en la interpretación de la precisión de la medición.<sup>3</sup> Se debe considerar el impacto de los errores correlacionados en la estimación de la fiabilidad y emplear coeficientes corregidos para no distorsionar la fiabilidad de la medición.

### Bibliografía

1. Soto-Briseño AI, Gómez-Díaz RA, Valdez-González AL, Saldaña-Espinoza RC, Favila-Bojórquez JJ, Wachter NH. Escala de temor a la COVID-19: validación de la versión en español en la población mexicana. *Gac Med Mex.* 2021;157:586-93.
2. Caycho-Rodríguez T, Valencia PD, Vilca LW, Cervigni M, Gallegos M, Martino P, et al. Cross-cultural measurement invariance of the fear of COVID-19 scale in seven Latin American countries. *Death Stud.* 2021;1-15.
3. Yang Y, Green SB. A note on structural equation modeling estimates of reliability. *Struct Equ Modeling.* 2010;17:66-81.

### Correspondencia:

\*Tomás Caycho-Rodríguez

E-mail: tomas.caycho@upn.pe

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20-01-2022

Fecha de aceptación: 03-02-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000017

*Gac Med Mex.* 2019;155:186-186

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)