



160 años 1864-2024
Academia Nacional de Medicina de México

Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

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

MEDICINA CONTEMPORÁNEA

En este número:

- Evaluación del riesgo de fractura con FRAX y FRAXplus
- Prevalencia de inestabilidad microsatelital en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica en un país latinoamericano



FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

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

Volumen 160 - N.º 4

| Julio-Agosto 2024

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

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

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

DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci

Presidente, Academia Nacional de Medicina

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

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

COEDITORES / COEDITORS

Dr. Patricia Clark

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

Dr. Raúl Carrillo Esper

Departamento de Medicina,
Medicina Crítica,
Instituto Nacional de Rehabilitación
"Luis Guillermo Ibarra Ibarra".
Ciudad de México, México

**Dr. Eduardo Esteban
Montalvo Javé**

Departamento de Cirugía,
Cirugía General,
Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

EDITOR DE NÚMEROS ESPECIALES / SPECIAL ISSUE EDITOR

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Departamento de Medicina, Gastroenterología, Hospital Ángeles Acoxpa, Ciudad de México, México

EMÉRITOS / EMERITUS EDITOR

Dr. Luis Benítez Bribiesca†

Dr. Silvestre Frenk†

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Alma Rosa Morales Villalobos

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

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.

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD (EXPRESIDENTES ANM)

Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela

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

Dra. Teresita Corona Vázquez

División de Posgrado, Universidad Autónoma de México, Ciudad de México, México

Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Representante Permanente de México ante la Organización de las Naciones Unidas, Nueva York, Estados Unidos

Dr. Enrique Graue Wiechers

Departamento de Cirugía, Rectoría, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Dr. José Halabe Cherem

Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Dr. David Kershenovich Stalnikowitz

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

Dr. Armando Mansilla Olivares

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

Dr. Enrique Ruelas Barajas

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

Dr. Manuel H.

Ruiz de Chávez Guerrero

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

Dr. Julio Sotelo Morales

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

Dr. Misael Uribe Esquivel

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

Dr. Pelayo Vilar Puig

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

Dr. Enrique Wolpert Barraza

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

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria Aguilar Navarro

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

Carlos Alberto Aguilar Salinas

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

Jaime Berumen Campos

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

Judith Guadalupe

Domínguez Cherit

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

Carolina Escobar Briones

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

Kathrine Jauregui Renaud

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

Héctor Manuel Prado Calleros

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

Carlos Martínez Murillo

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

Ricardo Plancarte Sánchez

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

María Adela Poitevin Chacón

Medicina, Oncología, UNAM, Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

José Damián Carrillo Ruiz

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

César Decanini Terán

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

Juan Garza Ramos

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

Miguel Ángel González Block

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

Antonio González Chávez

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

Marco Antonio Martínez Ríos

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

Juan Manuel Mejía Aranguré

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

Laura María Moreno Altamirano

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

José Humberto Nicolini Sánchez

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

José Rogelio Pérez Padilla

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

Gilberto Vargas Alarcón

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

Marco Antonio Velasco Velázquez

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

María Asunción Álvarez del Río

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

Alicia Hamui Sutton

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

Martha Eugenia Rodríguez Pérez

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

Patricia Amalia Volkow Hernández

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

Cecilia Ridaura Sanz

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

Ana Cristina Arteaga Gómez

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

Rodolfo Rivas Ruiz

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

Ernesto Roldán Valadez

Radiología, Dirección de
Investigación, Hospital General de
México, Ciudad de México, México

Coordinación Permanente Ciudad de México: Ana Gutiérrez

Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra

Asistente Editorial: Alma Rosa Morales Villalobos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**2024 Journal Impact Factor,
Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2024)**



0.6

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

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



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

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

Permanyer México

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



www.permanyer.com

ISSN: 0016-3813

Ref.: 10107AMEX244

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.

© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer.
Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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



EDITORIAL

Osteoporosis y riesgo de fractura

Patricia Clark

367

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Dislipidemia: recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de contacto médico

Ma. de Lourdes Basurto, Miguel Abdo-Francis, Carlos A. Aguilar-Salinas, Lourdes J. Balcázar-Hernández, Gabriela Borrayo-Sánchez, Graciela E. Castro-Narro, Adolfo Chávez-Negrete, Alejo Díaz-Aragón, José M. Enciso-Muñoz, Carlos Fernández-Barros, Aldo Ferreira-Hermosillo, Antonio González-Chávez, Arturo Guerra-López, Rita Gómez-Díaz, Mario Molina-Ayala, César Rodríguez-Gilbert, Juan C. Tomás-López, Héctor R. Vargas-Sánchez y Edith Ruiz-Gastelum

370

Evaluación del riesgo de fractura con FRAX y FRAXplus

Andre T. H. Tan, Helena Johansson, Nicholas C. Harvey, Mattias Lorentzon, John A. Kanis, Eugene McCloskey y Marian Schini

379

Parálisis supranuclear progresiva: un enfoque actualizado sobre diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo y panorama en México

Laura Gómez-Virgilio, Andrés I. Gutiérrez-Malacara, Jared Rivera-Osorio, Ma. del Carmen Silva-Lucero, Juan R. Padilla-Mendoza, Daniela E. Gómez-Ramírez y Ma. del Carmen Cárdenas-Aguayo

392

ARTÍCULOS ORIGINALES

Complicaciones del embarazo gemelar por técnicas de reproducción asistida comparadas con las del embarazo gemelar espontáneo

Maritza García-Espinosa, Claudia E. Manríquez-de Jesús, Carlos F. Rosales-Murillo y Felipe Caldiño-Soto

404

Prevalencia de inestabilidad microsatelital en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica en un país latinoamericano

Alejandro González-Motta, Gabriela Negrete-Tobar, Oscar A. Messa-Botero, Juliana Pineda-Ortega, Isabella Garciandía, Juan S. Álvarez-Martínez, Natalia Londoño-De Vivero y Ricardo Bruges-Maya

413

Conocimientos y uso del bloqueo de nervios pericraneales en el tratamiento de cefaleas en México

Rogelio Domínguez-Moreno, Alejandro Marfil, Luis R. Partida-Medina y Miguel Osorno-Guerra

420

Análisis del ADN nuclear y mitocondrial libre de células circulantes en plasma de pacientes mexicanas con cáncer de mama

Dalia E. Rodríguez-Torres, Anilu M. Saucedo-Sariñana, Alejandra Palacios-Ramírez, Miriam Y. Godínez-Rodríguez, Efraín Salas-González, Aldo A. Alcaraz-Wong, José E. García-Ortiz y Mónica A. Rosales-Reynos

425

Aplicación del puntaje de riesgo poligénico de colesterol-LDL elevado de seis SNP en población argentina con fenotipo de hipercolesterolemia familiar

Virginia Bañares, Javier Martini, Graciela López, Pablo Corral y Laura Schreier

435

Los registros de muertes en menores de cinco años en México han mejorado, pero aún no se elimina el subregistro

Rafael Lozano, Itzuri Castillo, María J. Ríos-Blancas, Christian Razo y Juan J. González

442

COMUNICACIONES BREVES

La importancia de mantener los nombres propios de las instituciones: un caso contra la traducción

Aldo Barajas-Ochoa, Antonio Cisneros-Barrios y Cesar Ramos-Remus

451

Un proyecto piloto de la proteína plasmática A asociada al embarazo como prueba de tamiz precoz de preeclampsia en un hospital regional

Jennifer Vega-Iglesias, Adriana Tarcila Velázquez-Pérez y Héctor Oviedo-Cruz

454

SALUD PÚBLICA Y SOCIOLOGÍA MÉDICA

El parche anticonceptivo en México, una opción subutilizada

Josefina Lira-Plascencia y Silvia Paz-Ruiz

458

Los secretos de la cocina del Castillo de Tübingen: Friedrich Miescher y el descubrimiento de la nucleína, piedra angular del ADN

Carlos Ortiz-Hidalgo

465

CARTAS AL EDITOR

Nuevas perspectivas en el manejo de las variantes Pirola de SARS-CoV-2 y el desarrollo de COVID prolongado: los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y el qRT-PCR

César E. Rabadán-Martínez

472

Respuesta a la carta "Nuevas perspectivas en el manejo de las variantes Pirola de SARS-CoV-2 y el desarrollo de COVID prolongado: los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y el qRT-PCR"

Sergio A. Ramírez-García, Luis A. Hernández-Osorio y Elva Montero-Toledo

474

La ética en investigación realizada con datos del Instituto Nacional de Acceso a la Información

Gerardo Gamba y Norma A. Bobadilla

476

Respuesta a la carta "La ética en investigación realizada con datos del Instituto Nacional de Acceso a la Información"

Patricia Frías-Álvarez y Gustavo Ortiz-Millán

478

Mindfulness, una posibilidad de terapia alternativa contra el estrés

Henry C. Rivas-Sucari y Manuel Y. Arnao-Villegas

480

Carreras de la salud y mercado laboral, dinámicas complejas

Henry C. Rivas-Sucari

482

Respuesta a la carta "Carreras de la salud y mercado laboral, dinámicas complejas"

Guadalupe Soto-Estrada, Manuel García-Minjares, Adrián I. Martínez-Franco, Carlos Gutiérrez-Cirlos y Adrián Martínez-González

484

Diabetes y economía, una problemática para la población

Henry C. Rivas-Sucari

486



EDITORIAL

- Osteoporosis and fracture risk** 367
Patricia Clark

REVIEW ARTICLES

- Dyslipidemia: recommendations for diagnosis and treatment at the first level of medical contact** 370
Ma. de Lourdes Basurto, Miguel Abdo-Francis, Carlos A. Aguilar-Salinas, Lourdes J. Balcázar-Hernández, Gabriela Borrayo-Sánchez, Graciela E. Castro-Narro, Adolfo Chávez-Negrete, Alejo Díaz-Aragón, José M. Enciso-Muñoz, Carlos Fernández-Barros, Aldo Ferreira-Hermosillo, Antonio González-Chávez, Arturo Guerra-López, Rita Gómez-Díaz, Mario Molina-Ayala, César Rodríguez-Gilbert, Juan C. Tomás-López, Héctor R. Vargas-Sánchez, and Edith Ruiz-Gastelum
- Assessment of fracture risk with FRAX and FRAXplus** 379
Andre T. H. Tan, Helena Johansson, Nicholas C. Harvey, Mattias Lorentzon, John A. Kanis, Eugene McCloskey, and Marian Schini
- Progressive supranuclear palsy: an updated approach on diagnosis, treatment, risk factors and outlook in Mexico** 392
Laura Gómez-Virgilio, Andrés I. Gutiérrez-Malacara, Jared Rivera-Osorio, Ma. del Carmen Silva-Lucero, Juan R. Padilla-Mendoza, Daniela E. Gómez-Ramírez, and Ma. del Carmen Cárdenas-Aguayo

ORIGINAL ARTICLES

- Complications of twin pregnancy by assisted reproductive techniques compared with spontaneous** 404
Maritza García-Espinosa, Claudia E. Manríquez-de Jesús, Carlos F. Rosales-Murillo, and Felipe Caldiño-Soto
- Prevalence of microsatellite instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients from a Latin American country** 413
Alejandro González-Motta, Gabriela Negrete-Tobar, Oscar A. Messa-Botero, Juliana Pineda-Ortega, Isabella Garcíandia, Juan S. Álvarez-Martínez, Natalia Londoño-De Vivero, and Ricardo Bruges-Maya
- Knowledge and use of pericranial nerve blocks in headache treatment in Mexico** 420
Rogelio Domínguez-Moreno, Alejandro Marfil, Luis R. Partida-Medina, and Miguel Osorno-Guerra
- Analysis of circulating cell-free nuclear and mitochondrial DNA in plasma of Mexican patients with breast cancer** 425
Dalia E. Rodríguez-Torres, Anilu M. Saucedo-Sariñana, Alejandra Palacios-Ramírez, Miriam Y. Godínez-Rodríguez, Efraín Salas-González, Aldo A. Alcaraz-Wong, José E. García-Ortiz, and Mónica A. Rosales-Reynoso
- Application of the 6-SNP elevated LDL-cholesterol polygenic risk score in individuals with familial hypercholesterolemia phenotype from an Argentine population** 435
Virginia Bañares, Javier Martini, Graciela López, Pablo Corral, and Laura Schreiber
- Registration of deaths in children under five years of age has improved in Mexico, however, the underreporting has not yet been eliminated** 442
Rafael Lozano, Itzuri Castillo, María J. Ríos-Blancas, Christian Razo, and Juan J. González

BRIEF COMMUNICATIONS

- The importance of preserving the original names of institutions: a case against translation** 451
Aldo Barajas-Ochoa, Antonio Cisneros-Barrios, and Cesar Ramos-Remus
- A pilot project of pregnancy-associated plasma protein-A as an early screening test for preeclampsia in a Regional Hospital** 454
Jennifer Vega-Iglesias, Adriana Tarcila Velázquez-Pérez, and Héctor Oviedo-Cruz

PUBLIC HEALTH AND MEDICAL SOCIOLOGY

- Contraceptive patch in Mexico, an underused option** 458
Josefina Lira-Plascencia, and Silvia Paz-Ruiz
- The secrets of the Tübingen Castle kitchen: Friedrich Miescher and the discovery of nuclein, the cornerstone of DNA** 465
Carlos Ortiz-Hidalgo

LETTERS TO THE EDITOR

- New perspectives in the management of SARS-CoV-2 Pirola variants and the development of long COVID syndrome: anti-Ro52/TRIM21 antibodies and qRT-PCR** 472
César E. Rabadán-Martínez
- Reply to the letter "New perspectives in the management of SARS-CoV-2 Pirola variants and the development of long COVID syndrome: anti-Ro52/TRIM21 antibodies and qRT-PCR"** 474
Sergio A. Ramírez-García, Luis A. Hernández-Osorio, and Elva Montero-Toledo
- The ethics in research using data from the Instituto Nacional de Acceso a la Información** 476
Gerardo Gamba, and Norma A. Bobadilla
- Reply to the letter "The ethics in research using data from the Instituto Nacional de Acceso a la Información"** 478
Patricia Frias-Álvarez, and Gustavo Ortiz-Millán
- Mindfulness, a possibility of alternative therapy against stress** 480
Henry C. Rivas-Sucari, and Manuel Y. Arnao-Villegas
- Health careers and the labor market, complex dynamics** 482
Henry C. Rivas-Sucari
- Reply to the letter "Health careers and the labor market, complex dynamics"** 484
Guadalupe Soto-Estrada, Manuel García-Minjares, Adrián I. Martínez-Franco, Carlos Gutiérrez-Cirlos, and Adrián Martínez-González
- Diabetes and economy, a problem for the population** 486
Henry C. Rivas-Sucari

Osteoporosis y riesgo de fractura

Osteoporosis and fracture risk

Patricia Clark 

Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil "Federico Gómez"; Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

Las poblaciones del mundo están envejeciendo, y de forma paralela se han incrementado las enfermedades crónicas asociadas a la edad, como la osteoporosis y las fracturas por fragilidad. Existe una plétora de publicaciones científicas relacionadas con estas condiciones, que actualmente son reconocidas como un problema de salud pública en todas las poblaciones donde se han estudiado.

Al inicio de este milenio, en el año 2000, en el mundo se estimaron 9.0 millones de fracturas por fragilidad, de las cuales 1.6 millones fueron de la cadera, 1.7 millones del antebrazo, 1.4 millones vertebrales reconocidas clínicamente, 0.7 millones del húmero y 3.6 millones de fracturas de otros sitios anatómicos y se reportó un total de 5.8 millones de años de vida perdidos ajustados por discapacidad por esta condición.¹ En México, un estudio epidemiológico reciente de representación nacional reveló que las fracturas de cadera, consideradas como las fracturas por fragilidad más severas debido a su impacto sustancial en morbilidad, mortalidad y costos en salud, se incrementaron 43 % entre las mujeres y 41 % entre los hombres mayores de 50 años de edad durante el período de 2006 a 2019.²

Por décadas, uno de los focos de mayor investigación en esta área ha sido la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y las fracturas por fragilidad. Uno de los mayores avances ha sido la conformación de algoritmos de predicción para estimar el riesgo de fracturas, en particular, la Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura, mejor conocida como FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), originalmente desarrollada por el

entonces Centro Colaborador de la Organización Mundial para la Salud para las Enfermedades Metabólicas Óseas de la Universidad de Sheffield, en Reino Unido. Este instrumento se ha convertido en el más popular para estimar el riesgo de fracturas por fragilidad, y del que existen modelos en más de 84 países y territorios, con una cobertura de alrededor de 80 % de la población mundial.

El algoritmo FRAX fue diseñado para el primer nivel de atención, calcula de forma automática la probabilidad a 10 años de tener una fractura de cadera o una fractura mayor por osteoporosis (de cadera, vertebral clínica, muñeca o húmero) en hombres y mujeres mayores de 40 años; junto con la edad, la talla y el peso del individuo, así como la información de siete factores de riesgo clínicos de fácil obtención. Si además de los factores de riesgo clínico se dispone de la densidad mineral ósea del cuello del fémur, la información puede agregarse a la calculadora, con lo que se incrementa la certeza de la predicción. Adicionalmente, se han desarrollado umbrales de evaluación e intervención o tratamiento basados en estas probabilidades, que permiten utilizar este estimado de riesgo de fractura de 10 años en el proceso de toma de decisiones para definir el tipo de tratamiento o intervención para estos pacientes.

En este número de *Gaceta Médica de México*, se publica un artículo de revisión muy completo de Tan *et al.*³ sobre la evaluación del riesgo de fractura con FRAX, en el que se describe cómo se concibió y desarrolló este algoritmo de predicción. Al leer este artículo, podemos darnos cuenta de que FRAX es

Correspondencia:

Patricia Clark

E-mail: osteoclark@gmail.com

0016-3813/© 2024 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: 13-05-2024

Fecha de aceptación: 03-06-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000154

Gac Med Mex. 2024;160:367-369

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

un instrumento vivo y dinámico que se ajusta y modifica constantemente para mejorar su capacidad predictiva. Estas características permiten a FRAX calibrar modelos específicos para su uso en cualquier país que disponga de los datos epidemiológicos de las fracturas, así como de datos de mortalidad específicos.

La posibilidad de que FRAX pueda calibrarse en cada país es de la mayor relevancia, ya que se encuentra bien documentado en la literatura internacional que las tasas de fractura varían significativamente en los diferentes países y regiones del mundo. Como ejemplo de esta variabilidad, una mujer de 70 años de edad con un índice de masa corporal de 26.6 y sin factores de riesgo tiene distinta probabilidad a 10 años de tener una fractura mayor según el país: de 11 % en Costa Rica, 7.4 % en Chile y 16 % en Noruega. Si la misma mujer tuviera el antecedente de historia de fractura previa, esta probabilidad a 10 años se incrementaría: a 20 % en Costa Rica, 14 % en Chile y 29 % en Noruega.

En México desde 2011, en forma gratuita en línea se dispone del modelo mexicano de FRAX, calibrado con los datos nacionales de fracturas en la población. Además, conforme a la metodología desarrollada para la estrategia de búsqueda de casos (*case finding strategy*) utilizando el FRAX en Reino Unido,⁴ desarrollamos y publicamos los umbrales de evaluación y tratamiento para México y otros seis países de Latinoamérica, determinados por grupo de edad.⁵ Si utilizamos los umbrales específicos para México, el caso hipotético presentado en el párrafo previo (mujer de 70 años sin factores de riesgo clínico con índice de masa corporal de 26.6) tendría una probabilidad a 10 años de presentar una fractura mayor de 9.9 %, que se incrementaría a 18 % si añadimos el factor del antecedente de fractura previa. Lo anterior demuestra la importancia de tener modelos específicos de FRAX calibrados para el país donde van a utilizarse.

En México, las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis han incorporado FRAX para tamizaje en el primer nivel de atención; la herramienta ha sido adoptada como indicador de salud dentro de nuestro Sistema de Indicadores de Salud para ser utilizada en las unidades médicas del primer nivel de atención. Aunque la combinación de la densitometría con factores de riesgo clínicos es la forma ideal para estimar el riesgo de fractura de acuerdo con las guías

internacionales, una de las características más apreciadas de FRAX en países como el nuestro (donde la densitometría no es un recurso ampliamente disponible) es la posibilidad de estimar el riesgo de fractura para la toma de decisiones y el manejo de la osteoporosis con base únicamente en factores de riesgo clínicos, ya que si bien la incorporación de la densidad mineral ósea agrega precisión, en la mayoría de las ocasiones los resultados no difieren significativamente de los obtenidos con los factores de riesgo clínicos.

Esta revisión también proporciona una actualización de la versión reciente de FRAX, conocida como FRAXPlus, disponible en línea. FRAXPlus incorpora factores de riesgo importantes como la historia de caídas, entre otros, que no se encontraba incluida en el FRAX convencional de 2008. Esta versión nueva también considera la relación exposición-respuesta en factores de riesgo en los cuales el gradiente es importante, como el uso de glucocorticoides, el número, el sitio anatómico y la antigüedad de la fractura previa; asimismo, otros factores como la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el índice TBS (Trabecular Bone Score). Estos nuevos ajustes mejoran significativamente la certeza de la estimación de fractura y de esta forma mejoran el proceso en la evaluación del tratamiento y manejo de la osteoporosis.

Instrumentos de predicción como FRAX y FRAXPlus desempeñan un papel crucial en el manejo de la osteoporosis y las fracturas por fragilidad en diferentes niveles. Posibilitan una intervención temprana al identificar individuos con riesgo alto de fracturas cuando estos instrumentos se aplican para el tamizaje en el primer nivel de atención. Como ejemplo de éxito, la intervención temprana ha demostrado la reducción de la carga de fracturas por fragilidad en países como Reino Unido y Dinamarca, por lo que el uso de estos instrumentos en el primer nivel de atención constituye una estrategia costo-efectiva y rentable. Adicionalmente, contribuyen también a la medicina personalizada, ya que pueden sugerir el tratamiento farmacológico de acuerdo con los perfiles de riesgo individuales, maximizando la efectividad de los diferentes tratamientos ofrecidos dependiendo de si el paciente tiene un riesgo alto o muy alto de fractura.

Desde la perspectiva de los sistemas de salud, estos instrumentos de predicción ayudan a priorizar la asignación de recursos al definir qué individuos

tienen mayor riesgo, lo que permite optimizar la efectividad de los sistemas. Por último, desde la perspectiva de la salud pública, herramientas como FRAX pueden ayudar a diseñar programas enfocados al desarrollo de intervenciones específicas y estrategias de prevención para reducir la carga de las fracturas por fragilidad.

FRAX se erige como una herramienta fundamental en el campo de la detección y manejo de la osteoporosis en países y regiones donde el acceso a la densitometría es limitado. Su capacidad para predecir el riesgo de fractura mediante los factores de riesgo clínicos no solo permite la identificación temprana de individuos de alto riesgo, sino que también optimiza la asignación de recursos al reservar la densitometría para otros niveles de atención. Al facilitar intervenciones específicas y decisiones de tratamiento personalizadas, FRAX y FRAXPlus desempeñan un papel importante para mejorar la atención del paciente con osteoporosis y en última instancia reducir la carga de las fracturas por fragilidad en los sistemas de salud en el mundo.

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno para la realización del presente artículo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por declarar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para la elaboración de este artículo no realizó experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. La autora declara que no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. La autora declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Cooper C, Ferrari S, Dawson-Hughes B, Rizzoli R, Kanis J, Halbout P. IOF compendium of osteoporosis. Segunda edición. Nyon, Suiza: International Osteoporosis Foundation; 2019. Disponible en: <https://share.osteoporosis.foundation/WOD/Compendium/2019-IOF-Compendium-of-Osteoporosis-PRESS.pdf>
2. Clark P, Cruz-Priego GA, Rascón-Pacheco RA, Bremer A, Borja-Aburto VH. Incidence of hip fractures in Mexico 2006-2019: increasing numbers but decreasing rates. *Osteoporos Int.* 2024;35(6):1041-1048. DOI: 10.1007/s00198-024-07045-0
3. Tan THA, Johannsson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey E, et al. Assessment of fracture risk with FRAX and FRAX Plus. *Gac Med Mex.* 2024;160(4).
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johannsson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395-1408. DOI: 10.1007/s00198-008-0712-1
5. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, Sánchez A, Messina O, Jaller JJ, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):707-715. DOI: 10.1007/s00198-017-4341-4

Dislipidemia: recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de contacto médico

Ma. de Lourdes Basurto,^{1*} Miguel Abdo-Francis,² Carlos A. Aguilar-Salinas,³ Lourdes J. Balcázar-Hernández,⁴ Gabriela Borrayo-Sánchez,⁵ Graciela E. Castro-Narro,⁶ Adolfo Chávez-Negrete,⁷ Alejo Díaz-Aragón,⁸ José M. Enciso-Muñoz,⁹ Carlos Fernández-Barros,¹⁰ Aldo Ferreira-Hermosillo,¹ Antonio González-Chávez,¹¹ Arturo Guerra-López,¹² Rita Gómez-Díaz,¹³ Mario Molina-Ayala,⁴ César Rodríguez-Gilbert,¹⁴ Juan C. Tomás-López,¹⁵ Héctor R. Vargas-Sánchez¹⁵ y Edith Ruiz-Gastelum¹⁶

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ²Jefatura de Enseñanza, Hospital Ángeles Acoxpa, Ciudad de México; ³Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁴Servicio de Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁵Unidad de Planeación e Innovación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁶Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁷Presidencia, Comité Normativo Nacional de Medicina General, Ciudad de México; ⁸Academia de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Benito Juárez, Oaxaca, Oaxaca; ⁹Presidencia, Asociación Mexicana para la Prevención de Aterosclerosis y sus Complicaciones A. C., Ciudad de México; ¹⁰Cardiología Clínica, Hospital Ángeles Torreón, Torreón, Coahuila; ¹¹Clínica para la Atención Integral a Pacientes con Diabetes y Obesidad, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México; ¹²Presidencia, Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Ciudad de México; ¹³Unidad de Investigación en Epidemiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ¹⁴Práctica privada en cardiología, Veracruz, Veracruz; ¹⁵División de Medicina Familiar, Coordinación de Unidades de Primer Nivel, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ¹⁶Clínica de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular, ISSSTESon, Hermosillo, Sonora, México

Resumen

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en México y en el mundo; la dislipidemia constituye uno de los principales factores de riesgo. Pese a la importancia de su impacto epidemiológico, entre los médicos de primer contacto aún existe la necesidad de incrementar el conocimiento en los conceptos básicos para su diagnóstico, así como en las recomendaciones más recientes en el tratamiento de esta patología. El presente documento, elaborado por expertos en el tema, se desarrolló a partir de 10 preguntas, las cuales dieron origen a 22 recomendaciones seleccionadas mediante metodología Delphi. Entre las recomendaciones se incluye la medición del perfil de lípidos a partir de los 20 años de edad, las metas de tratamiento para pacientes de acuerdo con su riesgo cardiovascular, el seguimiento de pacientes con dislipidemia y la prevención primaria y secundaria.

PALABRAS CLAVE: Colesterol. Dislipidemia. Enfermedad cardiovascular. Estatinas. Triglicéridos.

Dyslipidemia: recommendations for diagnosis and treatment at the first level of medical contact

Abstract

Cardiovascular disease is the main cause of mortality in Mexico as well as the rest of the world, with dyslipidemia being one of the main risk factors. Despite the importance of its epidemiological impact, there is still -among primary care physicians- a lack of knowledge ranging from the basic concepts for diagnosis to the most recent recommendations for treatment. This

*Correspondencia:

Ma. de Lourdes Basurto
E-mail: lbasurtoa@yahoo.com

Fecha de recepción: 26-03-2024

Fecha de aceptación: 24-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000095

Gac Med Mex. 2024;160:370-378

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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/>).

document consisting of 10 questions is done by experts in this field. A total of 22 recommendations arise using Delphi methodology. The recommendations include the measurement of the lipid profile starting at 20 years of age, the treatment goals for patients according to their risk, the follow-up of patients with dyslipidemia, and the management approach in primary and secondary prevention.

KEYWORDS: Cholesterol. Dyslipidemia. Cardiovascular disease. Statins. Triglycerides.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en México y en el mundo. La dislipidemia constituye uno de sus principales factores de riesgo, por lo tanto, su identificación temprana y tratamiento oportuno pueden contribuir en la reducción del riesgo cardiovascular (RCV). Los médicos en el primer nivel atienden a la mayor proporción de los pacientes con dislipidemia en el país, por lo cual deben contar con información práctica.

En el ámbito nacional no se dispone de un eje rector o programa para atender o garantizar la detección y tratamiento de la dislipidemia, por lo que esta propuesta va dirigida fundamentalmente a los médicos de primer contacto, incluidos médicos generales y familiares, para ello el grupo de expertos propone distintas recomendaciones.

Para la realización de este documento, la Academia Nacional de Medicina de México convocó a 19 expertos en el tema, quienes respondieron 10 preguntas seleccionadas con base en la frecuencia con la que los médicos de primer contacto solicitaban opinión. A partir de las respuestas se elaboraron las recomendaciones para el manejo de la dislipidemia.

Mediante metodología Delphi fueron seleccionadas las recomendaciones, de las cuales permanecieron 22, que se incluyen en este documento.

Pregunta 1. ¿En qué pacientes y a partir de qué edad debe medirse un perfil de lípidos?

Recomendación

R1₁. Se recomienda solicitar un perfil de lípidos a partir de los 20 años de edad. Es recomendable solicitarlo cada cinco años si los valores son óptimos.

R1₂. Se recomienda evaluar el perfil de lípidos ante las siguientes condiciones clínicas: pacientes con historia familiar y personal de enfermedad coronaria prematura, pacientes con factores de riesgo como hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad, síndrome metabólico,

tabaquismo, diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica, historia de hipotiroidismo, terapia con glucocorticoides y esteroides sexuales, y enfermedades inflamatorias autoinmunes; así como las condiciones asociadas a la mujer como el síndrome de ovario poliquístico, trastornos hipertensivos del embarazo, DM gestacional y menopausia prematura.

Comentarios

A partir de los 40 años en hombres y 50 años en mujeres, se sugiere la medición en forma anual siempre y cuando continúen con valores óptimos.^{1,2}

Se recomienda solicitar el perfil de lípidos ante las siguientes condiciones clínicas:²⁻⁴

- ECV de origen aterosclerótico, manifestada por afección coronaria, cerebral, aórtica o periférica.
- DM tipo 1 o 2.
- Enfermedad renal crónica.
- Familiares en primer grado con dislipidemias primarias o enfermedad arterial coronaria prematura.
- HAS, DM, el hábito del tabaquismo, obesidad y síndrome metabólico.
- Vivir con infección por virus de la inmunodeficiencia humana bajo tratamiento antirretroviral.
- Hipotiroidismo.
- Enfermedades inflamatorias autoinmunes.
- Antecedentes de trastornos hipertensivos o DM gestacional.
- Síndrome de ovario poliquístico, menopausia prematura o cáncer de mama con quimioterapia (antraciclina).
- Disfunción eréctil o terapia androgénica.
- Antecedente de radioterapia mediastinal.

Pregunta 2. ¿Cómo interpretar un perfil de lípidos y cuáles son los valores recomendables?

Recomendación

R2₁. La determinación aislada del colesterol total (CT) y/o triglicéridos es de valor limitado en la evaluación del riesgo cardiovascular. Se recomienda considerar la

determinación de CT, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y triglicéridos.

R2₂. Los valores deseables en adultos sin RCV son CT \leq 200 mg/dL, colesterol no-HDL $<$ 130 mg/dL, colesterol HDL $>$ 40 mg/dL en hombres y $>$ 50 mg/dL en mujeres, colesterol LDL $<$ 115 mg/dL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (colesterol VLDL) $<$ 30 mg/dL y triglicéridos $<$ 150 mg/dL. Los triglicéridos en forma aislada tienen importancia secundaria en la valoración del RCV y adquieren relevancia cuando alcanzan valores \geq 500 mg/dL. Los valores “deseables” del perfil deben ser adaptados a las condiciones clínicas particulares y a las metas terapéuticas.

Comentarios

El perfil de lípidos básico incluye la determinación de CT, colesterol HDL, colesterol LDL y colesterol VLDL.

El colesterol LDL es relevante porque a mayor concentración, mayor el RCV; el valor deseable en adultos sin RCV es \leq 115 mg/dL y representa el principal objetivo terapéutico. La determinación directa del colesterol LDL con ultracentrifugación preparativa no se realiza en la mayoría de los laboratorios, si no que se emplean ensayos menos confiables.^{5,6} En general, el colesterol LDL se calcula con la fórmula de Friedewald, con la cual puede estar subestimado en pacientes con niveles $<$ 70 mg/dL o con triglicéridos \geq 400 mg/dL.⁶ En estas circunstancias, se debe optar por la fórmula de Martin-Hopkins.⁷⁻⁹

Pregunta 3a. ¿Cuántas categorías de RCV existen y cuál es la forma recomendada para su evaluación?

Pregunta 3b. ¿Cuáles son las metas de control de colesterol para cada categoría de riesgo?

Recomendación

R3_a. Se propone simplificar la estratificación del riesgo a través de la valoración cualitativa y definir las categorías por la suma de los factores de riesgo que presenta el paciente. Para ello, en este documento se plantea la utilización de un algoritmo a partir de cuatro preguntas primordiales:

- ¿El paciente ya presenta algún tipo de ECV de origen aterosclerótico?
- ¿El paciente tiene alguna condición que implique riesgo alto de ECV (DM, HAS, síndrome

metabólico, enfermedad renal crónica, hiperlipidemia familiar o tabaquismo)?

- ¿Cuántos factores de riesgo de ECV presenta?
- ¿Presenta además potenciadores de riesgo de ECV?

R3_{b1}. La meta recomendada para los pacientes de riesgo muy alto que hayan presentado un evento de ECV, sin DM y con factores de riesgo controlados es colesterol LDL $<$ 70 mg/dL y colesterol no-HDL $<$ 100 mg/dL. Esta meta también aplica en casos con lesiones coronarias asintomáticas, sean obstructivas (riesgo muy alto) o no (riesgo alto).

R3_{b2}. Si el paciente ha tenido dos o más eventos previos de ECV de origen aterosclerótico o solo un evento con cualquier otra enfermedad como tabaquismo, DM, HAS, enfermedad renal, hipercolesterolemia familiar, la meta sugerida es más estricta: $<$ 55 mg/dL de colesterol LDL y $<$ 85 mg/dL de colesterol no-HDL.

Comentarios

El RCV es la probabilidad de presentar en un plazo mediano o largo, un evento de enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular cerebral, enfermedad arterial periférica o secundaria a un aneurisma aórtico abdominal; cualquiera de ellas causada por aterosclerosis. El nivel de riesgo va desde muy bajo o riesgo óptimo en las personas sin factores de riesgo, hasta un nivel muy alto, como el de personas que han sufrido ECV.

Entre estos dos extremos se encuentran las personas con factores de riesgo u otras condiciones que incrementan su riesgo, conocidas como potenciadores de riesgo (Tabla 1). Este segmento de la población se divide en tres categorías: riesgo bajo, medio o intermedio y alto.

Existen diversas herramientas de evaluación con base en una determinada población, pero su uso generalizado puede presentar fallas y diferir en los límites entre los estratos de riesgo.¹⁰ En este documento se propone una evaluación cualitativa, en la que se sumen los factores de riesgo y potenciadores. Se presenta un algoritmo (Figura 1) basado en cuatro preguntas:

- *¿El paciente ha sufrido previamente algún tipo de ECV de origen aterosclerótico?* Si ha presentado alguna de las enfermedades que se detallan en la Figura 1, se puede clasificar de la siguiente forma:
 - Riesgo muy alto si ha tenido un evento de ECV.

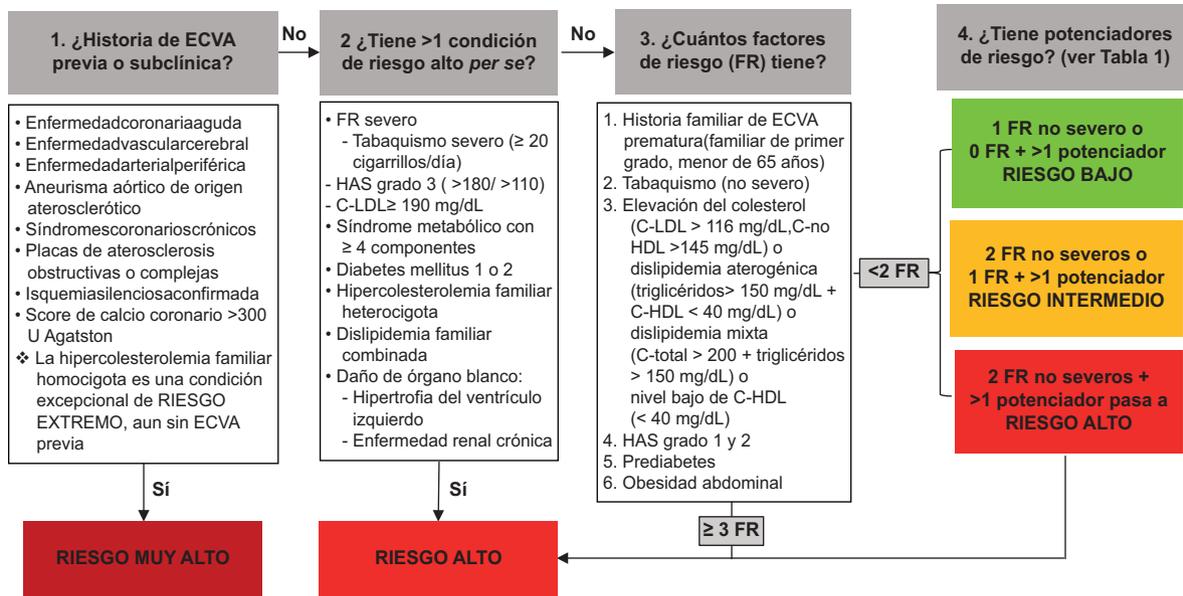


Figura 1. Evaluación cualitativa del riesgo cardiovascular. Se realiza con base en cuatro aspectos. **A:** antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **B:** comorbilidades de alto riesgo cardiovascular. **C:** número de factores de asociados. **D:** presencia de los potenciadores de riesgo. ECV: enfermedad cardiovascular.

Tabla 1. Potenciadores de riesgo de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico (ECVA)

Potenciadores de riesgo generales	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación persistente de colesterol LDL (160-189 mg/dL) o colesterol no-HDL (190-219 mg/dL) - Hipertensión arterial estadio 2 persistente (sistólica 160-179 mm Hg y/o diastólica 100-109 mm Hg) - Obesidad abdominal - Hígado graso asociado a enfermedad metabólica - Enfermedades inflamatorias sistémicas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico - Psoriasis severa, artritis gotosa - Elevación sostenida de proteína C reactiva ≥ 3 mg/L - Relación de presión arterial sistólica tobillo/brazo < 0.9 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño - Tratamiento para enfermedad por VIH - Historia de radioterapia a mediastino
Potenciadores de riesgo en la mujer	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos hipertensivos del embarazo - Historia de parto prematuro/óbitos - Diabetes mellitus gestacional - Uso de anovulatorios - Síndrome de ovario poliquístico - Menopausia precoz - Terapia de reemplazo hormonal tardía
Potenciadores de riesgo en el hombre	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción eréctil - Abuso de terapias hormonales (hormona de crecimiento, testosterona)

Si la respuesta es negativa, se pasa a la pregunta siguiente.

- *¿El paciente tiene alguna enfermedad o condición que por sí sola implique riesgo alto de ECV?*

Si el paciente presenta alguna de las condiciones descritas en la Figura 1, se clasifica como:

- Riesgo alto si padece cualquier enfermedad enlistada.

Si la respuesta es negativa, se procede con las siguientes preguntas.

- *¿Cuántos factores de riesgo para ECV presenta?*
El paciente se puede clasificar de la forma siguiente:

- Riesgo bajo, con un factor de riesgo.
- Riesgo intermedio, con dos factores de riesgo.
- Riesgo alto, con tres o más factores de riesgo.

Si la respuesta es negativa, se realiza la última pregunta.

- *¿El paciente presenta potenciadores de riesgo para ECV?* La presencia de cualquier potenciador (Tabla 1) implica la evaluación de manera ascendente a la categoría de riesgo superior. Los pacientes se clasifican con:

- Riesgo intermedio si presentan un potenciador más un factor de riesgo mayor.
- Riesgo alto si presentan un potenciador de riesgo y dos o más factores de riesgo mayores.

Tabla 2. Metas de control de colesterol ajustadas al estrato de riesgo de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico

Características del estrato o categoría de riesgo de ECVA	Estrato de riesgo	Meta	
		Colesterol LDL (mg/dL)	Colesterol no-HDL (mg/dL)
Ausencia de FR y sin potenciadores de riesgo	Óptimo	Por definición tienen valores normales	
		< 116	< 146
1 FR no severo sin potenciadores de riesgo, o algún modulador de riesgo sin FR	Bajo	< 116	< 146
2 FR no severos sin potenciadores de riesgo o 1 FR no severo + algún potenciador de riesgo	Intermedio	< 100	< 130
1 FR severo o ≥ 3 factores de riesgo o 2 FR + algún potenciador de riesgo o presencia de condición de riesgo alto <i>per se</i> (CORA)	Alto	< 70	< 100
ECVA subclínica significativa demostrada	Muy Alto	< 70	< 100
ECVA clínica coronaria, vascular cerebral o periférica		< 55	< 85

ECVA: enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico; FR: factores de riesgo. HDL: lipoproteínas de alta densidad. LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Las metas de control dependen del nivel de riesgo del paciente y de los factores o potenciadores que pudieran existir (Tabla 2). Para los pacientes de riesgo muy alto que han tenido un evento de ECV de origen aterosclerótico, con factores de riesgo controlados, sin DM, sin hipercolesterolemia familiar ni enfermedad renal crónica, y cuya anatomía de las arterias no implica severidad, la meta recomendada es colesterol LDL < 70 mg/dL y de colesterol no-HDL < 100 mg/dL. Esa meta también aplica en casos con lesiones coronarias asintomáticas, obstructivas o no.

El tratamiento farmacológico generalmente no está indicado en los pacientes de riesgo bajo, por el contrario, casi siempre está indicado en pacientes de riesgo alto y muy alto.¹¹ En pacientes de riesgo intermedio se debe usar el juicio clínico, considerar los niveles de colesterol LDL o colesterol no-HDL, edad, fragilidad, esperanza de vida y comorbilidades, entre otras, para asegurar que al prescribir estatinas solas o con ezetimibe recibirán un beneficio significativo. Si existe alguna duda de cómo proceder en pacientes de riesgo intermedio, se recomienda medir el score de calcio coronario o la detección de placas ateroscleróticas por ultrasonido (carótideas o femorales, o ambas).

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del cálculo de colesterol no-HDL?

Recomendación

R4. El cálculo del colesterol no-HDL es de utilidad para la toma de decisiones y predicción del RCV. Incluye

a las lipoproteínas colesterol LDL (tanto grandes como pequeñas y densas), colesterol VLDL y remanentes de densidad intermedia y lipoproteínas, todas ellas con capacidad aterogénica. Los pacientes con síndrome metabólico, DM, HAS, obesidad y enfermedad renal crónica presentan elevación de estas partículas; para evaluar el riesgo en ellos, un parámetro adecuado es el cálculo del colesterol no-HDL, cuya medición es recomendable en caso de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar y para prevención secundaria.

Comentarios

Cada vez cobra más importancia el colesterol no-HDL. Las guías europeas recientes lo consideran relevante para cálculo del riesgo SCORE, porque que engloba todas las partículas aterogénicas.^{11,12} El colesterol no-HDL se calcula restando del CT el colesterol HDL y cobra relevancia en pacientes con algunas comorbilidades en las que predominan partículas de colesterol LDL pequeñas y densas, con mayor capacidad de infiltrar subendotelio y desencadenar aterosclerosis.¹²

Pregunta 5. ¿Cómo se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico?

Recomendación

R5. El inicio del tratamiento debe ir precedido de la evaluación del RCV, recomendaciones sobre el estilo de vida y del manejo de otros factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 3. Potencia de las diferentes estatinas y su combinación con ezetimiba o iPCSK9

	Potencia alta	Potencia media	Potencia baja
Fármaco	Atorvastatina (40-80 mg/día) Rosuvastatina (20-40 mg/día)	Atorvastatina (10-20 mg/día) Rosuvastatina (5-10 mg/día) Simvastatina (20-40 mg/día) Pitavastatina (2-4 mg/día)	Simvastatina (10 mg/día) Pravastatina (10-40 mg/día)
Disminución promedio de c-LDL	≥ 50 %	30-49 %	< 30 %
Disminución adicional promedio añadiendo ezetimiba	15-20 %	15-20 %	15-20 %
Disminución adicional promedio añadiendo iPCSK9	40-50 %	40-50 %	40-50 %

c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina-9.

R5₂. En la prevención primaria se aconseja el tratamiento con estatinas. La terapia con estatinas reduce el riesgo de eventos coronarios, cardiovasculares, revascularización y mortalidad total. Se recomienda intensificar el tratamiento con estatinas antes del tratamiento combinado.

Comentarios

El inicio del tratamiento farmacológico debe ser precedido de recomendaciones sobre el estilo de vida, intervención sobre factores de riesgo, manejo de HAS, obesidad, DM y tabaquismo,^{13,14} así como medición de glucemia, creatinina, creatinfosfoquinasa, enzimas hepáticas y perfil tiroideo para identificar alteraciones que influyan en el perfil lipídico.¹³ Las estatinas son de primera elección para reducir el riesgo de ECV. Si la concentración de enzimas hepáticas y creatinfosfoquinasa están elevadas más de tres veces el valor normal, debe investigarse la causa antes de iniciar el tratamiento.

Para la prevención primaria en pacientes de bajo riesgo, se recomienda iniciar modificaciones al estilo de vida y repetir el perfil lipídico entre seis y 12 semanas después, para valorar la necesidad de estatinas. En la prevención secundaria, el tratamiento puede iniciarse inmediatamente.⁴

La dosis y el tipo de estatina dependerá de la magnitud necesaria de la reducción de colesterol LDL (Tabla 3). La disminución del colesterol LDL puede potencializarse al añadir ezetimiba o inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9).

Pregunta 6. ¿Cómo realizar el seguimiento de un paciente en prevención primaria y secundaria y cuándo suspender los hipolipemiantes?

Recomendación

R6₁. Para la prevención primaria en personas con bajo RCV, antes del tratamiento farmacológico es recomendable iniciar modificaciones al estilo de vida, investigar causas secundarias de dislipidemia y repetir el perfil de lípidos en seis a 12 semanas para revalorar el inicio del tratamiento con estatinas.

R6₂. Para la prevención secundaria en pacientes de cualquier edad, se recomienda reducir enérgicamente todos los factores de riesgo cardiovasculares, realizar modificaciones al estilo de vida y mantener el tratamiento farmacológico permanentemente.

R6₃. La respuesta se debe evaluar entre seis y ocho semanas después de iniciar el tratamiento; si el paciente alcanza las metas recomendadas, continuar con el mismo tratamiento y repetir el perfil de lípidos en seis meses. En pacientes con RCV elevado, revalorar el perfil de lípidos cada dos o tres meses y, si es necesario, ajustar el tratamiento para alcanzar la meta terapéutica.

R6₄. Se recomienda vigilar la adherencia al tratamiento, el cual nunca debe suspenderse, ya que el éxito depende de mantener las metas apropiadas durante toda la vida.

Comentarios

Es indispensable discutir con el paciente la relevancia de modificar el estilo de vida, tratar los factores de riesgo y señalar que el mayor beneficio se logra si las medidas se mantienen durante toda la vida.¹⁵ Una vez elegida la estatina y su dosis, debe realizarse un perfil de lípidos en seis a 12 semanas, si no se han alcanzado las metas debe revisarse la adherencia al tratamiento y la dieta; si

son adecuadas, elegir entre duplicar la dosis de la estatina o adicionar ezetimiba.¹³ Si no se alcanzan las metas a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de la estatina más ezetimiba, valorar la referencia al especialista.

Al alcanzar los objetivos, se deberá vigilar el control de los factores de riesgo y medir los lípidos cada seis meses.^{16,17} Se debe insistir en no suspender el tratamiento ni modificar la dosis, a menos de presentar efectos secundarios.^{18,19}

Pregunta 7. En el paciente con incremento tanto de colesterol como de triglicéridos, ¿es conveniente optar por un tratamiento farmacológico combinado?

Recomendación

R7₁. En el paciente con dislipidemia mixta, en principio se recomienda alcanzar el objetivo terapéutico, que estriba en la reducción del colesterol LDL mediante terapia farmacológica con estatinas, piedra angular del tratamiento de las dislipidemias, a fin de reducir el RCV. De no alcanzar la meta en el nivel del colesterol LDL, se deberá agregar ezetimiba; si el paciente persiste con hipertrigliceridemia (triglicéridos > 200 mg/dL y elevación de colesterol no-HDL), considerar los fibratos, particularmente fenofibrato o bezafibrato, como tratamiento asociado a la dieta y a las modificaciones del estilo de vida.

R7₂. Cuando los triglicéridos tengan una concentración > 500 mg/dL, el fibrato se indica como manejo de primera línea con el objetivo de reducir los niveles de triglicéridos y prevenir una pancreatitis relacionada con la hipertrigliceridemia.

Comentarios

En pacientes con dislipidemia mixta se recomienda priorizar el tratamiento con estatinas, que permite la disminución de colesterol LDL y del riesgo de un potencial desenlace cardiovascular.¹⁶ La hipertrigliceridemia agregada puede traducir un incremento en las concentraciones de lipoproteínas ricas en triglicéridos o remanentes de colesterol, que son aterogénicas.^{20,21}

De no alcanzar la meta con la estatina a la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación con ezetimiba, que potencia la reducción del colesterol LDL.²² Al alcanzar la meta primaria, se recomienda alcanzar la secundaria, reducir el colesterol no-HDL, con la terapia combinada de estatinas con fibratos.²⁰

Pregunta 8. ¿Cuál es la dieta y los cambios en el estilo de vida que influyen positivamente en el manejo del paciente con dislipidemia?

Recomendación

R8₁. En prevención primaria, la promoción de un estilo de vida saludable a través de la dieta, la actividad física, la limitación de las bebidas alcohólicas y la suspensión del tabaquismo, así como el control de otros RCV deben permanecer como actividades primordiales y ser iniciadas en etapa temprana. La reducción de peso puede ser en muchas ocasiones suficiente para corregir la hipertrigliceridemia.

R8₂. Se recomienda limitar el consumo de grasas saturadas (< 10 % del consumo calórico) y colesterol (< 300 mg/día), así como evitar el consumo de grasas trans (presentes en los alimentos procesados) y de carbohidratos simples. En pacientes con sobrepeso u obesidad se recomienda disminuir el consumo de calorías e incrementar la actividad física. Las dietas mediterránea y DASH son recomendables para el manejo de la dislipidemia, no obstante, la adaptación a las condiciones de cada paciente puede resultar compleja.

Comentarios

La dieta saludable es el pilar de la prevención de ECV; cuando existe sobrepeso u obesidad, una reducción de 5 a 10 % de peso lleva a disminución de colesterol LDL y del RCV.²³⁻²⁵

El consumo de grasas debe ser < 30 % de la ingesta calórica total diaria: < 10 % de grasas saturadas, de 5 a 10 % de grasas poliinsaturadas y 15 a 20 % de monoinsaturadas.² Las grasas trans (que se encuentran en alimentos procesados, fritos y margarinas), altamente perjudiciales, deben evitarse o reducir su consumo a ≤ 1 %.

Se debe promover el incremento de la actividad física en personas mayores para lograr un beneficio cardiovascular; se aconseja un mínimo de 150 minutos de actividad física a paso lento o 75 minutos de actividad moderada a intensa a la semana.²⁶ Caminar a paso normal 30 minutos/día durante cinco días de la semana se asocia a reducción de 19 % del riesgo de evento cardiovascular.

Pregunta 9. ¿Cuáles son los efectos adversos principales de los hipolipemiantes?

Recomendación

R9₁. La terapia con estatinas es segura y el beneficio de su administración supera el riesgo. Aunque

generalmente las estatinas son bien toleradas, existe la posibilidad de efectos adversos; los más comunes son a nivel muscular y ocurren en 0.1 a 2 % de acuerdo con los resultados de ensayos clínicos controlados. Los efectos adversos incluyen mialgias, miositis, miopatía y rabdomiólisis. Las condiciones asociadas a mayor riesgo de efectos musculares con la administración de estatinas son edad mayor a 75 años, bajo índice de masa corporal, sexo femenino y comorbilidades como hipotiroidismo, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática; asimismo, la interacción con fármacos que afectan el metabolismo de las estatinas.

R9₂. El daño hepático por administración de estatinas es muy poco frecuente, por lo que no se aconseja determinar sistemáticamente la concentración de transaminasas durante el seguimiento del paciente.

R9₃. El tratamiento con estatinas potentes se ha relacionado con un ligero incremento del desarrollo de DM. Con más frecuencia este incremento se observa en pacientes con prediabetes y síndrome metabólico.

Comentarios

- *Estatinas*. En general son bien toleradas y los eventos adversos más comunes son musculares (mialgias y miopatías).^{27,28} Debe evitarse la combinación de estatinas con gemfibrozilo, debido al incremento del riesgo de miopatía. El efecto adverso muscular más grave es la rabdomiólisis, cuya frecuencia es rara y la mioglobulinuria puede manifestarse en casos graves.²⁷
- *Ezetimiba*. Su uso con estatinas o como monoterapia no incrementa el riesgo de daño hepático ni muscular.¹⁶ Se pueden administrar en pacientes con falla hepática leve o insuficiencia renal moderada a severa.
- *Fibratos*. Son fármacos con buen perfil de seguridad. Se han reportado eventos adversos gastrointestinales (< 5 %) y rash cutáneo (2 %). En menos de 1 % de los casos provocan miopatía, elevación leve de enzimas hepáticas, colelitiasis y trombosis venosa.¹
- *iPCSK9*. Su administración se ha asociado con riesgo de desarrollo de DM.¹⁶ Solos o en combinación con estatinas no se han relacionado con riesgo de miopatía.

Pregunta 10. ¿Cuándo derivar a los pacientes de la consulta de primer contacto a especialidad?

Recomendación

R10. Se recomienda derivar a los pacientes con alteración de lípidos a un especialista en el segundo nivel de atención cuando se sospeche de una dislipidemia familiar, se presenten efectos adversos por el tratamiento farmacológico que requieran la intervención especializada o no se alcancen las metas de acuerdo con el RCV determinado al inicio de la evaluación.

Comentarios

Es aconsejable derivar al especialista a los pacientes con condiciones específicas.

En prevención primaria:

- Intolerancia a estatinas.^{14,16}
- Hiperlipidemias refractarias.
- Metas terapéuticas no logradas a pesar de cumplir el tratamiento óptimo.
- Dislipidemias de difícil manejo con CT \geq 300 mg/dL, colesterol LDL \geq 190 mg/dL y/o triglicéridos > 500 mg/dL.²
- Hiperlipidemias primarias.¹⁶
- Dislipidemias secundarias de difícil control, o con alto RCV (postrasplante, DM descontrolada, HAS severa, uso de antirretrovirales, inmunosupresores, antineoplásicos, síndrome nefrótico, enfermedades reumáticas).
- Antecedentes de enfermedad arterial coronaria prematura.

En prevención secundaria:

- RCV intermedio o severo que requieran ajustes y/o modificación de tratamiento no disponible en el primer nivel de atención.
- Sospecha de aterosclerosis subclínica que requiera estudios complementarios.¹⁶
- Antecedente de evento cardiovascular.

Agradecimientos

Para la redacción y compilación bibliográfica de este documento, se contó con la participación del doctor Xavier Tello. Los autores agradecen la revisión de los médicos de primer contacto, doctores Leticia Lugo Salcedo, Yazmín Sánchez Nopaltitla, Jordi Fierro Fuentes y Jennyfer Gaspar Gurza.

Financiamiento

Ninguno

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 en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Gidding SS, Colangelo LA, Nwabuo CC, Lewis CE, Jacobs DR, Schreiner PJ, et al. PDAI risk score predicts cardiovascular events in young adults: the CARDIA study. *Eur Heart J*. 2022;43(30):2892-2900. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac009
- Pavia-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Bu-trón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(Supl):1-62. DOI: 10.24875/ACM.M2200008
- Min SS, Wierzbicki AS. Radiotherapy, chemotherapy and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(4):441-447. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000404
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502. DOI: 10.1093/clinchem/18.6.499
- Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):732-739. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.079
- Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem*. 2018;52:61-66. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.007
- Penson P, Martin S, Henney N, Banach M. Comparison of LDL-C calculation by Friedewald and Martin/Hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America. *Eur Heart J*. 2020;41:2932. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.2932
- Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 1997;95(1):1-4. DOI: 10.1161/01.cir.95.1.1
- Allan GM, Garrison S, McCormack J. Comparison of cardiovascular disease risk calculators. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(4):254-265. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000095
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-3209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.002
- Brea A, Hernández-Mijares A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, et al. Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31 Suppl 2:28-33. DOI: 10.1016/j.arteri.2019.07.002
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
- Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Bilbao, España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBA; 2017. Disponible en: https://www.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-S99. DOI: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(10):2652-2657. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.487017
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297(2):177-186. DOI: 10.1001/jama.297.2.177
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526-534. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
- Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD Risk Reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960-993. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.011
- Santos-Baez LS, Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia—causes, significance, and approaches to therapy. *Front Endocrinol*. 2020;11:616. DOI: 10.3389/fendo.2020.00616
- Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(6):441-448. DOI: 10.1007/s12328-018-0881-1
- Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671. DOI: 10.1136/bmj.d671
- Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):659-669. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.38
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-1290. DOI: 10.1056/NEJMoa1200303
- Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(7):789-795. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710
- Rosenstock RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S58-S71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004
- Kellick KA, Botorff M, Toth PP. The National Lipid Association's Safety Task F. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S30-S46. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.010

Evaluación del riesgo de fractura con FRAX y FRAXplus

Andre T. H. Tan,^{1,2} Helena Johansson,^{3,4} Nicholas C. Harvey,^{5,6} Mattias Lorentzon,^{3,4} John A. Kanis,^{4,7} Eugene McCloskey^{7,8} y Marian Schini^{7,8*}

¹Fast and Chronic Programmes, Alexandra Hospital, Singapur; ²Division of Endocrinology, Department of Medicine, National University Health System, Singapur; ³Sahlgrenska Osteoporosis Centre, Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia; ⁴Mary McKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Australia; ⁵MRC Lifecourse Epidemiology Centre, University of Southampton, Southampton, Reino Unido; ⁶National Institute for Health and Care Research Southampton Biomedical Research Centre, University of Southampton and University Hospital, Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, Reino Unido; ⁷Division of Clinical Medicine, School of Medicine and Population Health, University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido; ⁸Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

Resumen

FRAX® es un algoritmo de cálculo de riesgo que estima de forma individual las probabilidades de riesgo a 10 años de fractura de cadera y fracturas mayores por osteoporosis. Ha sido ampliamente utilizado desde 2008 cuando fue lanzado. Se encuentra incorporado a numerosas guías de manejo y tratamiento en el mundo. En esta revisión, se explora el desarrollo de FRAX y cómo mejora la predicción del riesgo al compararlo con la medición de la densidad mineral ósea, así como diferentes formas de utilizar esta herramienta para determinar las intervenciones y los umbrales de evaluación. También se discuten las limitaciones de FRAX y los ajustes matemáticos que se han propuesto para superarlas. FRAXplus incluye estos ajustes en una plataforma de aplicación fácil que permite mejorar las decisiones terapéuticas en la osteoporosis.

PALABRAS CLAVE: Evaluación de riesgos. FRAX. FRAXplus. Osteoporosis. Probabilidad de fractura.

Assessment of fracture risk with FRAX and FRAXplus

Abstract

FRAX®, a risk calculator that provides individualized 10-year probabilities of hip and major osteoporotic fracture, has been widely used for fracture risk assessment since its launch in 2008. It is now incorporated into very many guidelines worldwide to inform osteoporosis management. In this review, we explore the development of FRAX and how it enhances fracture risk prediction as compared to use of bone mineral density (BMD) alone, as well as approaches to utilizing FRAX in determining intervention and assessment thresholds. We also discuss the limitations of FRAX and the arithmetic adjustments that have been proposed to address these. The introduction of FRAXplus®, includes these adjustments on a web-based platform for ease of application to enhance treatment decisions in osteoporosis.

KEYWORDS: Risk assessment. FRAX. FRAXplus. Osteoporosis. Fracture probability.

*Correspondencia:

Marian Schini

E-mail: m.schini@sheffield.ac.uk

Fecha de recepción: 05-04-2024

Fecha de aceptación: 09-04-2024

DOI: 10.24875/GMM.M24000883

Gac Med Mex. 2024;160:379-391

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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 osteoporosis se define como una enfermedad caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro microarquitectural del tejido óseo que lleva a mayor fragilidad ósea y, en consecuencia, a un incremento en el riesgo de fracturas.¹ Desde 1994, el diagnóstico de osteoporosis se ha definido por una densidad mineral ósea (DMO) 2.5 o más desviaciones estándar (DE) por debajo del valor medio de mujeres jóvenes, es decir, un T-score ≤ -2.5 DE.² El rango de referencia para calcular el T-score tanto en hombres como en mujeres es la base de datos de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III) para mediciones del cuello femoral en mujeres blancas de 20 a 29 años en Estados Unidos, conforme a la recomendación de la Fundación Internacional de Osteoporosis, la Fundación Nacional de Osteoporosis y la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica.^{3,4} El uso de umbrales diagnósticos basados en la DMO se adoptó ampliamente como criterio de inclusión para ensayos de intervención en osteoporosis,⁵ y posteriormente se consideraron umbrales de intervención.

Aunque la DMO constituye un componente central de la evaluación del riesgo de fractura, la precisión de la predicción del riesgo mejora cuando se consideran otros índices de riesgo de fractura, especialmente los que añaden información más allá de la proporcionada por la DMO. Se han desarrollado varios modelos de predicción de riesgo, y el más ampliamente utilizado es la herramienta de evaluación del riesgo de fractura FRAX®. En esta revisión, debatimos el papel que desempeña FRAX en el manejo de la osteoporosis, así como los desarrollos recientes para incorporar factores de riesgo adicionales en su uso.

Desarrollo de FRAX

FRAX es un algoritmo accesible en línea lanzado por primera vez en 2008 por el entonces Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para Enfermedades Metabólicas Óseas en Sheffield, Reino Unido.^{6,7} Calcula la probabilidad de fractura de cadera y de fractura osteoporótica mayor (FOM, cadera, columna vertebral, antebrazo distal o húmero proximal) a 10 años en mujeres posmenopáusicas y hombres de 40 años o más. El algoritmo integra edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y siete factores de riesgo clínicos (FRC) dicotomizados que comprenden fractura por fragilidad previa, historia parental de

fractura de cadera, tabaquismo actual, uso de glucocorticoides orales (por más de tres meses), artritis reumatoide, consumo excesivo de alcohol (tres o más unidades por día) y otras causas de osteoporosis secundaria, para generar una probabilidad promedio de fractura a 10 años. La DMO del cuello femoral puede introducirse opcionalmente para mejorar la predicción. Tanto el riesgo de fractura como el riesgo de muerte se tienen en cuenta al generar la probabilidad de fractura. Esto es importante ya que las personas con un alto riesgo de muerte tienen una menor probabilidad de fractura que aquellas con una expectativa de vida más larga; además, algunos factores de riesgo afectan al riesgo de fractura y al riesgo de muerte, como el aumento de la edad, el bajo IMC, la baja DMO, el uso de glucocorticoides y el tabaquismo. Así, la probabilidad a 10 años en los ancianos es la probabilidad de vida restante.

El rendimiento de una herramienta de evaluación de riesgos puede evaluarse por el gradiente de riesgo: en FRAX, como el incremento del riesgo de fractura por cada DE de aumento en la puntuación de riesgo. La Tabla 1 muestra los gradientes de riesgo para la predicción de fracturas con el uso de solo FRC, solo DMO del cuello femoral y ambos. El uso de FRC más DMO y la inclusión de la edad mejoran la sensibilidad de la predicción de fracturas sin que influya negativamente en la especificidad.⁸ En general, el valor predictivo de FRAX es parecido al de otros motores de riesgo como la puntuación obtenida en el modelo Gail para cáncer de mama.⁹

El uso de solo FRC proporciona gradientes de riesgo comparables (1.4-2.1) al uso de solo DMO, si bien el mejor rendimiento (mayores gradientes de riesgo) se observa cuando se emplean ambos parámetros, particularmente en la predicción de fracturas de cadera (Tabla 1). Cabe destacar que existe una correlación débil, aunque significativa ($r = -0.25$) entre la puntuación FRAX sin DMO y la DMO del cuello femoral, lo que significa que las personas con altas probabilidades de fractura basadas únicamente en FRC suelen tener una DMO más baja.^{8,10} A modo de ilustración, las mujeres ≥ 75 años con probabilidades de FOM superiores a un umbral de 35 % con base únicamente en FRC tienen una DMO = -1 DE respecto a quienes están por debajo del umbral.¹¹ Esto tiene una importancia obvia para la detección de casos en ausencia de acceso a DMO.

Validación y calibración de FRAX

FRAX ha sido validado en 11 cohortes independientes que no participaron en la síntesis del modelo. El

Tabla 1. Gradientes de riesgo con el uso de la densidad mineral ósea del cuello femoral, factores de riesgo clínicos o ambos

Edad (años)	Gradiente de riesgo		
	Solo DMO del cuello femoral	Solo FRC	FRC+DMO
Fractura de cadera			
50	3.68 (2.61-5.19)	2.05 (1.58-2.65)	4.23 (3.12-5.73)
60	3.07 (2.42-3.89)	1.95 (1.63-2.33)	3.51 (2.85-4.33)
70	2.78 (2.39-3.23)	1.84 (1.65-2.05)	2.91 (2.56-3.31)
80	2.28 (2.09-2.50)	1.75 (1.62-1.90)	2.42 (2.18-2.69)
90	1.70 (1.50-1.93)	1.66 (1.47-1.87)	2.02 (1.71-2.38)
Otras fracturas osteoporóticas			
50	1.19 (1.05-1.34)	1.41 (1.28-1.56)	1.44 (1.30-1.59)
60	1.28 (1.18-1.39)	1.48 (1.39-1.58)	1.52 (1.42-1.62)
70	1.39 (1.30-1.48)	1.55 (1.48-1.62)	1.61 (1.54-1.68)
80	1.54 (1.44-1.65)	1.63 (1.54-1.72)	1.71 (1.62-1.80)
90	1.56 (1.40-1.75)	1.72 (1.58-1.88)	1.81 (1.67-1.97)

Datos presentados como riesgo relativo por cambio de desviación estándar (intervalo de confianza de 95 %).⁸ Tabla reproducida con la amable autorización de Springer Science and Business Media. DMO: densidad mineral ósea; FRC: factores de riesgo clínicos.

uso de solo FRC o en conjunto con DMO dio gradientes de riesgo que diferían significativamente de la unidad en todas las cohortes de validación y eran comparables a los de las cohortes originales utilizadas para la construcción del modelo.⁸

Como las tasas de fractura y muerte específicas por edad difieren en las distintas regiones del mundo,^{12,13} los modelos de FRAX suelen calibrarse con la epidemiología de la fractura de cadera (preferentemente de fuentes nacionales; se pueden usar otros sitios si hay datos disponibles) y la mortalidad (generalmente derivada de datos de las Naciones Unidas) de cada país, con modelos actualmente disponibles para 84 naciones, que cubren más de 80 % de la población mundial. La herramienta parece estar bien calibrada cuando se ha analizado en estudios considerados representativos de poblaciones nacionales, de Reino Unido, Noruega, Israel, Japón, Taiwán y Canadá.¹⁴⁻²⁰

FRAX está actualmente disponible en 35 idiomas y es fácilmente accesible a través de dos sitios web: <https://frax.shef.ac.uk/frax/> y <https://www.fraxplus.org>, así como otras tecnologías como equipos de DMO, aplicaciones para teléfonos inteligentes y, en algunos países, en calculadoras de mano.

Uso de FRAX en la intervención y evaluación

Un objetivo importante de la evaluación del riesgo de fractura es que las intervenciones se dirijan adecuadamente a quienes tienen un alto riesgo de fractura. El uso de T-score de la DMO como único umbral para la intervención es subóptimo, ya que tiene baja

sensibilidad pero alta especificidad para identificar a individuos con alto riesgo de fractura, de ahí que la mayoría de las fracturas por fragilidad ocurra en pacientes con valores de DMO por encima del umbral de osteoporosis.¹⁹ Además, el mismo umbral de T-score tiene un menor impacto en la probabilidad de fractura con el aumento de la edad, debido al creciente riesgo competidor de la muerte y la disminución de la DMO con la edad.²⁰ En cambio, una fractura por fragilidad previa es un factor de riesgo altamente significativo en todas las edades.

Por último, las tasas de fractura difieren ampliamente de un país a otro, mucho más de lo que se puede explicar por variaciones en la DMO: un T-score correspondiente a una mujer de 65 años con una probabilidad de FOM a 10 años de 20 % varía de -4.6 en Venezuela a -2.0 en Islandia.²¹ Cuando los umbrales de intervención se basan solo en T-score, se niega el tratamiento adecuado a individuos con alto riesgo de fractura que no cumplen con la definición densitométrica de osteoporosis. Este problema se agrava aún más en algunos sistemas de salud que limitan el reembolso de los costos del tratamiento según criterios densitométricos^{22,23} y/o con relativa falta de acceso a métodos de densitometría ósea.

Para abordar estas limitaciones, los umbrales de intervención basados en las probabilidades de FRAX se han incorporado en más de 80 directrices de todo el mundo,²⁴ aunque su aplicación ha sido heterogénea. Los umbrales de intervención fijos de probabilidad a 10 años ≥ 20 para FOM o ≥ 3 % para fracturas de cadera basados en análisis económicos (actualmente obsoletos)²⁵ se utilizan en varias directrices, iniciadas

originalmente por la Fundación Nacional de Osteoporosis de los Estados Unidos (ahora Fundación para la Salud Ósea y la Osteoporosis).^{26,27} No obstante, este abordaje constituye un problema en la proporción de la población apta para el tratamiento, tal como ilustra un estudio en mujeres posmenopáusicas japonesas: < 1 % de las mujeres menores de 60 años alcanzarían alguna vez un umbral de probabilidad de fractura ≥ 20 %, mientras que el uso de un umbral menos estricto, de 10 %, resultaría en que la mayoría de las mujeres > 65 años y más de 95 % de aquellas ≥ 75 años fueran tratadas.²⁸ Por su parte, los umbrales basados en análisis de costo-efectividad también dependen del tiempo y del sistema de salud: los costos del tratamiento cambian con el tiempo y factores como el riesgo de fractura, el costo de la fractura, la disposición a pagar, entre otros, varían en los diferentes sistemas de salud.

El Grupo Nacional de Directrices de Osteoporosis del Reino Unido (NOGG) fue el primero en desarrollar directrices que incorporan umbrales de intervención dependientes de la edad.^{29,30} Dado que a las mujeres con una fractura por fragilidad se les puede recomendar tratamiento sin requerir una DMO para la toma de decisiones, este “umbral de fractura” —la probabilidad de fractura específica de la edad equivalente a la de mujeres con IMC promedio y una fractura por fragilidad previa— se estableció como el punto de decisión de intervención. Aunque este umbral aumenta con la edad, no guarda relación con abordajes de costo-efectividad para el establecimiento de umbrales, si bien se ha demostrado que es rentable en el contexto del Reino Unido.³¹

Los mismos umbrales dependientes de la edad también se aplican a los hombres, ya que la efectividad y rentabilidad de las intervenciones en hombres son, en general, similares a las de las mujeres con un riesgo equivalente.³² Estos criterios para los umbrales de intervención ha sido incorporado en disposiciones de Europa, Eurasia, Medio Oriente y América Latina.³³⁻⁴⁰ Los umbrales de NOGG fueron revisados posteriormente para aplanar el umbral a partir de los 70 años, ya que los umbrales anteriores requerían un mayor riesgo de fractura, particularmente de cadera, para que el tratamiento estuviera indicado en mujeres ≥ 70 años sin una fractura previa, en comparación con quienes calificaban solo por la fractura.⁴¹ Lo anterior resultó en parámetros híbridos tanto dependientes de la edad como criterios fijos para la intervención (Figura 1).⁴²

Las guías de práctica clínica de NOGG también dan un ejemplo del uso de FRAX como puerta de entrada a la evaluación: delinea un umbral de evaluación

superior (UAT, *upper assessment thresholds*), por encima del cual el paciente se considera en un riesgo suficientemente alto de fractura para ser considerado para tratamiento sin recurrir a la DMO; y un umbral de evaluación inferior (LAT, *lower assessment thresholds*), por debajo del cual el paciente corre un riesgo lo suficientemente bajo como para decidir no tratar sin la DMO. Con ello se enfoca el uso de la DMO en la categoría intermedia para guiar el tratamiento; posterior a la inclusión de la DMO, los pacientes con probabilidades de fractura que superen el umbral de intervención deberían recibir tratamiento (Figura 1).

Los abordajes para definir los umbrales de evaluación difieren según la disponibilidad (y reembolso) de la densitometría y la forma de dirigir el diagnóstico de la osteoporosis (por ejemplo, la búsqueda de casos en comparación con un cribado poblacional). En los criterios de NOGG, el UAT se ha establecido en 1.2 veces el umbral de intervención, ya que se encontró que era el punto de corte por encima del cual casi ninguna persona será reclasificada de alto a bajo riesgo con la adición de la DMO a FRAX.²⁹ Con base en la búsqueda de casos, donde la evaluación va dirigida a individuos con FRC, el LAT se estableció en las probabilidades de fractura específicas de la edad de mujeres con un IMC medio sin FRC. En países con acceso muy limitado o nulo a métodos de densitometría, se puede usar FRAX sin DMO,⁴³ ya que el uso de FRC *per se* proporciona gradientes de riesgo comparables a los de DMO.

Identificación de sujetos en riesgo muy alto

Más recientemente, la evidencia que demuestra una reducción más rápida del riesgo de fractura con el tratamiento anabólico en comparación con el tratamiento antirresortivo,^{44,45} así como el reconocimiento de que el riesgo de una fractura osteoporótica subsiguiente es particularmente alto inmediatamente después de una fractura índice y disminuye progresivamente con el tiempo (“riesgo inminente”),^{46,47} llevaron a la estratificación del riesgo alto para delinear una categoría de riesgo muy alto,⁴⁸ en la que se puede considerar el uso de tratamiento anabólico de primera línea.⁴⁹

El criterio para definir este umbral de riesgo muy alto varía, por ejemplo, las directrices del NOGG lo han establecido en 1.6 veces el umbral de intervención específico de la edad (Figura 1),^{42,50} y las guías de la Fundación Internacional de Osteoporosis y la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos

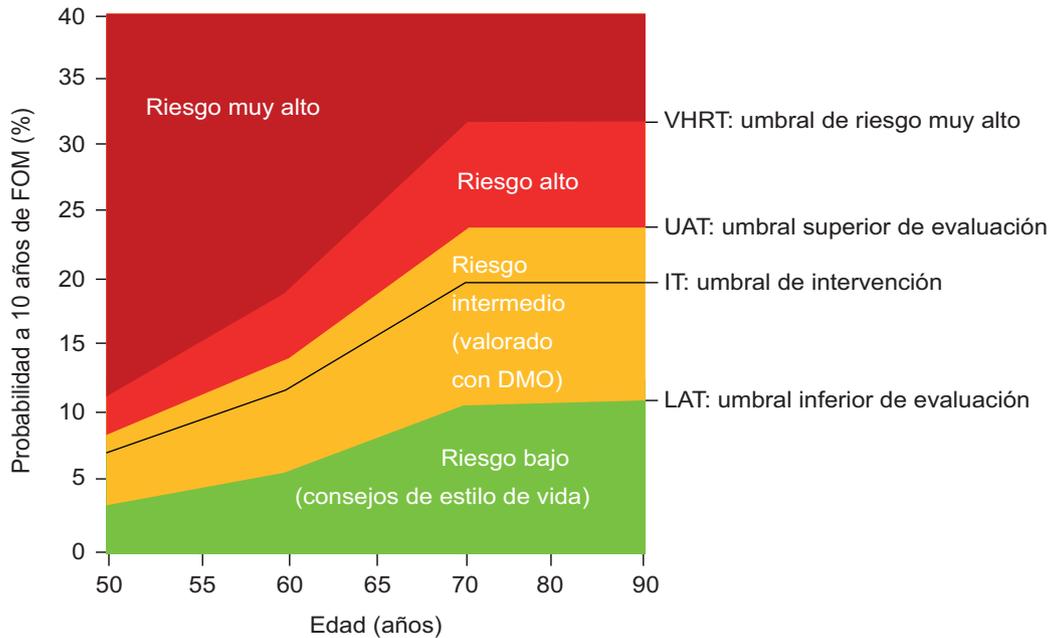


Figura 1. Umbrales de evaluación, intervención y riesgo del Grupo Nacional de Directrices de Osteoporosis del Reino Unido (NOGG) para la probabilidad de fractura osteoporótica mayor (FOM) en el Reino Unido según FRAX. En la evaluación sin DMO, se recomienda valorar la DMO en aquellos cuya probabilidad de fractura esté entre el umbral de evaluación superior (UAT) y el umbral de evaluación inferior (LAT). La intervención se recomienda si la probabilidad resultante supera el umbral de intervención (IT). El tratamiento se recomienda para individuos en las categorías de alto riesgo y muy alto riesgo, con tratamiento anabólico de primera línea recomendadas para aquellos en muy alto riesgo (ver texto).⁴² Reproducido con la amable autorización de Springer Science and Business Media.

de la Osteoporosis, la Osteoartritis y las Enfermedades Musculoesqueléticas en el UAT (1.2 veces el umbral de intervención).³³ La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología establecieron un umbral de riesgo muy alto, en 1.5 veces el umbral de intervención, es decir, una probabilidad de fractura de cadera de 4.5 % o una probabilidad de FOM de 30 %.²⁶ En cambio, la definición adoptada por la Sociedad Endocrina de Estados Unidos es la presencia de múltiples fracturas vertebrales y un T-score de DMO de cadera o columna ≤ -2.5 DE.⁵¹

Cribado con FRAX

El papel que desempeña FRAX en el cribado poblacional se ha examinado en tres grandes estudios prospectivos aleatorizados de posibles estrategias de cribado poblacional,⁵²⁻⁵⁴ aunque con importantes diferencias en el diseño del estudio y criterios para los umbrales de intervención. Se observó que el uso del cribado basado en FRAX para identificar y tratar a individuos con alto riesgo de fractura logró una reducción en las fracturas de cadera en el ensayo de cribado para la prevención de fracturas en mujeres

mayores (SCOOP) en el Reino Unido y en el estudio de Estrategia de Osteoporosis Estratificada por Riesgo en Dinamarca;^{52,53} en tanto, no se observó una diferencia significativa en las tasas de fractura en el Estudio de Osteoporosis SALT en los Países Bajos.⁵⁴ Un metaanálisis de los tres estudios mostró una reducción de 20 % en las fracturas de cadera, y reducciones más pequeñas pero significativas en FOM y todas las fracturas osteoporóticas, aun cuando el tratamiento se dirigió solo a entre 11 y 18 % de los participantes en los grupos de cribado.⁵⁵ Además, se ha demostrado que el método utilizado en el ensayo SCOOP es altamente rentable y/o ahorrador de costos.^{56,57} Estos hallazgos proporcionan evidencia de que el cribado poblacional del riesgo de fractura es efectivo para reducir las fracturas.

Eficacia de la intervención estratificada por el riesgo basal de fractura

FRAX se ha aplicado predominantemente en análisis *post-hoc* de varios estudios de fase III de tratamiento de la osteoporosis para determinar las características de inclusión de los participantes y si la eficacia del

tratamiento varía según el riesgo basal de fractura. Ranelato de estroncio,⁵⁸ teriparatida,^{59,60} abaloparata,⁶¹ zoledronato,⁶² la terapia hormonal menopáusica⁶³ y raloxifeno mostraron una eficacia similar en una variedad de probabilidades de fractura,⁶⁴ mientras que clodronato,⁶⁵ denosumab,⁶⁶ romosozumab⁶⁷ y bazedoxifeno mostraron mayor reducción relativa del riesgo de fractura con mayores probabilidades basales de fractura.⁶⁸

Los resultados anteriores implican que la intervención farmacológica, tradicionalmente basada en umbrales de DMO determinados en ensayos de intervención, es igualmente efectiva en pacientes seleccionados con base en FRAX en función únicamente de FRC, sin DMO. También avalan la opinión de las instituciones reguladoras de que los tratamientos deben dirigirse preferentemente a hombres y mujeres con alto riesgo de fractura; utilizar tratamientos que muestren una mayor eficacia con un mayor riesgo basal de fractura mejora el impacto presupuestario y la rentabilidad de la intervención. Finalmente, los hallazgos de una mayor eficacia a mayores probabilidades de fractura con algunas intervenciones tienen importantes implicaciones para la evaluación de tecnologías de salud y desafían el abordaje metaanalítico actual.

Abordando las limitaciones de FRAX y la introducción a FRAXplus®

FRAX fue diseñado para su uso en el entorno de la atención primaria, por lo que los FRC incluidos fueron cuidadosamente elegidos para limitar su número y complejidad, facilitar su registro e incluir solo contribuyentes bien validados e independientes al riesgo de fractura. Además, era importante que los factores identificados presentaran un riesgo susceptible de intervención, denominado “reversibilidad del riesgo”.⁸ Aunque apreciado por su simplicidad, una limitación importante por la que se ha criticado a FRAX es que en varios de los FRC identificados no se tiene en cuenta la respuesta a la exposición, como el mayor riesgo de fractura con el incremento de la dosis y duración de los glucocorticoides orales, el número de fracturas previas y la magnitud del consumo de tabaco y alcohol.²⁴ También preocupa la falta de DMO de la columna lumbar (comúnmente recomendada en las directrices de tratamiento) y la ausencia de mediciones de las propiedades materiales o estructurales del hueso. Para abordar algunas de estas limitaciones, se han realizado análisis exploratorios en cohortes

poblacionales para examinar el impacto de otros factores aparte de los incluidos en FRAX, con acceso a estos ajustes ahora a través de FRAXplus® (<https://www.fraxplus.org>). Se debe destacar que se ha demostrado que las probabilidades de FRAX no se ven afectadas en gran medida por el estatus socioeconómico,⁶⁹ la variación en la composición corporal,⁷⁰ la exposición a inhibidores de la aromatasas⁷¹ y el tratamiento concurrente para la osteoporosis.⁷²

Fractura reciente por fragilidad

Se ha demostrado que el riesgo de una fractura osteoporótica subsiguiente es particularmente alto inmediatamente después de una fractura índice, y disminuye progresivamente con el tiempo.⁷³⁻⁷⁵ Este “riesgo inminente” también depende de la edad.⁴⁶ El análisis de una cohorte poblacional de Reykjavik (Islandia) proporcionó un método para ajustar las estimaciones convencionales de FRAX de la probabilidad de fractura, utilizando una fractura previa de recencia incierta, para tener en cuenta el impacto de una fractura reciente conocida dentro de un intervalo de dos años.⁴⁷ El efecto de la recencia también depende de la ubicación y es más acentuado en hombres y mujeres más jóvenes (Figura 2).

En los ancianos, se puede apreciar un ajuste a la baja en las probabilidades de fractura con una fractura reciente debido a que estas compiten con el riesgo incremental de muerte inmediatamente después de una fractura. Es importante señalar que, incluso cuando las proporciones de probabilidad caen por debajo de la unidad, los individuos con fractura reciente todavía tienen mayor probabilidad de fractura que aquellos sin fractura previa.

Número de fracturas previas

Un examen más detallado de la cohorte de Reykjavik también proporcionó datos para ajustar las probabilidades de fractura según el número de fracturas previas: como era de esperar, las probabilidades de fractura osteoporótica mayor y de cadera se incrementan con el número de fracturas pasadas.⁷⁶ Las probabilidades a 10 años de fractura de cadera y de FOM se determinaron según el número de fracturas osteoporóticas previas durante un intervalo de 20 años a partir de los riesgos de muerte y fractura, y se derivaron proporciones de probabilidad en comparación con la probabilidad calculada para fractura previa independientemente del número de fracturas anteriores. Las proporciones nuevamente facilitaron los ajustes a las estimaciones

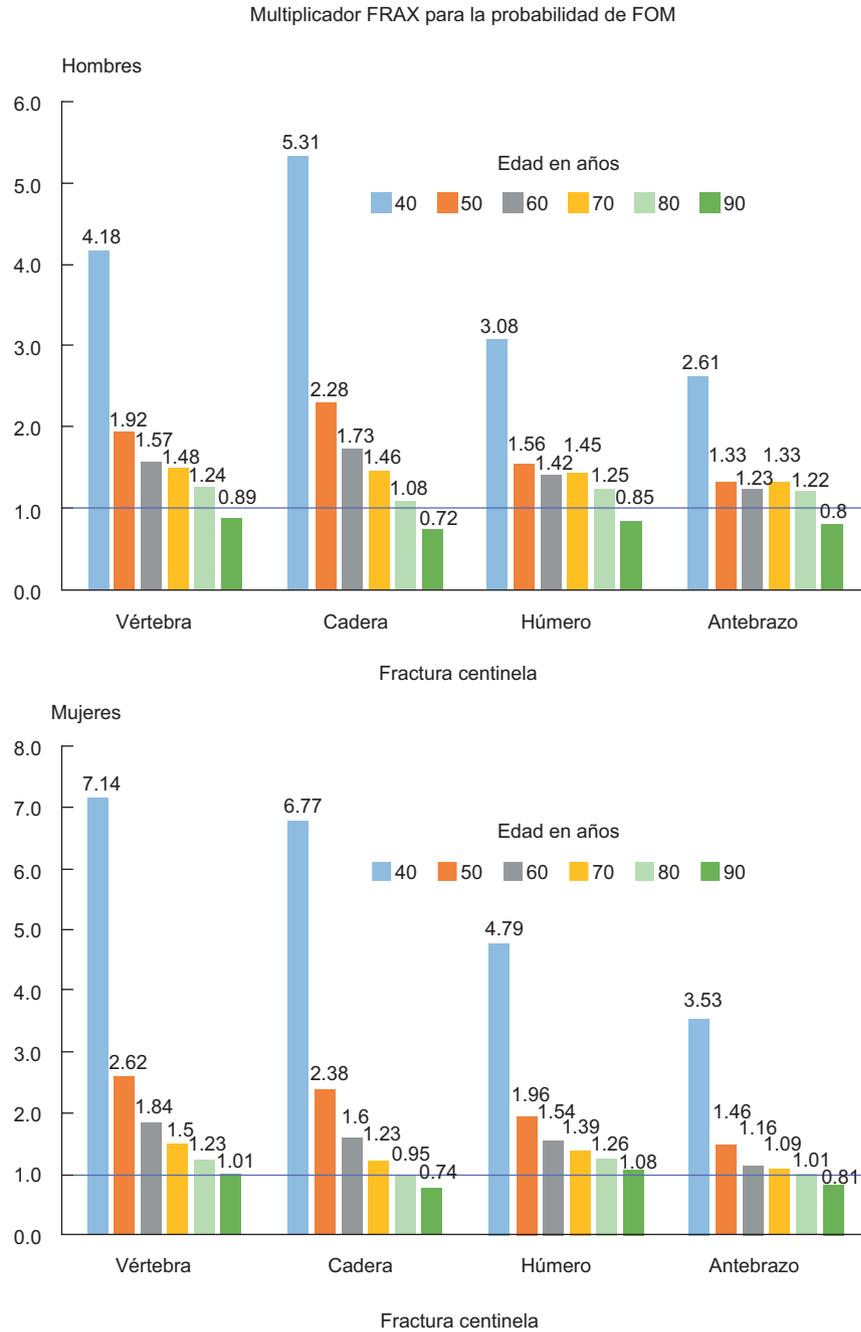


Figura 2. Relación de las probabilidades a 10 años de una fractura osteoporótica mayor por edad en hombres (panel superior) y mujeres (panel inferior). La relación es la probabilidad a 10 años de una fractura osteoporótica mayor (FOM) por una fractura reciente (dentro de los últimos 2 años) en los sitios mostrados, dividida entre la probabilidad a 10 años en cualquier sitio, independientemente de su recencia.⁴⁷ Reproducido con la amable autorización de Springer Science and Business Media.

convencionales de fractura de FRAX. Las medias de probabilidad según el número de fracturas previas para todos los escenarios fueron 0.95, 1.08, 1.21 y 1.35, para una, dos, tres y cuatro o más fracturas previas, respectivamente.⁷⁶ El incremento en las probabilidades de fractura con el número de fracturas recientes disminuyó con la edad, pero no se afectó por el sexo.

Dosis de glucocorticoides orales

El impacto de la ingesta de glucocorticoides orales en las probabilidades de fractura en FRAX asume la exposición a una dosis media de glucocorticoides orales, aunque en realidad el riesgo de fractura depende tanto de la dosis como de la duración de la exposición.^{77,78}

En un análisis de la Base de Datos de Investigación de Práctica General (GPRD) del Reino Unido, se llevaron a cabo comparativas entre la exposición a dosis bajas (< 2.5 mg/día de prednisona o dosis equivalente), medias (2.5-7.5 mg/día) y altas (> 7.5 mg/día) de glucocorticoides orales, donde la dosis media se tomó como la exposición promedio.⁷⁹ La exposición a dosis más altas de glucocorticoides se asoció a mayor riesgo de fractura. Se asumió que las dosis más altas de glucocorticoides probablemente estarían asociadas a mayor riesgo de mortalidad, ya sea directamente o como consecuencia de la gravedad de la enfermedad subyacente que hace necesaria la administración de dosis altas. Por lo tanto, el incremento en la probabilidad de fractura fue menor de lo predicho solo a partir de la razón de riesgo de fractura. Los resultados de este estudio proporcionaron la base para un simple ajuste aritmético de las estimaciones convencionales de FRAX en torno a la probabilidad de fractura en individuos expuestos a dosis altas de glucocorticoides orales: una revisión al alza de 15 % para la probabilidad de FOM y de 20 % para la de fractura de cadera (es decir, multiplicando la probabilidad de salida por 1.15 y 1.20 respectivamente).⁷⁹

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es un factor de riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas; a pesar de estar asociada a una mayor DMO, FRAX subestima este riesgo.^{80,81} Se han propuesto varios ajustes para mejorar el rendimiento de FRAX en pacientes con DMT2: usar la entrada de artritis reumatoide como un sustituto para el efecto de DMT2; usar el ajuste de la puntuación del hueso trabecular; reducir la t-T del cuello femoral en 0.5 DE; o aumentar la entrada de edad en FRAX en 10 años. Aunque ninguno por sí solo fue óptimo para todos los resultados de fractura y duraciones de DMT2, se demostró que el uso de la entrada de artritis reumatoide era bastante eficaz para mejorar el rendimiento de FRAX en la predicción de FOM y fracturas de cadera,⁸² y resultó ser el de aplicación más simple en la clínica. Las probabilidades de FRAX también se pueden ajustar en función de la historia de DMT2, con una mayor duración de la enfermedad asociada a un mayor riesgo de fractura.⁸²

Historial de caídas

El historial de caídas no se incorporó al modelo FRAX en el momento de su desarrollo por varias razones: falta

de datos uniformemente fiables sobre el historial de caídas,⁸³ evidencia insuficiente que avalara la contribución del riesgo de caídas a la predicción del riesgo de fractura,⁸⁴⁻⁸⁶ y preocupación por la posibilidad de que el riesgo de fractura atribuible al riesgo de caídas no fuese susceptible de tratamiento farmacológico.⁸⁷ Desde entonces, ha quedado demostrado que, además de los FRC, la valoración del riesgo de caídas mejora la predicción de fracturas tanto de FRAX y DMO, independientemente del sexo.^{88,89}

También ha quedado demostrado que las intervenciones dirigidas al hueso reducen el riesgo de fractura en pacientes con historial de caídas.^{62,63,90,91} Un informe previo del Grupo de Trabajo de Sociedad Internacional de Densitometría Clínica y la Fundación Internacional de Osteoporosis sugirió la aplicación de un factor de multiplicación de 1.3 a la probabilidad de fractura de cadera de FRAX por cada caída pasada (hasta cinco caídas).⁸³ El análisis de la cohorte de Manitoba proporcionó datos para el ajuste de las probabilidades de FRAX con base en el número de caídas durante el año anterior y la edad (Tabla 2).⁹²

Datos concurrentes sobre la DMO de la columna lumbar

Tal como se mencionó, la inclusión de la DMO del cuello femoral en el cálculo de FRAX mejora la predicción del riesgo de fractura más allá de los datos que proporcionan los FRC. El uso preferencial de la DMO del cuello femoral sobre las mediciones de otras localizaciones se relaciona principalmente con su amplia disponibilidad en las cohortes utilizadas para el desarrollo de FRAX. Además, la DMO del cuello femoral está asociada a un mayor gradiente de riesgo para fractura de cadera que las mediciones de la DMO en otros sitios esqueléticos, con una predicción similar o mejor de FOM cuando se hace un ajuste apropiado.^{93,94} No obstante, existen casos en los que puede ocurrir una gran discordancia en los T-scores del cuello femoral con las de la columna lumbar, y tener lo anterior en cuenta puede mejorar la precisión de la predicción del riesgo.⁹⁵⁻⁹⁷

El análisis de múltiples cohortes internacionales encontró que la discordancia en los T-scores de la DMO del cuello femoral y columna lumbar contribuye al riesgo de fractura con independencia de las probabilidades de FRAX que incorporan solo DMO del cuello femoral.⁹⁸ En general, cuando el T-score de la DMO de la columna lumbar es menor que el T-score de la DMO del cuello femoral entre 1 y 2 DE, así como entre 2 y 3 DE, la probabilidad de FOM se incrementa

Tabla 2. Razones de probabilidad para una fractura osteoporótica mayor y fractura de cadera en hombres y mujeres, según edad, número de caídas descritas, tanto en ausencia de entrada de la densidad mineral ósea en FRAX como cuando se incorpora la densidad mineral ósea

Edad	Sin caídas		1 caída		2 caídas		≥ 3 caídas	
	FOM	FC	FOM	FC	FOM	FC	FOM	FC
En ausencia de DMO								
40	0.90	0.89	1.23	1.28	1.54	1.71	2.02	2.57
45	0.90	0.89	1.23	1.28	1.53	1.70	2.01	2.56
50	0.90	0.89	1.23	1.27	1.51	1.67	1.96	2.51
55	0.91	0.89	1.22	1.27	1.48	1.64	1.91	2.43
60	0.91	0.90	1.21	1.26	1.43	1.58	1.83	2.32
65	0.91	0.90	1.20	1.25	1.36	1.51	1.71	2.18
70	0.92	0.90	1.19	1.24	1.30	1.40	1.63	1.95
75	0.92	0.91	1.18	1.21	1.22	1.28	1.52	1.72
80	0.93	0.92	1.16	1.19	1.15	1.20	1.41	1.56
85	0.93	0.93	1.15	1.17	1.10	1.13	1.33	1.43
90	0.94	0.93	1.14	1.16	1.10	1.13	1.32	1.41
Cuando se incorpora DMO								
40	0.92	0.91	1.19	1.21	1.46	1.54	1.88	2.24
45	0.92	0.90	1.20	1.22	1.47	1.55	1.91	2.28
50	0.92	0.90	1.20	1.22	1.45	1.54	1.88	2.26
55	0.92	0.90	1.19	1.22	1.43	1.52	1.84	2.22
60	0.92	0.91	1.19	1.21	1.39	1.48	1.77	2.15
65	0.92	0.91	1.18	1.22	1.34	1.44	1.68	2.06
70	0.92	0.91	1.18	1.20	1.29	1.35	1.62	1.90
75	0.92	0.91	1.18	1.19	1.23	1.27	1.54	1.74
80	0.92	0.92	1.17	1.19	1.17	1.20	1.45	1.62
85	0.93	0.92	1.17	1.18	1.12	1.14	1.38	1.51
90	0.93	0.92	1.17	1.18	1.12	1.15	1.39	1.52

DMO: densidad mineral ósea; FC: fractura de cadera; FOM: fractura osteoporótica mayor. Tabla reproducida con la amable autorización de Springer Science and Business Media.⁹⁸

10 y 20 %, respectivamente, con una disminución correspondiente en la probabilidad de FOM cuando el T-score de la DMO de la columna lumbar es mayor que la del cuello femoral. Un ajuste más refinado de las diferencias en la DMO se incluye en FRAXplus.

Puntuación del hueso trabecular

La puntuación del hueso trabecular es una herramienta analítica que realiza mediciones novedosas de textura de nivel de gris en imágenes de densitometría de la columna lumbar, capturando así información relacionada con la microarquitectura trabecular.⁹⁹ Una puntuación del hueso trabecular baja es un predictor de riesgo de fractura independientemente de FRAX y DMO del cuello femoral.^{100,101} Los datos de la cohorte de Manitoba se han utilizado para derivar un factor de ajuste para las probabilidades de FRAX al tener en cuenta la puntuación del hueso trabecular.¹⁰² La validez de este ajuste se exploró más a fondo en un metaanálisis de 14 cohortes (en el que se excluyó la cohorte de Manitoba), que mostró que la puntuación del hueso trabecular era un predictor significativo e

independiente de fractura.¹⁰³ Una revisión reciente confirma la contribución independiente de la puntuación del hueso trabecular a la predicción de fractura.⁹⁹

Longitud del eje de la cadera

La longitud del eje de la cadera, definida como la distancia desde la base del trocánter mayor hasta el borde interno de la pelvis, se puede obtener de los informes de la densitometría. Una longitud del eje de la cadera más extensa que la media se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera con independencia del sexo, con datos de la cohorte de Manitoba que muestran un incremento relativo en la probabilidad de fractura de cadera de 4.7 % y una disminución de 3.8 % por cada milímetro que la longitud del eje de la cadera esté por encima y por debajo de la media específica para cada sexo, respectivamente.¹⁰⁴

Patologías médicas crónicas concomitantes

El rendimiento de FRAX también se ha examinado en cohortes con otras enfermedades crónicas conocidas

por influir en el riesgo de fractura: enfermedad renal crónica,¹⁰⁵ hiperparatiroidismo primario,¹⁰⁶ esclerosis múltiple¹⁰⁷ y enfermedad de Parkinson.¹⁰⁸

FRAXplus

Aunque algunos ajustes aritméticos para las estimaciones convencionales de FRAX de la probabilidad de fractura descritos se han simplificado para facilitar la aplicación clínica, los algoritmos basados en la web permiten que estos ajustes se realicen con mayor precisión y facilidad. FRAXplus (<https://www.fraxplus.org>) permite la modulación de la salida de FRAX para la recencia de la fractura osteoporótica, la alta exposición a glucocorticoides orales, la duración de la DMT2, el número de caídas en el año anterior, la información concurrente sobre la columna lumbar, la puntuación del hueso trabecular y la longitud del eje de la cadera. A nivel poblacional, la aplicación de estos ajustes podría resultar en la reclasificación de individuos en relación con los umbrales para la intervención, incluida la reclasificación entre alto y muy alto riesgo, afectando así las decisiones terapéuticas. Una advertencia importante para el uso de FRAXplus es que no existe una base de evidencia disponible para informar sobre la precisión de múltiples ajustes; una medida pragmática sería seleccionar el factor más dominante, es decir, el que probablemente tenga la mayor relevancia clínica para la probabilidad estimada.

Actualización de FRAX

Una actualización planificada de FRAX ha identificado 64 cohortes elegibles, que comprenden 2 138 428 participantes (69 % mujeres) seguidos durante aproximadamente 20 millones de personas-años, con 116 117 fracturas osteoporóticas mayores documentadas.¹⁰⁹ La mayor población de análisis, la mayor representación de hombres y el mayor tiempo de seguimiento aumentarán la aplicabilidad general de la herramienta y mejorarán la caracterización de factores de riesgo clínicos existentes y nuevos para la fractura, con exploración de diferencias dependientes del sexo, efectos dependientes del tiempo, efectos de etnicidad (cuando sea posible) y términos de interacción. Se han completado dos metaanálisis y otros están en progreso.^{110,111}

Conclusiones

FRAX, herramienta de evaluación del riesgo de fractura, proporciona algoritmos específicos por país para estimar la probabilidad individualizada a 10 años

de FOM y fracturas de cadera con base en FRC y DMO, y mejora la toma de decisiones en el manejo de la osteoporosis en comparación con el uso de solo DMO. La relación entre las probabilidades de FRAX y la eficacia del tratamiento está bien establecida y se espera que influya aún más en las guías de tratamiento en el futuro. El sitio web FRAXplus facilita la consideración de escenarios clínicos importantes, donde los ajustes en las probabilidades de FRAX afectarán la evaluación y las decisiones de tratamiento.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Andre Tan, Marian Schini y Helena Johansson no declararon ningún conflicto de intereses en relación con este estudio. Nicholas C. Harvey declaró haber recibido honorarios personales como consultor y conferenciante de Alliance for Better Bone Health, Amgen, MSD, Eli Lilly, UCB, Kyowa Kirin, Servier, Shire, Consilient Healthcare e Internis Pharma, independientes del trabajo presentado. Mattias Lorentzon declaró haber recibido honorarios como conferenciante de Amgen, Astellas, Lilly, Meda, Renapharma, UCB Pharma, y como consultor de Amgen, Radius Health, UCB Pharma, Renapharma y Consilient Health. John A. Kanis es director de Osteoporosis Research Ltd. Eugene McCloskey es director de Osteoporosis Research Ltd.

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. Además, los autores reconocieron y siguieron las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991;90(1):107-110. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90512-v
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-1141. DOI: 10.1002/jbmr.5650090802
- Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2002;13(7):527-536. DOI: 10.1007/s001980200069
- Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM, International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2006;9(1):4-14. DOI: 10.1016/j.jocd.2006.05.002
- World Health Organization [Internet]. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. World Health Organization; 1998. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42088>
- Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK; 2007. Disponible en: https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-397. DOI: 10.1007/s00198-007-0543-5
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033-1046. DOI: 10.1007/s00198-007-0343-y
- Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS, Aragaki AK, Rohan T, Yasmeen S, et al. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(22):1695-1705. DOI: 10.1093/jnci/djm224
- Leslie WD, Morin S, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):75-85. DOI: 10.1007/s00198-011-1747-2
- Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment--a test analysis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):906-913. DOI: 10.1359/jbmr.2004.19.6.906
- Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239-2256. DOI: 10.1007/s00198-012-1964-3
- Cauley JA, Chalhoub D, Kassem AM, Fuleihan GE-H. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(6):338-351. DOI: 10.1038/nrendo.2014.51
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229. DOI: 10.1136/bmj.b4229
- Hoff M, Meyer HE, Skurtveit S, Langhammer A, Sogaard AJ, Syversen U, et al. Validation of FRAX and the impact of self-reported falls among elderly in a general population: the HUNT study, Norway. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2935-2944. DOI: 10.1007/s00198-017-4134-9
- Goldstein I, Gerber Y, Ish-Shalom S, Leshno M. Fracture risk assessment with FRAX using real-world data in a population-based cohort from Israel. *Am J Epidemiol.* 2018;187(1):94-102. DOI: 10.1093/aje/kwx128
- Dagan N, Cohen-Stavi C, Leventer-Roberts M, Balicer RD. External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: retrospective cohort study. *BMJ.* 2017;356:i6755. DOI: 10.1136/bmj.i6755
- Fraser L-A, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):829-837. DOI: 10.1007/s00198-010-1465-1
- Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ.* 2007;177(6):575-580. DOI: 10.1503/cmaj.070234
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12(12):989-995. DOI: 10.1007/s001980170006
- Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Leslie WD. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1747-1753. DOI: 10.1002/jbmr.2531
- International Osteoporosis Foundation [Internet]. The Asia-Pacific regional audit. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in 2013. 2013. Disponible en: https://www.osteoporosis.foundation/sites/infobonehealth/files/2019-06/2013_Asia_Pacific_Audit_English.pdf
- Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9
- Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV; Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: a report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):25. DOI: 10.1007/s11657-016-0278-z
- Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):437-447. DOI: 10.1007/s00198-007-0550-6
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
- LeBoff MS, Greenspan SL, Inogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049-2102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y
- Kanis JA, Johansson H, Odén A, McCloskey EV. The distribution of FRAX®-based probabilities in women from Japan. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(6):700-705. DOI: 10.1007/s00774-012-0371-3
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395-1408. DOI: 10.1007/s00198-008-0712-1
- Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 2009;62(2):105-108. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.11.022
- Kanis JA, Adams J, Borgström F, Cooper C, Jönsson B, Preedy D, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(1):4-15. DOI: 10.1016/j.bone.2007.10.019
- Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman J-M, Khosla S, Orwoll E, Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(11):2789-2798. DOI: 10.1007/s00198-011-1632-z
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO); Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5
- Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20352. DOI: 10.4414/smw.2020.20352
- Lesnyak O, Zakroyeva A, Babalyan V, Cazac V, Gabdulina G, Ismailov S, et al. FRAX-based intervention thresholds in eight Eurasian countries: Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, Moldova, the Russian Federation, and Uzbekistan. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):87. DOI: 10.1007/s11657-021-00962-1
- Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):519-530. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009
- Kirazlı Y, Atamaz Çaliş F, El Ö, Gökçe Kutsal Y, Peker Ö, Sindel D, et al. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):137. DOI: 10.1007/s11657-020-00799-0
- Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, Sánchez A, Messina O, Jaller JJ, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):707-715. DOI: 10.1007/s00198-017-4341-4
- Abdulla N, Alsaed OS, Lutf A, Alam F, Abdulmomen I, Al Emadi S, et al. Epidemiology of hip fracture in Qatar and development of a country specific FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):49. DOI: 10.1007/s11657-022-01083-z
- Al-Saleh Y, Sulimani R, Sabico S, Alshahrani FM, Fouda MA, Almohaya M, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in Saudi Arabia: 2023 key updates from the Saudi Osteoporosis Society. *Arch Osteoporos.* 2023;18(1):75. DOI: 10.1007/s11657-023-01242-w
- McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, Harvey N, Odén A, Cooper A, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds--an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int.* 2015;26(8):2091-2099. DOI: 10.1007/s00198-015-3176-0

42. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):58. DOI: 10.1007/s11657-022-01061-5
43. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX(®) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(1):1-13. DOI: 10.1007/s00223-011-9544-7
44. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1417-1427. DOI: 10.1056/NEJMoa1708322
45. Kendler DL, Marin F, Zerbinì CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):230-240. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2
46. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):775-780. DOI: 10.1007/s00198-016-3868-0
47. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdóttir K, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31(10):1817-1828. DOI: 10.1007/s00198-020-05517-7
48. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and remarkably high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):1-12. DOI: 10.1007/s00198-019-05176-3
49. Cosman F. Anabolic therapy and optimal treatment sequences for patients with osteoporosis at high risk for fracture. *Endocr Pract*. 2020;26(7):777-786. DOI: 10.4158/EP-2019-0596
50. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, McCloskey EV. An assessment of intervention thresholds for remarkably high fracture risk applied to the NOGG guidelines: a report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). *Osteoporos Int*. 2021;32(10):1951-1960. DOI: 10.1007/s00198-021-05942-2
51. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5). DOI: 10.1210/je.2019-00221
52. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):741-747. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32640-5
53. Rubin KH, Rothmann MJ, Holmberg T, Høiberg M, Möller S, Barkmann R, et al. Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study. *Osteoporos Int*. 2018;29(3):567-578. DOI: 10.1007/s00198-017-4326-3
54. Merlijn T, Swart KM, van Schoor NM, Heymans MW, van der Zwaard BC, van der Heijden AA, et al. The effect of a screening and treatment program for the prevention of fractures in older women: a randomized pragmatic trial. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):1993-2000. DOI: 10.1002/jbmr.3815
55. Merlijn T, Swart KMA, van der Horst HE, Netelenbos JC, Elders PJM. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020;31(2):251-257. DOI: 10.1007/s00198-019-05226-w
56. Turner DA, Khioe RFS, Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Gittoes N, et al. The cost-effectiveness of screening in the community to reduce osteoporotic fractures in older women in the UK: economic evaluation of the SCOOP Study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):845-851. DOI: 10.1002/jbmr.3381
57. Söreskog E, Borgström F, Shepstone L, Clarke S, Cooper C, Harvey I, et al. Long-term cost-effectiveness of screening for fracture risk in a UK primary care setting: the SCOOP study. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1499-1506. DOI: 10.1007/s00198-020-05372-6
58. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). *Osteoporos Int*. 2011;22(8):2347-2355. DOI: 10.1007/s00198-010-1474-0
59. Harvey NC, Kanis JA, Odén A, Burge RT, Mitlak BH, Johansson H, McCloskey EV. FRAX and the effect of teriparatide on vertebral and non-vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2677-2684. DOI: 10.1007/s00198-015-3173-3
60. Harvey NC, Kanis JA, Odén A, Nakamura T, Shiraki M, Sugimoto T, et al. Efficacy of weekly teriparatide does not vary by baseline fracture probability calculated using FRAX. *Osteoporos Int*. 2015;26(9):2347-2353. DOI: 10.1007/s00198-015-3129-7
61. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Harvey NC, Jiang H, Modin S, et al. The effect of abaloparatide-SC on fracture risk is independent of baseline FRAX fracture probability: a post hoc analysis of the ACTIVE Study. *J Bone Miner Res*. 2017;32(8):1625-1631. DOI: 10.1002/jbmr.3163
62. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wiessing KR, et al. Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2019;286(2):221-229. DOI: 10.1111/joim.12901
63. Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Crandall CJ, et al. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability-results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int*. 2022;33(11):2297-2305. DOI: 10.1007/s00198-022-06483-y
64. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone*. 2010;47(4):729-735. DOI: 10.1016/j.bone.2010.06.009
65. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Vasireddy S, Kayan K, Pande K, et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy--additional results from a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporos Int*. 2009;20(5):811-817. DOI: 10.1007/s00198-008-0786-9
66. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res*. 2012;27(7):1480-1486. DOI: 10.1002/jbmr.1606
67. McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Shi Y, Kanis JA. Romosozumab efficacy on fracture outcomes is greater in patients at high baseline fracture risk: a post hoc analysis of the first year of the frame study. *Osteoporos Int*. 2021;32(8):1601-1608. DOI: 10.1007/s00198-020-05815-0
68. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone*. 2009;44(6):1049-1054. DOI: 10.1016/j.bone.2009.02.014
69. Brennan SL, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. FRAX provides robust fracture prediction regardless of socioeconomic status. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):61-69. DOI: 10.1007/s00198-013-2525-0
70. Leslie WD, Orwoll ES, Nielson CM, Morin SN, Majumdar SR, Johansson H, et al. Estimated lean mass and fat mass differentially affect femoral bone density and strength index but are not FRAX independent risk factors for fracture. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2511-2519. DOI: 10.1002/jbmr.2280
71. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Niraula S, McCloskey EV, Johansson H, et al. Performance of FRAX in women with breast cancer initiating aromatase inhibitor therapy: a registry-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2019;34(8):1428-1435. DOI: 10.1002/jbmr.3726
72. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res*. 2012;27(6):1243-1251. DOI: 10.1002/jbmr.1582
73. Johnell O, Oden A, Caullin F, Kanis JA. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2001;12(3):207-214. DOI: 10.1007/s001980170131
74. Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B. Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1353-1357. DOI: 10.1007/s00198-006-0125-y
75. Giangregorio LM, Leslie WD; Manitoba Bone Density Program. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2010;25(6):1400-1405. DOI: 10.1002/jbmr.35
76. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdóttir K, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the number of prior fractures. *Osteoporos Int*. 2022;33(12):2507-2515. DOI: 10.1007/s00198-022-06550-4
77. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993-1000. DOI: 10.1359/jbmr.2005.20.8.1486
78. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1383-1389. DOI: 10.1093/rheumatology/39.12.1383
79. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):809-816. DOI: 10.1007/s00198-010-1524-7
80. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184-2192. DOI: 10.1001/jama.2011.715
81. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):301-308. DOI: 10.1002/jbmr.556
82. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: the Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2018;33(11):1923-1930. DOI: 10.1002/jbmr.3538

83. Masud T, Binkley N, Boonen S, Hannan MT; FRAX[®] Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX[®] clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX[®]? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX[®]. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):194-204. DOI: 10.1016/j.jocd.2011.05.010
84. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoeseyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001;12(7):519-528. DOI: 10.1007/s001980170072
85. Melton LJ, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Kanis JA, Thorneau TM, Johansson H, et al. Potential extensions of the US FRAX algorithm. *J Osteoporos.* 2012;2012:528790. DOI: 10.1155/2012/528790
86. Su Y, Leung J, Kwok T. The role of previous falls in major osteoporotic fracture prediction in conjunction with FRAX in older Chinese men and women: the Mr. OS and Ms. OS cohort study in Hong Kong. *Osteoporos Int.* 2018;29(2):355-363. DOI: 10.1007/s00198-017-4277-8
87. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-340. DOI: 10.1056/NEJM200102013440503
88. Harvey NC, Odén A, Orwoll E, Lapidus J, Kwok T, Karlsson MK, et al. Falls predict fractures independently of FRAX probability: a meta-analysis of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(3):510-516. DOI: 10.1002/jbmr.3331
89. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Martineau P, Bryanton M, McCloskey EV, et al. Fracture prediction from self-reported falls in routine clinical practice: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2019;30(11):2195-2203. DOI: 10.1007/s00198-019-05106-3
90. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729-1738. DOI: 10.1001/jama.290.13.1729
91. Kayan K, Johansson H, Oden A, Vasireddy S, Pande K, Orgee J, et al. Can fall risk be incorporated into fracture risk assessment algorithms: a pilot study of responsiveness to clodronate. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2055-2061. DOI: 10.1007/s00198-009-0942-x
92. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the number of prior falls in the preceding year. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):479-487. DOI: 10.1007/s00198-022-06633-2
93. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312(7041):1254-1259. DOI: 10.1136/bmj.312.7041.1254
94. Stone KL, Seeley DG, Lui L-Y, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2003;18(11):1947-1954. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.11.1947
95. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(4):527-534. DOI: 10.1007/s00198-005-0014-9
96. Blake GM, Patel R, Knapp KM, Fogelman I. Does the combination of two BMD measurements improve fracture discrimination? *J Bone Miner Res.* 2003;18(11):1955-1963. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.11.1955
97. Leslie WD, Lix LM, Tsang JF, Caetano PA; Manitoba Bone Density Program. Single-site vs multisite bone density measurement for fracture prediction. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1641-1647. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1641
98. Johansson H, Kanis JA, Odén A, Leslie WD, Fujiwara S, Glüer CC, et al. Impact of femoral neck and lumbar spine BMD discordances on FRAX probabilities in women: a meta-analysis of international cohorts. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(5):428-435. DOI: 10.1007/s00223-014-9911-2
99. Shevroja E, Reginster J-Y, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada A-L, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int.* 2023;34(9):1501-1529. DOI: 10.1007/s00198-023-06817-4
100. Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, Lamy O, Oden A, McCloskey EV, Hans D. Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. *Osteoporos Int.* 2014;25(9):2271-2277. DOI: 10.1007/s00198-014-2761-y
101. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program. *Bone.* 2014;67:10-14. DOI: 10.1016/j.bone.2014.06.034
102. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Kanis JA. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* 2015;96(6):500-509. DOI: 10.1007/s00223-015-9980-x
103. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-948. DOI: 10.1002/jbmr.2734
104. Leslie WD, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, et al. Adjusting hip fracture probability in men and women using hip axis length: The Manitoba Bone Density Database. *J Clin Densitom.* 2016;19(3):326-331. DOI: 10.1016/j.jocd.2015.07.004
105. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX[®]) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019;95(2):447-454. DOI: 10.1016/j.kint.2018.09.022
106. Kanis JA, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, McCloskey EV, et al. Danish Primary Hyperparathyroidism Study Group. Primary hyperparathyroidism and fracture probability. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):489-499. DOI: 10.1007/s00198-022-06629-y
107. Bisson EJ, Finlayson ML, Ekuma O, Marrie RA, Leslie WD. Accuracy of FRAX[®] in people with multiple sclerosis. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):1095-1100. DOI: 10.1002/jbmr.3682
108. Schini M, Bhatia P, Shreef H, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, et al. Increased fracture risk in Parkinson's disease - An exploration of mechanisms and consequences for fracture prediction with FRAX. *Bone.* 2023;168:116651. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116651
109. Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson KE, Anderson FA, et al. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2103-2136. DOI: 10.1007/s00198-022-06435-6
110. Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson KE, Anderson FA, et al. Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. *Osteoporos Int.* 2023;34(12):2027-2045. DOI: 10.1007/s00198-023-06870-z
111. Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Schini M, Åkesson KE, et al. A meta-analysis of previous falls and subsequent fracture risk in cohort studies. *Osteoporos Int.* 2024;35:469-494. DOI: 10.1007/s00198-023-07012-1

Parálisis supranuclear progresiva: un enfoque actualizado sobre diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo y panorama en México

Laura Gómez-Virgilio,¹ Andrés I. Gutiérrez-Malacara,¹ Jared Rivera-Osorio,¹ Ma. del Carmen Silva-Lucero,¹ Juan R. Padilla-Mendoza,¹ Daniela E. Gómez-Ramírez¹ y Ma. del Carmen Cárdenas-Aguayo*¹

Laboratorio de Reprogramación Celular y Enfermedades Crónico-Degenerativas, Departamento de Fisiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es un parkinsonismo atípico poco común, caracterizado por la presencia de agregados de la proteína tau y determinado por un amplio espectro de características clínicas. El diagnóstico definitivo es post mortem y se identifica a través de la presencia de muerte neuronal, gliosis y agregados de la proteína tau presentados en forma de marañas neurofibrilares con apariencia globosa en regiones como el núcleo subtalámico, la sustancia nigra y el globo pálido. Los hallazgos en los estudios de imagen y los biomarcadores en fluidos no son suficientes para el diagnóstico certero, pero son usados para descartar patologías similares debido a que aún no existen biomarcadores específicos para esta enfermedad. El tratamiento actual se centra en la disminución de la sintomatología, aunque las terapias emergentes buscan contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos. Los modelos celulares constituyen una buena herramienta para determinar los mecanismos moleculares subyacentes a la PSP. En México, la PSP ha sido poco estudiada y a menudo su diagnóstico se confunde con la enfermedad de Parkinson; por su gran impacto socioeconómico y en la salud de los pacientes, sus familiares y cuidadores, se requiere más investigación básica y clínica.

PALABRAS CLAVE: Diagnóstico. Parálisis supranuclear progresiva. Situación en México. Tau. Tratamiento.

Progressive supranuclear palsy: an updated approach on diagnosis, treatment, risk factors and outlook in Mexico

Abstract

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a rare, atypical parkinsonism, characterized by the presence of intracerebral tau protein aggregates and determined by a wide spectrum of clinical features. The definitive diagnosis is postmortem and is identified through the presence of neuronal death, gliosis, and aggregates of the tau protein presented in the form of neurofibrillary tangles (MNF) with a globose appearance in regions such as the subthalamic nucleus, the substantia nigra, and the globus pallidus. The findings in ancillary imaging studies, as well as fluids biomarkers, are not sufficient to support diagnosis of PSP but are used to rule out similar pathologies because there are still no specific or validated biomarkers for this disease. The current treatment of PSP is focused on reducing symptoms, although emerging therapies seek to counteract its pathophysiological mechanisms. Cellular models constitute a good tool to determine the molecular mechanisms underlying them. Finally, PSP in Mexico has been little studied, and its diagnosis is often confused with Parkinson's disease, it has a great health and socio-economic impact on patients, their families, and caregivers, which is why it requires further investigation at both a basic and clinical level.

KEYWORDS: Diagnosis. Progressive supranuclear palsy. Current situation in Mexico. Tau. Treatment.

*Correspondencia:

Ma del Carmen Cárdenas-Aguayo
E-mail: mcardenasaguayo@unam.mx

Fecha de recepción: 14-04-2024

Fecha de aceptación: 19-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000114

Gac Med Mex. 2024;160:392-403

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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/>).

Generalidades de la parálisis supranuclear progresiva

La parálisis supranuclear progresiva (PSP), previamente conocida como síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, se considera un conjunto de síndromes motores y cognitivos asociados a una neuropatología en común, y determinada como un tipo de parkinsonismo atípico o síndrome de Parkinson plus.^{1,2} Es definida por la Movement Disorder Society (MDS) por la presencia de agregados intracerebrales de proteína tau e involucra predominantemente isoformas con cuatro repeticiones de los dominios de unión a microtúbulos (o dominios 4R de tau).^{3,4} Se determina por un amplio espectro de características clínicas, siendo las más clásicas el enlentecimiento de movimientos sacádicos verticales o parálisis supranuclear vertical, inestabilidad con caídas (hacia atrás) en el primer año de aparición de los síntomas, así como alteraciones cognitivas y conductuales.³ Estos síntomas clásicos corresponden al síndrome de Richardson (PSP-RS), el principal fenotipo clínico de PSP. El orden de aparición de los síntomas es muy variable: el déficit cognitivo y conductual se encuentra entre los primeros síntomas, después surge la afectación de los síntomas motores, las caídas comienzan a volverse frecuentes, el enlentecimiento de movimientos sacádicos verticales se hace evidente y culmina con la parálisis supranuclear de la mirada.⁵

Aunque la PSP es principalmente una enfermedad esporádica, también han sido reportados casos familiares con un patrón de herencia autosómico dominante.⁶ Se estima que la prevalencia de PSP es de cinco a siete casos por cada 100 000 personas y se incrementa de 1.7 casos entre los 50 y 59 años a 14.7 casos por cada 100 000 habitantes entre los 80 y 99 años.^{1,7} La edad promedio de aparición de los síntomas es de 63 años, aunque existen reportes de casos confirmados por autopsia desde los 40 años.³ La esperanza de vida desde el momento de la aparición de los síntomas oscila entre los cinco y nueve años. No existe una diferencia significativa entre el número de casos de hombres y mujeres afectados con la patología, aunque en algunas poblaciones se ha reportado una mayor incidencia en los hombres.^{7,8}

El diagnóstico definitivo neuropatológico *post mortem* de PSP se basa en la presencia de muerte neuronal, gliosis y agregados de la proteína tau presentados en forma de marañas neurofibrilares con una apariencia globosa característica, que se componen de

agregados de filamentos rectos de la isoforma 4R (la isoforma más grande de tau en el sistema nervioso, con cuatro dominios de unión a los microtúbulos^{4,9} de la proteína tau hiperfosforilada), a diferencia de los filamentos helicoidales presentes en la enfermedad de Alzheimer (EA).¹⁰ Estos agregados de tau también se presentan en tipos celulares específicos como astrocitos (en penacho) y oligodendrocitos (cuerpos enrollados).¹ Dichos cambios se presentan en zonas determinadas del sistema nervioso central, siendo el núcleo subtalámico, la sustancia *nigra* y el globo pálido las regiones más afectadas; mientras que las regiones cerebrales donde la severidad de las lesiones es muy variable son la corteza cerebral, protuberancia, núcleo caudado, núcleo dentado cerebeloso y sustancia blanca cerebelosa.^{11,12} Evidencia sustancial indica que la afectación de las regiones subcorticales precede a la de áreas corticales luego continúa a la corteza temporal y finalmente a la occipital.¹³

La diferencia entre los fenotipos de PSP radica entre los primeros síntomas que se presentan, así como en el patrón de progresión de la enfermedad y el tiempo de supervivencia. Sin embargo, en etapas más avanzadas, la mayoría de los fenotipos clínicos comparten una sintomatología más típica de PSP-RS (Tabla 1).^{1,14}

La neuroinflamación ha sido reconocida como un proceso patogénico común en PSP^{15,16} y otras tauopatías como la EA y la demencia frontotemporal. El estudio de Malpetti *et al.*¹⁷ reveló asociaciones significativas entre la neuroinflamación en regiones subcorticales, medida por marcadores de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) como ¹¹C-PK11195 y ¹⁸F-AV-1451, y la progresión clínica de la PSP-RS. Si bien la neuroinflamación inicial no estuvo directamente relacionada con la progresión clínica medida por la escala de calificación PSP, predijo la gravedad de la enfermedad y la posterior tasa anual de cambio en las puntuaciones de la Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale. Estos hallazgos subrayan el papel potencial de la neuroinflamación en la progresión de la PSP, junto con la patología de tau y la pérdida neuronal. El estudio sugiere que atacar la neuroinflamación con inmunomoduladores podría ser una estrategia prometedora para desarrollar terapias modificadoras de la PSP, y que las imágenes por PET sirven como una herramienta valiosa para la estratificación de los pacientes en ensayos clínicos de fase temprana.¹⁷

La acumulación de tau astrogliar y oligodendroglial desempeña un papel crucial en la patogénesis de la

Tabla 1. Tipos de fenotipos en la parálisis supranuclear progresiva (PSP)

Fenotipo	Abreviación	Características de la enfermedad
PSP-síndrome de Richardson	PSP-RS	Disfunción motora ocular vertical, inestabilidad postural de inicio temprano y caídas
PSP-motor ocular	PSP-OM	Disfunción motora ocular predominante
PSP-inestabilidad postural	PSP-PI	Inestabilidad postural predominante
PSP-parkinsonica	PSP-P	Fenotipo clínico que se asemeja a la enfermedad de Parkinson
PSP-frontal	PSP-F	Disfunción cognitiva frontal o conductual (similar a la demencia frontotemporal variable conductual)
PSP-congelación progresiva de la marcha	PSP-PGF	Trastorno aislado de la marcha con vacilación inicial y congelación progresiva de la marcha
PSP-síndrome corticobasal	PSP-CBS	Síndrome corticobasal (un signo de trastorno del movimiento y un signo cortical)
PSP-desorden del lenguaje y habla	PSP-SL	Apraxia progresiva del habla y/o afasia progresiva primaria no fluida/agramática
PSP-esclerosis lateral primaria	PSP-PLS	Esclerosis lateral primaria
PSP- ataxia cerebelar	PSP-C	Ataxia cerebelosa como síntoma inicial y predominante

Modificada de Armstrong.¹⁴

PSP, ya que afecta regiones como el cuerpo estriado y las áreas corticales. Se ha destacado la asociación entre la activación microglial y la neurodegeneración, con énfasis en el papel de los factores crónicos en la activación de la microglía que contribuye a la neurodegeneración.¹⁸

Fisiopatología, factores genéticos y epigenéticos asociados a PSP

La PSP se considera entre las tauopatías primarias, las cuales se definen como un grupo de enfermedades neurodegenerativas en las que la proteína tau anormal es el factor contribuyente más significativo del proceso neurodegenerativo.¹⁹ Tau es una proteína de asociación a microtúbulos cuya función principal es regular el ensamblaje y la dinámica de los microtúbulos, desempeñando un papel fundamental en la estructura neuronal.²⁰ El gen *MAPT* que codifica la proteína tau se ubica en el cromosoma 17 y presenta dos principales haplotipos, H1 y H2, cuya única diferencia es una inversión cromosómica en el haplotipo H2; el haplotipo H1 es un factor de riesgo compartido por PSP y la demencia frontotemporal, ya que aparentemente influye en el grado de metilación del locus *MAPT*.²

Existen seis diferentes isoformas de tau y estas se caracterizan por carecer o no de los exones 2, 3 y 10. La inclusión del exón 10, que codifica para el cuarto

dominio de unión a microtúbulos, caracteriza las isoformas 4R (0N4R, 1N4R y 2N4R); mientras tanto, las isoformas con procesamiento alternativo que carecen del exón 10 son conocidas como las isoformas 3R (0N3R, 1N3R y 2N3R).²¹ Las isoformas 4R y 3R se expresan en proporciones similares en el cerebro humano adulto con una razón de 1:1, pero en PSP predomina la 4R, lo que altera el relación de expresión a 2:1.²²

En la Tabla 2 se describen otras modificaciones moleculares y celulares asociadas a la patología, además de alteraciones genéticas y epigenéticas descritas en PSP.²³⁻⁴⁴

Diagnóstico de la enfermedad: imagenología y búsqueda de biomarcadores en fluidos

Los criterios diagnósticos actuales para PSP fueron propuestos en 2017 por la (con base en los criterios NINDS-SPSP de 1996), con alta especificidad (de 80 a 100 %), pero sensibilidad limitada (de 14 a 83 %) debido a la variedad fenotípica. La MDS incrementó la sensibilidad ante fenotipos sin incluir PSP-PLS (PSP con características superpuestas de esclerosis lateral primaria) ni PSP-C (PSP con ataxia cerebelar) por su baja incidencia y escasa evidencia.³

Los estudios de imagen no son específicos para PSP, pero son útiles para descartar otras patologías.⁴⁵

Tabla 2. Fisiopatología, factores genéticos y epigenéticos asociados a parálisis supranuclear progresiva (PSP)

Fisiopatología	
Proceso biológico comprometido	Alteración asociada a PSP
Sistema ubiquitina/proteasoma	Expresión alterada de dos subunidades del proteasoma, 20S- α 4 y 20S- α 6. ²³
	Polimorfismo asociado a un mayor riesgo de desarrollo de PSP dentro del gen <i>TRIM11</i> , importante en la activación del complejo proteosómico. ²⁴
Respuesta a proteínas mal plegadas, indicador de estrés en el retículo endoplásmico	Se ha detectado hiperactivación de EIF2AK3 (también conocido como PERK) y su efector río abajo, eIF2 α , importantes sensores de estrés del retículo endoplásmico, en pacientes con PSP. ²⁵⁻²⁷
	El gen <i>EIF2AK3</i> tiene un polimorfismo asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar PSP. ²⁸
Función mitocondrial	En estudios de tomografía por emisión de positrones en pacientes con PSP, se encontró una reducción de 87 % en la utilización de glucosa en áreas afectadas por tau en comparación con sujetos de control, lo que implica una disminución de la función mitocondrial. ²⁹
Neurotransmisores	Afectación del sistema dopaminérgico en los sistemas nigroestriatal, mesolímbico y mesocortical, así como una pérdida de células dopaminérgicas en la sustancia <i>nigra</i> . ³⁰
	Disminución de la colinacetiltransferasa (ChAT) así como la pérdida de interneuronas colinérgicas en el estriado, núcleo caudado, putamen, núcleo accumbens, tálamo y la corteza frontal de pacientes con PSP. ^{31,32}
	Disminución en la expresión de receptores GABAérgicos asociados a la mutación R406W en el gen de <i>MAPT</i> , mutación ubicada en el exón ^{10,33}
	Disminución de receptores serotoninérgicos en la corteza cerebral. ³⁴
Factores genéticos	
Aspecto genético	Alteración asociada a PSP
Haplotipo MAPT H1 y algunos polimorfismos de nucleótido simple (PNS) de importancia	El primer estudio extenso de asociación de todo el genoma (GWAS) realizado para un grupo de pacientes con PSP, reveló la asociación de cuatro PNS asociados a los genes <i>MAPT</i> , <i>MOBP</i> , <i>STX6</i> y <i>EIF2AK3</i> , en los que el haplotipo MAPT H1 era de susceptibilidad más evidente para PSP. ³⁵
	GWAS ha detectado dos PNS dentro del gen <i>MOBP</i> (rs1768208) que están asociados con un mayor riesgo de PSP. ³⁶
	Los PNS (rs7571971) ubicados en una región no codificante en el intrón 2 del gen <i>EIF2AK3</i> se asocian a mayor riesgo de PSP. ³⁶
	El PNS rs1411478 se encuentra ubicado en el exón 7 del gen <i>STX6</i> y se ha asociado a menor expresión de la proteína STX6 en la sustancia blanca de los portadores de esta variante. ³⁶
	Dos PNS (rs73069071 y rs11568563) dentro del gen <i>SLCO1A2</i> están relacionados con incremento en el riesgo de PSP. ³⁷
	En GWAS con cohortes más grandes se ha encontrado la asociación de nuevos PNS, entre ellos el papel de rs564309 dentro del gen <i>TRIM11</i> como un modificador genético del fenotipo clínico en PSP. ²⁴
	Un PNS en el gen <i>LRRK2</i> (rs2242367) actúa como determinante de supervivencia en PSP, ya que su inhibición parece promover un fenotipo protector en la patología de PSP. ³⁸
Mutaciones genéticas en los genes MAPT y LRRK2	Se han reportado alrededor de 15 mutaciones dentro del gen <i>MAPT</i> asociadas a PSP, la mayoría se encuentran dentro o cerca del exón 10, con excepción de la mutación R5L en el exón 1, V363A en el exón 12 y R406W en el exón ^{13,6}
	En PSP también se han asociado a cinco diferentes mutaciones en genes <i>LRRK2</i> . ³⁹
Factores epigenéticos	
Aspecto epigenético	Alteración asociada a PSP
Metilaciones	Hipometilación en un CpG del gen <i>MAPT</i> en la corteza frontal de los pacientes afectados por PSP. ⁴⁰

(Continúa)

Tabla 2. Fisiopatología, factores genéticos y epigenéticos asociados a parálisis supranuclear progresiva (PSP) (continuación)

Factores epigenéticos	
Aspecto epigenético	Alteración asociada a PSP
	La hipermetilación del gen <i>DLX1</i> , el cual codifica a un factor de transcripción esencial para el desarrollo de las interneuronas, se asocia a mayor expresión de la proteína DLX1 en la sustancia gris de pacientes con PSP. ⁴¹
	La hipermetilación de <i>ARL17A</i> y la hipometilación de <i>ARL17B</i> se relacionan con una disminución en su expresión en los sujetos con el subhaplotipo H1c, considerado de alto riesgo para desarrollar PSP. ³⁶
	La hipermetilación en la novena posición de los mt-tRNA se ha reportado en el cerebelo de pacientes con PSP. La novena posición es esencial para el correcto plegamiento de los ARN de transferencia, su estabilidad y capacidad de decodificación. ⁴²
Factores geográficos ambientales	Posible vínculo entre el consumo de té de frutas y hierbas de la familia <i>Annonaceae</i> , que contienen un inhibidor del CM1, altamente relacionado con la patología de PSP. ²⁷
	92 pacientes fueron diagnosticados con PSP, todos relacionados con alta exposición a metales pesados debido a que residían cerca de un área de desechos industriales. ^{43,44}

La resonancia magnética y la tomografía axial computarizada muestran atrofia en mesencéfalo y puente (signo de colibrí, pingüino o Mickey Mouse), así como atrofia en lóbulos temporales anteriores, que varían según el fenotipo.⁴⁵⁻⁴⁷ Las imágenes por PET revelan metabolismo reducido de glucosa en diversas regiones cerebrales.² Trazadores como flortaucipir ¹⁸F muestran captación en áreas específicas en PSP, diferenciando entre fenotipos.^{48,49} La captación en EA es mayor debido a la afinidad diferencial por tau enriquecida de isoformas mezcladas de 3R y 4R en lugar de una selección predominante de 4R, o debido a una mejor unión a los filamentos helicoidales apareados presentes en la EA o a diferencias ultraestructurales.⁵⁰ Actualmente se estudian nuevos radiotrazadores como ¹⁸F-PMPBB3, ¹⁸F-PI-2620, ¹⁸F-MNI-958 y ¹⁸F-MNI-952 (incluidos en ClinicalTrials.gov con los números NCT04541836, NCT05187546, NCT03545789, NCT03080051).

No existen biomarcadores validados en fluidos para PSP, aunque se investigan posibles biomarcadores.³ La disminución de la proporción de tau del líquido cefalorraquídeo (formas de 33 kDa a 55 kDa) y la atrofia sagital media del mesencéfalo a la protuberancia se han sugerido como marcadores de diagnóstico de PSP y, según Borroni *et al.*,⁵¹ identifica eficazmente la PSP de forma temprana, con una sensibilidad de 94.2 % y una especificidad de 84.0 %. En general, la tau total como biomarcador de PSP tiene una especificidad de 60 a 80 % y una sensibilidad de 70 a 80 %, siendo la

detección de la isoforma de 4R la más específica para PSP.⁵² Además, se ha detectado un incremento en la fosforilación de p-tau181 en PSP.⁵³ Los neurofilamentos de cadena ligera no son específicos de PSP, pero pueden elevarse en relación con la progresión de la enfermedad,^{53,54} su sensibilidad para diferenciar entre enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos atípicos es de 82 % y la especificidad de 85 %, de acuerdo con el estudio de Márques *et al.*⁵⁵ La proteína ácida fibrilar glial muestra correlaciones más débiles entre los niveles de plasma y líquido cefalorraquídeo en comparación con otros biomarcadores; sin embargo, discrimina PSP entre otras tauopatías (no se cuenta con datos de especificidad y sensibilidad).⁵³

También se ha propuesto que la proteína tirosina fosfatasa 1B constituye un marcador potencial de PSP, con 86 % de especificidad.⁵⁶

Recientemente se propuso que el ARN no codificante en plasma puede ser un biomarcador potencial para PSP, con alta especificidad y sensibilidad: miR-19b-3p, miR-33a-5p, miR-130b-3p, miR-136-3p y miR-210-3p tienen especificidad de 64.71, 82.35, 68.75, 82.35 y 70.59 % y sensibilidad de 77.78, 77.78, 66.67, 73.33 y 66.67 %, respectivamente.⁵⁷

Los biomarcadores fluidos pueden ser una herramienta valiosa en el rompecabezas del diagnóstico de PSP, pero deben utilizarse junto con información clínica y estudios de imagen, ya que ningún biomarcador es definitivo para diagnosticar PSP.

Tratamientos, aprobaciones recientes y en etapa de ensayo clínico

Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la PSP; sin embargo, con medicamentos y terapias específicas se pueden controlar algunos síntomas.⁵⁸ A continuación, se enlistan los tratamientos para PSP y se menciona su eficacia y efectividad.

Terapias farmacológicas

- *Agentes dopaminérgicos*: generalmente se toleran bien, pero pueden tener efectos secundarios como náuseas, mareos y alucinaciones.⁵⁸
- *Inhibidores de la colinesterasa*: la rivastigmina y el donepezilo han demostrado cierta eficacia en los síntomas cognitivos, pero pueden causar efectos secundarios gastrointestinales.^{59,60}
- *Inyecciones de toxina botulínica*: generalmente son seguras para controlar la distonía y la espasticidad, con efectos secundarios localizados en los lugares de inyección.^{61,62}
- *Antidepresivos*: su seguridad y eficacia varían según el medicamento específico utilizado.⁶³
- *Medicamentos antipsicóticos*: se recomienda precaución debido al riesgo de empeorar los síntomas motores y posibles efectos secundarios.⁶⁴

Terapias no farmacológicas

- *Fisioterapia*: generalmente es segura y bien tolerada; se centra en mejorar la movilidad y reducir el riesgo de caídas.⁶⁵
- *Terapia del habla*: es segura y eficaz para abordar las dificultades de comunicación y deglución.⁶⁶
- *Terapia ocupacional*: generalmente es bien tolerada y beneficiosa para mantener la independencia en las actividades diarias.
- *Terapia cognitivo-conductual*: es segura y eficaz para controlar el estado de ánimo y los síntomas conductuales.⁶⁷

Las terapias de rehabilitación y complementarias no curan la PSP, pero ayudan a manejar los síntomas, mejorar la calidad de vida y mantener la independencia.

Terapias experimentales y en investigación

- *Terapias dirigidas a la proteína tau*: los perfiles de seguridad varían según el agente específico.

- *Modificadores de la resistencia a insulina*: la insulina intranasal ha demostrado seguridad y eficacia preliminares en el deterioro cognitivo de la enfermedad de Parkinson y la atrofia multisistémica.
- *Modificadores de la perfusión cerebral*: los datos de seguridad y eficacia pueden variar según la intervención específica.
- *Estimulación cerebelosa*: la seguridad y la eficacia pueden depender del individuo y de la técnica de estimulación específica.
- *Entrenamiento de la marcha asistido por robot*: generalmente es seguro y bien tolerado, con beneficios potenciales en alteraciones de la marcha.
- *Insulina intranasal*: los datos preliminares de seguridad y eficacia sugieren beneficios potenciales en el deterioro cognitivo.

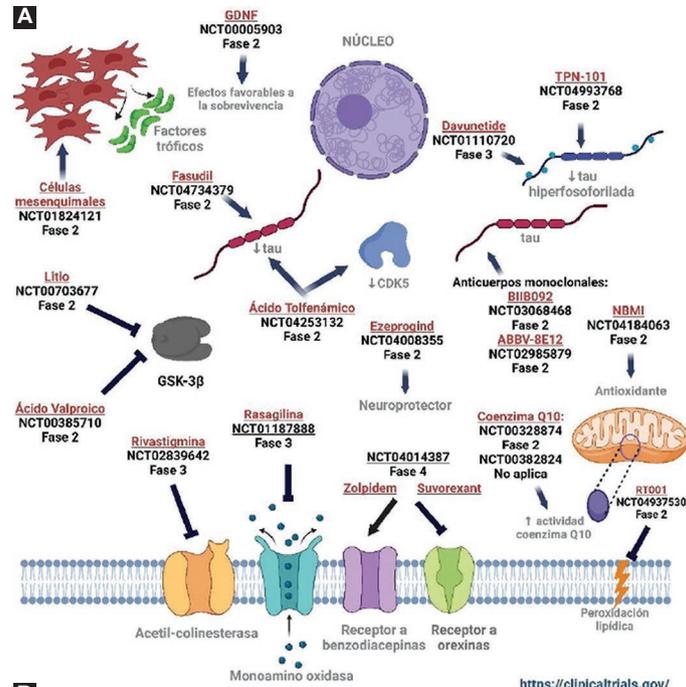
Ensayos clínicos

La seguridad, tolerancia y eficacia de las terapias en investigación en ensayos clínicos se controlan de cerca.⁶⁸ En estos ensayos, el tratamiento se centra en las terapias emergentes modificadoras de la enfermedad, cuya finalidad es ralentizar la progresión de la enfermedad contrarrestando los mecanismos fisiopatológicos. En la Figura 1 se muestran varios ejemplos de estas terapias.

Modelos de estudio de la enfermedad

El modelo murino es el más utilizado para estudiar neurodegeneración, pero no recapitula en la proporción de tau humana 4R:3R, lo que dificulta disponer de una herramienta específica para estudiar una tauopatía 4R como PSP. La mayoría de los modelos reportados para estudiar esta patología son ratones transgénicos que sobreexpresan tau silvestre de humano o con alguna mutación asociada. La Figura 2 muestra algunos ejemplos de los modelos de estudio para PSP.^{27,33,43,69-72}

Otros modelos con los que se estudian las enfermedades neurodegenerativas son los celulares. Desafortunadamente, pocos trabajos reportan su uso en PSP. En la Figura 2 se muestran algunos ejemplos, incluido el uso de células pluripotentes inducidas, modelo que utiliza la reprogramación de células somáticas obtenidas de pacientes con la enfermedad y que pueden diferenciarse en células progenitoras del sistema nervioso central que dan lugar a células gliales y



<https://clinicaltrials.gov/>

NCT	Título	Fase	Tipo de estudio	Estado	N	Intervención
NCT04993768	A Phase 2a Study of TPN-101 in Patients With Progressive Supranuclear Palsy (PSP)	2	Aleatorizado, paralelo, doble ciego	Activo, no reclutando	40	Fármaco: TPN-101, 100 mg/d; TPN-101, 200 mg/d; TPN-101, 400 mg/d; placebo
NCT05819658	GV1001 Subcutaneous (SC) for the Treatment of Progressive Supranuclear Palsy (PSP)	2	Aleatorizado, paralelo, cuádruple ciego	Aún sin reclutar	75	Fármaco: GV1001, 0.56 mg; GV1001 1.12 mg; placebo
NCT04539041	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of NIO752 in Progressive Supranuclear Palsy	1	Aleatorizado, paralelo, cuádruple ciego	Reclutando	66	Fármaco: oligonucleótido antisentido (NIO75); placebo
NCT05187546	Test-retest Study With [18F]PI-2620 in PSP-PS and NDC	1	No aleatorizado, paralelo, sinciego	Reclutando	15	Fármaco (diagnóstico): [18F]PI-2620
NCT02605785	A Molecular Anatomic Imaging Analysis of Tau in Progressive Supranuclear Palsy	NA	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Reclutando	332	Fármaco (diagnóstico): [18F]AV1451
NCT04658199	A Study to Test the Safety and Tolerability of Long-term UCB0107 Administration in Study Participants With Progressive Supranuclear Palsy	1	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Activo, no reclutando	19	Fármaco: UCB0107 (bepranemab)
NCT04008355	A Study to Assess Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Effect of AZP2006 in Patients With PSP	2	Aleatorizado, paralelo, triple ciego	Activo, no reclutando	36	Fármaco: AZP2006 solución oral; placebo
NCT04715750	Evaluation of Imaging Characteristics of [18F]PI-2620 PET in AD and PSP: Patients Using High and Low Specific Activity	1	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Activo, no reclutando	10	Fármaco (diagnóstico): [18F]PI-2620
NCT04014387	Treatment of Disturbed Sleep in Progressive Supranuclear Palsy (PSP)	4	Aleatorizado, cruzado, cuádruple ciego	Reclutando	60	Fármaco: Suvorexant, Zolpidem, Placebo
NCT05005819	Evaluation of [18F]APN-1607 as a PET Biomarker	1	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Reclutando	18	Fármaco (diagnóstico): [18F]APN-1607
NCT04468932	Transcranial Magnetic Stimulation in Progressive Supranuclear Palsy	NA	Aleatorizado, cruzado, triple ciego	Reclutando	30	Dispositivo: evaluación magnética transcranial repetitiva (EMTr)
NCT04734379	Rho Kinase (ROCK) Inhibitor in Tauopathies - 1 (ROCKIT-1)	2	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Activo, no reclutando	15	Fármaco: Fasudil
NCT04367116	The Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Spinal Cord Stimulation on Progressive Supranuclear Palsy	NA	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Reclutando	10	Procedimiento: estimulación de médula espinal
NCT05638477	Unstructured Eye Tracking as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Parkinsonian Disorders	NA	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Reclutando	122	Comportamiento: rastreo de movimientos oculares libres
NCT03174938	The Swedish BioFINDER 2 Study (BioFINDER2)	NA	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Reclutando	1505	Fármaco (diagnóstico): [18F]flutemetamol F-18; [18F]RO6958948; Elacysa (Roche) Abeta42; Ttau y Ptau; Lumipulse (Fujirebio) Abeta42; Ttau y Ptau
NCT02795052	Neurobi: Stem Cell Treatment Study (NEST)	NA	No aleatorizado, grupo único, sinciego	Reclutando	500	Procedimiento: administración intravenosa e intranasal de células troncales de médula ósea

Figura 1. Terapias modificadoras de parálisis supranuclear progresiva (PSP) y sus principales dianas terapéuticas. **A:** esquematización de los compuestos probados en diferentes ensayos clínicos y sus dianas terapéuticas, por ejemplo, el ácido valproico se ha utilizado en ensayos aleatorizados controlados con placebo para observar su capacidad de inhibir a la glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3b), fosforilador principal para múltiples sitios en tau; davenutide, un estabilizador de microtúbulos ha mostrado efectos prometedores en la mejora del agravamiento de las alteraciones de tau en modelos animales, pero no mostró beneficios en ensayos aleatorizados controlados con placebo en humanos. Un fármaco dirigido a la disfunción del CM1, la coenzima Q10, ha mostrado resultados contradictorios en ensayos aleatorizados controlados con placebo. Otros blancos terapéuticos considerados para tratar PSP son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra tau o los factores tróficos liberados por células mesenquimales trasplantadas en pacientes. Datos obtenidos de <https://clinicaltrials.gov/>. Imagen creada en biorender.com. **B:** estudios de intervención clínicos en desarrollo. La tabla muestra tanto fármacos como intervenciones y compuestos para el diagnóstico de PSP, así como el estado y la fase en la que se encuentran. Datos obtenidos de https://clinicaltrials.gov

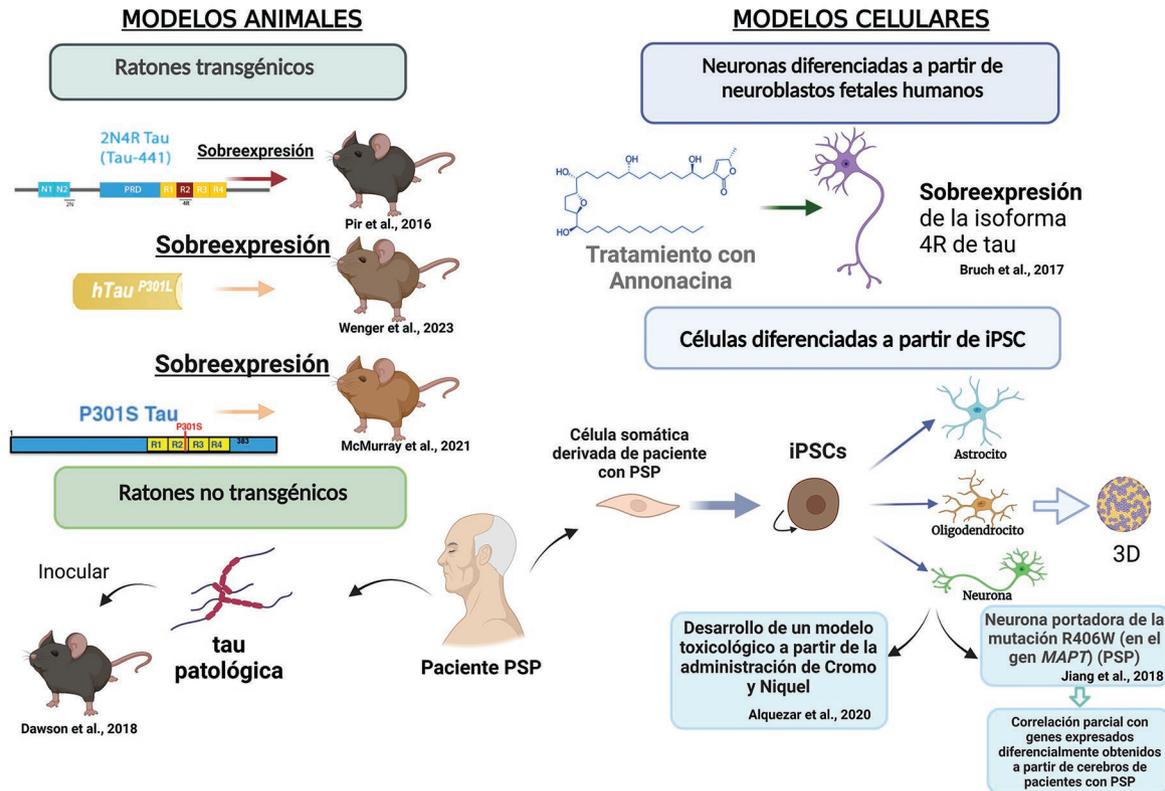


Figura 2. Modelos de estudio de PSP. Modelar PSP ha sido una tarea complicada ya que es una enfermedad que solo se presenta en humanos, por lo que los modelos celulares originados a partir de células periféricas de pacientes tienen una enorme relevancia para el estudio de este padecimiento. Imagen creada en biorender.com adaptada de Debnath M et al.,²⁸ Maloteaux JM et al.,³⁴ Caparros-Lefebvre D et al.,⁴⁴ Liepelt I et al.,⁵⁹ Litvan I et al.,⁶⁰ Polo KB et al.,⁶¹ y Simpson DM et al.⁶²

neuronales, las cuales pueden ser usadas para modelar enfermedades neurodegenerativas como PSP.

PSP en México

En 2012, Rodríguez-Violante *et al.*⁷³ determinaron la prevalencia de parkinsonismos atípicos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en la ciudad de México. Los resultados permitieron identificar a 10 pacientes con diagnóstico de PSP (1.5 %, respecto a todos los parkinsonismos estudiados). El estudio tiene varias limitaciones, entre las que destacan la falta de diagnóstico histopatológico definitivo y un sesgo de selección por tratarse de un centro de referencia, como consecuencia no es posible generalizar los resultados a población abierta, a pesar de ello, la frecuencia de parkinsonismos atípicos reportados en este artículo es consistente con la de otras investigaciones.⁷⁴

En cuanto al tema de diagnóstico, en 2015 un reporte mostró que la medición de la fracción de anisotropía en el núcleo caudado, un biomarcador determinado por resonancia, permitió diferenciar entre un

grupo de pacientes con PSP y un grupo de controles sanos; sin embargo, no fue capaz de diferenciar entre distintos parkinsonismos atípicos, como PSP y enfermedad de Parkinson temprana.⁷⁵ Finalmente, el trabajo de tesis de Rodríguez Leyva en 2016 demostró la presencia de proteína tau hiperfosforilada en la piel de pacientes con EA o PSP, lo que permite proponerla como un posible biomarcador en dicho tejido.⁷⁶ Un estudio realizado en 2015 en el que se evaluó la calidad de vida del pacientes con diagnóstico de PSP y la carga del cuidador mostró que la calidad de vida es menor en pacientes con PSP en comparación con sujetos con enfermedad de Parkinson en estadios de afectación motora grave.⁷⁷ Adicionalmente, el grupo del doctor José Luna Muñoz⁵² evaluó y comparó el procesamiento de tau patológica en PSP y EA mediante técnicas de inmunocitoquímica y microscopía confocal. Sus hallazgos demostraron que la tau fosforilada fue tan abundante en PSP como en EA. El desarrollo de marañas neurofibrilares extracelulares en PSP, tanto de células gliales como de los cuerpos neuronales, sugiere la presencia de especies

de tau truncada diferentes de las observadas en la EA, lo cual puede ser una herramienta útil para el diagnóstico diferencial.

Discusión

La PSP es un trastorno neurodegenerativo poco común que afecta el movimiento, el equilibrio y la cognición. Se caracteriza por la degeneración del tallo encefálico, ganglios basales, corteza cerebral y cerebelo. Si bien se presenta con mayor frecuencia en mayores de 60 años, también puede afectar a individuos de 40 años.³ Los desafíos de su diagnóstico son:

- *Síntomas tempranos*: pueden ser vagos y sutiles, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Estos pueden incluir rigidez muscular, lentitud de movimientos, problemas de equilibrio y caídas frecuentes.
- *Superposición con otras enfermedades*: la PSP puede compartir síntomas con otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy, lo que puede confundir el diagnóstico.
- *Falta de biomarcadores específicos*: no existen biomarcadores específicos para la PSP,⁵¹ lo que limita la confirmación del diagnóstico mediante pruebas de laboratorio.

Adicionalmente, los desafíos en el tratamiento de PSP son los siguientes:

- *Enfermedad progresiva*: la PSP es progresiva y sin cura conocida. Los tratamientos actuales se enfocan en el manejo de los síntomas y mejorar la calidad de vida.
- *Opciones terapéuticas limitadas*: los medicamentos disponibles para la PSP tienen una eficacia limitada y pueden causar efectos secundarios.
- *Cuidados paliativos*: la PSP es una enfermedad terminal, por lo que los cuidados paliativos son esenciales para brindar apoyo y comodidad a los pacientes y sus familias.⁶⁷

En México, el diagnóstico y tratamiento de la PSP presenta desafíos particulares.^{74,75}

- *Acceso limitado a especialistas*: la escasez de neurólogos especializados en trastornos del movimiento puede dificultar el acceso al diagnóstico y tratamiento adecuados.
- *Barreras económicas*: el alto costo de las pruebas diagnósticas, los medicamentos y la atención médica especializada puede ser una barrera

significativa para el acceso al tratamiento por parte de los pacientes mexicanos.

- *Falta de investigación*: existe una necesidad urgente de más investigación sobre la PSP en México, incluyendo estudios sobre la prevalencia, factores de riesgo, mejores estrategias terapéuticas y estudios sobre sus bases biológicas y moleculares.^{52,76}

La investigación sobre la PSP está en curso y se están explorando vías prometedoras:

- *Búsqueda de biomarcadores*: el desarrollo de biomarcadores específicos para la PSP podría facilitar el diagnóstico temprano y preciso.
- *Desarrollo de nuevos medicamentos*: se están investigando nuevos medicamentos que podrían modificar la progresión de la enfermedad o, incluso, revertir parcialmente el daño cerebral y se están explorando enfoques terapéuticos innovadores para la PSP.

Conclusiones

La PSP presenta desafíos importantes para el diagnóstico y el tratamiento, tanto a nivel global como en México. Sin embargo, la investigación en curso ofrece esperanza para el desarrollo de mejores herramientas de diagnóstico, terapias más efectivas y, en última instancia, una cura para esta enfermedad devastadora. En México, existen datos de su prevalencia y aunque los resultados obtenidos no fueron de población abierta, indican que este síndrome está presente en población mexicana e, incluso, se demostró una menor calidad de vida de los pacientes y cuidadores. El estudio de Rodríguez Violante⁷³ fue un buen comienzo en cuanto al diagnóstico de PSP en México; sin embargo, no fue realizado en población abierta, por lo que se requiere validarlo en otras poblaciones y generar modelos de estudio a partir de células periféricas de pacientes mexicanos para una mejor comprensión de los mecanismos patológicos que subyacen a esta neurodegeneración.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en especial al Departamento de Fisiología, por el apoyo para la realización de la presente investigación; así como a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM por las becas

posdoctorales otorgadas a dos de los autores; y al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), por los apoyos recibidos, que se describen en la sección de Financiamiento. Agradecemos a la maestra en ciencias Mireya Velázquez Paniagua del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM, por la asistencia técnica en la realización de esta revisión.

Financiamiento

Los autores declaran haber recibido los siguientes financiamientos: CONACYT, “Ciencia Básica y/o Ciencia de Frontera Modalidad: Paradigmas y Controversias de la Ciencia 2022” No. 319578; las becas posdoctorales, Programa de Becas Posdoctorales en la Universidad Nacional Autónoma de México, otorgadas a Laura Gómez Virgilio (convocatoria 2022-2024) y Juan Ramón Padilla Mendoza (convocatoria 2023-2024); la beca de posdoctorado CONAHCYT “Estancias Posdoctorales por México, Modalidades de Continuidad”, otorgada a María del Carmen Silva Lucero (2022-2024); la Beca Nacional de Posgrado CONAHCYT para Estudios de Doctorado, otorgada a Daniela Elizabeth Gómez Ramírez y la Beca de Estudios de Maestría CONAHCY, de Josué Jared Rafael Rivera Osorio.

Conflicto de intereses

Ninguno

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. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Hoglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):552-563. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30157-6
- Stamellou M, Respondek G, Giagkou N, Whitwell JL, Kovacs GG, Hoglinger GU. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(10):601-620. DOI: 10.1038/s41582-021-00541-5
- Hoglinger GU, Respondek G, Stamellou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-864. DOI: 10.1002/mds.26987
- Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron.* 1989;3(4):519-526. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90210-9
- Golbe LI. The tau of PSP: a long road to treatment. *Mov Disord.* 2014;29(4):431-434. DOI: 10.1002/mds.25855
- Wen Y, Zhou Y, Jiao B, Shen L. Genetics of progressive supranuclear palsy: a review. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):93-105. DOI: 10.3233/jpd-202302
- Parthimos TP, Schulpis KH. The progressive supranuclear palsy: past and present aspects. *Clin Gerontol.* 2020;43(2):155-180. DOI: 10.1080/07317115.2019.1694115
- Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Progressive supranuclear palsy: phenotypic sex differences in a clinical cohort. *Mov Disord.* 2006;21(5):689-692. DOI: 10.1002/mds.20769
- Kosik KS, Orecchio LD, Bakalis S, Neve RL. Developmentally regulated expression of specific tau sequences. *Neuron.* 1989;2(4):1389-1397. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90077-9
- Flemming KD, Mayo C. Mayo Clinic neurology board review. Segunda edición. Nueva York, Estados Unidos: Oxford University Press; 2021.
- Brown JA, Seeley WW. Progressive supranuclear palsy and related parkinsonian disorders. En: Lehner T, Miller BL, State MW. Genomics, circuits, and pathways in clinical neuropsychiatry. Academic Press; 2016. p. 283-300.
- Williams DR, Lees AJ, Wherrett JR, Steele JC, Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2009;72(2):199-200. DOI: 10.1212/01.wnl.0000344240.27414.6d
- Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Respondek G, Lee EB, et al. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 2020;140(2):99-119. DOI: 10.1007/s00401-020-02158-2
- Armstrong MJ. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(3):12. DOI: 10.1007/s11910-018-0819-5
- Ishizawa K, Dickson DW. Microglial activation parallels system degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(6):647-657. DOI: 10.1093/jnen/60.6.647
- Fernandez-Botran R, Ahmed Z, Crespo FA, Gatenbee C, Gonzalez J, Dickson DW, et al. Cytokine expression and microglial activation in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(9):683-638. DOI: 10.1016/j.parkrelidis.2011.06.007
- Malpetti M, Passamonti L, Jones PS, Street D, Rittman T, Fryer TD, et al. Neuroinflammation predicts disease progression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):769-775. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325549
- Alster P, Madetko N, Kozirowski D, Friedman A. Microglial activation and inflammation as a factor in the pathogenesis of progressive supranuclear palsy (PSP). *Front Neurosci.* 2020;14:893. DOI: 10.3389/fnins.2020.00893
- Josephs KA. Current understanding of neurodegenerative diseases associated with the protein tau. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(8):1291-1303. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.04.016
- Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2017;133(5):665-704. DOI: 10.1007/s00401-017-1707-9
- Avila J, Jiménez JS, Sayas CL, Bolós M, Zabala JC, Rivas G, et al. Tau structures. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:262. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00262
- Long L, Cai XD, Wei XB, Liao JC, Xu YQ, Gao HM, et al. Progressive supranuclear palsy: what do we know about it? *Curr Med Chem.* 2015;22(10):1182-1193. DOI: 10.2174/0929867322666150302170552
- Bukhatwa S, Zeng BY, Rose S, Jenner P. A comparison of changes in proteasomal subunit expression in the substantia nigra in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain Res.* 2010;1326:174-183. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.02.045
- Jabbari E, Woodside J, Tan MMX, Shoai M, Pittman A, Ferrari R, et al. Variation at the TRIM11 locus modifies progressive supranuclear palsy phenotype. *Ann Neurol.* 2018;84(4):485-496. DOI: 10.1002/ana.25308
- Park G, Xu K, Chea L, Kim K, Safarta L, Song KH, et al. Neurodegeneration risk factor, EIF2AK3 (PERK), influences tau protein aggregation. *J Biol Chem.* 2023;299(2):102821. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102821

26. Nijholt DA, van Haastert ES, Rozemuller AJ, Scheper W, Hoozemans JJ. The unfolded protein response is associated with early tau pathology in the hippocampus of tauopathies. *J Pathol*. 2012;226(5):693-702. DOI: 10.1002/path.3969
27. Bruch J, Xu H, Rosler TW, De Andrade A, Kuhn PH, Lichtenthaler SF, et al. PERK activation mitigates tau pathology in vitro and in vivo. *EMBO Mol Med*. 2017;9(3):371-384. DOI: 10.15252/emmm.201606664
28. Debnath M, Dey S, Sreenivas N, Pal PK, Yadav R. Genetic and Epigenetic constructs of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurosci*. 2022;29(2-3):177-188. DOI: 10.1177/09727531221089396
29. Seniaray N, Verma R, Ranjan R, Belho E, Mahajan H. (18)F-FDG PET/CT and 99mTc-TRODAT scan findings in the variants of progressive supranuclear palsy and correlation with clinical findings. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(5):880-889. DOI: 10.4103/aian.aian_642_21
30. Ruberg M, Javoy-Agud F, Hirsch E, Scatton B, R LH, Hauw JJ, et al. Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1985;18(5):523-529. DOI: 10.1002/ana.410180503
31. Warren NM, Piggott MA, Perry EK, Burn DJ. Cholinergic systems in progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2005;128(Pt 2):239-249. DOI: 10.1093/brain/awh391
32. Kasashima S, Oda Y. Cholinergic neuronal loss in the basal forebrain and mesopontine tegmentum of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol*. 2003;105(2):117-124. DOI: 10.1007/s00401-002-0621-x
33. Jiang S, Wen N, Li Z, Dube U, Del Aguila J, Budde J, et al. Integrative system biology analyses of CRISPR-edited iPSC-derived neurons and human brains reveal deficiencies of presynaptic signaling in FTLN and PSP. *Transl Psychiatry*. 2018;8(11):265. DOI: 10.1038/s41398-018-0319-z
34. Maloteaux JM, Laterre EC, Laduron PM, Javoy-Agud F, Agid Y. Decrease of serotonin-2 receptors in temporal cortex of patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 1988;3(3):255-262. DOI: 10.1002/mds.870030310
35. Wang H, Chang TS, Dombroski BA, Cheng PL, Patil V, Valiente-Banuet L, et al. Whole-genome sequencing analysis reveals new susceptibility loci and structural variants associated with progressive supranuclear palsy. medRxiv [Preprint]. 2024;2023.12.28.23300612. DOI: 10.1101/2023.12.28.23300612
36. Allen M, Burgess JD, Ballard T, Serie D, Wang X, Younkin CS, et al. Gene expression, methylation and neuropathology correlations at progressive supranuclear palsy risk loci. *Acta Neuropathol*. 2016;132(2):197-211. DOI: 10.1007/s00401-016-1576-7
37. Sánchez-Contreras MY, Kouri N, Cook CN, Serie DJ, Heckman MG, Finch NA, et al. Replication of progressive supranuclear palsy genome-wide association study identifies SLC01A2 and DUSP10 as new susceptibility loci. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):37. DOI: 10.1186/s13024-018-0267-3
38. Jabbari E, Koga S, Valentino RR, Reynolds RH, Ferrari R, Tan MMX, et al. Genetic determinants of survival in progressive supranuclear palsy: a genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2021;20(2):107-116. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30394-X
39. Sánchez-Contreras M, Heckman MG, Tacik P, Diehl N, Brown PH, Soto-Ortolaza AI, et al. Study of LRRK2 variation in tauopathy: progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2017;32(1):115-123. DOI: 10.1002/mds.26815
40. Huin V, Deramecourt V, Caparros-Lefebvre D, Maurage CA, Duyckaerts C, Kovari E, et al. The MAPT gene is differentially methylated in the progressive supranuclear palsy brain. *Mov Disord*. 2016;31(12):1883-1890. DOI: 10.1002/mds.26820
41. Weber A, Schwarz SC, Tost J, Trumbach D, Winter P, Busato F, et al. Epigenome-wide DNA methylation profiling in progressive supranuclear palsy reveals major changes at DLX1. *Nat Commun*. 2018;9(1):2929. DOI: 10.1038/s41467-018-05325-y
42. Silzer TK, Pathak GA, Phillips NR. Mitochondrial tRNA methylation in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *BMC Med Genomics*. 2020;13(1):71. DOI: 10.1186/s12920-020-0727-9
43. Alquezar C, Felix JB, McCandlish E, Buckley BT, Caparros-Lefebvre D, Karch CM, et al. Heavy metals contaminating the environment of a progressive supranuclear palsy cluster induce tau accumulation and cell death in cultured neurons. *Sci Rep*. 2020;10(1):569. DOI: 10.1038/s41598-019-56930-w
44. Caparros-Lefebvre D, Golbe LI, Deramecourt V, Maurage CA, Huin V, Buee-Scherrer V, et al. A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in Northern France. *Neurology*. 2015;85(15):1293-1300. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001997
45. Rowe JB, Holland N, Rittman T. Progressive supranuclear palsy: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2021;21(5):376-383. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002794
46. Louis ED, Louis ED, Mayer SA, Noble JM, Lippincott W, Wilkins. Merritt's neurology. Décima cuarta edición. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022.
47. Massey LA, Micallef C, Paviou DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2012;27(14):1754-1762. DOI: 10.1002/mds.24968
48. Schonhaut DR, McMillan CT, Spina S, Dickerson BC, Siderowf A, Devous MD, et al. (18) F-flortaucipir tau positron emission tomography distinguishes established progressive supranuclear palsy from controls and Parkinson disease: a multicenter study. *Ann Neurol*. 2017;82(4):622-634. DOI: 10.1002/ana.25060
49. Whitwell JL, Tosakulwong N, Botha H, Ali F, Clark HM, Duffy JR, et al. Brain volume and flortaucipir analysis of progressive supranuclear palsy clinical variants. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102152. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102152
50. Josephs KA, Tosakulwong N, Weigand SD, Buciu M, Lowe VJ, Dickson DW, et al. Relationship between (18)F-flortaucipir uptake and histologic lesion types in 4-repeat tauopathies. *J Nucl Med*. 2022;63(6):931-935. DOI: 10.2967/jnumed.121.262685
51. Borroni B, Malinverno M, Gardoni F, Alberici A, Parnetti L, Premi E, et al. Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2008;71(22):1796-1803. DOI: 10.1212/01.wnl.0000335941.68602.39
52. Martínez-Maldonado A, Ontiveros-Torres MA, Harrington CR, Montiel-Sosa JF, Prandiz RG, Bocanegra-López P, et al. Molecular processing of tau protein in progressive supranuclear palsy: neuronal and glial degeneration. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(4):1517-1531. DOI: 10.3233/JAD-201139
53. Baiardi S, Quadalti C, Mammanna A, Dellavalle S, Zenesini C, Sambati L, et al. Diagnostic value of plasma p-tau181, NFL, and GFAP in a clinical setting cohort of prevalent neurodegenerative dementias. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):153. DOI: 10.1186/s13195-022-01093-6
54. Jabbari E, Zetterberg H, Morris HR. Tracking and predicting disease progression in progressive supranuclear palsy: CSF and blood biomarkers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(10):883-888. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315857
55. Marques TM, van Rumund A, Oeckl P, Kuiperij HB, Esselink RAJ, Bloem BR, et al. Serum NFL discriminates Parkinson disease from atypical parkinsonisms. *Neurology*. 2019;92(13):e1479-e1486. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007179
56. Santiago JA, Potashkin JA. A network approach to diagnostic biomarkers in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2014;29(4):550-555. DOI: 10.1002/mds.25761
57. Ramaswamy P, Christopher R, Kumar Pal P, Debnath M, Yadav R. Plasma microRNAs as a potential biomarker for identification of progressive supranuclear palsy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5). DOI: 10.3390/diagnostics12051204
58. Dunning EE, Decourt B, Zawia NH, Shill HA, Sabbagh MN. Pharmacotherapies for the treatment of progressive supranuclear palsy: a narrative review. *Neurol Ther*. 2024;13: 975-1013. DOI: 10.1007/s40120-024-00614-9
59. Liepelt I, Gaenslen A, Godau J, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):70-74. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.04.1231
60. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2001;57(3):467-473. DOI: 10.1212/wnl.57.3.467
61. Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin-A improves the rigidity of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1994;35(2):237-239. DOI: 10.1002/ana.410350218
62. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1699-1706. DOI: 10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95
63. Oyeka M, Ibilah T, Israel J, Gavito-Higuera J, Salazar R. Progressive supranuclear palsy: improvement in cognitive-behavioral disturbances and motor-function disabilities following treatment with antidepressants and cholinesterase inhibitors. *Cureus*. 2021;13(6):e15641. DOI: 10.7759/cureus.15641
64. Kita A, Tsuji T, Koh J, Takahashi S, Yamamoto M, Sakamoto Y, et al. Probable progressive supranuclear palsy in a patient with chronic schizophrenia: a case report. *Exp Ther Med*. 2022;24(1):484. DOI: 10.3892/etm.2022.11411
65. Mateus M, Castro Caldas A. Physiotherapy case reports on three people with progressive supranuclear palsy. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1294293. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1294293
66. Peterson KA, Patterson K, Rowe JB. Language impairment in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *J Neurol*. 2021;268(3):796-809. DOI: 10.1007/s00415-019-09463-1
67. Tilley E, McLoughlin J, Koblar SA, Doeltgen SH, Stern C, White S, et al. Effectiveness of allied health therapy in the symptomatic management of progressive supranuclear palsy: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2016;14(6):148-195. DOI: 10.11124/JBIS-RIR-2016-2002352
68. Khanna MR, Kovalevich J, Lee VM, Trojanowski JQ, Brunden KR. Therapeutic strategies for the treatment of tauopathies: hopes and challenges. *Alzheimers Dement*. 2016;12(10):1051-1065. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.06.006

69. Pir GJ, Choudhary B, Mandelkew E, Mandelkew EM. Tau mutant A152T, a risk factor for FTD/PSP, induces neuronal dysfunction and reduced lifespan independently of aggregation in a *C. Elegans* Tauopathy Model. *Mol Neurodegener.* 2016;11:33. DOI: 10.1186/s13024-016-0096-1
70. Wenger K, Viode A, Schlaffner CN, van Zalm P, Cheng L, Dellovade T, et al. Common mouse models of tauopathy reflect early but not late human disease. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):10. DOI: 10.1186/s13024-023-00601-y
71. McMurray L, Macdonald JA, Ramakrishnan NK, Zhao Y, Williamson DW, Tietz O, et al. Synthesis and assessment of novel probes for imaging tau pathology in transgenic mouse and rat models. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(11):1885-1893. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00790
72. Dawson TM, Golde TE, Lagier-Tourenne C. Animal models of neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1370-1379. DOI: 10.1038/s41593-018-0236-8
73. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Berlanga-Flores C, Ruiz-Chow A. Prevalence and determinants of depression in Mexican patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(10):1293-1296. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.03.035
74. Mayela R-V, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H, Martínez-Ramírez D, Martínez-Bernal F, Corona T. Prevalencia de parkinsonismos atípicos en la clínica de trastornos del movimiento de un hospital de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neuroci.* 2012;13(6):296-300. Disponible en: <https://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2013/06/Nm126-02.pdf>
75. Santana-López JM, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Utilidad de dos biomarcadores de RM medidos mediante tensor de difusión para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson temprana y parkinsonismos atípicos. *Arch Neurocienc.* 2015;20(2):116-121. Disponible en: <https://neurociencias.valoragregado.org/index.php/ADN/issue/view/10>
76. Rodríguez-Leyva I. Expresión de proteína tau y a-sinucleína en la piel de pacientes con enfermedad de alzheimer, enfermedad de parkinson y parálisis supranuclear progresiva. Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, 2016. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/6011>
77. León-Manríquez E V-OS, Morales-Briceño H, Calderón-Fajardo H, Llorens-Arenas R, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Comparación de la calidad de vida en pacientes con parálisis supranuclear progresiva y enfermedad de Parkinson y su repercusión en el cuidador. *Arch Neurocienc.* 2015;20(2):99-103. Disponible en: <https://archivosdeneurociencias.org/index.php/ADN/article/view/78/394>

Complicaciones del embarazo gemelar por técnicas de reproducción asistida comparadas con las del embarazo gemelar espontáneo

Maritza García-Espinosa,^{1*}  Claudia E. Manríquez-de Jesús,² Carlos F. Rosales-Murillo³  y Felipe Caldiño-Soto³ 

¹Servicio Complicaciones de la Segunda Mitad del Embarazo; ²Departamento de Enseñanza; ³División de Obstetricia. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El embarazo gemelar por técnicas de reproducción asistida (TRA) se ha incrementado, al igual que las complicaciones asociadas. **Objetivo:** Comparar complicaciones maternas y perinatales asociadas al embarazo gemelar espontáneo y al obtenido por TRA. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo comparativo y controlado que incluyó a 208 pacientes atendidas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia 4, divididas en dos grupos conforme el método de concepción (espontáneo versus TRA); se compararon las complicaciones maternas y perinatales. Las variables cuantitativas se compararon con *t* de Student o *U* de Mann-Whitney y las cualitativas, con χ^2 . Se calculó razón de probabilidad con intervalo de confianza de 95 % y se determinó significación estadística con $p < 0.05$. **Resultados:** Se incluyeron 208 embarazos gemelares: 104 (50 %) espontáneos y 104 (50 %) por TRA. Las complicaciones maternas se presentaron en mayor proporción en el embarazo gemelar por TRA: parto pretérmino (84.6 % versus 60.5 %), enfermedad hipertensiva (43.2 % versus 19.2 %), diabetes gestacional (38.1 % versus 24.8 %) y hemorragia obstétrica (41.9 % versus 25.7 %); la prematuridad y el síndrome de dificultad respiratoria fueron significativamente más frecuentes. **Conclusiones:** En el embarazo gemelar por TRA se incrementa el riesgo de complicaciones maternas y perinatales, lo que obliga a mejorar el control prenatal con enfoque de riesgo.

PALABRAS CLAVE: Embarazo gemelar. Hipertensión. Parto pretérmino. Técnicas de reproducción asistida.

Complications of twin pregnancy by assisted reproductive techniques compared with spontaneous

Abstract

Introduction: Twin pregnancy through assisted reproduction techniques is increasing, as are the associated complications. **Objective:** Compare maternal and perinatal complications associated with spontaneous twin pregnancy and through assisted reproduction techniques (ART). **Material and methods:** Retrospective comparative and controlled study. It included 208 patients treated at the UMAE HGO 4 of the IMSS, divided into two groups according to the method of conception (spontaneous vs ART), comparing maternal and perinatal complications. Quantitative variables were compared with the student's *T* or Mann-Whitney *U* test and qualitative variables with the chi-square test. The probability ratio was calculated with a 95 % confidence interval, with statistical significance $p < 0.05$. **Results:** 208 patients with twin pregnancies were included; 104 (50%) conceived spontaneously and 104 (50%) by assisted reproductive techniques (ART). Maternal complications were higher in the ART group: preterm delivery (84.6 vs 60.5%), hypertensive disease (43.2 vs 19.2%), gestational diabetes (38.1 vs 24.8%), and

*Correspondencia:

Maritza García-Espinosa
E-mail: dramaritzage@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 09-01-2024

Fecha de aceptación: 16-05-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000009

Gac Med Mex. 2024;160:404-412

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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/>).

obstetric hemorrhage (41.9 vs 25.7%). Prematurity and respiratory distress syndrome were significantly higher in the ART group. **Conclusions:** Twin pregnancy due to ART increases the risk of maternal and perinatal complications, which forces us to improve prenatal control with a risk approach.

KEYWORDS: Pregnancy twin. Hypertension. Preterm labor. Assisted reproduction techniques.

Introducción

El embarazo gemelar se ha incrementado y representa de 2 a 4 % de todos los nacimientos,¹ favorecido por los tratamientos de fertilidad.² De 1971 a 1974, todas las gestaciones gemelares eran espontáneas, pues aún no existían técnicas de reproducción asistida (TRA).³ Entre 1998 y 2001, las gestaciones gemelares por fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria (FIVTE) alcanzaron 22.9 % y para 2013, 45.8 %.⁴

La edad materna es un factor condicionante asociado a multiovulaciones, y la disminución de la reserva ovárica incrementa la necesidad de recurrir a TRA.⁵

La infertilidad afecta de 8 a 16 % de las parejas en edad reproductiva.⁶ Según la causa, las opciones terapéuticas van desde tratamiento farmacológico hasta TRA.⁷ Las TRA de alta complejidad datan de 1976, cuando se realizó el primer embarazo por FIVTE; posteriormente, el perfeccionamiento y uso de estas técnicas se incrementó exponencialmente.⁸ La FIVTE es considerada uno de los tratamientos más efectivos de la infertilidad.⁹

Las complicaciones fetales, neonatales y maternas son más frecuentes en embarazos gemelares en comparación con los embarazos únicos;¹⁰ por su parte, el riesgo de desarrollar un trastorno hipertensivo grave es tres veces mayor en los embarazos gemelares.¹¹ La prevalencia de la preeclampsia después de la ovodonación es cuatro a cinco veces mayor que en embarazos espontáneos y dos a tres veces mayor en los casos de FIVTE con ovodonación.^{12,13} El 50 % de los gemelos tiene bajo peso al nacer o nace antes de término.¹⁴ Los trastornos respiratorios del recién nacido y las malformaciones congénitas son más frecuentes en embarazos por TRA;¹⁵ además, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos se duplica respecto al embarazo gemelar espontáneo.¹⁶

El incremento en las morbimortalidades materna y perinatal asociadas a embarazo gemelar por TRA, aunado al costo económico que conlleva, obliga a mejorar el control prenatal.⁶ Los embarazos mediante TRA se asocian a peores resultados perinatales y numerosas pacientes sometidas a esas técnicas

tienen padecimientos previos, lo que incrementa significativamente el riesgo obstétrico.¹⁷ La edad materna avanzada se asocia a mayor riesgo materno y perinatal.¹⁸ El embarazo después de los 35 años tiene mayor prevalencia de patologías crónicas, que a su vez condicionan mayor probabilidad de muerte materna y perinatal. Un porcentaje no despreciable de gestantes que cursan embarazos gemelares espontáneos y por TRA pertenece a ese grupo.¹⁹

Material y métodos

Estudio retrospectivo, comparativo y controlado aprobado por el Comité Local de Investigación con registro R-2023-3606-024, que incluyó la revisión de 208 expedientes de mujeres con embarazo gemelar concebido por TRA y espontáneamente, con control prenatal y finalización del embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala", del Instituto Mexicano del Seguro Social, en los periodos 2015 a 2018 y 2021 a 2022.

Se establecieron las siguientes variables maternas: edad, índice de masa corporal pregestacional y al parto, antecedentes ginecoobstétricos (número de gestas y nacimientos previos) y comorbilidad materna preexistente al embarazo. En cuanto a variables inherentes a la corionicidad, en los embarazos monocoriales se investigó síndrome de transfusión feto-fetal, restricción selectiva de crecimiento intrauterino y síndrome de anemia policitemia; y en bicoriales: restricción de crecimiento intrauterino y/o muerte de un gemelo. Respecto a las complicaciones médicas del embarazo, se indagó la presencia de parto pretérmino, enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, amenaza de aborto, anemia, colestasis y placenta previa. En cuanto al parto, vía de interrupción, sangrado transoperatorio y hemorragia obstétrica. Del neonato se investigó edad gestacional, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, enterocolitis necrosante, neumonía neonatal, ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales, sepsis y muerte perinatal.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las mujeres con embarazo gemelar

Característica	Método de concepción				p (IC 95 %)
	Espontáneo (n = 104)		TRA (n = 104)		
Edad en años	29.6 ± 6 (17-43)		36 ± 4.7 (25-46)		<0.0001 (4.92-7.87)
Índice de masa corporal	Pregestacional		27.2 ± 3.9 (19-39)		0.17 (-1.96-0.36)
	Gestacional		30 ± 3.9 (21-41)		0.11 (-2.2-0.24)
	Incremento ponderal		9.1 ± 4.2 (-8-19)		0.88 (-1.43-1.23)
	n	%	n	%	
Corionicidad	Monocorial-biamniótico		5	4.8	<0.0001 (33.5-54.5)
	Bicorial-biamniótico		97	93.2	<0.001 (34.06-55.5)
	Alto orden fetal		2	1.9	1.0 (-5.0-5.0)
Paridad	Primigesta		52	50	0.004 (5.86-31.6)
	Dos o más nacimientos previos		52	50	0.004 (5.8-31.6)

TRA: técnica de reproducción asistida.

Se realizó un análisis de subgrupo de las complicaciones maternas, fetales y neonatales de acuerdo con la corionicidad y el método de concepción.

Se realizó estadística descriptiva e inferencial a partir de tablas de contingencia; asimismo, se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas, y frecuencias con porcentajes para variables cualitativas. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, según la distribución de la muestra. Las variables cualitativas se analizaron con χ^2 . Se realizó análisis de regresión logística binaria con cálculo de probabilidad con IC 95 %. El análisis estadístico de llevó a cabo con el programa SPSS 15.

Resultados

Se analizaron 208 expedientes de mujeres con embarazo gemelar, 104 concebidos espontáneamente y 104 por TRA. La edad materna fue mayor en el grupo de embarazos por TRA, con edad promedio de 36 años *versus* 29.6 años en el de espontáneos ($p < 0.0001$). No se identificaron diferencias significativas en el índice de masa corporal pregestacional y al término de la gestación. Fueron primigestas, 50 % de las mujeres con embarazo por TRA y 30.8 % del grupo de embarazo espontáneo ($p = 0.004$); en el primer grupo, 69 % tenía uno o más embarazos previos y 50 % de las mujeres con embarazo espontáneo ($p < 0.004$).

El 93 % de los embarazos por TRA fue bicorial y 4.8 %, monocorial ($p < 0.0001$). De los espontáneos,

47.6 % fue bicorial y 49.5 %, monocorial ($p < 0.001$), Tabla 1.

La comorbilidad asociada preexistente fue mayor en las mujeres con embarazo por TRA que en aquellas con espontáneo: 46 % *versus* 41 %, sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Las complicaciones durante el embarazo predominaron en los embarazos por TRA en comparación con los espontáneos: parto pretérmino, 84.6 % *versus* 60.5 % (RM = 3.57, IC 95 % = 1.8-6.94, $p = 0.0002$); enfermedad hipertensiva del embarazo, 43.2 % *versus* 22.1 % (RM = 3.2, IC 95 % = 1.71-5.97, $p = 0.0003$); diabetes gestacional, 38.1 % *versus* 24.8 % (RM = 1.87, IC 95 % = 1.03-3.4, $p = 0.03$); ruptura prematura de membranas, 19 % *versus* 8 % (RM = 2.68, IC 95 % = 1.11-6.44, $p = 0.02$); y hemorragia obstétrica, 44 % *versus* 27 % (RM = 2.09, IC 95 % = 1.16-3.75, $p = 0.01$), Tabla 3.

En los embarazos monocoriales, el síndrome de transfusión feto-fetal se presentó en 15.4 % de los embarazos espontáneos y en ninguno de los obtenidos por TRA ($p < 0.0001$); la restricción selectiva de crecimiento intrauterino se observó en 80 % del grupo de TRA y en 15.4 % de los espontáneos ($p < 0.0001$); se registró la muerte de un gemelo en 3.84 % de los embarazos espontáneos ($p = 0.04$).

En los embarazos bicoriales, la restricción del crecimiento de un gemelo fue más frecuente en el grupo de TRA: 21.7 % *versus* 8 % de los embarazos espontáneos ($p = 0.005$), Tabla 4.

La vía de interrupción fue por vía abdominal en 97 % de los embarazos espontáneos y en 94.2 % de

Tabla 2. Comorbilidades en embarazo gemelar

Comorbilidad preexistente	Método de concepción				p (IC 95 %)
	Espontáneo (n = 104)		TRA (n = 104)		
	n	%	n	%	
Presente	43	41.3	48	46.2	0.47 (-8.45-18.01)
Ausente	61	58.7	56	53.8	0.47 (-8.45-18.01)
Diabetes mellitus	4	3.8	5	4.80	0.72 (-5.24-7.39)
Hipertensión crónica	3	2.9	11	10.5	0.02 (0.64-15.2)
Hipotiroidismo	12	11.5	14	13.4	0.67 (-7.29-11.1)
Inmunopatía	1	0.9	0	0	0.030 (-2.69-5.30)
Obesidad	39	37.5	31	29.8	0.24 (-5.09-20.1)
Asma	0	0	2	1.9	0.15 (-1.9-6.70)

TRA: técnicas de reproducción asistida.

los obtenidos por TRA; tres de los espontáneos y uno por TRA terminaron en aborto. Solo cinco embarazos del grupo de TRA (4.8 %) se resolvieron por nacimiento por vía vaginal. El sangrado transoperatorio promedio del grupo de TRA fue de 531 mL (rango de 300-2500 mL) *versus* 457 mL (rango 150-2600 mL) en los embarazos espontáneos ($p = 0.12$).

La edad gestacional promedio de interrupción del embarazo fue de 33.3 semanas en los obtenidos por TRA y de 34.5 semanas en los espontáneos ($p = 0.06$).

Se compararon los resultados de 420 recién nacidos (104 embarazos gemelares por grupo, y dos embarazos de alto orden fetal [3 fetos] por grupo). En cuanto al destino de los recién nacidos del grupo de embarazo espontáneo *versus* los del grupo de TRA, 28.1 % *versus* 16.2 % ingresaron a alojamiento conjunto ($p = 0.003$, RM = 0.5 [0.3-0.8]), 17.1 % *versus* 24.3 % a la unidad de cuidados intensivos neonatales y unidad de terapia intermedia neonatal ($p = 0.06$, RM = 1.5 [0.97-2.5]), 17.1 % *versus* 27.6 % fueron trasladados al área de prematuros ($p = 0.009$, RM = 1.85 [1.1-2.9]) y 32.8 % *versus* 28.1 %, a cunero patológico ($p = 0.29$, RM = 1.85 [1.1-2.9]).

Las complicaciones neonatales consistieron en prematuridad, presente en 60.9 % del grupo de embarazo espontáneo y 72.8 % del grupo de TRA ($p = 0.009$); síndrome de dificultad respiratoria, más frecuente en el grupo de embarazo espontáneo (57 % *versus* 31 %, $p < 0.001$); enterocolitis, neumonía y hemorragia intra-ventricular, que predominaron en el grupo de TRA; así como sepsis y muerte neonatal en el grupo de

embarazo espontáneo, sin encontrar diferencias significativas. El 17.1 % de los recién nacidos del grupo de embarazo espontáneo y 13.3 % de los del grupo de TRA no presentaron complicaciones ($p = 0.27$), Tabla 5.

Se analizaron las complicaciones del embarazo por subgrupos de acuerdo con el tipo de TRA utilizada: FIVTE, FIVTE con ovodonación y FIVTE con semen heterólogo. El parto pretérmino se presentó en 60 % de los embarazos espontáneos *versus* 88 % de los embarazos por FIVTE ($p = 0.0001$) (RM = 3.64, IC 95 % = 1.6-7.9, $p = 0.001$), en 89.2 % de los embarazos por FIVTE con ovodonación ($p = 0.003$) (RM = 5.4 %, IC 95 % = 1.5-19.2, $p = 0.008$) y en 57.1 % de los embarazos por FIVTE con semen heterólogo ($p = 0.86$), Tabla 6.

Las enfermedades hipertensivas se presentaron en 41.2 % de las mujeres con embarazo por FIVTE *versus* 22.1 % del grupo con embarazo espontáneo ($p = 0.001$) (RM = 2.73, IC 95 % = 1.2-5.46, $p = 0.004$), en 50 % de aquellas tratadas con FIVTE con ovodonación ($p = 0.001$) (RM = 4.2, IC 95 % = 1.7-10.1, $p = 0.001$) y en 57 % de quienes fueron sometidas a FIVTE con semen heterólogo ($p = 0.01$) (RM = 5.6, IC 95 % = 1.15- 27, $p = 0.03$), Tabla 6.

La diabetes gestacional se presentó en 24.7 % de las mujeres con embarazo espontáneo *versus* 38.1 % de aquellas con embarazo por FIVTE ($p = 0.06$); en 42.8 % de las mujeres sometidas a FIVTE con ovodonación ($p = 0.06$) y en 28.6 % de las mujeres que lograron el embarazo mediante FIVTE con semen heterólogo ($p = 0.81$), Tabla 6.

La ruptura prematura de membranas se presentó en 7.6 % de los embarazos espontáneos *versus* 19 % de los embarazos por FIVTE ($p = 0.02$) (RM = 3.2, IC 95 % = 1.24-8.6, $p = 0.01$); en 17.8 % de los embarazos por FIVTE con ovodonación ($p = 0.01$) (RM = 2.6, IC 95 % = 0.78-8.71, $p = 0.11$) y en 14.3 % de los embarazos por FIVTE con semen heterólogo ($p = 0.52$) (RM = 2.0, IC 95 % = 0.21-18.7, $p = 0.54$), Tabla 6.

El 25.7 % de los embarazos espontáneos cursaron con amenaza de aborto *versus* 27 % de los embarazos por FIVTE ($p = 0.06$); 42.8 % de los embarazos por FIVTE con ovodonación ($p = 0.01$) (RM = 2-13, IC 95 % = 0.89-5.09, $p = 0.08$) y 28.6 % de los embarazos por FIVTE con semen heterólogo ($p = 0.86$), Tabla 6.

La anemia se presentó en 15 % de los embarazos espontáneos *versus* 27 % de aquellos por FIVTE ($p = 0.06$); en 42.8 % de los embarazos por FIVTE

Tabla 3. Complicaciones maternas en embarazo gemelar

Complicación	Método de concepción				p (IC 95 %)	RM (IC 95 %)
	Espontáneo (n = 104)		TRA (n = 104)			
	n	%	n	%		
Parto pretérmino	63	60.5	88	84.6	0.0001 (12.0-35.2)	3.57 (1.84-6.94) p = 0.0002
Enfermedad hipertensiva del embarazo.	23	22.1	45	43.2	0.0002 (11.4-35.5)	3.2 (1.71-5.97) p = 0.0003
Diabetes gestacional	26	24.8	40	38.1	0.03 (0.67-25.3)	1.87 (1.03-3.4) p = 0.03
Ruptura prematura de membranas	8	7.6	19	18.1	< 0.0001 (19.4-40.7)	2.68 (1.11-6.44) p = 0.02
Amenaza de aborto	27	25.7	33	31.4	0.36 (-6.54-17.7)	1.32 (0.72-2.42) p = 0.35
Aborto	3	2.85	3	2.85	1.0 (-5.56-5.56)	1.0 (0.19-5.07) p = 1.0
Anemia	16	15.2	9	8.57	0.14 (-2.33-15.7)	0.52 (0.21-1.23) p = 0.14
Trombosis	0	0	1	0.95	0.32 (-2.69-5.22)	3.02 (0.12-75.2) p = 0.49
Colestasis intrahepática del embarazo	7	6.6	9	8.57	0.59 (-5.65-9.71)	1.31 (0.46-3.66) p = 0.60
Placenta previa	1	0.95	3	2.85	0.31 (-2.77-7.19)	3.05 (0.31-29.9) p = 0.33
Hemorragia obstétrica	27	25.7	44	41.9	0.01 (3.34-28.4)	2.09 (1.16-3.75) p = 0.01

TRA: técnica de reproducción asistida.

Tabla 4. Corionicidad y complicaciones fetales en embarazo gemelar

Característica	Método de concepción				p (IC 95 %)
	Espontáneo (n = 104)		TRA (n = 104)		
	n	%	n	%	
Monocorial biamniótico	52	49.5	5	4.80	< 0.0001 (33.5-54.5)
Bicorial biamniótico	50	47.6	97	93.3	< 0.0001 (34.1-55.6)
Alto orden fetal	2	1.90	2	1.90	1.0 (-5.0-5.0)
Complicaciones de embarazos monocoriales					
STFF	8	15.4	0	0	< 0.0001 (8.68-23.5)
RCIUs	8	15.4	4	80	< 0.0001 (52.6-73.3)
Muerte de un gemelo	2	3.84	0	0	0.04 (-0.42-9.46)
Complicaciones de embarazos bicoriales					
RCIU	4	8.0	21	21.7	0.005 (4.03-23.3)
Muerte de un gemelo	0	0	2	2.1	0.13 (-1.76-7.00)

RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; RCIUs: restricción de crecimiento intrauterino selectivo; STFF: síndrome de transfusión feto-fetal; TRA: técnica de reproducción asistida.

con ovodonación (p=0.07) (RM=4.1, IC 95 % = 1.6-10.3, p = 0.002) y en 28.6 % de los embarazos por FIVTE con semen heterólogo (p = 0.35), Tabla 6.

La colestasis intrahepática complicó 6.6 % de los embarazos espontáneos versus 6.3 % de los embarazos por FIVTE (p = 0.93), 14.3 % de los embarazos por FIVTE con ovodonación (p = 0.18) y 14.3 % de los embarazos por FIVTE con semen heterólogo (p = 0.44), Tabla 6.

La placenta previa se presentó en 0.95 % de los embarazos espontáneos versus 1.6 % en los embarazos por FIVTE (p = 0.70) (RM = 1.58, IC 95 % = 0.09-25.7, p = 0.74); en 3.5 % de los embarazos por FIVTE con ovodonación (p = 0.32) y en 14.3 % de los embarazos por FIVTE con semen heterólogo (p = 0.01) (RM = 17.1, IC 95 % = 0.95-309.4, p = 0.05), Tabla 6.

Se registró hemorragia obstétrica en 25.7 % de los embarazos espontáneos versus 52.4 % de los obtenidos

Tabla 5. Complicaciones neonatales presentes en embarazo gemelar

Complicación	Método de concepción				p	RM (IC 95 %)
	Espontáneo (n = 210)		TRA (n = 210)			
	n	%	n	%		
Prematurez	128	60.9	153	72.8	0.009	1.7 (1.1-2.5)
Síndrome de dificultad respiratoria	120	57.1	66	31.4	< 0.001	0.34 (0.2-0.5)
Enterocolitis	0	0	4	1.90	0.04	9.7 (0.5-171)
Neumonía	1	0.47	6	2.85	0.05	6.1 (0.7-51.5)
Hemorragia intraventricular	0	0	2	0.95	0.15	5.0 (0.24-105.8)
Sepsis	5	2.4	0	0	0.02	0.08 (0.004-1.6)
Muerte	8	3.80	3	1.42	0.12	0.36 (0.09-1.4)
Malformación congénita	4	1.90	2	0.95	0.41	0.5 (0.08-2.7)
Ninguna	36	17.1	28	13.3	0.27	0.74 (0.43-1.2)

TRA: técnica de reproducción asistida.

por FIVTE ($p = 0.0004$) (RM = 2.85, IC 95 % = 1.5-5.5, $p = 0.001$); en 35.7 % de los logrados por FIVTE con ovodonación ($p = 0.29$) (RM = 1.67, IC 95 % = 0.68-4.1, $p = 0.25$) y no se presentó ningún caso en los embarazos por FIVTE con semen heterólogo, Tabla 6.

Discusión

La obstetricia actual enfrenta un gran reto ante el incremento de las tasas de embarazo gemelar y su asociación con la necesidad incrementada de la mujer de recurrir a TRA, por lo que analizar si el método de concepción en estos embarazos condiciona una mayor morbimortalidad materna es importante para generar estrategias de control prenatal de los embarazos.

En nuestro grupo, la edad materna fue mayor en las mujeres que cursaron con embarazo por TRA (36 años *versus* 29.6 años), lo cual era esperado, pues la mayoría de las mujeres que se someten a TRA sobrepasan el periodo de edad óptima para embarazarse. Barda *et al.*, en un estudio similar, evaluaron resultados maternos y perinatales de 708 embarazos gemelares (449 obtenidos por FIVTE y 259 espontáneos); identificaron más mujeres > 35 años en el grupo con embarazos por FIVTE.²⁰

Observamos mayor porcentaje de mujeres primigestas en el grupo que recibió TRA (50 % *versus* 30.8 %), lo que coincide con lo reportado por Okby *et al.*,¹³ al comparar la incidencia de enfermedades

hipertensivas en embarazos gemelares por FIVTE y espontáneos: las madres de gemelos producto de FIVTE eran mayores y nulíparas en comparación con las madres de embarazos espontáneos (82 % *versus* 34 %).

La obesidad representa una comorbilidad que se asocia a mayor riesgo de complicaciones. En nuestro estudio, en ambos grupos fue la comorbilidad más frecuente (29.8 % en el grupo de TRA y 37.5 % en el de embarazos espontáneos). Liu *et al.*²¹ analizaron el incremento ponderal y los resultados perinatales en mujeres con obesidad y sobrepeso que cursaron con embarazos gemelares; encontraron mayor incidencia de parto prematuro espontáneo < 37 semanas y ruptura prematura de membranas.

La hipertensión crónica fue la comorbilidad con mayor diferencia entre los grupos (2.9 % en mujeres con embarazo espontáneo *versus* 10.5 % en mujeres sometidas a TRA). Battarbee²² estudió los resultados adversos asociados a hipertensión crónica; encontró mayor riesgo de recién nacidos de bajo peso al nacer, parto pretérmino ≤ 37 semanas de gestación, ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y muerte perinatal (RM = 4.2, IC 95 % = 2.7-6.5).

La corionicidad fue determinante para la presencia de complicaciones fetales. En nuestro estudio predominaron los embarazos monocoriales en los espontáneos (49.5 % *versus* 4.8 %); 15.4 % presentó síndrome de transfusión feto-fetal y 15.4 %, restricción selectiva de un gemelo, resultados similares a

Tabla 6. Complicaciones maternas del embarazo gemelar espontáneo en comparación con el embarazo gemelar por diferentes técnicas de reproducción asistida

Complicación	Espontáneo (n = 104)		FIVTE (n = 66)		p	RM (IC 95 %) p	FIVTE + ovodonación (n = 28)		p	RM (IC 95 %) p	FIVTE + semen heterólogo (n = 7)		p	RM (IC 95 %) p
	n	%	n	%			n	%			n	%		
Parto pretérmino	63	60.4	56	88.8	0.0001 (15.2-39.5)	3.64 (1.6-7.9) p = 0.0011	25	89.2	0.003 (10.4-41.1)	5.4 (1.5-19.2) p = 0.008	4	57.1	0.86 (-25.4-36.6)	0.86 (0.18-4.07) p = 0.85
EHE	23	22.1	26	41.2	0.001 (7.97-35.6)	2.73 (1.3-5.46) p = 0.004	14	50	0.001 (11.4-49.3)	4.2 (1.7-10.1) p = 0.001	4	57.1	0.01 (4.6-65.7)	5.6 (1.15-27.0) p = 0.03
Hipertensión gestacional	9	45.0	10	38.4	0.65 (-20.4-32.8)	0.8 (0.2-2.5) p = 0.65	6	42.8	0.90 (-28.9-2.1)	0.48 (0.11-2.09) p = 0.33	1	25	0.30 (-17.2-40.7)	0.40 (0.03-4.62) p = 0.46
Preeclampsia sin criterios de severidad	1	5.0	0	0	0.01 (5.05-48.6)	0.25 (0.1-6.6) p = 0.87	1	7.1	0.84 (-22-20.3)	1.46 (0.08-25.5) p = 0.7	0	0	0.46 (-28.8-49.1)	1.85 (0.62-55.4) p = 0.72
Preeclampsia con criterios de severidad	10	50	9	34.0	0.27 (-11.7-41.1)	0.5 (0.16-1.74) p = 0.029	7	50	1.0 (-30.6-6.6)	1.0 (0.25-3.02) p = 1.0	2	50	1.0 (-40.3-40.3)	0.40 (0.06-2.56) p = 0.33
Hipertensión crónica	3	15	5	19.0	0.72 (-19.6-25.02)	1.34 (0.28-6.4) p = 0.70	4	28.5	0.34 (-13.4-41.3)	2.26 (0.42-12.3) p = 0.34	1	25	0.66 (-14.1-49.9)	7.8 (0.28-213.5) p = 0.22
Preeclampsia sobrealimentada	0	0	3	11.5	0.12 (-6.27-28.9)	6.1 (0.29-125.3) p = 0.24	1	7.1	0.40 (-12.9-26.6)	0.36 (0.17-120.2) p = 0.36	0	0	0	0
Diabetes gestacional	26	24.7	24	38.1	0.06 (-0.68-27.5)	1.71 (0.87-3.34) p = 0.11	12	42.8	0.06 (-0.59-37.6)	2.25 (0.94-5.37) p = 0.06	2	28.6	0.81 (-18.4-40.1)	1.20 (0.21-6.56) p = 0.83
Ruptura prematura de membranas	8	7.6	12	19.0	0.02 (1.2-23.0)	3.27 (1.24-8.6) p = 0.01	5	17.8	0.10 (-1.8-28.3)	2.6 (0.78-8.71) p = 0.11	1	14.3	0.52 (-6.82-43.9)	2.0 (0.21-18.7) p = 0.54
APP	27	25.7	17	27.0	0.06 (-0.82-24.6)	0.98 (0.48-2.0) p = 0.97	12	42.8	0.07 (-1.6-36.6)	2.13 (0.89-5.09) p = 0.08	2	28.6	0.86 (-19.4-39.2)	1.14 (0.20-6.2) p = 0.87
Anemia	16	15.2	17	27.0	0.06 (-0.82-24.6)	1.90 (0.8-4.1) p = 0.09	12	42.8	0.001 (9.3-46.5)	4.1 (1.6-10.3) p = 0.002	2	28.6	0.35 (-8.52-49.4)	2.2 (0.39-12.3) p = 0.37
CIHE	7	6.6	4	6.3	0.93 (-8.9-7.80)	0.89 (0.25-3.2) p = 0.86	4	14.3	0.18 (-3.06-25.2)	2.30 (0.62-8.5) p = 0.20	1	14.3	0.44 (-5.6-44.8)	2.30 (0.24-21.9) p = 0.46
Placenta previa	1	0.95	1	1.6	0.70 (-3.82-7.32)	1.58 (0.09-25.7) p = 0.74	1	3.5	0.32 (-2.61-16.7)	3.81 (0.23-62.9) p = 0.34	1	14.3	0.01 (0.86-50.8)	17.1 (0.95-309.4) p = 0.05
Hemorragia obstétrica	27	25.7	33	52.4	0.0004 (11.7-40.6)	2.85 (1.5-5.5) p = 0.001	10	35.7	0.29 (-7.57-29.8)	1.67 (0.68-4.18) p = 0.25	0	0	0.12 (-10.5-34.8)	0.21 (1-3.97) p = 0.30

APP: amenaza de parto pretérmino; CIHE: colestasis intrahepática del embarazo; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo; FIVTE: fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria; RM: razón de momios.

los descritos en el metaanálisis realizado por Townsed *et al.*²³ Couck *et al.*²⁴ analizaron un grupo de 654 embarazos monocoriales, de los cuales 80 fueron concebidos por FIVTE y 574, espontáneamente; encontraron 10 % de síndrome de transfusión feto-fetal en los gemelos de embarazos por FIVTE *versus* 12 % en espontáneos. Mientras que 23 % de los embarazos por FIVTE cursaron con restricción de crecimiento fetal selectivo *versus* 15 % de los espontáneos. Los embarazos monocoriales espontáneos de nuestro estudio evolucionaron como se describe en la literatura.

En nuestra población, los embarazos por TRA se complicaron tres veces más con parto pretérmino y enfermedades hipertensivas; 2.6 veces más con ruptura prematura de membranas, dos veces más con hemorragia obstétrica y 1.8 veces más con diabetes gestacional; en todos los casos, los resultados fueron estadísticamente significativos. Gulerse *et al.*,²⁵ al analizar una cohorte de 505 227 embarazos gemelares, encontraron más complicaciones en los embarazos por FIVTE: diabetes gestacional (RM = 1.35, IC 95 % = 1.30-1.39), trastornos hipertensivos (RM = 1.70, IC 95 % = 1.65-1.75) y parto prematuro antes de las 28 semanas (RM = 1.53, IC 95 % = 1.43-1.63). Aunque los riesgos relativos varían, coincidimos en la mayor incidencia de dichas complicaciones en los embarazos por TRA.

El análisis de las diferentes TRA demostró mayor presencia de enfermedades hipertensivas: 22 % en embarazos espontáneos *versus* 41 % de los logrados por FIVTE, en 50 % de los embarazos por FIVTE con ovodonación y en 57 % de los FIVTE con semen heterólogo, con predominio de la preeclampsia que calificaba con criterios de gravedad. Estos resultados se relacionan con los descritos por Keukens,¹² quien al comparar la incidencia de preeclampsia en embarazos por FIVTE y FIVTE con ovodonación encontró una RM = 2.97 (IC 95 % = 2.49-3.53).

Los embarazos por TRA se interrumpieron 1.2 semanas antes en comparación con los espontáneos (33.3 semanas de gestación *versus* 34.5 semanas). Hubo más necesidad de cesáreas de urgencia en los embarazos por TRA (69.2 % *versus* 46.1 %), con diferencia estadísticamente significativa. La hemorragia obstétrica se presentó en 25.7 % de los embarazos espontáneos *versus* 41.9 % de los obtenidos por TRA, con lo que se duplicó el riesgo de presentar hemorragia obstétrica, similar al reportado por Wang *et al.*²⁶

Respecto al destino de los recién nacidos, en el grupo de embarazos espontáneos fue mayor el

porcentaje de recién nacidos que pudieron estar en alojamiento conjunto (28 % *versus* 16 %); en el grupo de TRA fue significativamente mayor el ingreso a unidad de terapia intermedia neonatal o unidad de cuidados intensivos neonatales (17 % *versus* 24 %).

Conclusiones

Los embarazos gemelares concebidos por TRA se complican tres veces más con parto pretérmino, enfermedad hipertensiva (más frecuentemente preeclampsia con criterios de gravedad) y hemorragia obstétrica. En ellos se presenta dos veces más ruptura prematura de membranas y diabetes gestacional. A mayor complejidad de las TRA, las complicaciones se incrementan. El parto pretérmino se presenta tres veces más en embarazos concebidos por FIVTE, y hasta cinco veces más en FIVTE con semen heterólogo. La enfermedad hipertensiva se presenta dos veces más cuando el embarazo es por FIVTE, cuatro veces más por FIVTE con ovodonación y cinco veces más cuando se trata de FIVTE con semen heterólogo.

La gestación gemelar por TRA incrementa en forma significativa la presencia de complicaciones maternas y neonatales. La atención por especialistas y subespecialistas que generen estrategias predictivas, preventivas e individualizadas en el control prenatal y contar con la infraestructura hospitalaria permitirá mejorar los resultados.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que permitieron desarrollar la presente investigación.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses, ya sea financiero o de cualquier otra naturaleza, que pudiera influir o sesgar los resultados o interpretaciones presentados en este estudio. Niegan tener vínculos contractuales o relaciones personales con organizaciones o personas que puedan influir en los resultados de la presente investigación.

Financiamiento

La presente investigación fue financiada en su totalidad por los autores.

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. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Multiple pregnancy: epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(9):554-562. DOI: 10.1055/s-0038-1668117
- Yang M, Xiao LL, Wang JM. [Association between maternal age and adverse pregnancy outcome in twin pregnancy]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(3):238-244. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.011
- Rubio-Cid P, Álvarez-Silvares E, Aves-Pérez MT, García-Lavandeira S, Pérez-Adán M. Resultados perinatales de las gestaciones gemelares concebidas mediante fecundación in vitro versus espontáneas. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83(10):602-613. Disponible en: <https://ginecologiy-obstetricia.org.mx/articulo/1716025474573x537244311641604350>
- Chen XH, Zhu JG, Yu ZB, Jiang CY, Han SP. [Influence of twin pregnancy by assisted reproductive technology on neonatal outcomes]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021;23(1):37-42. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2009021.
- Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Mohamed Kamil HR. The prevalence and risk factors for severe maternal morbidities: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9(86):10-28. DOI: 10.3389/fmed.2022.861028
- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA.* 2021;326(1):65-76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788
- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility, and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
- Fishel S. First in vitro fertilization baby-this is how it happened. *Fertil Steril.* 2018;110(1):5-11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.008.
- Johnson MH. A short history of in vitro fertilization (IVF). *Int J Dev Biol.* 2019;63(3-4-5):83-92. DOI: 10.1387/ijdb.180364mj
- Saccone G, Zullo F, Roman A, Ward A, Maruotti G, Martinelli P, Berghe-lla V. Risk of spontaneous preterm birth in IVF-conceived twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(3):369-376. DOI: 10.1080/14767058.2017.1378339
- Francisco C, Wright D, Benkó Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultras Obstet Gynecol.* 2017;50(1):88-92. DOI: 10.1002/uog.17470
- Keukens A, van Wely M, van der Meulen C, Mochtar MH. Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022;37(3):586-599. DOI: 10.1093/humrep/deab267
- Okby R, Harlev A, Sacks KN, Sergienko R, Sheiner E. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(3):653-658. DOI: 10.1007/s00404-017-4635-y
- Martin AS, Chang J, Zhang Y, Kawwass JF, Boulet SL, McKane P, et al. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with single-embryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2017;107(4):954-960. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.024
- Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):777-798. DOI: 10.1007/s00404-015-3707-0
- Qin JB, Wang H, Sheng X, Xie Q, Gao S. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1180-1192. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.131
- Asplund K. Uso de cuestiones éticas de fertilización in vitro. *Ups J Med Sci.* 2020;125(2):192-199.
- Santana DS, Silveira C, Costa ML, Souza RT, Surita FG, Souza JP et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):449. DOI: 10.1186/s12884-018-2082-9
- Mor N, Machtinger R, Yinon Y, Toussia-Cohen S, Amitai Komem D, Levin M, et al. Outcome of two sequential singleton pregnancies and twin pregnancies among primiparous women at advanced age undergoing IVF. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(5):1113-1119. DOI: 10.1007/s00404-020-05700-5
- Barda G, Gluck O, Mizrahi Y, Bar J. A comparison of maternal and perinatal outcome between in vitro fertilization and spontaneous dichorionic-diamniotic twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(24):2974-2977. DOI: 10.1080/14767058.2016.1270934
- Liu LY, Zafman KB, Fox NS. Weight gain and pregnancy outcomes in overweight or obese women with twin gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(11):1774-1779. DOI: 10.1080/14767058.2019.1648421
- Battarbee AN, Sinkey RG, Harper LM, Oparil S, Tita ATN. Chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(6):532-541. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1243
- Townsend R, D'Antonio F, Sileo FG, Kumbay H, Thilaganathan B, Khalil A. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):36-46. DOI: 10.1002/uog.20114
- Couck I, Van Nylén L, Deprest J, Lewi L. Monochorionic twins after in-vitro fertilization: do they have poorer outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(6):831-836. DOI: 10.1002/uog.21973
- Gulersen M, Eliner Y, Grunebaum A, Lenchner E, Bar-Eil L, Chervenak FA, et al. Adverse outcomes associated with twin pregnancies conceived via in vitro fertilization. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):10213-10219. DOI: 10.1080/14767058.2022.2122806
- Wang Y, Shi H, Chen L, Zheng D, Long X, Zhang Yet al. Absolute risk of adverse obstetric outcomes among twin pregnancies after in vitro fertilization by maternal age. *JAMA Netw Open.* 2021;4(9):e2123634. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23634

Prevalencia de inestabilidad microsatelital en pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica en un país latinoamericano

Alejandro González-Motta,^{1,2} * Gabriela Negrete-Tobar,^{3,4}  Oscar A. Messa-Botero,^{5,6} 
Juliana Pineda-Ortega,⁴  Isabella Garcandía,⁴ Juan S. Álvarez-Martínez,⁴ Natalia Londoño-De Vivero⁴ 
y Ricardo Bruges-Maya^{4,7} 

¹Unidad Funcional de Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer, Luis Carlos Sarmiento Angulo; ²Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio; ³Departamento de Radioterapia, Centro Javeriano de Oncología Hospital Universitario San Ignacio; ⁴Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina; ⁵Departamento de Patología, Clínica Colsanitas/Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer, Luis Carlos Sarmiento Angulo; ⁶Departamento de Patología, Hospital Universitario San Ignacio; ⁷Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia

Resumen

Antecedentes: En Colombia, el cáncer gástrico es el quinto en incidencia (12.8 casos/100 000) y el tercero en mortalidad (9.9 casos/100 000). La expresión de inestabilidad microsatelital (IMS) en cáncer gástrico no ha sido explorada en Colombia o en poblaciones hispano/latinas. La ausencia de datos obstaculiza la aprobación de inmunoterapia en estos países. **Objetivo:** Caracterizar la prevalencia del fenotipo de IMS en pacientes colombianos con tumores gástricos y de la unión gastroesofágica. **Material y métodos:** La expresión en la patología tumoral se midió mediante marcadores de inmunohistoquímica (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2). Se realizó un análisis descriptivo y la prueba de Fisher para identificar asociaciones de la expresión de IMS. **Resultados:** La muestra final fue de 106 pacientes con edad media de 62.5 años (25.93 ± 14.2). Se identificó IMS en 12.26 % (n = 13), así como asociación con mayor edad (p = 0.0042) y subtipo histológico no difuso (p = 0.019). **Conclusiones:** En estudios previos, principalmente realizados en países desarrollados y en los que se excluyen poblaciones hispanas/latinas, se reporta una prevalencia de 22 % del fenotipo IMS en tumores gástricos. Identificar la prevalencia de IMS en 12.26 % de población colombiana con cáncer gástrico podría favorecer la aprobación de inmunoterapia como opción terapéutica en países latinoamericanos. Los datos pueden impulsar estudios de costo-utilidad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Hipermutación. Inestabilidad microsatelital. Reparación de errores de emparejamiento. Silenciamiento genético.

Prevalence of microsatellite instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients from a Latin American country

Abstract

Background: In Colombia, gastric cancer is fifth in incidence (12.8 cases per 100,000) and third in mortality (9.9 cases per 100,000). Microsatellite instability (MSI), a phenotype in gastric cancer treatment, lacks comprehensive exploration in Colombian and Hispanic/Latino populations. Data scarcity hinders immunotherapy approval in middle-income countries. **Objective:** Characterize the prevalence of MSI phenotype in Colombian patients with gastric and gastroesophageal junction cancer. **Material and methods:** We measured MLH-1, MSH-2, MSH-6, and PMS-2 expression in tumor pathology by immunohistochemistry markers. We conducted descriptive analysis and Fisher's test to identify associations for MSI expression.

*Correspondencia:

Alejandro González-Motta
E-mail: alejo.g.motta@gmail.com

Fecha de recepción: 22-04-2024

Fecha de aceptación: 04-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.M24000884

Gac Med Mex. 2024;160:413-419

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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/>).

Results: Final sample size was 106 patients, mean age of 62.5 years (25-93 ± 14.2). Prevalence of MSI was 12.26% (n = 13). We found an association between older age and positive MSI ($p = 0.0042$), as well as with non-diffuse histologic subtypes ($p = 0.019$). **Conclusions:** Prior studies report 22% MSI phenotype prevalence in gastric tumors, mostly in developed countries, excluding Hispanic/Latino populations. Identifying the prevalence of MSI in our population as 12.26% could pave the way for approving immune blockade drugs as a treatment option for these patients in Latin American countries. Our data could be utilized to conduct cost-utility studies in support of this.

KEYWORDS: Gastric cancer. Hypermutation Microsatellite instability. Mismatch repair. Gene silencing.

Introducción

El cáncer gástrico es el quinto cáncer en términos de incidencia en Colombia, con de 12.8 casos por cada 100 000 personas cada año y el tercero en términos de mortalidad, con una tasa de incidencia anual de 9.9 casos por cada 100 000 personas.¹ Por sexo, el cáncer gástrico es el segundo cáncer más común en hombres y el quinto más común en mujeres en Colombia.¹ En el mundo, el cáncer gástrico ocupa el sexto lugar en frecuencia de incidencia y el quinto en mortalidad.¹ Actualmente, la elección del tratamiento se determina según la estadificación de la enfermedad e incluye la resección tumoral con cirugía, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia adyuvante e inmunoterapia.^{2,3}

La inestabilidad de microsatélites (IMS) se debe a un sistema de reparación de apareamientos incorrectos del ADN (en inglés dMMR) debido al silenciamiento de genes. Este tipo de mutación ha sido descrito en algunos tumores gástricos como un fenotipo molecular hipermutado,³ que podría cambiar la elección del tratamiento. En los países desarrollados, se ha estimado que la prevalencia de IMS en pacientes con cáncer gástrico es de 22 %.⁴ En más de 50 % de los casos, los cánceres gástricos esporádicos con este fenotipo molecular se deben a la hipermetilación del gen *hMLH1*; este último se ha descrito como la primera causa de silenciamiento de genes del sistema MMR, seguido de mutaciones de la línea germinal.⁵ La presencia de IMS se ha estudiado como un posible factor de respuesta positiva en la inmunoterapia del cáncer gástrico con bloqueadores de puntos de control inmunitario, como el pembrolizumab. El estudio KEYNOTE-059 mostró una respuesta positiva al tratamiento en 57.1 % de los pacientes con este fenotipo molecular, en comparación con 9 % de los pacientes negativos para IMS.⁶

Los estudios en pacientes latinoamericanos con cáncer gástrico son escasos. Un estudio observacional indicó una prevalencia de 9.8 % de IMS en pacientes mexicanos.⁷ Además, las investigaciones en Colombia

que midieron la prevalencia de IMS en cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica incluyeron un número reducido de pacientes, lo que resultó en hallazgos variables sobre la prevalencia. Los estudios de cohortes grandes han excluido a los pacientes latinoamericanos o han incluido solo a la población hispana/latina que vive en Estados Unidos, lo que limita la información disponible sobre este fenotipo molecular en esa población.⁸⁻¹⁰ En este sentido, realizamos un estudio transversal para caracterizar mejor la prevalencia de este fenotipo molecular en pacientes colombianos con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica.

Material y métodos

En este estudio epidemiológico transversal se inscribió a pacientes adultos con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica atendidos en un hospital de referencia en Bogotá, Colombia, de 2019 a 2021. Se utilizó un método de muestra por conveniencia no probabilístico. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario San Ignacio. Dado que se emplearon datos retrospectivos y anónimos de los pacientes, no se requirió consentimiento informado.

Pacientes

Fueron elegibles los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica que se sometieron a gastrectomía o esofagogastroduodenoscopia con biopsia o estudio patológico quirúrgico. Los criterios de exclusión fueron pacientes con respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante. En quienes se sometieron tanto a biopsia como a estudio patológico quirúrgico, se utilizó el último para la investigación. El tamaño de la muestra se estimó en 103 pacientes y se calculó asumiendo una prevalencia esperada de 22 %, un intervalo de confianza de 95 % y una precisión absoluta de 8 %.

Evaluación del estado de la IMS

Se llevó a cabo inmunohistoquímica en una sección de tejido tumoral fijada en formol y embebida en parafina recuperada mediante microondas, con anticuerpos para MLH-1 (Clon ES05, Dako, Santa Clara, California, Estados Unidos), MSH-2 (Clon FE11, Dako), MSH-6 (Clon EP49, Dako) y PMS-2 (Clon EP51, Dako), según el protocolo del fabricante. La expresión de MLH-1, PMS-2, MSH-2 y MSH-6 en la patología tumoral se calificó como positiva para la reactividad nuclear. Para cada prueba de inmunohistoquímica se aplicaron controles internos y externos. Cuando se expresaron todas las proteínas, el tumor se consideró libre de IMS, es decir, con genes MMR intactos. Una expresión negativa con un control interno positivo (0/+) se consideró positiva para IMS.

Análisis estadístico

La variable dependiente fue la presencia o ausencia de IMS. Se reportaron frecuencias y modas para datos categóricos. Para analizar la normalidad de los datos continuos, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk y la medida de Curtosis. Se reportaron medias y desviaciones estándar para las variables continuas normales, y la mediana y los rangos intercuartílicos para las variables continuas no normales. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para probar las asociaciones de la IMS con características sociodemográficas y clínicas. Se realizó prueba t para probar las diferencias de edad media entre los grupos con y sin IMS. Para todas las pruebas estadísticas se utilizó una probabilidad de error tipo I de dos lados α de 5 %. Debido al tamaño de la muestra, no se realizaron análisis multivariados. Todos los análisis se efectuaron con STATA versión 16.

Resultados

La muestra final estuvo integrada por 106 pacientes, con una media de edad de 62.5 años, que osciló entre los 25 y 93 años (desviación estándar \pm 14.2). Entre los participantes de la muestra, 43 eran mujeres (40.57 %) y 63, hombres (59.43 %); 102 (96.23 %) provenían de la región Andina. Se encontró una prevalencia de IMS en 13 pacientes, que constituyeron 12.26 % de la muestra. Las características demográficas, clínicas y patológicas de la población se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes colombianos con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica

Característica	n = 106	
Edad media (años)	62.53	
	n	%
Sexo		
Masculino	63	59.43
Femenino	43	40.57
Región geográfica de procedencia		
Andina	102	96.23
Oriental	3	2.83
Amazónica	1	0.94
Clasificación de Lauren		
Adenocarcinoma gástrico difuso	28	26.42
Adenocarcinoma gástrico intestinal	62	58.49
Adenocarcinoma gástrico mixto	9	8.49
No especificado	7	6.60
Localización		
Unión gastroesofágica	11	10.38
Fuera de la unión gastroesofágica	95	89.62
Presencia de células en anillo		
No	83	78.30
Sí	23	21.70
Tipo		
Biopsia	55	51.89
Especimen patológico	51	48.11

Los pacientes con IMS tuvieron una media de edad de 73 años; en cambio, los pacientes sin IMS, una media de edad de 61.07 años, con una diferencia estadísticamente significativa de 11.92 años (prueba t con IC 95 % = 3.83-20.013, $p = 0.0042$). No se encontró asociación entre el sexo y la presencia de IMS (prueba exacta de Fisher, $p = 0.37$). Ningún paciente con subtipo histológico difuso puro presentaba IMS; no obstante, aquellos con otros subtipos histológicos mostraron una prevalencia de IMS de 16.67 %. Se observó diferencia estadística significativa entre los subtipos histológicos difusos y no difusos con IMS (prueba exacta de Fisher, $p = 0.019$). Además, cinco pacientes con IMS presentaron tumores T1 y T2 (38.46 %) y seis pacientes (46.15 %), estadio N0 o sin compromiso ganglionar (Tabla 2).

En pacientes positivos para IMS, 12 (92.31 %) tenían delección de genes MLH-1 y MSH-6 y uno (7.69 %), los genes MSH-2 y PMS-2 alterados; no se encontró delección de MLH-1 con MSH-2/PMS-2.

Tabla 2. Comparativa de características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes colombianos con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica, con y sin IMS

Características	Sin IMS (n = 93)		Con IMS (n = 13)	
	n	%	n	%
Edad media (años)	61.07		73	
Sexo				
Masculino	57	61.29	6	46.15
Femenino	36	38.71	7	53.85
Región geográfica de procedencia				
Andina	89	95.70	13	100
Oriental	3	3.22	0	0
Amazónica	1	1.08	0	0
Clasificación de Lauren				
Adenocarcinoma gástrico difuso	27	29.03	0	0.00
Adenocarcinoma gástrico intestinal	53	56.99	11	84.62
Adenocarcinoma gástrico mixto	7	7.53	1	7.69
No específico	6	6.45	1	7.69
Invasión linfovascular				
Sí	29	31.18	5	38.46
No	21	22.58	3	23.08
No reportado	43	46.24	5	38.46
Tipo				
Biopsia	50	53.76	5	38.46
Especimen patológico	43	46.24	8	61.54
Localización				
Unión gastroesofágica	10	10.75	1	7.69
Fuera de la unión gastroesofágica	83	89.25	12	92.31
Estadio T				
T1a	1	1.08	1	7.69
T1b	7	7.53	1	7.69
T2	7	7.53	3	23.08
3	17	18.27	3	23.08
T4	45	48.39	5	38.46
Tx	16	17.20	0	0.00
Estadio N				
N0	24	25.81	6	46.15
N1	25	26.88	4	30.77
N2	19	20.43	0	0.00
N3	13	13.98	3	23.08
NX	12	12.90	0	0.00
Estadio M				
M0	55	59.14	10	76.92
M1	34	36.56	3	23.08
MX	4	4.30	0	0.00

IMS: inestabilidad microsatelital.

Discusión

Hasta el momento de este informe, nuestro estudio incluyó la muestra de pacientes más grande en Colombia. Se identificó IMS en 13 pacientes, con una prevalencia de 12.26 %. Estudios previos han reportado una prevalencia más alta de IMS en pacientes colombianos:

Cárdenas *et al.* incluyeron 23 pacientes, entre quienes encontraron una mutación de IMS en cuatro (17 %),⁸ en tanto, Sepúlveda *et al.* incluyeron 20 pacientes, entre quienes identificaron una prevalencia de 15 %, lo que representa tres pacientes.¹⁰ Ambas investigaciones comprendieron pacientes con cáncer gástrico y colorrectal y reportaron sus resultados sin hacer una distinción entre

los dos tipos de cáncer. En estudios más grandes solo se analizaron pacientes caucásicos y asiáticos, con una inclusión mínima de pacientes afroamericanos y la exclusión de pacientes hispanos.⁹ Todas las investigaciones mencionadas utilizaron amplificación de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar IMS, con la que se identificaron BAT26, D2S123, D13S170, TP53 y BAT40.⁸⁻¹⁰ En el presente análisis se utilizó inmunohistoquímica, técnica que ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad similares a la PCR, pero con un costo más bajo y una mayor accesibilidad en América Latina.

En el Atlas del Genoma del Cáncer, la prevalencia de IMS se estableció en aproximadamente 22 %, determinada mediante secuenciación del genoma tumoral; comparada con la inmunohistoquímica, dicha secuenciación tiene una mayor sensibilidad, lo cual podría provocar una mayor tasa de detección.⁴ El Grupo de Investigación del Cáncer Asiático ha indicado una prevalencia de IMS de 22.7 %;¹¹ en nuestra muestra se encontró una menor prevalencia de IMS, si bien las técnicas utilizadas fueron diferentes. En el Atlas del Genoma del Cáncer, se determinó IMS en todo el ADN tumoral y se realizó una secuenciación completa del genoma de bajo paso en 107 pares tumor/germinal.⁴

Según nuestra investigación, la prevalencia del subtipo molecular IMS del cáncer gástrico fue menor en Colombia que en países con un poder adquisitivo alto. De manera similar, un estudio observacional llevado a cabo en pacientes mexicanos reveló una menor prevalencia de IMS (9.8 %) en una muestra de tamaño comparable.⁷ En este estudio, también se detectó IMS mediante inmunohistoquímica; sin embargo, los criterios de inclusión fueron diferentes, ya que se incluyeron pacientes con estadios I a III que se habían sometido a cirugía y el objetivo principal fue la supervivencia global. Además, se encontraron algunos pacientes con tipo difuso y IMS, lo que difiere de los resultados de nuestro estudio. Se confirmó que la IMS se asoció a estadios clínicos más bajos, una menor recurrencia y mejores tasas de supervivencia a cinco años.⁷

Nuestros hallazgos podrían reflejar el hecho de que la prevalencia del subtipo molecular IMS del cáncer gástrico es menor en Colombia que en otros países, o que pudiera deberse a un sesgo de selección. Las investigaciones actuales sobre la prevalencia del cáncer en población hispana/latina que vive en Estados Unidos no han mencionado el fenotipo molecular IMS.⁹⁻¹² Este problema plantea si fuese posible

encontrar prevalencias similares de IMS en otros países latinoamericanos.

Según el Atlas del Genoma del Cáncer, el subtipo IMS se asocia al subtipo histológico intestinal y el cáncer en estadio temprano.⁴ Esta asociación también se observó en nuestro estudio: entre los pacientes con IMS, cinco (38.46 %) tenían tumores T1 o T2 y seis (46.15 %), tumores N0. También se indica que altos niveles de IMS en cáncer gástrico se asocian al sexo femenino, a una edad relativamente avanzada y a localización en el antro.⁴ En el atlas se incluyeron pacientes sin ningún tratamiento oncológico previo; en nuestro estudio, no se hizo esta distinción, lo cual podría ser una causa de sesgo, ya que se desconoce si el tratamiento oncológico cambia el rendimiento de la inmunohistoquímica como herramienta diagnóstica. Aunque en nuestro análisis los pacientes con IMS fueron estadísticamente mayores que los pacientes sin IMS, no se identificó diferencia estadística entre los sexos. Lamentablemente, no se recopiló la ubicación anatómica de los tumores para comparar esta información con datos a nivel mundial.

Las células tumorales con IMS acumulan múltiples mutaciones genéticas que llevan una alta carga mutacional, lo cual puede desencadenar una respuesta inmunológica mediada por células T. Las reacciones inmunitarias tumorales incrementan la expresión de moléculas de punto de control tanto en las células tumorales como en las inmunitarias.⁵ El cáncer gástrico se ha relacionado con altos niveles de IMS con linfocitos infiltrantes tumorales y una alta expresión de PD-L1.^{13,14} Estos hallazgos sugieren que el alto nivel de IMS podría usarse como biomarcador para la selección del tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitarios,¹⁵ así como un factor pronóstico para pacientes con cáncer gástrico.¹⁶ El objetivo de nuestro análisis no fue buscar una asociación entre IMS y linfocitos infiltrantes tumorales, IMS y expresión tumoral de PDL-1, IMS e infección por el virus de Epstein Barr o IMS e infección por *Helicobacter pylori*; estas asociaciones podrían ser un punto clave interesante para un futuro análisis de nuestra población.

El tratamiento sistémico estándar del cáncer gástrico incluye fluoropirimidinas y platino como fármacos quimioterapéuticos de primera línea, seguidos de taxanos, con o sin ramucirumab, como de segunda línea.¹⁷ Recientemente, el bloqueo de puntos de control inmunitarios, como PD1 y PD-L1, se ha convertido en una nueva opción terapéutica.¹⁸ Se ha asociado IMS a una respuesta positiva al tratamiento con inmunoterapia.¹⁹

Pembrolizumab, un bloqueador de PD1 y PD-L1, fue aprobado en 2017 por la Food and Drugs Administration como la última línea de tratamiento para pacientes con tumores sólidos con altos niveles de IMS o dMMR no reseccables o metastásicos que han progresado después de tratamientos previos.²⁰ En el estudio KEYNOTE-059, con 259 pacientes inscritos, siete tuvieron niveles altos de IMS, observándose una respuesta positiva en cuatro de ellos, con una ORR de 57 %.⁶ La duración de la respuesta observada osciló entre 5.3 y 14.1 meses.⁶ En el estudio KEYNOTE-158, 233 pacientes con tumores con altos niveles de IMS o dMMR de diferentes tipos recibieron pembrolizumab. De estos pacientes, 24 presentaron cáncer gástrico; tras recibir tratamiento, la ORR fue de 45.8 % (CR en cuatro pacientes) y el tiempo de supervivencia sin avance de la enfermedad, 11 meses.²¹

En la actualidad, el cáncer gástrico es el tercer cáncer más mortal en Colombia¹ lo cual lleva a que la introducción de nuevas terapias sea una prioridad para mejorar la esperanza de vida de los pacientes; no obstante, como país de ingresos medios, esta introducción ha sido obstaculizada por la falta de información sobre la población del país y otros latinoamericanos. Al establecer la prevalencia de IMS en nuestra población mediante inmunohistoquímica, los fármacos de bloqueo inmunitario podrían considerarse para su aprobación, lo cual abriría una nueva línea de terapia para este subgrupo de pacientes con IMS. Los datos presentados se pueden emplear para realizar estudios de costo-utilidad, lo cual permitirá evaluar los impactos presupuestarios asociados a la aprobación de fármacos de bloqueo inmunitario en Colombia. Esto también puede sentar precedente para otros países latinoamericanos con características similares, así como generar interés para realizar estudios similares en otros países latinoamericanos sobre la caracterización del cáncer gástrico con el fenotipo molecular IMS y comparar con los datos generados en el resto del mundo.

Limitaciones

Nuestro estudio se realizó en un hospital de referencia en Bogotá, Colombia, lo cual pudo generar un sesgo de selección de pacientes. Utilizamos marcadores de inmunohistoquímica para la detección de IMS, técnica de medición indirecta ya que detecta proteínas traducidas por genes, con sensibilidad y especificidad superiores a 90 % en comparación con el estándar de oro de la secuenciación de ADN de próxima

generación. La inmunohistoquímica se ha vinculado a resultados falsos positivos, ya que detecta proteínas sin actividad enzimática asociadas a mutaciones de sentido erróneo.²² Teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes con IMS encontrados, se debe señalar que las asociaciones realizadas podrían ser limitadas.

Conclusiones

En este estudio se encontró una prevalencia de 12.26 % del fenotipo molecular del cáncer gástrico IMS, menor que las tasas reportadas en investigaciones previas en Colombia y otros países. Encontramos una asociación entre la edad avanzada y los subtipos histológicos no difusos con IMS positivo. La IMS en nuestra población se debió principalmente al silenciamiento de MLH-1 y MSH-6, seguidos por MSH-2 y PMS-2.

Agradecimientos

Queremos agradecer el apoyo recibido para la realización de este estudio por parte del Departamento de Patología del Hospital Universitario San Ignacio y la Unidad de Cáncer Gastrointestinal dirigida por el doctor Kelman Ojeda del Hospital Universitario San Ignacio. También queremos agradecer a Derna Luz Castro, de la División de Citotecnología/Histotecnología del Hospital Universitario San Ignacio, quien apoyó los procesos de adquisición de datos.

Conflicto de intereses

Ricardo Bruges Maya es investigador principal del estudio CheckMate 649 y ha recibido honorarios como conferenciante, así como por su participación en la junta asesora de Bristol. Los demás autores declararon que la investigación se llevó a cabo sin ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Ninguno.

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. Además, los autores han reconocido y seguido

las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Cancer Today Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Sandler S. Esophagogastric junction and gastric adenocarcinoma: neoadjuvant and adjuvant therapy, and future directions. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(6):505-512. Disponible en: <https://www.cancer-network.com/view/esophagogastric-junction-and-gastric-adenocarcinoma-neoadjuvant-and-adjuvant-therapy-and-future>
3. Neboit-Bral L, Brandao D, Verlingue L, Rouleau E, Caron O, Despras E, et al. Hypermutated tumours in the era of immunotherapy: the paradigm of personalised medicine. *Eur J Cancer*. 2017;84:290-303. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.026
4. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209. DOI: 10.1038/nature13480
5. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(22):4151-4162. DOI: 10.1007/s00018-018-2906-9
6. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013
7. Zepeda-Najar C, Palacios-Astudillo RX, Chávez-Hernández JD, Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA. Prognostic impact of microsatellite instability in gastric cancer. *Contemp Oncol*. 2021;25(1):68-71. DOI: 10.5114/wo.2021.104939
8. Cárdenas W, Castillo A, Vargas C, Moreno O, Insuasty J. Análisis de la inestabilidad de microsatélites mediante el marcador BAT-26 en una muestra de pacientes del Hospital Universitario de Santander con diagnóstico de cáncer gástrico o colorrectal. *Colombia Medica*. 2008;2(Supl 2):41-51. Disponible en: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/entities/publication/d94b4bb3-0de9-4636-a205-c4a955171c5f>
9. Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021;95:102175. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102175
10. Sepúlveda AR, Santos AC, Yamaoka Y, Wu L, Gutiérrez O, Kim JG, et al. Marked differences in the frequency of microsatellite instability in gastric cancer from different countries. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):3034-3038. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01453.x
11. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449-456. DOI: 10.1038/nm.3850
12. Miller KD, Ortiz AP, Pinheiro PS, Bandi P, Minihan A, Fuchs HE, et al. Cancer statistics for the US Hispanic/Latino population, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(6):466-487. DOI: 10.3322/caac.21695
13. Cho J, Chang YH, Heo YJ, Kim S, Kim NKD, Park JO, et al. Four distinct immune microenvironment subtypes in gastric adenocarcinoma with special reference to microsatellite instability. *ESMO Open*. 2018;3(3):e000326. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000326
14. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim KM, Odegaard JI, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med*. 2018;24(9):1449-1458. DOI: 10.1038/s41591-018-0101-z
15. Kwak Y, Seo AN, Lee HE, Lee HS. Tumor immune response and immunotherapy in gastric cancer. *J Pathol Transl Med*. 2020;54(1):20-33. DOI: 10.4132/jptm.2019.10.08
16. Vrána D, Matzenauer M, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R, Melichar B, et al. From tumor immunology to immunotherapy in gastric and esophageal cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):13. DOI: 10.3390/ijms20010013
17. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2022;20(2):167-192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008
18. Figueroa-Prutti L, Soto-Molinari R, Calderón-Osorno M, Mora J, Alpiñar-Alpizar W. Gastric cancer in the era of immune checkpoint blockade. *J Oncol [Internet]*. 2019:1079710. DOI: 10.1155/2019/1079710
19. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open*. 2021;6(1):100036. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100036
20. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2019;25(13):3753-3758. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070
21. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesús-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
22. Berg KD, Glaser CL, Thompson RE, Hamilton SR, Griffin CA, Eshleman JR. Detection of microsatellite instability by fluorescence multiplex polymerase chain reaction. *J Mol Diagn JMD*. 2000;2(1):20-28. DOI: 10.1016/S1525-1578(10)60611-3

Conocimientos y uso del bloqueo de nervios pericraneales en el tratamiento de cefaleas en México

Rogelio Domínguez-Moreno,^{1,2*} Alejandro Marfil,³ Luis R. Partida-Medina⁴ y Miguel Osorno-Guerra⁵

¹Departamento de Medicina Clínica, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; ²Clínica de Cefaleas de Difícil Tratamiento, Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; ³Clínica de Dolor de Cabeza, Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México; ⁴Práctica privada, Guadalajara, Jalisco, México; ⁵Práctica privada, Monterrey Nuevo León, México

Resumen

Antecedentes: En los países desarrollados, la mayoría de los neurólogos utiliza bloqueo de nervios pericraneales; sin embargo, se desconoce el conocimiento y patrones de uso de esta técnica en los países en desarrollo. **Objetivo:** Evaluar los conocimientos y patrones de uso de bloqueo de nervios pericraneales en el tratamiento de cefaleas por neurólogos mexicanos. **Material y métodos:** Estudio transversal que incluyó a 90 neurólogos mexicanos que completaron una encuesta de 26 preguntas sobre datos sociodemográficos, conocimientos y patrones de uso de bloqueo de nervios pericraneales. Los análisis estadísticos se realizaron con R (versión 4.2.0). **Resultados:** La edad media fue de 43.2 ± 9.9 años, 55 fueron hombres (61.1 %). Las indicaciones del procedimiento fueron migraña, identificada por 74 participantes (82.2 %), y cefalea en racimos, identificada por 65 participantes (72.2 %). En cuanto a los patrones de uso, 87 neurólogos (96.7 %) tenían referencia de la técnica, pero solo 12 (13.3 %) la utilizaban. En cuanto a la educación al respecto, 19 (21.1 %) recibieron entrenamiento durante la residencia y 27 (30 %), posteriormente. **Conclusión:** El conocimiento y uso de bloqueo de nervios pericraneales para el tratamiento de cefaleas en México es bajo. Las partes interesadas deben desarrollar estrategias para mejorar el campo de las cefaleas.

PALABRAS CLAVE: Discapacidad. Migraña. Tratamiento.

Knowledge and use of pericranial nerve blocks in headache treatment in Mexico

Abstract

Background: In developed countries, most of the neurologists use pericranial nerve blocks to treat headache patients, nevertheless, the knowledge and use patterns of this technique in developing countries are unknown. **Objective:** Evaluate the knowledge and use patterns of pericranial nerve blocks in headache treatment by Mexican neurologists. **Material and methods:** We did a cross-sectional study, 90 Mexican neurologists completed a 26-question survey including data about sociodemographics, knowledge and patterns of use of pericranial nerve blocks. All statistical analyses were performed with R (version 4.2.0). **Results:** The mean age was 43.2 ± 9.9 years, 55 (61.1 %) were men. In terms of knowledge, migraine was correctly identified by 74 participants (82.2 %), while cluster headache by 65 participants (72.2 %) as indications for pericranial nerve blocks. Regarding the use patterns of pericranial nerve blocks, 87 (96.7 %) of the neurologists had heard about the technique, but only 12 (13.3 %) use it in their clinical practice. In terms of education, 19 (21.1 %) received training during the residency and 27 (30 %) during the post-residency period. **Conclusions:** The knowledge and use of pericranial nerve blocks for the treatment of headaches in Mexico is low. Stakeholders should develop strategies to improve the field of headache disorders.

KEYWORDS: Disability. Migraine. Treatment.

*Correspondencia:

Rogelio Domínguez-Moreno
E-mail: rogelio_dm@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-05-2024

Fecha de aceptación: 06-08-2024

DOI: 10.24875/GMM.M24000891

Gac Med Mex. 2024;160:420-424

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En México, la formación clínica y la investigación en cuanto a las cefaleas están menos desarrolladas en comparación con las de otros países, siendo la falta de formación formal el principal obstáculo.¹ Aun cuando se dispone de la mayoría de los tratamientos existentes para cefaleas y de un número considerable de residentes y neurólogos, todavía se está lejos de satisfacer las necesidades de la población.² Si bien se han llevado a cabo esfuerzos durante los últimos años, aún queda mucho por hacer.

El bloqueo de nervios pericraneales se ha empleado durante décadas para el tratamiento de pacientes con cefaleas, especialmente en países donde el problema de las cefaleas se ha abordado ampliamente. En Estados Unidos, 69 % de los neurólogos realiza bloqueo de nervios pericraneales para tratar una amplia gama de cefaleas; en Reino Unido, 80 %; y en España, 76.9 %.³⁻⁵ No obstante, se desconoce el nivel de conocimientos y los patrones de uso de esta técnica en países en desarrollo debido a la falta de encuestas entre neurólogos en ejercicio.

Se diseñó una encuesta para valorar el nivel de conocimientos y los patrones de uso de bloqueo de nervios pericraneales en el tratamiento de cefaleas por parte de neurólogos mexicanos, con el fin de identificar áreas de oportunidad para mejorar, aumentar la capacitación y la utilización de esta técnica en beneficio de los pacientes que padecen cefaleas.⁶

Material y métodos

Estudio transversal en el que se aplicó una encuesta de 26 preguntas a fin de valorar el nivel conocimientos basados en las recomendaciones del consenso de expertos de la Sociedad Americana de Cefaleas para la realización de bloqueos de nervios periféricos en el manejo de cefaleas.⁷ Los patrones de uso se valoraron conforme a una encuesta desarrollada por el grupo de estudio de cefaleas de la Academia Española de Neurología, implementada inicialmente en 2012 y actualizada y publicada en 2018. La encuesta no requirió validación, ya que los fines no eran diagnósticos sino que se basó en opiniones de expertos con fines descriptivos (Material Suplementario).⁵

La encuesta fue aplicada y compartida mediante código QR durante la cuadragésima séptima reunión anual de la Academia Mexicana de Neurología, del 30 de octubre al 4 de noviembre de 2023, celebrada en Mérida, Yucatán,

México. Se recopilaron datos sociodemográficos, clínicos y asociados al uso: edad, sexo, estado de residencia, nivel de cuidados médicos del centro de trabajo, si se contaba con referencia de los bloqueos de nervios pericraneales, si se había recibido formación al respecto durante la residencia, si existía interés por recibir formación, quién se creía que debería realizar la intervención, indicaciones, patrones de uso, anestésicos locales que se utilizaban, empleo de corticosteroides y cuáles, efectos secundarios, seguimiento y lugar donde se realiza y si se disponía de carro de emergencia.

La investigación se llevó a cabo de conformidad con las directrices de la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para estudios transversales y la declaración CHERRIES (Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys) para encuestas web. Se aplicaron las lista de verificación STROBE y CHERRIES para garantizar la exhaustividad y calidad en la presentación de los hallazgos.

A efectos del análisis estadístico, las variables categóricas se expresaron como frecuencias y proporciones y las continuas, como medias y desviaciones estándar; se utilizó el programa R (versión 4.2.0).

Resultados

De aproximadamente 1000 participantes a la conferencia, 700 eran neurólogos mexicanos. La encuesta fue completada por 93 participantes, 90 de ellos eran neurólogos mexicanos, es decir, 12.9 % de la población diana. Dada la naturaleza especializada de la población y que se centraba en la práctica específica de bloqueo de nervios pericraneales para el tratamiento de la cefaleas, esta muestra proporcionó información valiosa acerca de los patrones de conocimientos y uso entre los neurólogos mexicanos. La media de edad fue de 43.2 ± 9.9 años, 55 participantes (61.1 %) eran hombres. Los estados de origen de los neurólogos fueron Ciudad de México en 22 (24.4 %), Jalisco en 13 (14.4 %) y Nuevo León en 12 (13.3 %). La mayoría trabajaba en hospitales de segundo nivel ($n = 48$, 53.3 %) y el resto ($n = 42$, 46.7 %), en unidades de tercer nivel de referencia.

En cuanto a conocimientos, 74 y 65 participantes (82.2 y 72.2 %) identificaron a la migraña y la cefalea en racimos, respectivamente, como indicaciones para bloqueo de nervios pericraneales. Además, 82 participantes (91.1 %) señalaron correctamente que esta técnica podría resultar útil en el embarazo. En términos de fármacos, 32 participantes (35.5 %) confirmaron correctamente el empleo de corticosteroides (Tabla 1).

Tabla 1. Conocimiento sobre el uso adecuado del bloqueo de nervios pericraneales para el manejo de cefaleas por parte de neurólogos mexicanos

Identificación	n	%
Migraña (aguda, episódica y crónica) como indicación de la intervención	74	82.2
Cefalea en racimos como indicación de la intervención	65	72.2
Neuralgias craneales como indicación de la intervención	87	96.6
Cefaleas cervicogénicas como indicación de la intervención	79	87.7
Embarazo como escenario clínico donde la intervención puede ser de ayuda	82	91.1
Indicación de corticosteroides	32	35.5
Fármaco más seguro con mayor evidencia para la intervención	57	63.3
Contraindicación estricta para la intervención	47	52.2
Efecto secundario más común	29	32.2

En cuanto a los patrones de uso del bloqueo de nervios pericraneales, aunque 87 neurólogos (96.7 %) habían escuchado sobre la técnica, solo 12 (13.3 %) la empleaban en su práctica clínica habitual; 77/78 (98.7 %) de quienes no la utilizaban estaban interesados en recibir formación. En términos de formación, 19 neurólogos (21.1 %) recibieron formación en bloqueos de nervios pericraneales durante la residencia y 27 (30 %), después de la residencia (Figura 1). De los participantes, 66 (73.3 %) consideraron que el neurólogo debe realizar la intervención; 23 (25.6 %), que cualquier médico que trate pacientes con cefaleas; y uno (1.1 %), que el anesthesiólogo. De los neurólogos que realizaban bloqueos de nervios pericraneales, cuatro (33.3 %) lo usaron con mayor frecuencia para migraña episódica, nueve (75 %) realizaron bloqueos de nervios pericraneales múltiples a la vez, 12 (100 %) usaron lidocaína y seis (50 %) aplicaron MIDAS o HIT-6 para evaluar la respuesta terapéutica (Tabla 2).

Discusión

Los resultados proporcionan una idea sobre el estado actual de conocimientos y uso de bloqueo de nervios pericraneales entre los neurólogos mexicanos. También destacan la brecha entre la formación clínica y la aplicación de esta técnica en México y muestran áreas significativas de oportunidad para mejorar.

Tabla 2. Patrones de uso del bloqueo de nervios pericraneales por neurólogos mexicanos

Aspecto	n	%
Cefaleas en las que se utiliza la técnica		
Migraña episódica	4	33.3
Neuralgia occipital	4	33.3
Migraña crónica	2	16.6
Nervios bloqueados		
Múltiples bloqueos pericraneales (dos o más nervios no contiguos)	9	75
Nervio occipital mayor	3	25
Anestésico local empleado		
Lidocaína	12	100
Uso de corticosteroides		
Sí	6	50
No	6	50
Método utilizado para valorar la respuesta		
Escala MIDAS y/o HIT-6	6	50
Intensidad de la cefalea	4	33.3
Frecuencia de la cefalea	2	16.7
Se pidió consentimiento informado		
Sí	6	50
No	6	50
Lugar donde se llevó a cabo la intervención		
Consultorio médico (clínica ambulatoria)	12	100
Carro de emergencia disponible		
Sí	2	16.7
No	10	83.3

Los hallazgos de esta investigación contrastan con los descritos en España, donde la tasa de uso de esta técnica en 2016 fue de 76.9 %, utilizada principalmente para la prevención de migrañas y cefaleas en racimos.⁵ Además, en un estudio transversal de neurólogos pediátricos realizado en Estados Unidos se encontró que 63 % efectuaba la intervención y que 17 % derivaba a los pacientes a otro médico para dicho tratamiento.⁸ Si bien estos resultados reflejan las opciones terapéuticas limitadas disponibles para los pacientes mexicanos, también revelan que existe un margen de mejora, ya que 98.7 % de los encuestados expresó interés en recibir formación al respecto.

Desigualdades en materia de formación y brechas de conocimiento

A pesar del evidente interés en el bloqueo de nervios pericraneales, solo una pequeña proporción de los participantes había recibido educación formal: 21.1 % durante la residencia y 30 % posterior a dicho periodo. Lo anterior

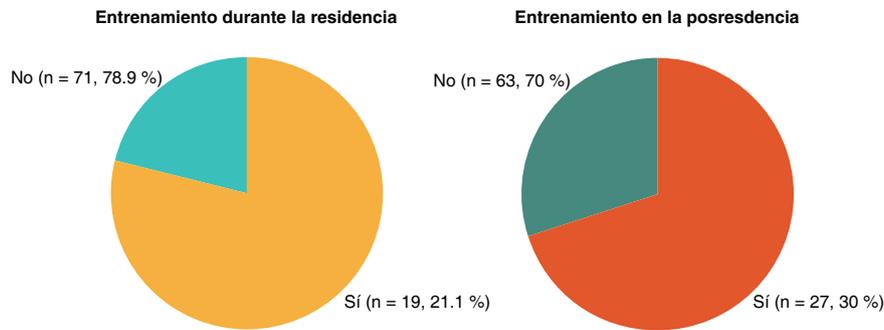


Figura 1. Distribución de neurólogos formados en bloqueo de nervios pericraneales en México.

contrasta con la situación de los residentes de neurología de Estados Unidos: 80 % había recibido formación en esta técnica y 60 %, formación supervisada.⁹ Esta discrepancia evidencia la necesidad urgente de disponer de programas de capacitación estandarizados que aseguren que los neurólogos cuenten con las habilidades necesarias para incorporar el bloqueo de nervios pericraneales de manera efectiva a su práctica clínica.

Las brechas de conocimiento identificadas, tales como la correcta identificación de las indicaciones para el bloqueo de nervios pericraneales, traducen la importancia de realizar intervenciones educativas específicas. Mientras que una alta proporción de participantes identificó correctamente las migrañas (82.2 %) y las cefaleas asociadas al embarazo (91.1 %) como indicaciones para la técnica de bloqueo, existe un margen de mejora, sobre todo en reconocer la cefalea en racimos como una indicación (72.2 %) y el uso apropiado de corticosteroides (35.5 %) en la intervención. Reforzar los conocimientos de los neurólogos sobre estos aspectos mejorará la precisión y eficacia del bloqueo de nervios pericraneales.

Patrones de uso y barreras

Los resultados indican una disparidad significativa entre los conocimientos existentes y el uso real del bloqueo de nervios pericraneales. Si bien una mayoría sustancial de los neurólogos (96.7 %) había escuchado sobre esta técnica, solo 12 (13,3 %) la han incorporado a su práctica clínica habitual, lo cual sugiere posibles barreras como la falta de confianza, la complejidad percibida o las restricciones institucionales, que dificultan trasladar los conocimientos a la práctica. Lo anterior se puede cambiar para que los médicos ofrezcan esta modalidad terapéutica a distintos pacientes,

incluidos quienes acuden a urgencias. Por ejemplo, en Canadá, a pacientes aptos los médicos de urgencias ofrecen el bloqueo de nervios pericraneales como una de las primeras opciones analgésicas.¹⁰

Identificar oportunidades para realizar la intervención

La necesidad de una mayor formación clínica en bloqueos de nervios pericraneales en México es patente y debe formar parte tanto de los programas de residencia como del periodo posresidencia. Los esfuerzos colaborativos entre instituciones académicas, sociedades neurológicas y organizaciones de pacientes pueden desempeñar un papel clave en el desarrollo de planes integrales de formación, talleres y programas de mentoría. Como Grupo de Estudio de Cefaleas de la Academia Mexicana de Neurología, el compromiso es diseñar planes para mejorar el conocimiento y la experiencia en términos de práctica clínica, formación e investigación en México. Durante la reunión anual de 2023, se recibió esta encuesta y se llevó a cabo el primer taller práctico con más de 70 neurólogos mexicanos en el que se incluyeron pacientes reales. Se eligió ese enfoque porque los talleres tradicionales suelen estar basados en conferencias y los médicos pueden sentirse incómodos al tener que reproducir estas técnicas en sus prácticas clínicas. Esta necesidad de formación práctica fue destacada en una reciente publicación del programa de residentes de neurología de Canadá.¹¹

Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, la fiabilidad de los datos recopilados está garantizada porque la encuesta fue diseñada por un grupo externo experto en

el manejo de cefaleas, con experiencia en ese campo y que sigue las directrices actuales. En segundo lugar, se realizó una evaluación integral para identificar los desafíos relacionados con el acceso a la formación. En tercer lugar, la investigación se abocó a los neurólogos asistentes a la mayor reunión nacional sobre neurología. A pesar de estas fortalezas, deben reconocerse algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra podría no representar lo que sucede en la práctica clínica del país y, de hecho, podría existir una sobrevaloración, ya que los asistentes a reuniones científicas suelen tener más acceso a formación y educación específicas. Finalmente, no se puede excluir un sesgo de selección, ya que la encuesta se distribuyó a través de una invitación abierta.

Conclusiones

El conocimiento y uso de los bloqueos de nervios pericraneales para el tratamiento de cefaleas en México es bajo en la actualidad. Se requieren esfuerzos durante los periodos de residencia y posresidencia para incorporar esta técnica a la práctica clínica rutinaria de los neurólogos mexicanos. Las instituciones académicas y las partes interesadas deben desarrollar estrategias para mejorar el tratamiento de pacientes con cefaleas en México. La concienciación y formación en esta estrategia terapéutica permitirán mejorar significativamente los resultados en los pacientes y ampliar las opciones disponibles de tratamiento.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los participantes de este estudio por su tiempo y disposición para compartir sus experiencias. Sus contribuciones han sido valiosas para comprender el problema y extraer conclusiones significativas.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

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. Además, los autores reconocieron y siguieron las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.M24000891. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado en línea para beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. Lisicki M, Souza MNP, de Oliveira AB, Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Ashina M, et al. Bridging the gaps of headache care for underserved populations: Current status of the headache field in Latin America. *Cephalalgia*. 2022;42(10):1086-1090. DOI: 10.1177/03331024221093623
2. Domínguez-Moreno R, Vega-Boada F, Mena-Arceo RG. New treatments against migraine. *Med Int Mex*. 2019;35(3):397-405. DOI: 10.24245/mim.v35i3.2712
3. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Grosberg B, Napchan U, Narouze S, Nett B, et al. Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections among headache practitioners in the USA: results of the American Headache Society Interventional Procedure Survey (AHS-IPS). *Headache*. 2010;50(6):937-942. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01676.x
4. Idrovo L, Randall M, Ahmed F, Weatherby S, Peter J, Goadsby et al. Peripheral nerve blocks for the treatment of headache disorders in the UK: an Audit of BASH members' practice. *Cephalalgia*. 2019;39(1 Suppl):358-427.
5. Santos-Lasaosa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, Viguera-Romero J, Pozo-Rosich P. Patterns of anaesthetic pericranial nerve block in headache patients. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018;33(3):160-164. DOI: 10.1016/j.nrleng.2016.05.011
6. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024;23(4):344-381. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3
7. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender SD, Klein BC, Berliner R, Ailani J, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches--a narrative review. *Headache*. 2013;53(3):437-446. DOI: 10.1111/head.12053
8. Szperka CL, Gelfand AA, Hershey AD. Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections for pediatric headache: results of a survey of the American Headache Society Pediatric and Adolescent Section. *Headache*. 2016;56(10):1597-1607. DOI: 10.1111/head.12939
9. Robbins MS, Robertson CE, Ailani J, Levin M, Friedman DI, Dodick DW. Procedural headache medicine in neurology residency training: a survey of US Program Directors. *Headache*. 2016;56(1):79-85. DOI: 10.1111/head.12695
10. Patel D, Taljaard M, Yadav K, James D, Perry JJ. Current practice for primary headache disorders and perspectives on peripheral nerve blocks among emergency physicians in Canada: a national survey. *Headache*. 2022;62(4):512-521. DOI: 10.1111/head.14293
11. Perreault F, Christie S, Lelli D, Humphrey-Murto S. Current state of headache training within Canadian Neurology Residency program: a national survey. *BMC Med Educ*. 2023;23(1):581. DOI: 10.1186/s12909-023-04571-z

Análisis del ADN nuclear y mitocondrial libre de células circulantes en plasma de pacientes mexicanas con cáncer de mama

Dalia E. Rodríguez-Torres,¹ Anilu M. Saucedo-Sariñana,²  Alejandra Palacios-Ramírez,³ Miriam Y. Godínez-Rodríguez,¹ Efraín Salas-González,⁴ Aldo A. Alcaraz-Wong,⁵ José E. García-Ortiz⁶ 
y Mónica A. Rosales-Reynoso^{1*} 

¹División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara; ²Departamento Académico de Aparatos y Sistemas I, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan; ³Servicio de Ginecología Oncológica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara; ⁴Servicio de Oncología Médica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara; ⁵Servicio de Patología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara; ⁶División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara. Jalisco, México

Resumen

Antecedentes: La utilidad del ADN circulante libre (ADNcl), el ADN nuclear (ADNn) y mitocondrial (ADNmt) como posibles biomarcadores en cáncer aún sigue siendo controvertida. **Objetivo:** Determinar la concentración del ADNcl y los niveles de ADNn y ADNmt en plasma en pacientes con cáncer de mama (CM). **Material y métodos:** Se incluyeron 86 mujeres (69 pacientes con CM y 17 mujeres como grupo de control). La concentración del ADNcl se determinó por medio de fluorometría y los niveles de ADNmt y ADNn, por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR). **Resultados:** La concentración de ADNcl fue mayor en las pacientes con CM versus el grupo de control ($p = 0.001$). La concentración de ADNcl se asoció en pacientes mayores de 50 años ($p = 0.001$). El nivel del ADNn fue mayor en las pacientes con CM versus el grupo de control ($p = 0.004$). Los niveles de ADNmt no mostraron diferencias significativas. Las concentraciones de ADNcl y ADNn mostraron un poder discriminatorio significativo (área bajo la curva [AUC] = 0.968, $p = 0.001$, y AUC = 0.724, $p = 0.004$, respectivamente). **Conclusiones:** La concentración de ADNcl y la combinación de este y ADNn son marcadores útiles para el diagnóstico de pacientes con CM.

PALABRAS CLAVE: ADN mitocondrial. ADN nuclear. Biomarcador. Cáncer de mama. Diagnóstico.

Analysis of circulating cell-free nuclear and mitochondrial DNA in plasma of Mexican patients with breast cancer

Abstract

Background: The usefulness of circulating free DNA (cfDNA), nuclear DNA (nDNA) and mitochondrial DNA (mtDNA) as potential biomarkers in cancer remains controversial. **Objective:** To determine the concentration of cfDNA and plasma nDNA and mtDNA levels in breast cancer (BC) patients. **Material and methods:** This study included a total of 86 women (69 patients with BC and 17 women as a control group). The cfDNA was determined using fluorometry, and the levels of mtDNA and nDNA were quantified using real-time polymerase chain reaction (qPCR). **Results:** The concentration of cfDNA was higher in patients with BC compared to the control group ($p = 0.001$). A higher concentration of cfDNA was also associated with patients over 50 years old ($p = 0.001$). The level of nDNA was higher in patients with CM compared to the control group ($p = 0.004$). Levels of mtDNA

*Correspondencia:

Mónica A. Rosales-Reynoso

E-mail: mareynoso77@yahoo.com.mx

0016-3813/© 2024 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: 13-05-2024

Fecha de aceptación: 07-08-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000153

Gac Med Mex. 2024;160:425-434

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

did not show significant differences ($p > 0.005$). The concentration of cfDNA and nDNA showed significant discriminatory power (AUC = 0.968, CI = 0.93-1.00, $p = 0.001$; and AUC = 0.724, CI = 0.59-0.85, $p = 0.004$, respectively). **Conclusions:** The concentration of cfDNA and the combination of cfDNA and nDNA are useful biomarkers for diagnosing patients with BC.

KEYWORDS: Mitochondrial DNA. Nuclear DNA. Diagnostic biomarker. Breast cancer. Diagnosis.

Introducción

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud en el mundo. En México se diagnosticaron 27 859 casos nuevos de CM en 2022, lo que indica una tasa de incidencia de 37.9/100 000, con una tasa de mortalidad de 9.2/100 000 habitantes.¹ En países de ingresos bajos o medianos, el diagnóstico de CM se realiza en etapas tardías, lo cual genera un tratamiento subóptimo posterior a la detección que conduce a una alta tasa de mortalidad.² En cuanto a las técnicas de diagnóstico, actualmente la biopsia tisular es considerada el estándar de oro en CM; sin embargo, presenta desventajas debido a su invasividad, la obtención de resultados tardíos y el incremento de los costos. La mastografía tiene un sensibilidad que varía de 71 a 44 % en mamas densas; la especificidad oscila entre 71 y 92 %.³

En los últimos años, los estudios enfocados en el ADN circulante libre (ADNcl) representan un campo de investigación prometedor en la práctica clínica debido a que es posible obtenerlos mediante biopsias líquidas, método que resuelve las limitaciones de la biopsia de tejido, ya que el procedimiento del muestreo en la biopsia líquida es fácil, económico y repetible.⁴

Se ha vinculado la concentración del ADNcl con diversos tipos de cáncer, incluido CM, en el cual se ha utilizado para detección temprana, pronóstico, respuesta a tratamiento y detección de mutaciones asociadas a resistencia.⁵ Por otro lado, también se han estudiado los niveles de ADN nuclear (ADNn) y ADN mitocondrial (ADNmt), tanto en muestras de tejido como en plasma;⁶ sin embargo, se han obtenido resultados contradictorios respecto a su relevancia clínica y valor diagnóstico. El objetivo de este estudio transversal fue evaluar la cantidad de ADNcl, los niveles de ADNmt y ADNn circulantes en plasma de pacientes con CM, para determinar su posible utilidad como biomarcadores diagnósticos.

Material y métodos

Población de estudio

Se incluyeron 86 mujeres, de las cuales 69 fueron pacientes clínicamente diagnosticadas e histológicamente confirmadas con CM subtipos luminal A,

luminal B y triple negativo de acuerdo con los criterios histopatológicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud y considerados en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico de Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco, México. El estudio fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto (R-2020-785-130) y se realizó de acuerdo con los estándares éticos nacionales e internacionales. El grupo de control incluyó a 17 mujeres aparentemente sanas. Todas las participantes incluidas firmaron carta de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron enfermedad viral (VIH, hepatitis, etcétera), enfermedad inflamatoria y síndrome de CM hereditario. En el grupo de control, los criterios de exclusión fueron presencia de tumores benignos de mama y enfermedades virales. Los datos clínicos y anatomopatológicos de las pacientes con CM y del grupo de control fueron obtenidos de los expedientes electrónicos.

Purificación y medición de la concentración de ADNcl

De todas las mujeres incluidas en el estudio se recolectaron muestras de sangre completa en tubos EDTA; en las pacientes con CM, las muestras se obtuvieron antes de iniciar el tratamiento (radioterapia, cirugía o quimioterapia). Posteriormente, el plasma se separó mediante dos pasos de centrifugación a 1000 × g durante 10 minutos. A continuación se purificó 1 mL de plasma con QIAmp Circulating Nucleic Acid Kit (QIAGEN, Estados Unidos), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de ADNcl se midió mediante Quia Fluoro meter 3.0 (Terma Fisher, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos), con el kit Quia™ desdán HS Assay Kit (rango de cuantificación de 10 pg/μL-100 ng/μL).

PCR cuantitativa (qPCR)

Para medir los niveles de ADNmt se realizó la amplificación de los genes *MTND1* y *MTND2* y para ADNn, del gen *RPS18*. Para la amplificación de *MTND1* se utilizó el cebador *forward* 5'-ACGCCATAAACTCTTACCAAAG-3' y el *reverse* 5'-GGGTTCATAGTAGAAGAGCGATGG-3'.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las pacientes con cáncer de mama y del grupo de control

Característica	Grupo CM n = 69 (100 %)		Grupo de control n = 17 (100 %)		p
	Media		Media		
Edad (años)	57.23		33.47		0.001
Peso (kilogramos)	71.01		64.94		0.084
Talla (metros)	1.56		1.62		0.002
Índice de masa corporal	28.85		24.65		0.002
	n	%	n	%	
Grupo de edad					
> 50 años	52	75	1	6	0.001
< 50 años	17	25	16	94	
Antecedentes positivos oncológicos	31	44.92	10	58.82	0.304
Diabetes mellitus 2	21	30.4	1	5.8	0.059
Hipertensión arterial	39	56.5	0	0	0.001
Hipotiroidismo	8	11.6	1	5.8	0.681
Obesidad	27	13.1	0	0	0.001

Los valores de p se calcularon mediante la prueba χ^2 . CM: cáncer de mama.

Para la amplificación de *MTND2*, el cebador *forward* 5'-CACACTCATCACAGCGCTAA-3' y el *reverse* 5'-GGATTATGGATGCGGTTGCT-3'. Para la amplificación de *RPS18* se empleó el cebador *forward* 5'-CGATGGGCGGCGGAAAA-3' y el *reverse* 5'-CAGTCGCTCCAGGTCTTCACGG-3'.

Se realizaron curvas estándar para el análisis de los genes mitocondriales y nuclear. La cuantificación se llevó a cabo mediante el instrumento Light Cycler® 96 (Roche, Mannheim, Alemania), con el kit FastStart SYBR Green Master Kit (Roche, Mannheim, Alemania). La reacción de qPCR se efectuó con un volumen final de 10 μ L que contenía 5 μ L de FastStart SYBR Green Master Mix, 0.1 μ L de cada cebador, 2.8 μ L de H₂O grado PCR y 2 μ L de la muestra de ADNcl. Se usaron diluciones seriales con un factor de dilución 1:10. Todas las reacciones se analizaron por duplicado y en cada experimento se incluyó un control negativo. Los valores de punto de cruce obtenidos de las muestras desconocidas se compararon con la curva estándar y se calculó el número correspondiente de unidades mitocondriales y nucleares.

Análisis estadístico

Los resultados de las concentraciones del ADNcl y los niveles de ADNmt y ADNn se muestran como medianas con rango intercuartílico (RIC, percentiles

25 a 75). Se realizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar dos grupos y la de Kruskal-Wallis para comparar más de dos grupos. Para evaluar la utilidad diagnóstica como biomarcador del ADNcl, ADNmt y ADNn se efectuó análisis de curvas ROC (*receiver-operating-characteristic*). Los análisis se llevaron a cabo con SPSS 25.0 y los gráficos con GraphPad Prism 8.

Resultados

Características de las mujeres incluidas en el estudio

En la Tabla 1 se describen las características demográficas y clínicas de las mujeres incluidas en el estudio. Se observaron diferencias significativas entre los grupos analizados. En la Tabla 2 se detallan las características clínicas y anatomopatológicas de las pacientes con CM; más de 50 % de las pacientes se diagnosticaron en estadios TNM avanzados.

Concentración de ADNcl, ADNmt y ADNn entre los grupos

Los resultados de la concentración de ADNcl y los niveles de ADNn y ADNmt en pacientes con CM y el

Tabla 2. Características clínicas y anatomopatológicas de las pacientes con cáncer de mama

Característica	Grupo CM n = 69 (100 %)	
	Media ± DE	
Edad a la menarca (años)	13.57 ± 1.55	
Edad a la menopausia (años)	47.29 ± 3.98	
Edad a la primera gesta (años)	22.29 ± 5.23	
	Media	
Numero de gestas (media)	4	
Receptor de estrógenos (%)	48.91	
Receptor de progesterona (%)	34.32	
Ki 67 (%)	28.42	
	n	%
Lactancia positiva	30	43.47
Terapia de reemplazo hormonal	46	66.66
Etapa clínica		
I	14	20
II	19	28
III	30	43
IV	6	9
Subtipo molecular		
Luminal A	20	29
Luminal B	25	36
Triple negativo	24	35
Histología		
Ductal	63	91.3
Lobular	2	2.8
Ducto-lobulillar	2	2.8
Mucinoso	1	1.4
Medular	1	1.4
Her2/neu positivo	8	11.59
Tratamiento recibido		
Mastectomía	19	27.53
Quimioterapia	21	30.43
Radioterapia	41	59.42
Terapia endocrina	33	47.82

CM: cáncer de mama; DE: desviación estándar; Her2/neu: *human epidermal growth factor receptor 2*; Ki67: marcador de proliferación Ki-67.

grupo de control se muestran en la Tabla 3. En las pacientes con CM se observó una cuantificación mayor de ADNcl total mayor en comparación con el grupo de control ($p = 0.001$). En la cuantificación del ADNmt no se observaron diferencias significativas para *MTND1* y *MTND2* ($p = 0.123$ y 0.849 , respectivamente). En la cuantificación del gen nuclear *RPS18* se observó significación entre los grupos analizados ($p = 0.004$).

En la Tabla 4 se muestra la asociación de las características demográficas y clínicas de las pacientes con

CM con las concentraciones de ADNcl, ADNmt y ADNn. Se observó que las pacientes mayores de 50 años presentaron una mayor concentración de ADNcl en comparación con las pacientes de menor edad ($p = 0.002$). Para el resto de las características clínicas no se encontró significación estadística ($p > 0.005$). Se observó una mayor concentración de ADNmt en las pacientes que no recibieron terapia *versus* las pacientes con terapia de reemplazo hormonal ($p = 0.029$, Tabla 5).

Análisis de curvas ROC

Para evaluar el potencial diagnóstico de ADNcl, ADNmt y ADNn como posibles biomarcadores diagnósticos, se empleó el análisis de curvas ROC. ADNcl y ADNn mostraron un buen poder de discriminación entre las pacientes con CM y el grupo de control ($p = 0.001$ y $p = 0.004$, respectivamente, Figuras 1A y 1B); su combinación también mostró valores óptimos como biomarcador ($p = 0.001$, Figura 1C). Sin embargo, el ADNmt no mostró utilidad como biomarcador para CM (Figuras 1D y 1E).

Discusión

Actualmente, las técnicas invasivas para diagnosticar el cáncer están siendo reemplazadas por métodos con mínima invasividad, como la biopsia líquida, técnica de fácil manejo que permite evaluar tumores benignos y malignos. El ADNcl se encuentra en fluidos corporales, tanto en condiciones fisiológicas como en trastornos patológicos. Se libera por medio de apoptosis, necrosis y liberación activa de ADN.⁷ En células tumorales dichos procesos ocurren de manera más acelerada, por lo tanto, se ha informado en estudios que la concentración del ADNcl se incrementa en varios tipos de cáncer.⁸

En nuestro estudio, la edad media de las pacientes con CM fue de 57.23 años, consistente con las tendencias establecidas de que todos los CM ocurren en mujeres mayores de 50 años, con una media de aparición de hasta 61.8 años.⁹ Sin embargo, la tendencia actual indica que existe una incidencia ascendente de casos en mujeres jóvenes (menores de 50 años) con peor pronóstico;¹⁰ además, para este grupo de pacientes actualmente no se dispone de una alternativa de detección sensible, como la mastografía para las mujeres en edades de 40 a 50 años, por lo cual su detección tiende a ser tardía.¹¹ A pesar del amplio uso de la mastografía para la detección de CM, se han planteado serias dudas sobre su valor, ya que un estudio

Tabla 3. Comparación de la concentración de ADNcl, ADNn y ADNmt en pacientes con CM y grupo de control

Concentración por fluorometría	Grupo CM (n = 69)	Grupo de control (n = 17)	p
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
ADNcl, ng/mL	614 (530-764)	392 (631-431)	0.001
MTND1 (ADNmt), ng/mL	524.34 (126.53-2118.19)	345.77 (145.98-716.39)	0.123
MTND2 (ADNmt), ng/mL	647.65 (133.04-1670.91)	323.02 (222.65-878.36)	0.849
RSP18 (ADNn), ng/mL	84.03 (43.06-146.77)	38.19 (25.61-66.32)	0.004

Los valores de p se calcularon mediante U de Mann-Whitney. ADNcl: ADN circulante libre; ADNmt: ADN mitocondrial; ADNn: ADN nuclear; CM: cáncer de mama; MTND1: *mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 1*; MTND2: *mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 2*; P25-P75: percentiles 25 y 75; RPS18: *ribosomal protein S18*.

prospectivo realizado en Canadá estimó que 22 % de las mastografías detecta CM invasivos sobrediagnosticados.¹² De aquí la importancia de investigar nuevos biomarcadores diagnósticos para el CM.

El análisis de asociación entre la concentración de ADNcl y las características clínicas de las pacientes mayores de 50 años indicó una concentración significativa de ADNcl ($p = 0.002$). Este hallazgo es coherente con la evidencia de que en personas mayores es liberada una mayor cantidad de ADNcl, ya que durante el envejecimiento a nivel celular predominan procesos catabólicos como la apoptosis y la lisis celular.¹³

La única característica clínica asociada fue con la hormona liberadora de tiotropina: las pacientes que no recibieron este tipo de tratamiento tuvieron niveles mayores de ADNmt en comparación con quienes sí lo recibieron ($p = 0.029$). El medicamento hormonal utilizado en las pacientes incluidas fue la tibolona. Recientemente se realizó un estudio de casos y controles en Corea, donde el riesgo de CM disminuyó con el uso de tibolona; por otro lado, se observó mayor nivel de proliferación de células mamarias en mujeres con terapia estrogénica.¹⁴ Además, en nuestra análisis se observó que la mayoría de las pacientes con CM que no recibieron hormona liberadora de tiotropina se encontraban en etapas clínicas avanzadas (III y IV). En promedio, los niveles de ADNmt en estas pacientes se encuentran elevados, lo cual es congruente con lo reportado en investigaciones anteriores: el contenido de ADNmt en pacientes con CM en estadio inicial (estadio I) fue menor que en otros estadios.¹⁵ Por lo tanto, los resultados obtenidos fueron afectados por el tipo de tratamiento hormonal recibido, la duración de este y la etapa clínica en la que se encontraban las pacientes.

Por otro lado, la concentración de ADNcl fue significativamente mayor en las pacientes con CM, lo que

coincide con los registros de otros estudios en los cuales se empleó la misma metodología de cuantificación; sin embargo, las concentraciones fueron más bajas a las de esta investigación,¹⁶ lo cual puede deberse al tiempo de procesamiento de las muestras: en nuestro estudio fueron procesadas a la brevedad, lo cual garantiza una mayor integridad del ADNcl. En otras investigaciones, la concentración del ADNcl ha sido diferente debido al método de extracción.^{17,18} Los resultados previos más consistentes con nuestros hallazgos en la concentración del ADNcl fueron los de un grupo de investigadores en Bangladesh, quienes utilizaron fluorometría Quantus y qPCR.¹⁹

Se ha propuesto que la cuantificación del ADNcl por qPCR puede mejorarse con dos o más genes con diferentes longitudes del amplicón.^{20,21} En la investigación que presentamos se emplearon tres genes con la finalidad de discriminar el origen mitocondrial (*MND1* y *MND2*) y nuclear (*RPS18*) del ADNcl.

En el análisis del ADNmt, los resultados no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Diversos autores han empleado otros genes; sin embargo, sus resultados han sido contradictorios con los nuestros, ya que se han reportado niveles elevados de ADNmt en el grupo de control y disminución considerable en pacientes con CM (20 5013 GE/mL en el grupo con CM *versus* 52 2115 GE/mL en el grupo de control;¹⁶ así como 654.85 ng/mL en el grupo con CM *versus* 1374.79 ng/mL en el grupo de control²²). Por otra parte, nuestros resultados coinciden con los de un análisis de mujeres sirias en el que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en relación con los niveles de ADNmt y ADNn.⁶

Respecto a la cuantificación del ADNn, las diferencias significativas entre los grupos coincidió con lo reportado por diversos autores respecto a la elevación de los niveles de ADNn en CM, incluso con el uso de

Tabla 4. Asociación de la concentración de ADNcl, niveles de ADNmT y ADNn, con las variables demográficas y clínicas en pacientes con cáncer de mama

Característica	ADNcl (ng/mL)		MTND1		MTND2		RPS18	
	Mediana (P25-P75)	p	Mediana (P25-P75)	p	Mediana (P25-P75)	p	Mediana (P25-P75)	p
Grupo de edad								
> 50 años	496 (389-630)	0.002	524.34 (232.34-1181.97)	0.759	647.55 (232.88-1084.31)	0.709	65.32 (36.63-131.98)	0.611
< 50 años	614 (536-780)		417.02 (103.56-2038.88)		618.80 (124.44-1759.47)		79.14 (40.31-138.65)	
Antecedentes oncológicos positivos								
No	555 (457-718)	0.484	490.83 (108.41-1509.46)	0.634	622.59 (130.10-1145.86)	0.731	76.12 (40.34-137.91)	0.835
Sí	565 (477.5-699.5)		383.12 (216.67-1801.85)		583.43 (203.61-1676.29)		62.94 (36.35-134.45)	
Diabetes mellitus 2								
No	632 (546.50-962)	0.111	365.73 (185.76-2180.31)	0.686	261.84 (65.98-2330.26)	0.304	106.72 (37.62-197.29)	0.295
Sí	540 (431-660)		457.32 (124.74-1162.07)		690.31 (216.71-1315.60)		67.31 (39.19-129.41)	
Hipertensión								
No	630 (540-981.50)	0.102	444.59 (146.73-2277.86)	0.986	494.56 (81.68-2899.08)	0.785	95.74 (42.49-181.68)	0.490
Sí	519 (408-618.50)		386.12 (125.64-1026.75)		637.01 (219.51-998.59)		62.07 (35.75-117.39)	
Hipotiroidismo								
No	600 (528-736)	0.666	402.69 (206.72-2334.80)	0.666	967.13 (168.71-3303.35)	0.722	45.18 (35.18-134.74)	0.629
Sí	558 (556-688)		431.87 (122.96-1157.53)		618.80 (147.07-1174.68)		75.21 (39.0-135.77)	
Obesidad								
No	643 (545.50-928)	0.421	399.87 (139.27-1404.88)	0.180	413.05 (120.72-1509.94)	0.313	87.44 (42.49-203.93)	0.407
Sí	537 (418-653)		593.59 (125.64-1736.32)		700.96 (211.1-1137.44)		66.32 (36.65-129.41)	

ADNcl: ADN libre circulante; ADNmT: ADN mitocondrial; ADNn: ADN nuclear; MTND1: mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 1; MTND2: mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 2; P25-P75: percentiles 25 y 75; RPS18: ribosomal protein S18.

Tabla 5. Asociación de la concentración de ADNci, ADNmt y ADNn con las características clínicas y anatomopatológicas

Característica	ADNci (ng/mL) Mediana (P25-P75)	p	MTND1 (ADNmt) Mediana (P25-P75)	p	MTND2 (ADNmt) Mediana (P25-P75)	p	RPS18 (ADNn) Mediana (P25-P75)	p
Etiapa clínica								
I	560 (521-659)	0.430	618.63 (267.38-2350.86)	0.898	626.37 (135.76-842.25)	0.817	83.28 (27.71-137.21)	0.601
II	664 (534-780)		524.34 (91.48-2477.54)		690.31 (69.03-2791.96)		71.47 (33.47-134.55)	
III	624 (547.5-962)		373.30 (139.37-2102.40)		859.75 (127.17-2310.84)		89.11 (48.48-187.00)	
IV	552 (515-605)		457.32 (349.52-1871.87)		512.58 (354.25-2230.14)		163.50 (56.32-196.26)	
Subtipo molecular								
Triple negativo	614 (535.5-684.5)	0.415	385.24 (81.95-2685.45)	0.430	546.23 (127.41-1925.99)	0.556	87.44 (41.33-186.12)	0.262
Luminal A	578 (471-950)		227.20 (118.11-1262.10)		429.17 (88.91-152.83)		76.12 (17.48-127.85)	
Luminal B	632 (551-880)		923.56 (259.74-2126.76)		729.11 (216.54-2354.86)		87.37 (55.83-170.92)	
Histología								
Ductal	616 (533-800)	0.539	524.34 (143.83-2091.59)	0.767	647.65 (128.74-1715.19)	0.927	87.37 (43.84-143.34)	0.150
Lobulillar	592 (530)		1539.19 (267.17)		1362.85 (231.97)		108.95 (54.40)	
Ducto-lobulillar	468 (576)		1333.54 (103.56)		347.70 (69.)		22.04 (10.61)	
Terapia de reemplazo hormonal								
No	628 (556-182)	0.345	1117.74 (527.34-2584.08)	0.029	729.11 (494.96-2354.85)	0.135	87.37 (55.83-137.23)	0.658
Sí	537 (418-681.5)		329.05 (88.30-1026.75)		518.42 (130.89-1024.02)		57.75 (34.08-126.49)	
Tratamiento recibido								
Mastectomía								
No	614 (531-771)	0.840	573.66 (108.41-2170.70)	0.778	658.34 (98.54-1384.99)	0.265	83.16 (40.43-135.46)	0.095
Sí	614 (512-774)		431.87 (227.17-2118.19)		647.65 (280.89-3269.72)		110.06 (50.17-214.16)	
Quimioterapia								
No	614 (531-740)	0.779	490.83 (94.5-2483.02)	0.927	679.63 (113.26-2050)	0.606	85.20 (42.96-174.64)	0.661
Sí	570 (516-1300)		597.36 (173.73-2000.34)		626.37 (147.07-907.36)		84.03 (45.18-129.41)	
Radioterapia								
No	632 (512-850)	0.728	444.59 (161.65-1311.49)	0.599	569.47 (147.41-1041.36)	0.621	106.55 (43.63-146.42)	0.954
Sí	614 (532-736)		549.96 (97.52-2681.35)		729.11 (96.73-2206.52)		83.91 (42.49-155.14)	
Terapia endocrina								
No	598 (511-950)	0.848	560.85 (118.11-1274.84)	0.428	730.36 (104.63-1362.49)	0.829	78.09 (40.66-126.26)	0.115
Sí	616 (537-708)		457.32 (220.17-2681.35)		512.58 (173.72-2206.62)		110.06 (43.32-199.74)	

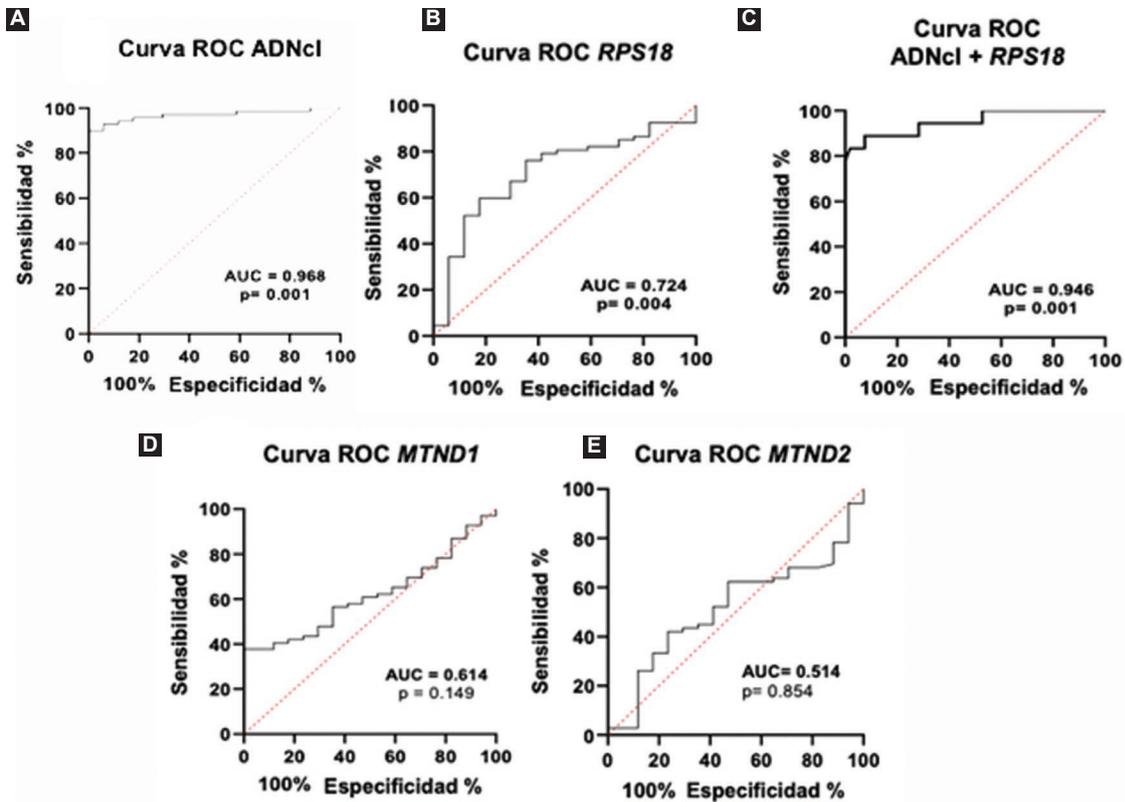


Figura 1. Evaluación de la utilidad diagnóstica por curvas ROC. A: concentración de ADNcl. B: concentración de RPS18. C: concentración de ADNcl y RPS18. D: concentración de MTND1. E: concentración de MTND2. El grupo de control se utilizó como comparación.

diferentes genes de referencia como *GAPDH*: 4678 GE/mL en pacientes con CM versus 1298 GE/mL en el grupo de control;¹⁶ 3453.2 copias/ μ L en pacientes con CM versus 90 copias/ μ L en el grupo de control;²³ y *B2M*: 6448 copias/ μ L en pacientes con CM versus 6071 copias/mL en el grupo de control.⁶ Los niveles elevados de ADNn se han relacionado con la destrucción celular y la apoptosis que ocurren en el tumor, procesos que representan una fuente importante de liberación de ADNcl en el plasma.²³

En la actualidad, una amplia variedad de biomarcadores séricos en las secreciones ductales mamarias son utilizados en CM, si bien no son completamente adecuados para el diagnóstico, control y terapia del CM.²⁴ El más empleado es el antígeno CA 15-3, el cual no es recomendado como marcador para el diagnóstico del CM, ya que sus niveles en etapas tempranas rara vez son más altos de lo normal; su uso está más orientado a la vigilancia y seguimiento de la respuesta al tratamiento, ya que tiene sensibilidad y especificidad subóptimas (77.15 a 47.3 %, respectivamente)²⁵ y se ha reportado AUC (*area under the curve*) = 0.84.²⁶

Otro biomarcador utilizado es el antígeno carcinoembrionario, que si bien no es específico de este tipo de cáncer, se ha relacionado directamente con la etapa clínica de CM,²⁷ sin embargo, también presenta una sensibilidad y especificidad de 82.0 y 38.3 %, respectivamente, y AUC = 0.61.²⁸

En el presente estudio, se encontró un alto valor diagnóstico en la concentración de ADNcl, cuya sensibilidad y especificidad alcanzaron 92.75 y 94.11 %, respectivamente (Figura 1A). Además, se considera que un AUC > 0.90 es indicativa de buena utilidad diagnóstica.²⁹ Por lo tanto, el valor de 0.968 que se identificó en nuestro estudio indicó que la concentración de ADNcl tiene buena precisión diagnóstica para CM. La combinación de ADNcl y ADNn también obtuvo resultados óptimos, ya que la sensibilidad se incrementó hasta 98.03 % y la especificidad alcanzó 81.25 %; además, AUC obtuvo un valor de 0.946 (Figura 1C), por lo tanto, se podría emplear también como biomarcador diagnóstico en CM.

Consideraciones importantes son que la concentración de ADNcl puede incrementarse ante algunas condiciones como inflamación, traumatismos o ejercicio

excesivo;³⁰ que no disponer de pacientes con subtipo molecular HER2 también constituyó una limitación y que un tamaño de muestra mayor puede incrementar el valor en la búsqueda de nuevos biomarcadores para su aplicación futura en la práctica clínica.

Conclusiones

El presente estudio indica que la concentración de ADNcl y el análisis combinado de ADNcl y ADNn tienen un valor diagnóstico potencial para CM por su alta sensibilidad, especificidad y AUC y pueden constituir herramientas de detección óptima para ese tipo de cáncer.

Agradecimientos

Agradecemos a todas las pacientes y controles por su participación en este estudio.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Este estudio fue apoyado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (R-2020-785-130), el cual proporcionó el recurso económico para su realización.

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. Además, los autores reconocieron y siguieron las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. International Agency for Research of Cancer [Internet]. Globocan. Mexico. World Health Organization; 2022. Disponible en: https://go.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1
2. Manson EN, Achel DG. Fighting breast cancer in low-and-middle-income countries – What must we do to get every woman screened on regular basis? *Sci African*. 2023;21:e01848. DOI: 10.1016/j.sciaf.2023.e01848
3. Uematsu T. Sensitivity and specificity of screening mammography without clinical breast examination among Japanese women aged 40–49 years: analysis of data from the J-START results. *Breast Cancer*. 2022;29(5):928-931. DOI: 10.1007/s12282-022-01353-1
4. Ranucci R. Cell free DNA: applications in different diseases. En: Casadio V, Salvi S, editoras. *Cell-free DNA as diagnostic markers: methods and protocols*. New York: Humana Press; 2019. p. 3-12.
5. Téllez-Gabriel M, Knutsen E, Perander M. Current status of circulating tumor cells, circulating tumor DNA, and exosomes in breast cancer liquid biopsies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9457. DOI: 10.3390/ijms21249457
6. Safi M, Najib AR. Evaluation of circulating cell-free nuclear and mitochondrial DNA levels in Syrian patients with breast tumor. *Exp Ther Med*. 2020;21(1):1-7. DOI: 10.3892/etm.2020.9497
7. De Miranda FS, Barauna VG, Dos Santos L, Costa G, Vassallo PF, Campos LCG. Properties and application of cell-free DNA as a clinical biomarker. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9110. DOI: 10.3390/ijms22179110
8. Gao Q, Zeng Q, Wang Z, Li C, Xu Y, Cui P, et al. Circulating cell-free DNA for cancer early detection. *Innovation (Camb)*. 2022;3(4):100259. DOI: 10.1016/j.xinn.2022
9. Bidoli E, Virdone S, Hamdi-Cherif M, Toffolutti F, Taborelli Martina, Panato C, et al. Worldwide age at onset of female breast cancer: a 25-year population-based Cancer Registry Study. *Sci Rep*. 2019;9:1-8. DOI: 10.1038/s41598-019-50680-5
10. Hassaine Y, Jacquet E, Seigneurin A, Delafosse P. Evolution of breast cancer incidence in young women in a French registry from 1990 to 2018: towards a change in screening strategy? *Breast Cancer Res*. 2022;24(1):14111. DOI: 10.1186/s13058-022-01581-5
11. Costa L, Kumar R, Villarreal-Garza C, Sinha S, Saini S, Semwal J, et al. Diagnostic delays in breast cancer among young women: an emphasis on healthcare providers. *Breast*. 2024;73:103623. DOI:10.1016/j.breast.2023.103623
12. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014;348:g366. DOI: 10.1136/bmj.g366
13. Jylhävä J, Nevalainen T, Marttila S, Jylhä M, Hervonen A, Hurme M. Characterization of the role of distinct plasma cell-free DNA species in age-associated inflammation and frailty. *Aging Cell*. 2013;12(2):388-397. DOI: 10.1111/accel.12058
14. Baek JK, Kim HI, Kang MJ, Seon KE, Kim EH, Seo SK. Relationship between the type of hormone replacement therapy and incidence of breast cancer in Korea. *Climacteric*. 2022;25(5):516-522. DOI: 10.1080/13697137.2022.2077096
15. Weerts MJA, Sleijfer S, Martens JWM. The role of mitochondrial DNA in breast tumors. *Drug Discov Today*. 2019;24(5):1202-1208. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.03.019
16. Kohler C, Radpour R, Barekati Z, Asadollahi R, Bitzer J, Wight E, et al. Levels of plasma circulating cell free nuclear and mitochondrial DNA as potential biomarkers for breast tumors. *Mol Cancer*. 2009;8:105. DOI: 10.1186/1476-4598-8-105
17. Bukhari A, Khan Z, Ahmad N, Yousafzai Y, Siraj NS, Munir KM, et al. Comparison of methods of isolation and quantification of cell free dna from plasma of patients whit breast cancer. *PJMLS*. 2021;4(4):359-366. DOI: 10.31580/pjmils.v4i4.2435
18. Purnomosari D, Indrayani UD, Irianiwati, Sulistyoningrum DC. Plasma DNA as a potential biomarker for breast cancer detection. *J Thee Med Sci (Berkala Ilmu Kedokteran)*. 2016;48(4):200-205. DOI: 10.19106//JMedSci004804201603
19. Sultana GNN, Akter F, Israfil SMH, Ray UC, Jahan RA, Ali MS, et al. Quantitative analysis of serum cell-free DNA as a predictive and prognostic marker in breast cancer patients. *Front Oncol*. 2023;13:1171412. DOI: 10.3389/fonc.2023.1171412
20. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif*. 2019;17:100087. DOI: 10.1016/j.bdq.2019.100087
21. Bronkhorst AJ, Wentzel JF, Ungerer V, Peters DL, Aucamp J, de Villiers EP, et al. Sequence analysis of cell-free DNA derived from cultured human bone osteosarcoma (143B) cells. *Tumour Biol*. 2018;40(9):1010428318801190. DOI: 10.1177/1010428318801190
22. Xia P, An HX, Dang CX, Radpour R, Kohler C, Fokas E, et al. Decreased mitochondrial DNA content in blood samples of patients with stage I breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:454. DOI: 10.1186/1471-2407-9-454

23. Mahmoud EH, Fawzy A, Ahmad OK, Ali AM. Plasma circulating cell-free nuclear and mitochondrial DNA as potential biomarkers in the peripheral blood of breast cancer patients. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(18):8299-8305. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8299
24. Tang Z, Li L, Shen L, Shen X, Ju S, Cong H. Diagnostic value of serum concentration and integrity of circulating cell-free DNA in breast cancer: a comparative study with CEA and CA15-3. *Lab Med.* 2018;49(4):323-328. DOI: 10.1093/labmed/lmy019
25. Uygur MM, Gümüş M. The utility of serum tumor markers CEA and CA 15-3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;28:100402. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100402
26. Hing JX, Mok CW, Tan PT, Sudhakar SS, Seah CM, Lee WP, et al. Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance. *Breast.* 2020;52:95-101. DOI: 10.1016/j.breast.2020.05.005
27. Khushk M, Khan A, Rehman A, Sheraz S, Tunio YM, Rehman K, et al. The role of tumor markers: carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 in patients with breast cancer. *Cureus.* 2021;13(7):5-10. DOI: 10.7759/cureus.16298
28. Imamura M, Morimoto T, Nomura T, Michishita S, Nishimukai A, Higuchi T, et al. Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):26. DOI: 10.1186/s12957-018-1325-6
29. Sox HC, Higgins MC, Owens DK. Measuring the accuracy of diagnostic information. En: *Medical decision making.* Wiley-Blackwell; 2013. p. 93-142.
30. Bedin C, Enzo MV, Del Bianco P, Pucciarelli S, Nitti D, Agostini M. Diagnostic and prognostic role of cell-free DNA testing for colorectal cancer patients. *Int J cancer.* 2017;140(8):1888-1898. DOI: 10.1002/ijc.30565

Aplicación del puntaje de riesgo poligénico de colesterol-LDL elevado de seis SNP en población argentina con fenotipo de hipercolesterolemia familiar

Virginia Bañares,^{1*} Javier Martini,² Graciela López,³ Pablo Corral⁴ y Laura Schreier³

¹Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr Carlos Malbrán", Centro Nacional de Genética Médica, Departamento de Genética Experimental, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ²Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr Carlos Malbrán", Centro Nacional de Genética Médica, Departamento de Genética Clínica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ³Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ⁴Universidad FASTA, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Buenos Aires. Argentina

Resumen

Introducción: Un nivel de colesterol-LDL > 190 mg/dL indica hipercolesterolemia severa de origen monogénico y/o poligénico. Los puntajes de riesgo genético (GRS) evalúan potenciales causas poligénicas. **Objetivo:** Aplicar el GRS de seis SNP (GRS-6) en individuos con hipercolesterolemia severa. **Material y métodos:** Se estudiaron 69 sujetos del registro de detección de hipercolesterolemia familiar (HF) en Argentina. **Resultados:** Con 44 individuos con fenotipo de HF sin variantes genéticas que indicaran origen monogénico (HF/M-) y 26 sujetos de control, se estableció el valor de corte de GRS-6 en > 0.76, con sensibilidad de 0.59 y especificidad de 0.69; 15 sujetos HF/M- (34 %) presentaron GRS-6 positivo. Los valores medios del GRS-6 en los pacientes con HF/M-, HF/M+ y los sujetos de control fueron 0.72 ± 0.17 , 0.66 ± 0.17 y 0.70 ± 0.13 ($p = 0.43$). No existieron diferencias significativas en los valores de colesterol, ni en el puntaje clínico, entre los casos con GRS-6 positivo versus negativo. En 32 % de los casos se obtuvieron valores positivos para contribución poligénica con GRS-6 versus 20 % con GRS-10, puntaje que previamente había sido aplicado ($p = 0.003$). **Conclusión:** Describimos el primer valor de corte para el GRS-6 en una población latinoamericana, y concluimos que este GRS podría aportar a la evaluación de la contribución poligénica en los pacientes con hipercolesterolemia severa en la población argentina de manera similar a la de otras poblaciones europeas.

PALABRAS CLAVE: Hipercolesterolemia familiar. Hipercolesterolemia poligénica. Hipercolesterolemia severa. Puntaje de riesgo poligénico.

Application of the 6-SNP elevated LDL-cholesterol polygenic risk score in individuals with familial hypercholesterolemia phenotype from an Argentine population

Abstract

Introduction: LDL-cholesterol greater than 190 mg/dL indicates severe hypercholesterolemia (HS) of monogenic and/or polygenic origin. Genetic risk scores (GRS) evaluate potential polygenic causes. **Objective:** We applied a GRS of 6-SNP (GRS-6) in HS individuals. **Material and methods:** 69 subjects from the Familial Hypercholesterolemia (HF) Detection registry in Argentina (Da Vinci). **Results:** With 44 individuals with HF-phenotype, not carriers of genetic variants that indicate a monogenic origin (HF/M-) and 26 controls, the GRS-6 cut-off value was established, > 0.76, sensitivity 0.59, specificity 0.69. 15/44(34 %) HF/M- presented GRS-6+. The mean GRS-6 values in HF/M-, HF/M+ and controls were 0.72 ± 0.17 , 0.66 ± 0.17 ,

*Correspondencia:

Virginia Bañares
E-mail: vbaniaries@anlis.gob.ar

Fecha de recepción: 20-05-2024

Fecha de aceptación: 17-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000163

Gac Med Mex. 2024;160:435-441

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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/>).

and 0.70 ± 0.13 respectively ($p = 0.43$). There were no significant differences in cholesterol values, or in the clinical score, between cases with positive vs negative GRS-6. The GRS-6 was positive in 32 % of the cases vs 20 % of the previously applied GRS-10 ($p = 0.003$), significantly increasing the detection of polygenic contribution. **Conclusions:** We present an estimate of the first cut-off value for the GRS-6 in a Latin American population, and we conclude that the GRS-6 could contribute to the evaluation of the polygenic contribution in cases with severe hypercholesterolemia in our population in a similar way to that of other European populations.

KEY WORDS: Familial hypercholesterolemia. Polygenic hypercholesterolemia. Severe hypercholesterolemia. Polygenic risk score.

Introducción

La hipercolesterolemia severa se define por un nivel del colesterol LDL (c-LDL) > 190 mg/dL en el que se descartan causas secundarias y cuyo origen puede ser monogénico, poligénico o ambos; recientemente también se planteó un origen oligogénico.^{1,2} Entre las formas monogénicas está la hipercolesterolemia familiar (HF), con una frecuencia de hipercolesterolemia heterocigota de 1/300 individuos,^{3,4} que suele presentarse con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y menor respuesta a los tratamientos convencionales.⁵ Los sujetos con genotipo homocigoto portan dos variantes genéticas en el mismo gen y presentan fenotipos mucho más severos.

El diagnóstico clínico de HF puede realizarse mediante Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), que constituye un conjunto de criterios clínicos de amplio uso para la evaluación.⁶ Valores de DLCN entre seis y ocho puntos indican diagnóstico probable y mayores a ocho puntos, diagnóstico definitivo. Aproximadamente, la mitad de los casos con seis puntos o más resultan portadores de variantes patogénicas en heterocigosis en los genes clásicos vinculados a la HF: LDLR, APOB o PCSK9, lo que confirma el diagnóstico.^{3,7,8}

En los pacientes sin variantes genéticas patogénicas detectadas, el origen podría ser poligénico. Los puntajes de riesgo genético (GRS, *genetic risk scores*) constituyen herramientas para evaluar potenciales causas poligénicas. Estos puntajes reflejan una predisposición genética, basada en la coexistencia de múltiples variantes genéticas comunes o polimorfismos genéticos (SNP, *single nucleotide polymorphism*) asociados a niveles elevados de c-LDL, que sumados actúan como factores de riesgo genético de hipercolesterolemia.⁹ La identificación de causas poligénicas en familias con sospecha de HF no portadoras de variantes genéticas patogénicas es importante, ya que la detección en cascada familiar no sería de gran eficiencia en ellas.¹⁰

En trabajos previos, a población del Estudio de Detección de HF en Argentina (estudio Da Vinci) se le aplicó el GRS con 10 SNP (GRS-10),¹¹ desarrollado originalmente en población canadiense caucásica; 20.3 % de los sujetos estudiados mostró valores superiores al definido como de corte; de ellos, 29 % también portaba variantes en los genes clásicos que explicaban claramente la HF, razón por la cual en 11.8 % de las personas analizadas se asoció la hipercolesterolemia severa a causas poligénicas.³

En población caucásica de Europa, Talmud *et al.* desarrollaron el GRS de 12 SNP, que dio lugar posteriormente a que Futema *et al.* postularan el GRS simplificado con seis de esos SNP (GRS-6), con igual rendimiento diagnóstico.^{9,12}

Para la implementación de los GRS, es necesario establecer valores de corte a partir de los cuales se considere con la mayor eficiencia posible que existe contribución poligénica en el fenotipo observado; esos valores de corte deben ser establecidos y validados idealmente en las mismas poblaciones en las que se emplearán.¹³

Objetivo

Aplicar GRS-6 en pacientes con hipercolesterolemia severa sin causas secundarias, no portadores de variantes genéticas patogénicas asociadas a HF, y establecer el valor de corte para la población argentina.

Material y métodos

Se incluyeron consecutivamente 69 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que ingresaron al estudio Da Vinci, seleccionados a partir de 1967 pacientes con hipercolesterolemia de una base de 51 253 pacientes.³ Brevemente, los pacientes cumplían con los siguientes criterios de inclusión: c-LDL > 190 mg/dL sin causas secundarias de hipercolesterolemia, presentaban ≥ 6 puntos del DLCN (entre seis

y ocho, probable HF; > 8, HF definitiva) y estudio genético. Los criterios diagnósticos que conforman el DLCN se determinaron tras una minuciosa evaluación clínica, bioquímica y de antecedentes familiares.³

El estudio genético comprendía un panel de genes expandido³ para hipercolesterolemia que incluía los genes clásicos de HF: LDLR, APOB, PCSK9, APOE y LDLRAP1; otros vinculados al metabolismo de LDL como ABCG5, ABCG8, CYP27A1, LPL, LIP y LIPA; así como los 10 SNP del GRS descrito por Wang *et al.*¹¹ El 48 % de los pacientes se encontraba bajo tratamiento hipolipemiente y para estimar el DLCN se tuvo en cuenta el valor de c-LDL reportado por los pacientes antes del tratamiento; si lo desconocían, se estimó implementando los factores correctivos según el tratamiento recibido.¹⁴

La clasificación clínica de las variantes genéticas se actualizó según ACMG2015 y la información disponible en Clinical Genome Resource (ClinGen), LOVD3, GnomAD y ClinVar: patogénicas (P), posiblemente patogénicas (LP, *like pathogenic*), variantes de significado incierto (VUS, *variant of uncertain significance*), posiblemente benignas (LB, *likely benign*) o benignas (B).

Por otro lado, se recolectaron 26 muestras de sangre de individuos de ambos sexos mayores de 18 años, sin fenotipo de HF, con valores de c-LDL < 130 mg/dL y de triglicéridos < 150 mg/dL, que no recibían tratamiento hipolipemiente o tomaban medicación alguna, quienes conformaron el grupo de control. El ADN se obtuvo con técnica salina.¹⁵

Tanto los pacientes como los individuos de control otorgaron su consentimiento informado y la investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires Res CD 1762/17.

Determinación de GRS-6

En el grupo de control, los seis SNP que integran el puntaje se determinaron con secuenciación de Sanger; para ello se diseñaron cinco conjuntos de *primers*:

- Para rs629301 en CELSR2, 5'GGAGGACAGGG-TACCACACA3' y 5'GCAATTCCTGCAAAGGGT TA3'.
- Para rs1367117 en APOB, 5'AGTAATTCCT-GATCCACGATG3' y 5'GTGTTCCAGCACCATT CC3'.
- Para rs6544713 en ABCG8, 5'CAGACTCCTCCA-GCCATGAG3' y 5'CCCCTTTCAGCTCAGACA TT3'.

- Para rs6511720 en LDLR, 5'ACCGGGGATGAT-GATGATT3' y 5'GAGGAAAACATCAGGGGT GT3'.
- Para rs429358 y rs7412 en APOE, 5'TCGGAACT-GGAGGAACAAC3' y 5'GCTCCTTCACCTC-GTCC AG3'.

Se utilizaron los programas Primer 3 y Primer 3 Plus (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0> y <https://primer3plus.com/cgi-bin/dev/primer3plus.cgi>). Todos se verificaron con los programas BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) y UCSC In-Silico PCR (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>), con el fin de evaluar su especificidad.

En los pacientes con estudio genómico previamente realizado con NGS,³ los genotipos de los *loci* rs1367117, rs6544713, rs6511720, rs429358 y rs7412 se obtuvieron a partir de archivos VCF guardados (*variant call format*); el *locus* rs629301, no cubierto por el panel de genes empleado, se obtuvo con secuenciación de Sanger. El cálculo de la puntuación se realizó como lo describieron Futema *et al.*¹¹

Análisis estadístico

El valor de corte para GRS-6 se determinó mediante curva ROC a partir de los casos con hipercolesterolemia de origen no monogénico (no portadores de variantes genéticas patogénicas o VUS en los genes clásicos de HF) y con los individuos de control, seleccionando el punto óptimo de sensibilidad y especificidad (o de mayor área bajo la curva).¹⁶ La comparación en la distribución de las puntuaciones que indicaron resultados positivos *versus* negativos se realizó con la prueba de χ^2 . Las comparaciones de medias entre dos grupos se realizaron con la prueba t de Student para muestras independientes. Para comparar tres o más grupos se implementó la prueba de ANOVA; un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. En todos los casos se utilizó la planilla de cálculo de Excel 2016.

Resultados

Después de actualizar los datos de los 69 pacientes con fenotipo HF analizados, 16 resultaron portadores de variantes genéticas raras (o mutaciones) P o LP en los genes clásicos (HF/M+), lo que indica un origen monogénico de la hipercolesterolemia, dos de ellos también con GRS-10 positivo; 44 no portaban mutaciones (HF/M-), 10 de ellos con GRS-10 positivo, lo que evidenció contribución poligénica; cuatro pacientes

Tabla 1. Características de la muestra de estudio agrupadas por GRS-6

Característica	HF/M- (n = 44)		HF/M+ (n = 16)	Grupo de control (n = 26)	p
	GRS-6 positivo (n = 15, 34 %)	GRS-6 negativo (n = 29, 66 %)			
Mujeres	28 (64 %)		10	18 (69 %)	0.23*
	8	20			
Varones	16 (36 %)		6	8 (31 %)	
	7	9			
Edad (años)	53.11 ± 8.46		47.13 ± 12.46	47.73 ± 13.69	0.046**
	51.73 ± 9.24	53.83 ± 8.10			
c-LDL (mg/dL)	240.48 ± 54.46		266.69 ± 72.20	110.29 ± 15.53	< 0.00†
	239.80 ± 57.92	240.83 ± 53.65			
Enfermedad cardiovascular	2		2	NA	—
	1	1			
DLCN	7.20 ± 1.85		9.00 ± 2.50	NA	0.015†
	7.07 ± 2.12	7.28 ± 1.73			
GRS-6	0.72 ± 0.17		0.70 ± 0.13	0.66 ± 0.17	0.43†

HF/M-: fenotipo de hipercolesterolemia familiar (HF) de origen no monogénico. HF/M+: fenotipo de HF de origen monogénico. NA: no aplica.
*χ²; **prueba t, HF/M- versus controles; †ANOVA.

portaban variantes VUS en los genes clásicos, sin que fuera posible precisar el origen monogénico o, eran portadores de dos variantes raras en los genes no clásicos que podrían indicar una contribución oligogénica;¹ en cinco pacientes no se dispuso de ambas GRS. En total se seleccionaron 60 muestras.

Al excluir los casos de origen monogénico, el subgrupo de 44 individuos HF/M- fue el seleccionado para establecer el valor de corte de GRS-6. La curva ROC se trazó con los resultados de 28 mujeres (64 %) y 16 varones (36 %), con edades entre los 35 y 70 años, con media de 53.11 ± 8.46 años y nivel de c-LDL de 240.48 ± 54.46 mg/dL; y de 26 individuos de control, 18 mujeres (69 %) y ocho varones (31 %), con edades entre los 29 y 71 años, media de 47.73 ± 13.69 años y niveles de c-LDL de 110.29 ± 15.53 mg/dL. La prueba de χ² mostró que no había diferencias significativas en la distribución por sexos (p = 0.23), mientras que la edad de los sujetos de control resultó ligeramente menor que la de los casos HF/M-, prueba t con p = 0.046 (Tabla 1). El corte óptimo se estableció en > 0.76, con una sensibilidad de 0.59 y especificidad de 0.69 (Figura 1).

En el grupo HF/M-, 15 pacientes (34 %) presentaron valores > 0.76, mientras que entre los sujetos de

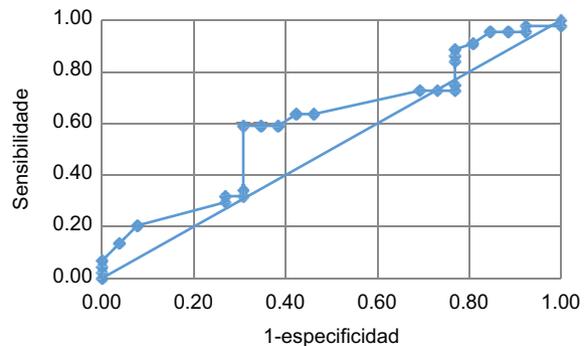


Figura 1. Curva ROC obtenida con los valores de GRS-6. Valor de corte: > 0.76, sensibilidad de 0.59 y especificidad de 0.69.

control ocho (31 %) fueron positivos. Además, resultó positivo en cuatro de los casos monogénicos (25 %). La prueba de χ² mostró que estas diferencias no alcanzaron significación (p = 0.08). El valor medio de GRS-6 fue mayor en el grupo de casos HF/M- respecto al de los individuos de control y al de los pacientes HF/M+, aunque no fue significativa la diferencia: 0.72 ± 0.17, 0.66 ± 0.17 y 0.70 ± 0.13, respectivamente, p = 0.43 (Tabla 1 y Figura 2).

Los valores medios de c-LDL de los grupos control, HF/M- con GRS-6 positivo, HF/M- con GRS-6

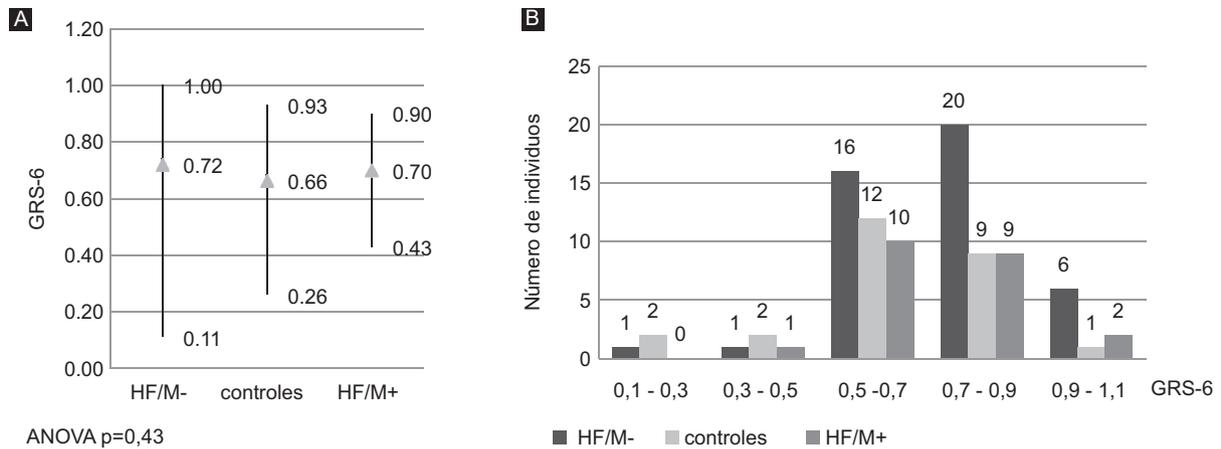


Figura 2. Descripción de los valores obtenidos con GRS-6 en el grupo de control, casos portadores y no portadores de variantes genéticas. **A:** valores medios, mínimos máximos. **B:** distribución de las puntuaciones. HF/M-: fenotipo de hipercolesterolemia familiar (HF) sin variantes genéticas detectadas; HF/M+: fenotipo de HF con variantes genéticas.

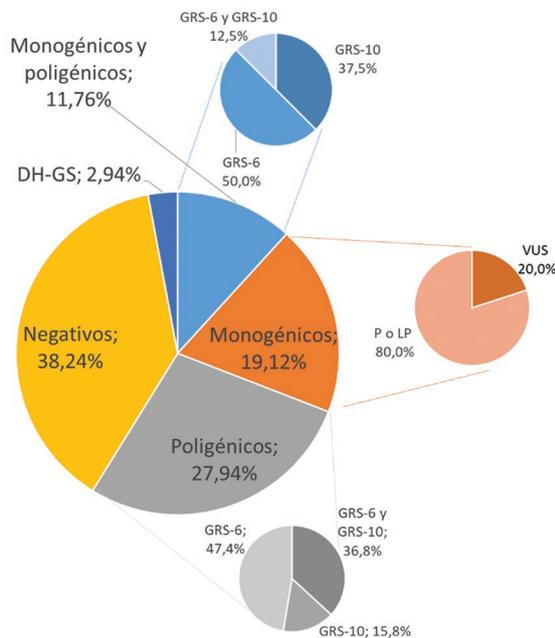


Figura 3. Distribución de los resultados de los estudios genéticos en toda la muestra al incluir GRS-6. DH-GS: doble heterocigota en genes secundarios relacionados con el metabolismo del c-LDL.

negativo y HF/M+ fueron: 110.29 ± 15.53 , 239.80 ± 57.92 , 240.83 ± 53.65 y 266.69 ± 72.20 mg/dL, respectivamente. Como es de esperar, los controles tuvieron valores significativamente menores de c-LDL, $p < 0.00$. No se observaron diferencias significativas entre los grupos HF/M- con GRS-6 positivo, HF/M- con GRS-6 negativo y HF/M+, $p = 0.34$ (Tabla 1).

Los valores medios del DLCN fueron significativamente mayores en el grupo HF/M+ respecto a los

Tabla 2. Comparación de los resultados de GRS-6 y GRS-10 en la muestra de casos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar

		GRS-6				Total	
		Negativo		Positivo			
		n	%	n	%	n	%
GRS-10	Negativo	37	59	11	20	48	80
	Positivo	4	6	8	15	12	20
Total		41	68	19	32	60	100

Prueba de χ^2 , GRS-6 versus GRS-10, $p = 0.003$.

grupos HF/M- con GRS-6 positivo o HF/M- con GRS-6 negativo, que a su vez no mostraron diferencias entre sí ($p = 0.015$): 9.00 ± 2.50 , 7.07 ± 2.12 y 7.28 ± 1.73 , respectivamente (Tabla 1).

GRS-6 mostró resultados positivos en 32 % de la muestra estudiada, mientras que GRS-10, en 20 %. A su vez, GRS-6 resultó positivo en 11 sujetos (20 %) con GRS-10 negativo, de tal forma que incrementó significativamente la detección de la contribución poligénica en la muestra ($p = 0.003$). En la Tabla 2 se resumen los hallazgos.

En la Figura 3 se ilustran los resultados genéticos obtenidos al incluir GRS-6 en el estudio de los 69 sujetos inicialmente evaluados: 19.1 % mostró un origen monogénico (27.3 % de estos portaba una variante VUS), sumado a 11.8 % que, además, presentaba contribución poligénica (12.5 % de estos últimos con ambos GRS positivos); 27.9 % con contribución poligénica (47.4 % de estos con GRS-6 positivo y 36.8 % con

ambos GRS) Un 2.9 % resultó de origen doble heterocigoto, VUS/VUS, en genes vinculados al metabolismo de LDL. Entre los pacientes con hipercolesterolemia de origen poligénico, un caso GRS-6 positivo también resultó ser doble heterocigoto, ABCG5 y ABCG8, portando variantes LP y VUS. En 38.2 % no se identificaron variantes genéticas y ambos GRS fueron negativos.

Discusión

En este trabajo se aplicó GRS-6 a una muestra de pacientes de la provincia de Buenos Aires reclutados en el estudio Da Vinci, relativo a la detección de HF en Argentina, quienes presentaban hipercolesterolemia severa sin causas secundarias y que habían sido evaluados genéticamente.

La importancia de esta investigación se centra en el establecimiento de un valor de corte para GRS-6 determinado en la misma población, ya que en la herencia poligénica el ambiente tiene mayor impacto que en la herencia monogénica, de ahí que los puntajes deben ser evaluados en la población local. El ambiente incluye tanto factores externos, representados por hábitos, costumbres y cultura de la comunidad que repercuten en el genoma, como factores internos, representados por los polimorfismos genéticos presentes. Cabe destacar que hasta el momento, en Latinoamérica no existen reportes de valores de corte de este GRS para hipercolesterolemia. El valor obtenido resultó igual al que se utiliza en la población ibérica.⁷ La incorporación de GRS-6 en el estudio genético permitió incrementar 20 % la detección de contribución poligénica, lo cual ayuda a establecer la relación fenotipo-genotipo.

Los GRS sugieren, en el contexto fenotípico correspondiente, la existencia de una contribución poligénica respecto a un rasgo distintivo, en este caso, los altos niveles de c-LDL. En este trabajo, el valor medio de GRS-6 en los casos HF/M- fue más alto que en los individuos de control, si bien no alcanzó significación estadística, como se observa en reportes de Reino Unido,¹⁷ Alemania,¹⁸ Brasil¹⁹ y Portugal;²⁰ se debe tener en cuenta que en todos esos países el número de muestras fue muy superior al de la investigación que aquí se presenta. Sin embargo, en concordancia con el reporte de Rieck *et al.*,¹⁷ no se identificaron diferencias entre los valores medios de GRS-6 entre los individuos de control y aquellos con hipercolesterolemia monogénica. Llamó la atención que los valores medios de GRS-6 obtenidos en los grupos HF/M- del presente trabajo y los reportados por Futema *et al.*¹⁶ fuesen similares, a diferencia de lo que ocurrió en población germana.¹⁷

Los valores de c-LDL fueron significativamente menores en el grupo de control respecto de los otros grupos, como era de esperar dado los criterios de inclusión establecidos. No se observaron diferencias significativas entre los valores de c-LDL entre los grupos HF/M- con resultados positivos o negativos en GRS-6, en concordancia con otros reportes.^{17,18} Lo anterior se explica en parte por la sumatoria que existe entre los distintos orígenes genéticos de la hipercolesterolemia y los niveles de colesterol, y porque varios casos recibían medicación hipolipemiente, de ahí que los valores máximos de colesterol fueron los informados por los pacientes.

No se identificaron diferencias en los valores del DLCN entre los grupos HF/M- con resultados positivos o negativos en GRS-6, en concordancia con los hallazgos de otros trabajos.¹⁹

Se destaca que GRS-6 detectó 20 % más casos con contribución poligénica en comparación con GRS-10. Una limitación de este estudio consistió en que se aplicaron puntajes diseñados en otras poblaciones de origen caucásico, por lo tanto, el peso considerado para cada alelo podría no ser el más preciso. Investigaciones previas en población argentina mostraron que las frecuencias alélicas son similares a las identificadas en poblaciones caucásicas europeas, por lo que es de esperar gran similitud en este sentido.^{21,22}

La proporción de casos con resultados positivos en GRS-6 fue mayor a la de los individuos de control. Aunque las diferencias no alcanzaron significación, es de esperar que se deba al tamaño pequeño de los grupos y a la coexistencia de otros SNP que contribuyen a incrementar el riesgo y que no están incluidos en GRS-6, así como también a otros que tienen efectos protectores.

Los hallazgos de esta investigación sugieren que GRS-6 podría aportar a la evaluación de la contribución poligénica en casos con hipercolesterolemia severa en la población argentina, de manera muy similar a la de poblaciones europeas; sin embargo, es necesario profundizar mediante estudios con un mayor número de muestras, así como en otras localidades, ya que dada su simplicidad, esta herramienta diagnóstica podría incluirse entre los métodos que se utilizan actualmente en el país.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los participantes de esta investigación, a quienes permitieron conformar un grupo de control, al equipo técnico del Centro Nacional

de Genética Médica, por la preparación de los materiales empleados en el laboratorio; a Andrew Geller, del Boston Heart Institute, por su apoyo con los archivos VCF; y a Ariel, del Servicio de Secuenciación de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, por su apoyo con el secuenciador.

Financiamiento

Este trabajo se financió con los fondos aportados por la Fundación Alberto J. Roemmers en el periodo 2019-2021 para el trabajo “Comparación de dos puntajes de riesgo de colesterol LDL elevado con herencia poligénica en casos de nuestra población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar con y sin variantes genéticas asociadas”, y con el presupuesto anual del Departamento de Genética Experimental del Centro Nacional de Genética Médica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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 y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, Teramoto R, Hosomichi K, Nohara A, et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *J Clin Lipidol.* 2018;12(6):1436-1444. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.08.006
2. Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic heterogeneity of familial hypercholesterolemia: repercussions for molecular diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3224. DOI: 10.3390/ijms24043224

3. Corral P, Geller AS, Polisecki EY, López GI, Bañares VG, Cacciagu L, et al. Unusual genetic variants associated with hypercholesterolemia in Argentina. *Atherosclerosis.* 2018;277:256-261. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.009
4. Heshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: metaanalyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057
5. Alonso R, Pérez de Isla L, Muñiz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: current perspectives on improving patient care. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:11-25. DOI: 10.2147/VHRM.S192401
6. World Health Organization [Internet]. Ginebra, Suiza: Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO Consultation. WHO publication No.WHO/HGN/FH/CONS/99.2. World Health Organization; 1999. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/66346>
7. Medeiros AM, Alves AC, Miranda B, Chora JR, Bourbon M; Investigators of the Portuguese FH Study. Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *J Lipid Res.* 2023;65(2):100490. DOI: 10.1016/j.jlr.2023.100490
8. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, Wood G, Farrer M, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet.* 2010;77(6):572-580. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01356.x
9. Visscher PM, Yengo L, Cox NJ, Wray NR. Discovery and implications of polygenicity of common diseases. *Science.* 2021;373(6562):1468-1473. DOI: 10.1126/science.abi8206
10. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: A case-control study. *Lancet.* 2013;381:1293-1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8
11. Wang J, Dron S, Ban MR, Robinson JF, McIntyre AD, Alazzam M, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(12). DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.30802
12. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem.* 2015;61(1):231-238. DOI: 10.1373/clinchem.2014.231365
13. Rosenberg NA, Edge MD, Pritchard JK, Feldman MW. Interpreting polygenic scores, polygenic adaptation, and human phenotypic differences. *Evol Med Public Health.* 2019;(1):26-34. DOI: 10.1093/emph/eoy036
14. Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, Gingell R, Townsend D, Ashfield-Watt P, et al. Clinical experience of scoring criteria for familial hypercholesterolemia (FH) genetic testing in Wales. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):190-196. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.003
15. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215
16. Ayala-Figueroa RI, Martínez-Miranda R, Estrada-Guzmán JD. Cálculo de curvas ROC utilizando una hoja de cálculo. *Revista Electrónica de PortalesMedicos.com.* 2019 Feb 2. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/calculo-curvas-roc-utilizando-una-hoja-calculo>
17. Futema M, Bourbon M, Williams M, Humphries SE. Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2018;277:457-463. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006
18. Rieck L, Bardley F, Grenkowitz T, Bertram L, Helmuth J, Mischung C, et al. Mutation spectrum and polygenic score in German patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2020;98(5):457-467. DOI: 10.1111/cge.13826
19. Lima IR, Tada MT, Oliveira TGM, Jannes CE, Bensenor I, Lotufo PA, et al. Polygenic risk score for hypercholesterolemia in a Brazilian familial hypercholesterolemia cohort. *Atheroscler Plus.* 2022;28(49):47-55. DOI: 10.1016/j.athplu.2022.06.002
20. Medeiros AM, Alves AC, Miranda B, Chora JR, Bourbon M; Investigators of the Portuguese FH Study. Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *J Lipid Res.* 2024;65(2):100490. DOI: 10.1016/j.jlr.2023.100490
21. Sala A, Penacino G, Corach D. Comparison of allele frequencies of eight STR loci from Argentinian Amerindian and European populations. *Hum Biol.* 1998;70(5):937-947. Disponible en: <https://digitalcommons.wayne.edu/humbiol/vol70/iss5/7>
22. Bobillo MC, Zimmermann B, Sala A, Huber G, Röck A, Bandelt HJ, et al. Amerindian mitochondrial DNA haplogroups predominate in the population of Argentina: towards a first nationwide forensic mitochondrial DNA sequence database. *Int J Legal Med.* 2010;124(4):263-268. DOI: 10.1007/s00414-009-0366-3

Los registros de muertes en menores de cinco años en México han mejorado, pero aún no se elimina el subregistro

Rafael Lozano,^{1,2} Itzuri Castillo,¹ María J. Ríos-Blancas,³ Christian Razo^{2,4*} y Juan J. González⁵

¹Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ²Institute for Health Metrics and Evaluation, Washington University, Seattle, Washington, Estados Unidos; ³Fundación Carlos Slim, Ciudad de México, México; ⁴Department of Health Metrics Sciences, School of Medicine, Washington University, Seattle, Washington, Estados Unidos; ⁵Consultoría independiente, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El subregistro de estadísticas vitales representa un problema en la calidad de la información. Con el objetivo de corregir el subregistro, México implementó en 2002 la búsqueda intencionada de defunciones infantiles. **Objetivo:** Analizar las tendencias del subregistro de defunciones en neonatos y menores de cinco años de 1992 a 2022 en el ámbito nacional y por entidades federativas. **Material y métodos:** Se realizó un análisis comparativo entre los registros del Instituto Nacional de Estadística y Geografía y las estimaciones del Institute for Health Metrics and Evaluation, elegidas como estándar después de compararlas con otras cuatro fuentes de datos independientes. Las brechas se estratificaron según el índice de marginación para describir la magnitud del subregistro en las entidades federativas. **Resultados:** Entre 2001 y 2022, la magnitud de la brecha del subregistro de defunciones en el país disminuyó de 38.2 a 9.0 % en menores de cinco años y de 30.7 a 5.5 % en neonatos; sin embargo, fue heterogénea entre las entidades federativas. **Conclusiones:** El registro de defunciones de menores en México ha mejorado; sin embargo, existen entidades federativas que requieren una mayor intervención para reducir la brecha en el subregistro de defunciones infantiles.

PALABRAS CLAVE: Estadísticas vitales. Mortalidad. Mortalidad infantil.

Registration of deaths in children under five years of age has improved in Mexico, however, the underreporting has not yet been eliminated

Abstract

Background: The underreporting of vital statistics poses a problem for the quality of information. To address underreporting, Mexico implemented the “Intentional Search for Children Deaths” in 2002. **Objective:** To analyze trends in the underreporting of deaths in neonates and children under 5 years of age (U5) from 1992 to 2022 at the national level and by state. **Material and methods:** A comparative analysis was conducted between the records of the National Institute of Statistics and Geography (INEGI) and the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) chosen as the gold standard after comparison with five other independent data sources. The analysis considers marginalization to describe the magnitude of underreporting. **Results:** From 2001 to 2022, at the national level, the underreporting gap decreased from 38.2% to 9.0% among children U5 and from 30.7% to 5.5% in the neonatal age, with heterogeneous results across states. **Conclusions:** The registration of deaths has improved; however, it is crucial to identify states needing further investigation and intervention to reduce the underreporting gap in infant mortality.

KEYWORDS: Vital statistics. Mortality. Infant mortality.

*Correspondencia:

Christian Razo

E-mail: razoc@uw.edu

Fecha de recepción: 30-05-2024

Fecha de aceptación: 17-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000176

Gac Med Mex. 2024;160:442-450

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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

A pesar de los esfuerzos por mejorar las estadísticas de mortalidad, el subregistro de defunciones en menores de cinco años sigue siendo un desafío, especialmente en países de ingresos bajos y medios o con infraestructura sanitaria limitada (o ambas), donde el subregistro puede llegar a ser hasta de 75 %.¹ En 2008, *Gaceta Médica de México* publicó un artículo en el que se planteaba si era posible mejorar los registros de las defunciones en México. Ese artículo describió los procedimientos de la Búsqueda Intencionada de Muertes en Menores de Cinco Años (BIMM5) y reportó algunos resultados preliminares positivos.²

Dieciséis años después de la publicación, se presenta una descripción actualizada de la BIMM5 implementada por primera vez en México en 2002, después de observar que una proporción de las defunciones certificadas de menores de cinco años no llegaba a las oficialías del registro civil y, por lo tanto, no aparecía en los reportes de estadísticas vitales publicados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Mediante la BIMM5, la Dirección General de Información en Salud de la Secretaría de Salud pretendía mejorar la calidad del reporte oficial sumando las muertes captadas en los Servicios Estatales de Salud.

Según la Dirección General de Información en Salud, la BIMM5 recuperaba más de 2000 muertes al año, lo que en 2010 representó 8 % de las muertes registradas en el país.³ En comunicaciones personales de funcionarios de esa dependencia, se indica que actualmente la recuperación anual es de aproximadamente 10 %. El procedimiento original de la BIMM5 ha sido modificado en dos ocasiones para mejorar el registro de las defunciones. En 2011, se introdujo una tercera copia oficial del formato del certificado de defunción para reemplazar la fotocopia simple del certificado de defunción que se usaba como insumo para la BIMM5. Esta tercera copia debe conservarse en la unidad médica que certificó la defunción, con lo que se garantiza la integración de la información en el Sistema Epidemiológico Estadístico de Defunciones y permite el cotejo de los datos por los Servicios Estatales de Salud.^{4,5} Además, se introdujo el Registro Electrónico de Defunciones en Vigilancia Epidemiológica, con el objetivo de establecer un sistema de registro en “tiempo real” para capturar directamente los certificados de defunción en el Sistema Epidemiológico Estadístico de las Defunciones desde las unidades prestadoras de servicios y jurisdicciones sanitarias.⁶

Para una mejor comprensión de la naturaleza y heterogeneidad del subregistro y recuperación de las defunciones infantiles en México, este estudio analiza las tendencias de la diferencia (brechas) entre las muertes esperadas (estimadas) y las observadas (ocurridas registradas) en menores de cinco años y neonatos (menores de 28 días de edad), de 1992 a 2022, en el ámbito nacional y por estado.

Material y métodos

Fuentes de datos

Las defunciones (observadas) analizadas provinieron de los registros administrativos que publica anualmente el INEGI⁷ y que “...se generan a partir de los certificados de defunción del Registro Civil y de los Servicios Médicos Forenses. Se complementan con las actas de defunción del Registro Civil y con los cuadernos estadísticos de las agencias del Ministerio Público. Para la estadística definitiva se realizan confrontas con la Secretaría de Salud para defunciones maternas, muertes de menores de cinco años, agresiones (presuntos homicidios) y fallecimientos por causas sujetas a vigilancia epidemiológica. Entre estos últimos se encuentran las defunciones por COVID-19...”⁷

Corrección del registro tardío

Las estadísticas vitales en México representan un sistema administrativo de registro de defunciones y nacimientos que incluye los ocurridos el año en que se reporta que sucedieron y los acontecidos en años previos, pero que se registran tardíamente. El rezago en el registro se relaciona con el cierre de las oficialías del registro civil por descansos obligatorios o por el retraso en la notificación por parte de las familias. De 1990 a 2021, en promedio 90.1 % de las defunciones en menores de cinco años ocurrieron el mismo año en que se registraron; al sumar las 12 244 defunciones que se notificaron tardíamente el año siguiente, las defunciones ocurridas el año de registro ascendieron a 99.9 % del total de las registradas. La mayor parte del registro tardío de las defunciones en menores de cinco años sucede en enero del año siguiente en que sucedieron. Para fines de este estudio, “las muertes ocurridas” fueron las que acontecieron en el año del registro de la defunción y aquellas cuya notificación se rezagó un año.

VARIABLES

- **Edad:** se estudian las defunciones neonatales (antes de los 28 días de vida) y en los menores de cinco años (de 0 a 4 años) que corresponden a los indicadores 3.2.1 Mortalidad en Menores de Cinco Años y 3.2.2 Mortalidad Neonatal de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).⁸
- **Estado:** se consideró el estado de residencia habitual reportado en el certificado de defunción. Las defunciones sin estado especificado se redistribuyeron proporcionalmente según las muertes neonatales y en menores de cinco años observadas en los estados (Tablas Suplementarias 1 y 2). De 1992 a 2015, todas las defunciones presentaban lugar de residencia. Desde 2016, el INEGI introdujo el código “estado no especificado”, con el que se asignaron seis defunciones. De 2017 a 2022, las defunciones sin estado especificado representaron 1 y 1.4 % del total de las muertes de menores de cinco años y neonatos, respectivamente. El 72.4 % (1562) de las defunciones sin entidad especificada correspondieron a neonatos.
- **Marginación:** se empleó el índice estimado por el Consejo Nacional de Población (CONAPO 2020), basado en nueve indicadores derivados de tres dimensiones: educación, vivienda y disponibilidad de bienes.⁹ Los estados se clasificaron en cinco categorías: muy baja, baja, media, alta y muy alta marginación.

MUERTE QUE SE ELIMINARON PORQUE NO SE CUMPLIERON LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se excluyeron del análisis estatal las defunciones ocurridas y registradas en el extranjero y sin información del año de defunción. De 1992 a 2022, las defunciones excluidas representaron 0.09 % del total registrado.

SELECCIÓN DEL ESTÁNDAR DE ORO

Inicialmente se compararon las muertes registradas en el INEGI con las defunciones estimadas por el CONAPO en 2018 y 2023 para identificar el efecto de la pandemia.^{10,11} Cuando se considera el efecto de COVID-19 entre 2019 y 2020, las defunciones estimadas por el CONAPO disminuyeron 25.4 %, mientras que las registradas por el INEGI disminuyeron

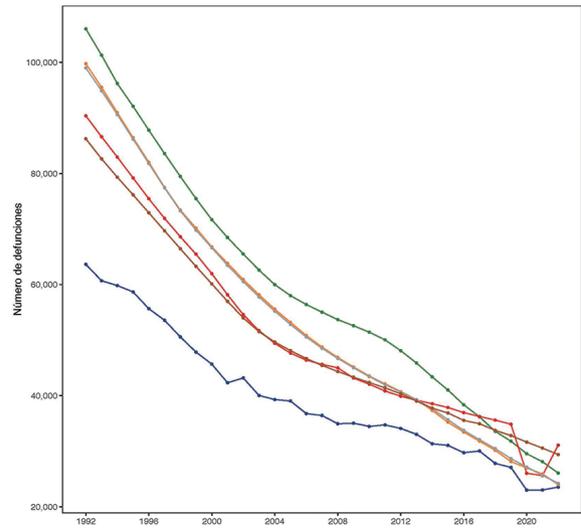


Figura 1. Defunciones en menores de cinco años en México en el ámbito nacional de 1992 a 2022. Datos presentados en números absolutos. Fuentes: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), estadísticas de defunciones registradas, 1992-2022; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), estimaciones publicadas en 2024; Consejo Nacional de Población (CONAPO), estimaciones publicadas en 2017; CONAPO, estimaciones publicadas en 2023; UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME), estimaciones publicadas en 2023; Naciones Unidas, perspectivas de la población mundial (ONU), estimaciones publicadas en 2022.

15.9 % (Figura 1). Este cambio en la tendencia llevó a revisar otras fuentes independientes de proyecciones de mortalidad para explorar no solo la magnitud del descenso ocasionado por el cierre de las oficinas del registro civil durante la pandemia de COVID-19, sino la trayectoria de las defunciones en menores de cinco años con el paso del tiempo, en especial en los años de la pandemia de COVID-19. Se consultaron las estimaciones de mortalidad en menores de cinco años del United Nations Development Programme (UNDP),¹² UN Inter-agency Group for Child Mortality (UN IGME)¹³ y el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).^{14,15} Las estimaciones del IHME se seleccionaron como estándar de oro debido a sus ventajas comparativas en cuanto a desagregación estatal y por edad (menores de cinco años y neonatales). Además, históricamente, las estimaciones del IHME han mostrado ser más confiables en términos de consistencia interna y temporal, y cobertura de fuentes de información nacional (incluyendo registros del INEGI y encuestas de hogares). Por lo mismo, la corrección del subregistro y de sesgos en la clasificación de causas son comparables en el ámbito internacional y reproducibles en el nacional.^{16,17}

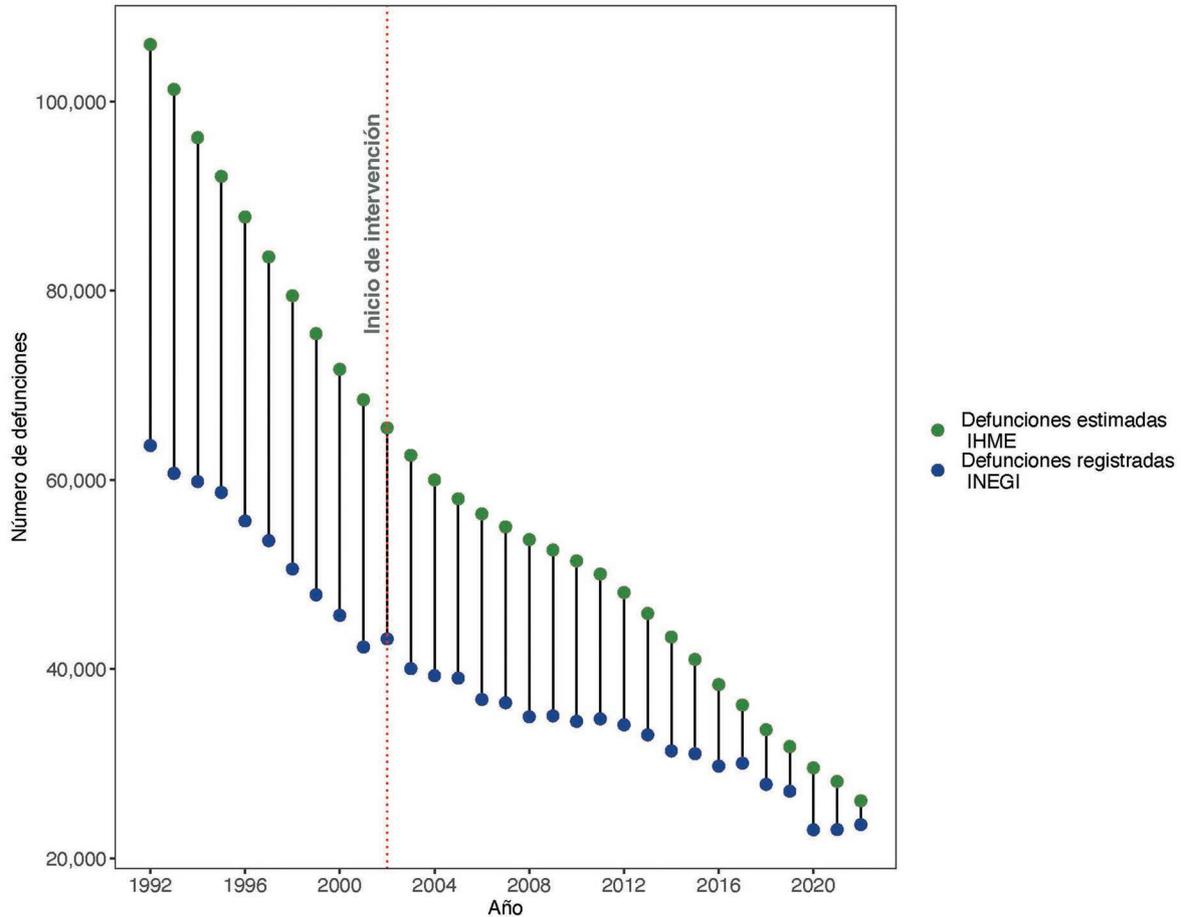


Figura 2. Brecha entre defunciones registradas y estimadas de menores de cinco años en el ámbito nacional de 1992 a 2022. La línea punteada marca el inicio de la “búsqueda intencionada de defunciones infantiles” en 2002. Fuentes: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), estadísticas de defunciones registradas, 1992-2022; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), estimaciones publicadas en 2024.

Resultados

De acuerdo con el INEGI, en 2022 se registraron 23 755 defunciones en menores de cinco años; de ellos, 29 residían en el extranjero y en 187 no se identificó el estado de residencia. Para ese año, el IHME estimó 26 061 defunciones (intervalo de incertidumbre de 95 % [Ii 95 %] = 19 971-34 027) en menores de cinco años, lo que representó un subregistro de 9.0 %. En la Figura 2 se muestran dos tendencias, las muertes registradas por el INEGI y las estimadas por el IHME; las líneas entre los puntos indican la magnitud de la brecha. En 1992, la brecha fue de 42 406 defunciones en menores de cinco años (40 %). La brecha descendió a 22 318 en 2002 (34.1 %), justo cuando se inició la BIMM5. De hecho, de 2001 a 2002, la brecha disminuyó 10.2 % cuando el promedio anual de cambio de 1992 a 2001 fue de -4.5 %. La brecha mantuvo un declive intermitente hasta 2022. De 2019 a 2020

aumentó la magnitud de la brecha 17.8 %, posiblemente por el cierre de algunas de las oficinas del registro civil durante la pandemia de COVID-19.¹⁸

Al comparar el cambio de la magnitud de la brecha en el tiempo, se observan estados en los que solo existieron cambios menores pues su calidad del registro ha sido aceptable desde 1992, tal sucede con Baja California, Ciudad de México, Guanajuato, Querétaro, Puebla y Tlaxcala. Las muertes en menores de cinco años presentaron una tendencia descendente en 21 estados; sin embargo, en los 11 restantes se distinguieron dos bloques: los que prácticamente no presentaron cambios en 31 años como Quintana Roo y los que presentaron incremento en el número de muertes (Campeche, Chiapas, Coahuila, Durango, Guerrero, Nayarit, Nuevo León, Sinaloa, Tamaulipas y Tabasco) posiblemente asociado con la BIMM5 (Figura 3). Los estados más rezagados en 2022 fueron Guerrero, Estado de México, Michoacán, Oaxaca y Tabasco, que

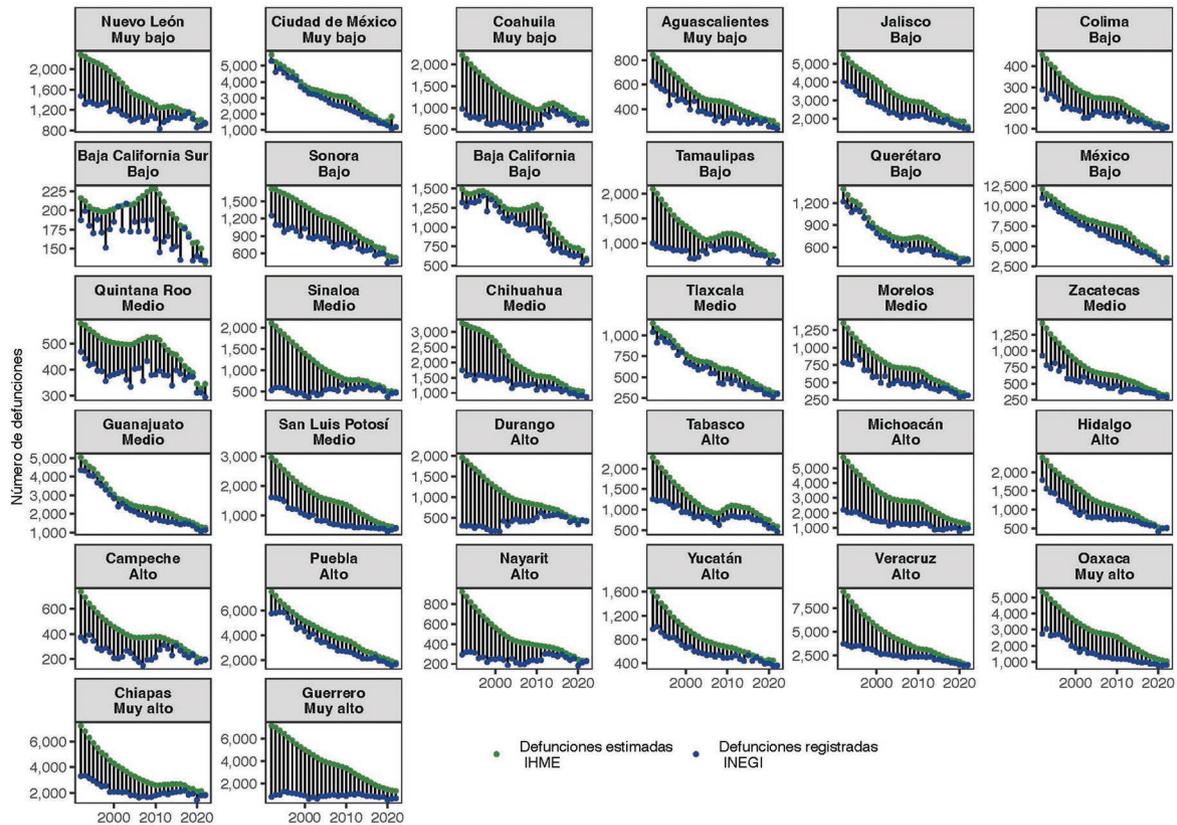


Figura 3. Brecha entre defunciones registradas y estimadas de menores de cinco años por entidad federativa y grado de marginación de 1992 a 2022. Los estados se ordenan en forma ascendente según el valor de su índice de marginación en 2020 y la etiqueta incluye el grado al que corresponden (muy baja, baja, media, alta o muy alta marginación). Fuentes: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), estadísticas de defunciones registradas, 1992-2022; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), estimaciones publicadas en 2024; Consejo Nacional de Población (CONAPO), índices de marginación 2020.

sumaron 73 % de las muertes subregistradas en ese año. En 2022, 22 estados presentaron una proporción de subregistro menor al promedio nacional, en 10 de ellos no se identificó subregistro.

Respecto a las defunciones en el periodo neonatal (Figura 4) en 2022, el INEGI registró 12 622 defunciones, de las cuales seis sucedieron en el extranjero y en 136 no se ubicó el estado de residencia. Los decesos estimados por el IHME para ese año fueron 13 352 (II 95 % = 10 286-17 430), que representaron un subregistro de 734 defunciones o 5.5 %. La brecha en 1992 fue de 14 008 defunciones neonatales o 32.3 % de subregistro. Los años más bajos de la brecha fueron 2019, con 1733 defunciones o 10.8 %, y 2022, como se mencionó previamente. En 2022, los estados con mayor rezago en el subregistro oportuno fueron Guanajuato, Guerrero, Estado de México y Tabasco. En ese año, en 11 estados desapareció el subregistro de muertes ocurridas en el periodo neonatal. En el resto, el subregistro fluctuó entre 0.6 y 41 %.

Al comparar la brecha absoluta de los estados agrupados por niveles de marginación (Figura 5), se observó una tendencia descendente en los cinco grupos, con excepción del incremento en 2020, que afectó prácticamente a todos los estados. Sin embargo, entre 1992 y 2022 el progreso más importante se identificó en los estados de marginación media y muy baja y el mayor rezago, en los estados de marginación alta y muy alta. Los estados que en 1992 tenían un subregistro mayor a 2500 defunciones fueron Michoacán y Veracruz (alta marginación), así como Chiapas, Oaxaca y Guerrero (muy alta marginación).

Discusión

Para informar el progreso de los indicadores 3.2.1 Tasa de Mortalidad Infantil y 3.2.1 Tasa de Mortalidad Neonatal de los Objetivos de Desarrollo Sostenible se requieren datos confiables y completos de los registros de estadísticas vitales de los países, que, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas, es la

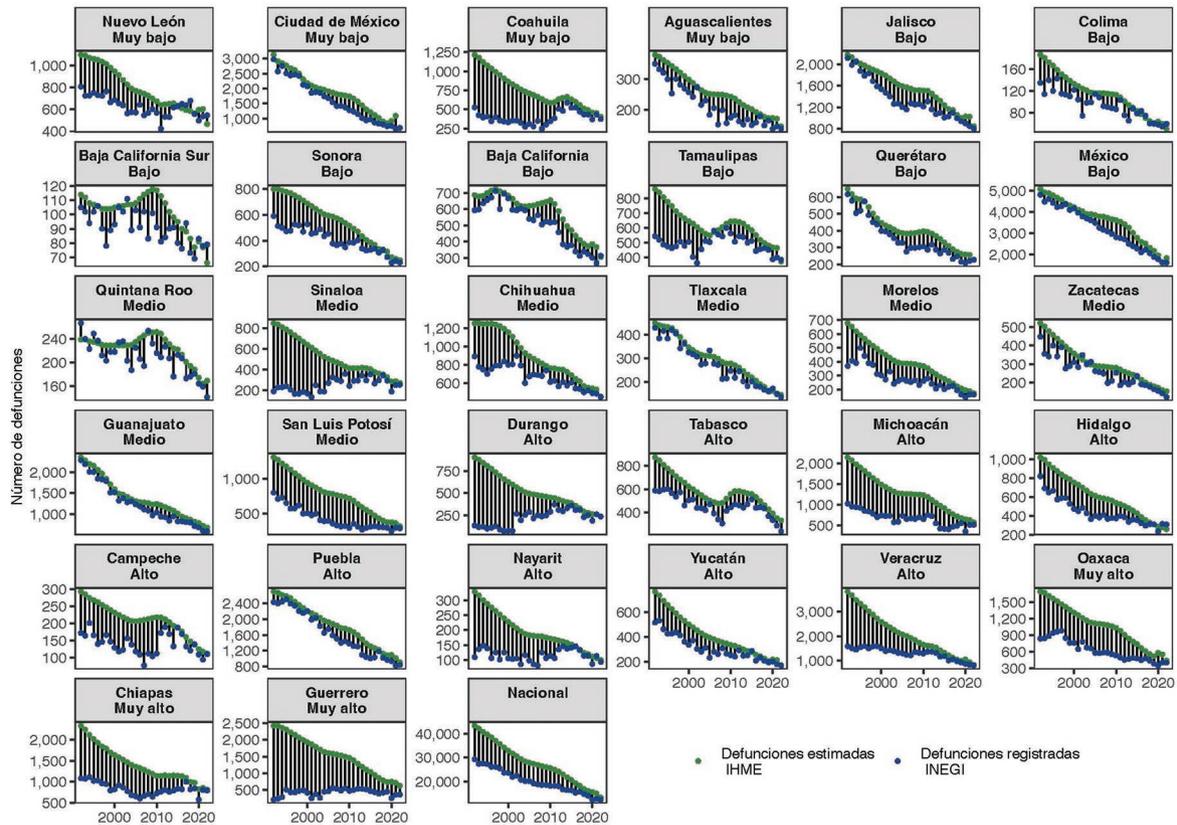


Figura 4. Brecha entre defunciones registradas y estimadas de menores de 28 días en el ámbito nacional y por entidad federativa y grado de marginación de 1992 a 2022. Los estados se ordenan en forma ascendente según el valor de su índice de marginación 2020 y la etiqueta incluye el grado al que corresponden (muy baja, baja, media, alta o muy alta marginación). Fuentes: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), estadísticas de defunciones registradas, 1992-2022; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), estimaciones publicadas en 2021; Consejo Nacional de Población (CONAPO), índices de marginación 2020.

mejor fuente para construir tanto el numerador (muertes) como el denominador (nacimientos) de los indicadores.¹⁹ Sin embargo, cuando la calidad no es suficiente para construir los indicadores, las agencias encargadas de la custodia de los indicadores recomiendan utilizar datos de encuestas de hogares o de censos que permiten, de manera directa o indirecta, estimar muertes en menores de cinco años.¹⁹ En México, existe una tradición centenaria del registro de defunciones a través de las estadísticas vitales²⁰ y una cantidad importante de encuestas de hogares que miden historias de embarazo, además de censos y encuestas intercensales que permiten hacer correcciones indirectas del subregistro de las defunciones en menores de cinco años.²¹⁻²⁶

Al respecto, la mayoría de los estudiosos del subregistro prefiere las encuestas probabilísticas de hogares con historia completa de embarazos para estimar la magnitud de la mortalidad en menores. Algunos estudios publicados muestran el importante subregistro de México antes del año 2000.²⁷⁻²⁹

Es notable que agencias nacionales como el CONAPO o internacionales como el UNDP o el IHME, utilicen ambas fuentes de datos en sus modelos predictivos, mientras que la agencia encargada de dar seguimiento a los indicadores 3.2.1 y 3.2.2 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (UN IGME) solo emplea encuestas y censos para México. Aunque no es obligatorio el empleo de estadísticas vitales, la recomendación del propio grupo en los metadatos es usarlas cuando son de calidad satisfactoria. Sin embargo, el UN IGME solo empleó las estadísticas vitales de México hasta 2018.

El presente análisis muestra que el subregistro de las defunciones en menores de cinco años en México ha disminuido en las últimas tres décadas, aunque aún no ha desaparecido. En el país, el subregistro pasó en promedio de 40 % en 2002 a menos de 10 % en 2022. Si bien de 1992 a 2001 la brecha disminuyó 4.8 %, de 2001 a 2022 el descenso anual fue de 11.1 %. Afortunadamente, en un tercio de los estados ya no se

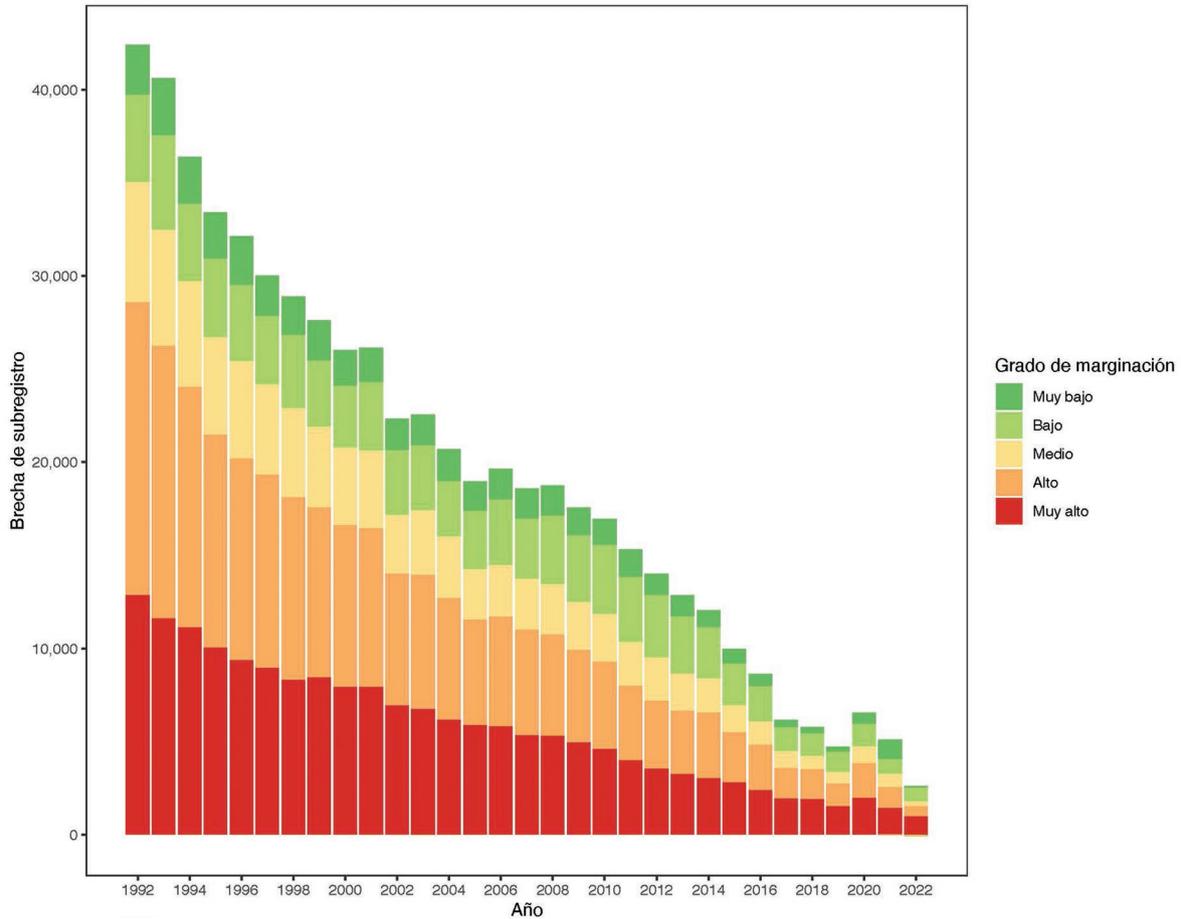


Figura 5. Distribución de la brecha entre defunciones registradas y estimadas de menores de cinco años por grado de marginación de 1992 a 2022. Cada barra representa en números absolutos la diferencia entre defunciones registradas y estimadas. La segmentación por colores permite ver en qué grado de marginación se acumula el subregistro. Fuentes: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), estadísticas de defunciones registradas, 1992 a 2022; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), estimaciones publicadas en 2024; Consejo Nacional de Población (CONAPO), índices de marginación 2020.

observó subregistro en neonatales ni en menores de cinco años. Aunque persistió cierto subregistro, en 11 estados este fue mayor al promedio nacional en menores de cinco años y en 13 estados, en muertes neonatales. Destacaron por su alto subregistro Guerrero, Tabasco y Zacatecas en muertes neonatales y Guerrero, Tabasco y Oaxaca, en menores de cinco años.

Los resultados confirman que la intervención nacional para disminuir el subregistro ha rendido frutos, pero con resultados dispares entre estados y nivel marginación. Sin restar atención a la BIMM5, se requiere focalizar la vigilancia en los estados rezagados. En 2022, cinco estados concentraron 55 % del subregistro en menores de cinco años: Guerrero, Tabasco, México, Michoacán y Oaxaca; en las muertes neonatales se añaden Guanajuato y Zacatecas. Dado que se cuenta con el Registro Electrónico de Defunciones en Vigilancia Epidemiológica, una plataforma de captura en línea

que permite cortes mensuales de enfermedades de notificación obligatoria, se podrían añadir las muertes de menores de cinco años y las neonatales.

Si bien el objetivo de la vigilancia epidemiológica es detectar variaciones de las tendencias de muertes en menores de cinco años, llama la atención que en años previos los “reportes oficiales” sobre mortalidad infantil omitieron incrementos de las defunciones registradas, tanto de neonatos como de menores de cinco años. Incluso si los ascensos son artificiales, tanto en los estados como en el ámbito federal, se debe registrar cualquier aumento en la mortalidad infantil. Lo anterior se observa en Campeche, Durango, Coahuila, Chiapas, Guerrero, Nayarit, Nuevo León, Sinaloa, Tamaulipas y Tabasco, estados donde el incremento de defunciones por BIMM5 pasó inadvertido. Lo anterior deja dudas en términos del funcionamiento de este sistema.

Limitaciones

El estándar de oro para la comparación debió haber sido la publicación de CONAPO de 2023, pero las razones por las que no se utilizó esta fuente fueron mencionadas previamente. La Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica 2023 ayudará a las nuevas estimaciones sobre el subregistro de la mortalidad infantil en los estados de la República Mexicana.³⁰ Aunque el procedimiento de corrección del registro tardío de las defunciones es intuitivo y no estadístico, permite mejorar la comparación de las muertes ocurridas. Al sumar el año posterior al año de registro, se coloca en desventaja siempre al último año de la serie. Hasta que se publiquen las estadísticas de defunciones de 2023 a finales de 2024, se podrá corregir 2022.

Conclusiones

Los resultados muestran una disminución en el subregistro de defunciones neonatales y en menores de cinco años a lo largo del tiempo. Aunque en 2022 persistió un subregistro en el país de 5.5 % de muertes neonatales y de 9.0 % de menores de cinco años, sin duda, la intervención de la BIMM5 ha tenido una influencia positiva en la reducción de la brecha entre las defunciones registradas y estimadas en la mayoría de los estados, lo cual afecta directamente el promedio nacional. La batalla contra el subregistro de muertes infantiles no ha terminado, pero todo indica que México va por buen camino.

Agradecimientos

Los autores agradecen al INEGI, IHME de la University of Washington, así como al CONAPO, por proporcionar los registros y estimaciones que formaron la base de este análisis. La disponibilidad y accesibilidad de estos datos han sido cruciales para la realización de este estudio sobre el subregistro de defunciones en menores de cinco años.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo han confirmado la ausencia de conflicto de intereses, ya sea financieros o de cualquier otra naturaleza, que pudieran afectar o sesgar los resultados o interpretaciones expuestos en este estudio. Además, aseguran que no existen vínculos contractuales ni relaciones personales con organizaciones o individuos que puedan originar un conflicto respecto al tema tratado.

Financiamiento

No se recibió financiamiento externo en ninguna fase de la elaboración de este artículo.

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. Además, los autores reconocieron y siguieron las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.24000176. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. Adair T, Mikkelsen L, Hooper J, Badr A, Lopez AD. Assessing the policy utility of routine mortality statistics: a global classification of countries. *Bull World Health Organ.* 2023;101(12):777-785. DOI: 10.2471/BLT.22.289036.
2. Lozano-Ascencio R. ¿Es posible seguir mejorando los registros de las defunciones en México? *Gac Med Mex.* 2008;144(6):525-533. Disponible en: https://anmm.org.mx/GMM/2008/n6/59_vol_144_n6.pdf
3. Godínez M, Jiménez A. Fuentes y metodologías utilizadas por México para el cálculo de indicadores de mortalidad infantil y materna. México: Secretaría de Salud. Disponible en: https://www.cepal.org/sites/default/files/events/files/sesion5_mortinfmaterna_mexico_mgodinez_ss.pdf
4. Acuerdo que modifica el diverso por el que la Secretaría de Salud da a conocer los formatos de certificados de defunción y de muerte fetal publicados el 30 de enero de 2009 y da a conocer los formatos de certificados de defunción y de muerte fetal vigentes a partir del 1 de enero de 2012. *Diario Oficial de la Federación.* 2011 Dic 29. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5639495&fecha=28/12/2021#gsc.tab=0
5. Secretaría de Salud. Manual de llenado del certificado de defunción y certificado de muerte fetal modelo 2022. México: Secretaría de Salud; 2022. Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/seed/pdf/Manual_Llenado_CD_CMF_2022_20220930.pdf
6. Secretaría de Salud. Manual de procedimientos estandarizados para el sistema epidemiológico y estadístico de defunciones (SEED). Secretaría de Salud; 2023. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gob-mx/salud/documentos/manuales/30_Manual_SEED.pdf

7. INEGI [Internet]. México: Estadísticas de defunciones registradas (EDR). Instituto Nacional de Estadística Geografía; 2022. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/edr>
8. Naciones Unidas [Internet]. Objetivos de desarrollo sostenible. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
9. CONAPO [Internet]. México: Índice de marginación por entidad federativa Consejo Nacional de Población; 2021. Disponible en: <https://www.gob.mx/conapo/documentos/indices-de-marginacion-2020-284372>
10. CONAPO [Internet]. México: Conciliación demográfica de 1950 a 2019 y Proyecciones de la población de México y de las entidades federativas 2020 a 2070. Consejo Nacional de Población. Disponible en: <https://www.gob.mx/conapo/acciones-y-programas/conciliacion-demografica-de-1950-a-2019-y-proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2020-a-2070>
11. CONAPO [Internet]. México: Defunciones, 1950-2070. Consejo Nacional de Población. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2020-2070>
12. United Nations [Internet]. World population prospects 2022. Mortality standard projections. 2022. Disponible en: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Mortality/>
13. UGME [Internet]. Mortality among children under age 5. UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Disponible en: <https://childmortality.org>
14. IHME [Internet]. Global burden of disease 2021. Institute for Health Metrics and Evaluation. Disponible en <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>
15. Schumacher AE, Kyu HH, Aali A, et al. Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950-2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):1989-2056. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00476-8
16. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1160-1203. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6
17. GBD 2021 Demographics Collaborators. [Internet] Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950-2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):1989-2056. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00476-8
18. Mejía-Paillés G, Ramírez M, Sánchez M, Hernández MF, Domínguez F, Velázquez A y Muñoz V. Registro oportuno en las estadísticas vitales de nacimientos: retos y oportunidades ante la Covid-19. En: CONAPO. La situación demográfica 2022. México: CONAPO; 2022. p. 35-62. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/761156/LSDM2022-35-62_1.pdf
19. Sustainable Development Goal [Internet]. SDG indicators. Metadata repository. United Nations. Disponible en: <https://unstats.un.org/sdgs/metadata>
20. Instituto Nacional de Estadística Geografía. Estadísticas históricas de México 2014. México: INEGI; 2015. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/HyM2014/EHM2014.pdf
21. INEGI [Internet]. México: Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 1992. Instituto Nacional de Estadística Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/enadid/1992/>
22. INEGI [Internet]. México: Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 1997. Instituto Nacional de Estadística Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/enadid/1997/>
23. INEGI [Internet]. México: Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2006. Instituto Nacional de Estadística Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/enadid/2006/>
24. INEGI [Internet]. México: Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2009. Instituto Nacional de Estadística Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/enadid/2009/>
25. INEGI [Internet]. México: Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2014. Instituto Nacional de Estadística Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/enadid/2014/>
26. INEGI [Internet]. México: Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2018. Instituto Nacional de Estadística Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/enadid/2018/>
27. Langer A, Bobadilla JL, Schlaepfer L. Limitaciones de la mortalidad infantil como indicador de salud. *Salud Publica Mex*. 1990;32(4):467-473. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5315>
28. Palacio-Mejía LS, Molina-Vélez D, García-Morales C, Quezada-Sánchez AD, González-González L, Rojas-Botero M. et al. Estimación del subregistro de las tasas de mortalidad infantil en México, 1990-2013. *Real Datos Espacio* [Internet]. 2020;12(1). Disponible en: <https://rde.inegi.org.mx/index.php/2021/04/08/estimacion-del-subregistro-de-las-tasas-de-mortalidad-infantil-en-mexico-1990-2013/>
29. Gómez J, Partida V. Niveles de mortalidad infantil y fecundidad en México, por entidad federativa, 1990. *Rev Mex Sociol*. 1993;55(1).
30. INEGI [Internet]. México: Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica(ENADID) 2023. Instituto Nacional de Estadística Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/enadid/2023/>

La importancia de mantener los nombres propios de las instituciones: un caso contra la traducción

The importance of preserving the original names of institutions: a case against translation

Aldo Barajas-Ochoa,¹ Antonio Cisneros-Barrios² y Cesar Ramos-Remus^{3*}

¹Infectious Diseases, Asante Three Rivers Medical Center, Grants Pass, Estados Unidos; ²Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; ³Unidad de Investigación en Enfermedades Crónicas Degenerativas, Guadalajara, Jalisco, México

Juan es Juan y John es John; Juan no mejora si lo llamamos John. Hugo Boss es más atractivo que “Jefe Hugo”, y es improbable que alguien elija ir a “Rey Hamburguesa” en lugar de ir a Burger King, si tuviera la opción. Asimismo, la Universidad Nacional Autónoma de México es única en el mundo, mientras que la “National Autonomous University of Mexico” nunca ha existido. No obstante, si se busca esta institución inexistente en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, se encontrarán 2967 publicaciones atribuidas a ella.¹

Una agrupación humana que implica relaciones estables y estructuradas entre las personas, que se mantiene en el tiempo con el fin de cumplir una serie de objetivos explícitos o implícitos, que tiene empleados y maneja dinero, se define como una institución. Los nombres de las instituciones, tanto públicas como privadas, deben registrarse oficialmente para ser reconocidos legalmente. El registro y la legalidad del nombre son esenciales para la operación y reconocimiento oficial de cualquier institución en México. Sin este registro, una institución no puede actuar legalmente y no tiene protección sobre el uso de su nombre. Las instituciones están sujetas a normas jurídicas federales, estatales y municipales; además, cada una tiene su clave única en el Servicio de Administración Tributaria (SAT). El Instituto Nacional de Salud Pública es una institución reconocida que cuenta con todos sus registros y licencias; el “National Institute of Public Health” no existe. Entonces, ¿por qué se insiste

en nombrar una institución legal y prestigiosa, como el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, con el nombre incorrecto de “National Institute of Cardiology Ignacio Chavez”?

Así como Juan no es John, tampoco el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional puede ser el “Center for Research and Advanced Studies”. La traducción de un nombre propio al inglés es, a todas luces, incorrecta y tiene consecuencias. La Tabla 1 muestra el número de publicaciones indizadas en PubMed con el nombre oficial de 10 instituciones mexicanas y algunas de sus traducciones apócrifas que se han hecho en inglés. Así entonces, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tiene 9136 artículos, mientras que el “Mexican Social Security Institute”, el “Mexican Institute for Social Security” y el “Social Security Mexican Institute” tienen 680, lo que significa que el IMSS pierde 7.4 % de la asignación de sus publicaciones. El Instituto Nacional de Salud Pública (IMP) pierde 68 % y la Universidad de Guadalajara, 34 %.

En otro escenario, consideremos que, tras un concurso oficial, una agencia gubernamental asigna recursos para un proyecto específico a una institución concreta, como la Universidad Autónoma de Nuevo León. Si se firman contratos legales, pero el producto final, es decir, la publicación, hace referencia a una institución diferente e inexistente, como la “Autonomous University of Nuevo León”, ¿podría esto ser considerado fraude? Otras áreas que pudieran también verse

*Correspondencia:

César Ramos-Remus

E-mail: ramosremus@gmail.com

0016-3813/© 2024 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: 20-06-2024

Fecha de aceptación: 24-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000205

Gac Med Mex. 2024;160:451-453

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Tabla 1. Artículos indizados de Instituciones según sus nombres legales y sus traducciones al inglés

Nombre legal	Artículos indizados por nombre legal (n)	Nombre traducido al inglés (n)	Artículos indizados por nombre traducido (n)	Merma por traducción (%)
Instituto Mexicano del Seguro Social	9 136	Mexican Social Security Institute, 550 Mexican Institute for Social Security, 91 Social Security Mexican Institute, 39	680	7.44
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez	3 110	National Institute of Cardiology "Ignacio Chavez", 605 Ignacio Chavez National institute of cardiology, 37	642	20.6
Universidad de Guadalajara	4 144	University of Guadalajara, 1409	1 409	34
Universidad Nacional Autónoma de México	28 198	National autonomous university of Mexico, 2967 Autonomous National University of Mexico, 53	3 020	10.3
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	5 214	National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubiran, 404 National Institute for Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubiran, 21	425	8.1
Instituto Nacional de Cancerología (INCan)	2 364	National Institute of Cancerology, 130	130	5.49
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV)	6 224	Center for Research and Advanced Studies, 734	734	11.7
Instituto Nacional de Salud Pública	3 101	National Institute of Public Health, 2 113	2 113	68
Hospital Infantil de México Federico Gómez	1 971	Federico Gómez Children's Hospital of Mexico, 25 Mexico Children's Hospital (HIMFG), 2	27	1.36
Universidad Autónoma de Nuevo León	4 392	Autonomous University of Nuevo León, 574 Nuevo Leon Autonomous University, 17	591	13.45

afectadas por las mermas de asignación de afiliaciones correctas incluirían las de prestigio, posicionamiento en los listados de competitividad de la institución y del país, reconocimientos y financiamientos. Estas consideraciones también son aplicables a otros países iberoamericanos, de tal forma encontramos la "King Juan Carlos University" para la Universidad Rey Juan Carlos, en España, o la "Rosario National University" para la Universidad Nacional de Rosario, en Argentina.

Juan no mejora si lo llamamos John. No hay fundamentos científicos que expliquen por qué se traducen al inglés los nombres propios de las instituciones, aunque puede haber argumentos intuitivos o empíricos, como el malinchismo, que la Real Academia Española

define como una "actitud de quien muestra apego a lo extranjero con menosprecio de lo propio".

Sin importar la razón, el nombre oficial de una institución debe ser respetado. Así es lo correcto. De hecho, propios y extranjeros lo dicen. La Universitat Pompeu Fabra establece que la filiación institucional en los trabajos de investigación debe preservar la denominación del lenguaje de origen,² el Chicago Manual of Style establece que los nombres traducidos no son los nombres oficiales de la institución³ y el manual de estilo de la Modern Language Association también indica que los nombres de instituciones extranjeras deben presentarse en el idioma original, en ocasiones con transliteración.⁴

Entonces, para México y el mundo, que Juan se quede como Juan.

Agradecimientos

Ninguno.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

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. Además, los autores han reconocido y

seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. National Library of Medicine [Internet]. PubMed. [Consultado 2024 Jun 19]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
2. Universitat Pompeu Fabra [Internet]. Barcelona, España: ¿Cuándo debemos traducir el nombre de la Universidad? Universitat Pompeu Fabra. [Consultado 2024 Jun 19]. Disponible en: <https://www.upf.edu/es/web/gabinet-linguistic/quant-hem-de-traduir-el-nom-de-la-universitat-#:~:text=Cuando%20el%20nombre%20de%20la%20Universidad%20forma%20parte%20de%20una,visibilidad%20en%20Internet.>
3. The Chicago Manual of Style Online [Internet]. Proper names. University of Chicago [Consultado 2024 Jun 19]. Disponible en: <https://www.chicagomanualofstyle.org/qanda/data/faq/topics/ProperNames/faq0055.html>
4. MLA Style Center [Internet]. Should I translate names of foreign institutions? Modern Language Association of America; 2024. [Consultado 2024 Jun 19]. Disponible en: <https://style.mla.org/names-of-foreign-institutions/>

Un proyecto piloto de la proteína plasmática A asociada al embarazo como prueba de tamiz precoz de preeclampsia en un hospital regional

A pilot project of pregnancy-associated plasma protein-A as an early screening test for preeclampsia in a Regional Hospital

Jennifer Vega-Iglesias,¹ Adriana Tarcila Velázquez-Pérez¹ y Héctor Oviedo-Cruz^{2,3*} 

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco; ²Departamento de Diagnóstico y Terapia Fetal, Centro Médico para Atención Fetal Especializada, Ciudad de México; ³Hospital Español, Sociedad de Beneficencia Española, Ciudad de México. México

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica que afecta de 2 a 8 % de los embarazos en el mundo y es causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.¹ La preeclampsia tiene factores de riesgo conocidos, pero actualmente se recomienda aplicar pruebas de tamiz precoz para implementar medidas de prevención primaria, especialmente dirigidas a países de economías emergentes, donde la frecuencia de la preeclampsia y su impacto en salud son mayores.² Estas pruebas de tamiz precoz de preeclampsia se basan en biomarcadores que pueden aplicarse como prueba única o en diversas combinaciones.³ Particularmente, la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein A*) es un biomarcador útil cuando no están disponibles otros, como el factor de crecimiento placentario o el Doppler pulsado de las arterias uterinas.²

PAPP-A en el primer trimestre es un marcador conocido de riesgo perinatal;⁴ es un producto de la placenta y la decidua que se secreta a la circulación materna durante el embarazo y tiene función de proteasa sobre la proteína de unión 4 para el factor de crecimiento similar a la insulina.⁵ Se le han descrito diversas funciones: en la placenta, promueve la invasión trofoblástica y regula la esteroidogénesis, así como el transporte de glucosa y aminoácidos en las

vellosidades coriales.⁶ Esto explica por qué los niveles bajos de PAPP-A se asocian a eventos perinatales adversos.⁴ Además, a menores niveles de PAPP-A, el parto complicado con preeclampsia ocurre a edades gestacionales menores.³ Este comportamiento clínico es congruente con el modelo de riesgos en competencia para preeclampsia.⁷ Sin embargo, los algoritmos predictivos o calculadoras clínicas tienen un rendimiento inferior en poblaciones diferentes a las de su origen,⁸ excepto cuando se utilizan los valores de referencia de la población diana para los biomarcadores.⁹ Lo anterior ha sido probado en una población mexicana con acceso a múltiples biomarcadores,¹⁰ por lo que se justifica explorar la utilidad de PAPP-A en otras poblaciones mexicanas que no dispongan de otros biomarcadores.

El objetivo de este estudio fue explorar a pequeña escala el desempeño de PAPP-A como biomarcador precoz e independiente para predecir preeclampsia en una población mexicana conforme a valores de referencia locales; se utilizó un marco predefinido de riesgos en competencia.

Material y métodos

Se realizó un proyecto piloto con diseño de casos y controles anidados en una cohorte de embarazos de feto único incluidos durante el primer trimestre de

*Correspondencia:

Héctor Oviedo-Cruz

E-mail: HectorOC@cemafe.org.mx

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-05-2024

Fecha de aceptación: 06-08-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000173

Gac Med Mex. 2024;160:454-457

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

la gestación, cuyo término fue atendido en un hospital regional. Para el estudio se obtuvo la aprobación del comité de ética de la sede, además de que se siguió la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos. El reclutamiento fue consecutivo de abril de 2016 a junio de 2022 y todos los participantes otorgaron su consentimiento informado.

La preeclampsia se definió conforme a la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo¹¹ y en el parto con preeclampsia se siguió el modelo de riesgos en competencia, en el cual el evento en estudio fue el tiempo al parto con preeclampsia, independientemente de la clasificación o severidad.⁷ Se midieron las concentraciones de PAPP-A (en mUI/mL mediante quimioluminiscencia) en sueros maternos obtenidos al reclutamiento en el primer trimestre. Los valores de referencia de la mediana poblacional local por edad de gestación se construyeron a partir de los controles mediante el método de Royston y Wright;¹² la mediana se utilizó para estandarizar los valores absolutos de PAPP-A en múltiplos de la mediana (MoM).

El análisis estadístico se basó en el desempeño de PAPP-A como modelo de predicción¹³ para el desenlace de parto con preeclampsia,⁷ utilizando un marco predefinido de riesgos en competencia^{3,7} (los cálculos se describirán con detalle en otro documento y el código fuente está disponible para descarga desde <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23304221.v1>). De forma paralela, se calculó el desempeño del algoritmo en su formato original.³ El nivel de significación con fines de prueba fue $\alpha = 0.1$ para el valor de p. El tamaño mínimo de muestra para la versión piloto se calculó en seis casos y seis controles (con base en la información disponible sobre la prueba en otras poblaciones^{3,10}); se decidió concluir el reclutamiento al superar el mínimo de casos, por tratarse del evento menos frecuente en la cohorte de origen.

Resultados

Se incluyeron siete casos y 41 controles reclutados entre las siete y 13 semanas de gestación, la cual finalizó entre las 30 y 40 semanas. Los valores de referencia para la mediana local por gestación x resultaron ser los siguientes (Figura 1):

$$\text{PAPP-A (mUI/mL)} = 10^{0.0003 \times 2 - 0.0218x + 0.1135}$$

El modelo de PAPP-A que resultó discriminante significativo fue el marco predefinido de riesgos en

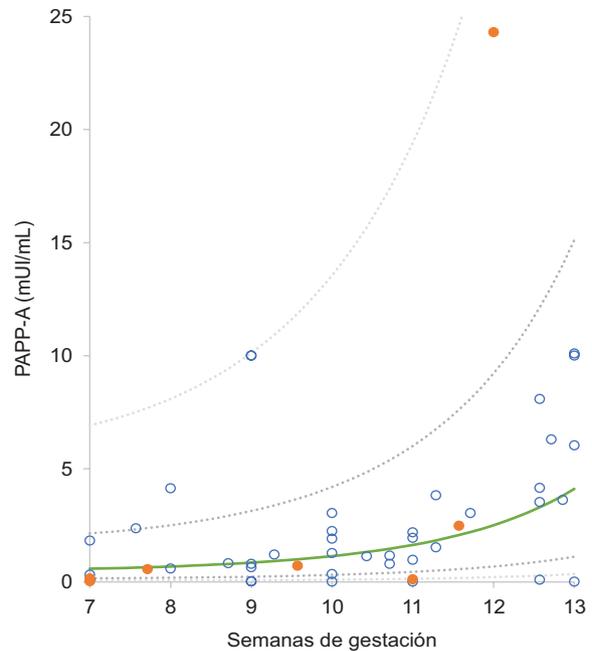


Figura 1. Gráfico de dispersión de la concentración sérica de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), según la semana de gestación en que se midió en cada embarazo con preeclampsia (punto naranja) y sin preeclampsia (círculo azul); así como la mediana de referencia obtenida de la muestra poblacional (línea verde) y los percentiles 10, 25, 75 y 90 (líneas grises).

competencia centrado en razones de verosimilitud (LR, *likelihood ratio*) para preeclampsia en gestaciones de menos de 37 semanas y estas LR como clasificadores; tuvo un área bajo la curva de la característica operativa del receptor = 0.68 (IC 90 % = 0.52-0.84). Con una tasa de 20 % de resultados falsos positivos, la tasa de detección fue de 43 % para una LR = 3.5; mientras que con 15 % de resultados falsos positivos, la tasa de detección fue de 29 % para una LR = 46.1 (Figura 2, curva roja; los otros modelos no se presentan).

Por el contrario, el algoritmo original para PAPP-A no mostró significación discriminativa con un área bajo la curva = 0.53 (IC 90 % = 0.34-0.73, Figura 2, curva azul).

Discusión

Se demostró a pequeña escala la validez de un método para implementar PAPP-A como biomarcador precoz e independiente de preeclampsia en el primer trimestre para población mexicana. La fortaleza del estudio radicó no solo en utilizar valores de referencia locales para PAPP-A, sino también en la asignación individual de LR para preeclampsia mediante metodología

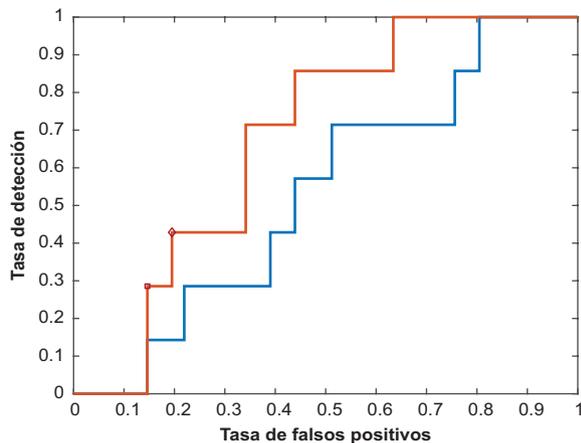


Figura 2. Áreas bajo las curvas de la característica operativa del receptor para la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), medida en el primer trimestre de la gestación como prueba discriminante para predecir parto con preeclampsia, según los múltiplos de la mediana (MoM) por valores de referencia locales (véase Figura 1), transformados a razones de verosimilitud positiva (LR) por un algoritmo predefinido adaptado desde una calculadora externa³ (<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23304221.v1>); el escenario fue preeclampsia antes de las 37 semanas (línea roja). Con una tasa de 20 % de resultados falsos positivos, la tasa de detección fue de 43 %, para una LR = 3.5 (rombo rojo); a 15 % de resultados falsos positivos, la tasa de detección fue de 29 % para una LR = 46.1 (cuadrado rojo). Adicionalmente se grafica el desempeño para el algoritmo en su formato original³ (línea azul).

innovadora^{3,7} (véase <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23304221.v1>). Lo anterior tiene ventajas a nivel individual y de salud pública. Por un lado, el modelo permite probar el desempeño de diversos puntos de corte para seleccionar el óptimo para cada centro o programa de detección (una LR = 3.5 tiene mejor tasa de detección frente a una LR = 46.1, con menos resultados falsos positivos). Por otro lado, el valor de LR individualizado permite otorgar una atención médica personalizada y de precisión (Material Suplementario). Sin embargo, para hacer estas inferencias se requiere mejorar la confiabilidad de los estimados mediante una muestra de mayor tamaño; el resultado del estudio piloto justifica continuar esta línea de investigación. La combinación o comparación con otros marcadores escapa del alcance de esta investigación; no obstante, podrían abordarse en análisis futuros.

La utilidad de una prueba positiva estriba en la prevención primaria,² porque la preeclampsia es causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.¹ Sin embargo, el asesoramiento individual sobre el resultado de una prueba de este tipo debe otorgarse bajo las consideraciones del ámbito perinatal:¹⁴ médicas o científicas, jurídicas y de derechos humanos, éticas y psicológicas.

Conclusión

PAPP-A en el primer trimestre del embarazo fue efectiva para predecir preeclampsia en la muestra estudiada. Deben usarse los valores de referencia de la población diana y el modelo de riesgos en competencia con mejor desempeño. Los algoritmos predictivos o calculadoras clínicas para preeclampsia tienen un rendimiento inferior en poblaciones diferentes a las de su origen cuando se aplican en su formato original.

Financiamiento

Para la presente investigación no se recibió ninguna beca específica de instituciones de los sectores públicos, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno

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 y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.24000173, es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para beneficio del lector. El contenido es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-137. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.010

2. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(Suppl 1):1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
3. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2):186-195. DOI: 10.1002/uog.19112
4. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1762-1767. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8430
5. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(6):3149-3153. DOI: 10.1073/pnas.96.6.3149
6. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5235-5240. DOI: 10.1210/jc.2002-020561
7. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):12-23.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1247
8. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):279-285. DOI: 10.1002/uog.13435
9. Chaemsaihong P, Sahota D, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, et al. First-trimester pre-eclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):206-214. DOI: 10.1002/uog.21905
10. Oviedo-Cruz H, Carrasco-Blancas ER, Cortes-Martínez MA. Validación de un tamiz precoz de preeclampsia en una población mexicana. *Gac Med Mex*. 2021;157(5):537-546. DOI: 10.24875/GMM.21000076
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
12. Royston P, Wright EM. How to construct ‘normal ranges’ for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(1):30-38. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1998.11010030.x
13. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-138. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
14. Mayen-Molina DG, Baez-Reyes M R, Grether-González P, Aizpuru Akel E, Aguinaga-Ríos M, García-Cavazos R, et al. Asesoramiento genético en el ámbito perinatal. *Ginecol Obstet Mex*. 2009;77:S1-S25.

El parche anticonceptivo en México, una opción subutilizada

Josefina Lira-Plascencia^{1*} y Silvia Paz-Ruiz²

¹Torre de Especialidades Quirúrgicas, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México; ²Terminal 4 Communications, Hilversum, Países Bajos

Resumen

Antecedentes: El parche transdérmico anticonceptivo es eficaz con ventajas frente a otros métodos hormonales. El porcentaje de usuarias en México de este método es 2.8 %. **Objetivo:** Describir los factores que determinan la utilización del parche. **Material y métodos:** Revisión de la literatura sobre anticoncepción en México. **Resultados:** El sistema de salud ofrece anticoncepción gratuita. Es necesario evitar obstáculos burocráticos, asegurar la provisión de suministros y mejorar la capacitación de los profesionales de salud. En México, el parche anticonceptivo es el método anticonceptivo menos conocido y accesible para la población femenina; solo 20.9 % de mujeres saben cómo funciona correctamente. El parche, debido a su conveniencia, es una opción efectiva y segura. La información y consejería adecuada en el uso del parche debe incrementar el conocimiento funcional de las usuarias y mejorar el apego terapéutico. **Conclusión:** El parche transdérmico es una alternativa anticonceptiva adecuada, de tal forma que incrementar el conocimiento funcional puede contribuir a reducir la necesidad insatisfecha.

PALABRAS CLAVE: Anticoncepción. Parche transdérmico. Prevalencia de uso.

Contraceptive patch in Mexico, an underused option

Abstract

Background: The transdermal patch is an effective contraceptive with advantages over other hormonal methods. However, the percentage of patch's users is 2.8 %. **Objective:** Determine the factors influencing the use of contraceptive patch. **Material and methods:** Review of the literature on contraception in Mexico. **Results:** Mexican Health System offers free contraceptive methods, but it is necessary to avoid bureaucratic obstacles guaranteeing a timely supplies distribution and provide continuing medical education to health professionals. In Mexico, the patch is the least known and accessible contraceptive option. Only 20.9 % of women known its correct use. The patch is effective, safe, and convenient contraceptive option. It is proposed that adequate information and counseling on the use of the patch should increase the users' functional knowledge, empowering autonomy and improving therapeutic compliance. **Conclusion:** The transdermal patch is an effective and safe alternative; increasing its functional knowledge can help reduce the unmet need.

KEYWORDS: Contraception. Transdermal patch. Prevalence of use.

*Correspondencia:

Josefina Lira-Plascencia

E-mail: josefinalira.ginecologa@gmail.com

0016-3813/© 2024 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: 23-03-2024

Fecha de aceptación: 22-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000061

Gac Med Mex. 2024;160:458-464

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

En México, se han realizado esfuerzos sustanciales en las últimas tres décadas para mejorar la salud reproductiva;¹ sin embargo, el acceso a los anticonceptivos preferidos sigue influido por diversos factores sociales, culturales e institucionales.² Las jóvenes expresan preocupaciones sobre la idoneidad, disponibilidad y conocimiento de los anticonceptivos, la influencia de las opiniones de los padres y de los compañeros, así como temores respecto a efectos secundarios como la infertilidad y el dolor. Las usuarias informan de un conocimiento incompleto de las opciones disponibles.² La preparación y la capacidad del sistema sanitario para adoptar y ofrecer estas innovaciones en todo el país también pueden verse comprometidas.¹ Se ha reconocido que garantizar que las usuarias tengan la oportunidad de solicitar y obtener su método anticonceptivo preferido es crucial para garantizar el acceso a opciones y servicios anticonceptivos esenciales.¹⁻³

Un análisis de datos de 23 países de Latinoamérica señala varios aspectos de la anticoncepción en la región.⁴ Revela una variación significativa en el uso de anticonceptivos modernos, con la prevalencia más baja en Haití y Bolivia (31.3 y 34.6 %), en comparación con 70 % en México. La esterilización femenina prevalece en algunas regiones debido al acceso limitado a otras opciones, lo que lleva a que los anticonceptivos reversibles de acción prolongada (ARAP) sean una alternativa recomendada por su eficacia y rentabilidad. Sin embargo, las tasas de adopción de ARAP siguen siendo inferiores a 10 % en 17 países encuestados. En México se reportan tasas de uso más altas (17 %); sin embargo, la selección del método suele estar influida por el criterio de los proveedores de atención médica y las políticas públicas.⁴

El presente artículo explora los factores que configuran la utilización de métodos anticonceptivos innovadores en México tomando como ejemplo el parche transdérmico. El análisis se basa en una revisión narrativa de la literatura. Se abordan consideraciones de políticas, educación social, actitudes de los proveedores de atención médica, preferencias de las usuarias y el valor mejorado que aportan los avances tecnológicos, como el parche transdérmico, su trayectoria y lugar en la gama de métodos anticonceptivos en México.

Material y métodos

Se efectuó la búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed y Google Scholar y en sitios web

gubernamentales de documentos publicados desde 2000. Se combinaron los siguientes términos: “salud reproductiva”, “planificación familiar”, “planificación familiar”, “embarazo deseado/no deseado”, “aborto”, “anticoncepción”, “anticonceptivos”, “uso de anticonceptivos”, “parche anticonceptivo”, “satisfacción”, “preferencias”, “médicos/ginecólogos”, “usuaria/mujer/mujeres”, “México”, “América Latina”. Además, se realizaron búsquedas manuales de listas de referencias.

Resultados

Iniciativas de salud reproductiva y tendencias demográficas en México

Desde la década de 1970, México ha logrado avances importantes en salud reproductiva. En 1974 fue promulgada la Ley General de Población para regular y controlar el crecimiento poblacional.⁵ Posteriormente, en 1977, se creó el Programa Nacional de Planificación Familiar y el Programa Nacional de Educación Sexual para informar y capacitar a las personas para que las familias tomaran decisiones libres, responsables e informadas sobre sus opciones reproductivas.⁵ Desde entonces, la tasa de fertilidad mexicana ha disminuido de 6.6 en la década de 1970 a 2.01 en 2020,^{5,6} una disminución de 4.93 a 2.47 nacidos vivos actualmente.⁷ Sin embargo, la edad promedio de las mujeres al tener su primer hijo ha bajado de 20.8 años para la generación mexicana nacida entre 1969 y 1983 a 19.6 años para la generación nacida entre 1984 y 1993.⁵

En el año de 2018 se aprecia una disminución general de la fecundidad, aunque con variaciones según los grupos de edad. Las adolescentes (de 15 a 19 años) han mostrado un lento descenso, pero las mujeres de 20 a 24 años continúan siendo las que más contribuyen a la reducción de la fecundidad, seguidas por las de 25 a 34 años.⁵ Varios factores socioeconómicos y ambientales, como la accesibilidad a los métodos anticonceptivos, el incremento de los costos de criar a los hijos o la educación superior de las mujeres, desempeñan un papel en esta tendencia.^{8,9}

Acceso y uso de anticonceptivos en México: políticas y desafíos

En México, la anticoncepción es un componente fundamental de la política de salud pública. El Sistema Nacional de Salud ofrece varios métodos de forma gratuita.⁵ Datos de 2018 indican que 75.5 % de las

mujeres sexualmente activas en México utilizan algún método anticonceptivo, superando la tasa mundial de 49 % y la tasa de América Latina y el Caribe de 58 %.⁹

Los métodos anticonceptivos, incluidos ARAP y los anticonceptivos reversibles de acción corta, son gratuitos en las instituciones y están disponibles sin receta en las farmacias. Sin embargo, algunos obstáculos burocráticos a menudo dificultan el acceso, lo que genera una relación inversa entre la disponibilidad pública y las preferencias individuales.¹ El nivel educativo influye en el uso de anticonceptivos, y se observan tasas más altas entre quienes tienen educación secundaria o superior.⁵ La capacidad de las usuarias para elegir el anticonceptivo más adecuado se puede ver limitada por la escasez de suministros, la coerción de los proveedores de atención médica y no considerar opciones adicionales durante las consultas.¹ Las jóvenes, en particular las que no están unidas, siguen siendo vulnerables a embarazos no deseados.¹⁰

La consejería de los médicos respecto a la anticoncepción debe mejorar, ya que persisten barreras médicas a pesar de una amplia gama de opciones disponibles. Esta situación a menudo limita las opciones de las usuarias, lo que es particularmente evidente en la atención posparto, cuando las personas pueden sentirse obligadas a utilizar ciertos métodos.¹ En 2018, solo tres métodos anticonceptivos se recomendaban con frecuencia en el puerperio inmediato: la oclusión tubaria bilateral, el dispositivo intrauterino y el condón masculino.⁵

Un porcentaje sustancial de personas busca información sobre anticonceptivos en fuentes informales.⁵ A pesar de los desafíos, existen avances en el acceso a la información y el uso de anticonceptivos entre personas casadas o en unión, con un incremento significativo desde mediados de la década de 1970 hasta 2018.^{5,10,11} Se espera que este progreso empodere a los usuarios y mejore su participación en los ámbitos social y de salud reproductiva.¹²

Disparidades en la atención de la salud reproductiva: desafíos y soluciones

Los informes gubernamentales destacan 61.6 % de nacimientos planificados y 38.4 % no planificados o no deseados.^{5,13-15} Cabe destacar que las adolescentes mexicanas experimentan la mayor incidencia de embarazos no planificados, alcanzando 50.3 % entre este grupo de edad.⁵

La despenalización de los abortos durante el primer trimestre en la Ciudad de México en 2007 marcó un momento crucial en la atención de la salud reproductiva, al reducir significativamente los procedimientos inseguros y las tasas asociadas de mortalidad materna.¹⁶ Sin embargo, la interrupción del embarazo por libre decisión de las mujeres o personas con capacidad de gestar es ilegal en la mayoría de los estados mexicanos, salvo cuando ocurre por ciertas circunstancias consideradas en la Ley de cada estado. Lo anterior da lugar a prácticas inseguras y contribuye a importantes riesgos para la salud e incremento de las tasas de mortalidad.⁵ El aborto inducido representó 7.2 % de todas las muertes maternas en México entre 1990 y 2008.¹³

Entre las adolescentes mexicanas, la tasa de abortos se ha incrementado, con un subregistro significativo debido al estigma social. Los esfuerzos para abordar los embarazos adolescentes incluyen iniciativas como el Programa de Acción Específico para la Salud Sexual y Reproductiva de los Adolescentes y la Estrategia Nacional para la Prevención del Embarazo en Adolescentes.⁵ A pesar de estos esfuerzos, las tasas de embarazo adolescente disminuyen lentamente, lo que se ve agravado por el bajo uso de métodos anticonceptivos modernos y el acceso limitado a servicios de salud reproductiva de alta calidad, particularmente en las zonas rurales.^{5,17} Las disparidades geográficas exacerban el problema, ya que las áreas urbanas y metropolitanas ofrecen un mejor acceso a servicios de alta calidad en comparación con las regiones rurales.^{5,18,19} Factores como el acceso limitado a la atención médica, los niveles más bajos de educación entre las mujeres y los estigmas sociales y culturales obstaculizan el acceso a los servicios de salud sexual y reproductiva en las zonas rurales.²⁰

Varios estudios resaltan el papel fundamental de la educación sexual integral en la toma de decisiones informadas sobre el uso de anticonceptivos entre adolescentes y usuarias jóvenes, subrayando la importancia de la educación para mejorar los resultados de salud reproductiva.^{5,19,20}

Impacto del parche anticonceptivo en la salud reproductiva en México

La introducción del parche transdérmico en México marcó un avance significativo y ofreció una alternativa viable a los métodos tradicionales como píldoras o inyecciones. A diferencia de sus predecesores, el

parche atendió las necesidades de las usuarias que buscaban un control eficaz del embarazo sin requerir la toma cotidiana de pastillas o la molestia de los anticonceptivos inyectables, brindando comodidad y eficacia.^{5,21-23}

El parche ofrece eficacia y efectos secundarios similares a los anticonceptivos orales combinados (AOC), lo que lo convierte en una opción para usuarias con estilos de vida activos.²³⁻²⁸ Su aplicación semanal atrae a quienes buscan métodos anticonceptivos de uso no cotidiano, lo que mejora la adherencia y reduce las tasas de falla en comparación con los AOC.^{21,22} La tasa de adherencia es de 89 % para el parche en comparación con 79 % para los AOC.²³

El parche sigue teniendo demanda entre las mujeres mexicanas debido a su inclusión dentro de la gama de métodos anticonceptivos del Sistema Nacional de Salud. Sin embargo, el conocimiento sobre el uso adecuado sigue siendo baja entre las usuarias, lo que destaca la necesidad de mejorar la educación entre los proveedores de atención médica, en particular los médicos más jóvenes que pueden no estar familiarizados con él.^{5,29,30} Además, los estudios farmacoeconómicos sugieren importantes ahorros de costos debido a la eficacia en la prevención de embarazos no planificados con el uso del parche en comparación con los AOC, particularmente entre grupos de edad específicos, haciendo énfasis en sus beneficios para la salud pública.^{31,32} Sin embargo, el parche se encuentra entre los métodos anticonceptivos menos disponibles en los centros de planificación familiar en México, lo que indica una brecha entre la demanda y la accesibilidad.^{1,30}

La opción del parche transdérmico: oportunidad para mejorar la toma de decisiones anticonceptivas y más allá de la anticoncepción

La consejería anticonceptiva debe incluir un proceso de análisis y comunicación personal entre prestadores de servicios y usuarias potenciales y activas, a través del cual los solicitantes de métodos anticonceptivos dispongan de elementos para tomar decisiones voluntarias, conscientes e informadas sobre su vida sexual y reproductiva, así como seleccionar el método más adecuado a sus necesidades individuales y así asegurar un uso correcto y satisfactorio durante el tiempo que se desee la protección anticonceptiva.^{33,34}

La Encuesta Nacional de Dinámica Demográfica (ENADID) de 2014 y la de 2018 revelan un bajo nivel de conocimiento funcional sobre el parche anticonceptivo.^{11,35} Cuando se encuestó sobre la colocación y frecuencia de reemplazo del parche anticonceptivo, solo 18.4 % en 2014 y 20.9 % en 2018 respondieron correctamente.^{11,35}

El conocimiento funcional de los métodos anticonceptivos es importante porque su uso incorrecto está altamente correlacionado con el fracaso anticonceptivo.³⁶ Además, el análisis del conocimiento funcional es relevante porque se considera un indicador de la calidad de los servicios de salud sexual y reproductiva, ya que proporciona información sobre el tipo de asesoramiento brindado a las usuarias sobre el uso adecuado de los métodos, lo que permite aplicar acciones para mejorar dichos servicios.^{34,37} Es de suma importancia mejorar la comunicación adecuada, específicamente en el modo de uso del parche, para garantizar una excelente protección anticonceptiva (Tabla 1).

Adicionalmente, la consejería sobre los beneficios no anticonceptivos del parche transdérmico, como el control de la dismenorrea y el hiperandrogenismo, puede mejorar el conocimiento de las usuarias sobre el potencial más amplio de este recurso anticonceptivo. El parche contiene norelgestromina, progestina que tiene efectos androgénicos mínimos, que lo hace adecuado para el tratamiento de trastornos hiperandrogénicos, como el hirsutismo y el acné.³⁸⁻⁴¹ Los estudios muestran que los cambios metabólicos asociados al parche son mínimos e, incluso, pueden mejorar parámetros como el índice aterogénico.^{22,23,38-40,42,43} Es importante destacar que las usuarias suelen experimentar pocos cambios de peso, lo cual es crucial para las adolescentes preocupadas por el incremento del peso con los anticonceptivos hormonales.^{22,44} Además, el parche ofrece beneficios para mejorar el síndrome premenstrual, especialmente en mujeres mayores de 30 años.^{22,45} Durante la perimenopausia, el parche es una alternativa a los anticonceptivos orales, ya que controla los síntomas y regula el ciclo menstrual, con lo cual mejora la calidad de vida.^{22,45,46}

La tecnología del parche transdérmico: un elemento crucial del éxito en anticoncepción

Además del mejor cumplimiento,^{21,23,44} la administración transdérmica ofrece varias ventajas, incluida la

Tabla 1. Porcentaje de conocimiento funcional por tipo de método anticonceptivo, 2014-2018

Tipo de método	2014	2018
	%	%
Conocimiento funcional global	94.4	95.6
Pastillas anticonceptivas	29.3	27.5
Inyecciones o ampollas anticonceptivas	65	65.8
Implante anticonceptivo o Norplant	82.7	86.8
Parche anticonceptivo	18.4	20.9
Dispositivo intrauterino, dispositivo o aparato	85.3	87.2
Condón o preservativo masculino	87.3	89.5
Condón o preservativo femenino	38.5	43.4
Óvulos, jaleas o espumas anticonceptivas	39.6	37.6
Ritmo, calendario, <i>billings</i> o abstinencia periódica	59.1	59.1
Retiro o coito interrumpido	78.2	80.7
Píldora del día siguiente o anticoncepción de emergencia	74.8	78.4

Fuente: INEGI Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica 2014,2018. Base de datos SNIEG.

administración continua del fármaco y efectos metabólicos mínimos a nivel hepático o gastrointestinal.^{23,47} Estas propiedades únicas de la administración transdérmica proporcionan niveles hormonales estables, en contraste con las fluctuaciones asociadas a los AOC.

El anticonceptivo transdérmico es un parche adhesivo de 20 cm² que libera 35 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina por día, con un contenido total de hormonas de 0.6 mg de etinilestradiol y 6.0 mg de norelgestromina.^{23,40,41,48} Estas moléculas son adecuadas para la administración transdérmica dada su naturaleza lipófila,⁴⁸ lo que les permite penetrar la piel.^{40,49} El parche se aplica una vez por semana durante tres semanas, seguido de un descanso de una semana, a diferencia de la administración de AOC a la misma hora todos los días.²³

La eficacia anticonceptiva del parche se mantiene incluso en condiciones de calor, humedad y ejercicio, incluso a pesar de desprendimiento mínimo.⁵⁰ Las concentraciones séricas medias de norelgestromina y etinilestradiol permanecen dentro de los rangos de referencia: 0.6 a 1.2 ng/mL y 25 a 75 pg/mL, respectivamente,^{50,51} hasta por 10 días, por lo que la eficacia clínica se mantendría incluso si se pierde un cambio programado hasta por 48 horas.⁵²

Así, el parche transdérmico es un método moderno, no invasivo, con alta eficacia y de aplicación semanal, que brinda a las usuarias más autonomía y flexibilidad.^{23,40,52,53} Además, una posible ventaja farmacocinética de la administración transdérmica es evitar el metabolismo de primer paso hepático de norelgestromina y etinilestradiol, que se esperaría con la administración oral.^{47,54} El parche transdérmico elimina el riesgo de una mala absorción por trastornos gastrointestinales y reduce la posibilidad de interacciones medicamentosas.⁵⁵ Sin embargo, al ser un anticonceptivo hormonal combinado, el parche está contraindicado en usuarias que padecen o tienen riesgo aumentado de tromboembolismo venoso, antecedentes familiares positivos de tromboembolismo arterial u otras afecciones médicas asociadas a eventos vasculares adversos. Tampoco se recomienda en mujeres mayores de 35 años que fuman, con obesidad (ya que puede ser menos eficaz en mujeres con un peso corporal ≥ 90 kg)²⁸ o antecedentes de migraña.⁴¹ Con excepción de las reacciones en el lugar de aplicación, el parche es bien tolerado y tiene un perfil de eventos adversos similar al de otros anticonceptivos hormonales combinados.^{47,48,56}

Algunas desventajas del uso del parche transdérmico incluyen la necesidad de cambiar el parche regularmente cada semana, durante tres semanas y luego descansar, por lo que para algunas personas puede que no sea tan conveniente. La visibilidad del parche pudiese interferir con la privacidad cuando se usa. Por otra parte, la posibilidad de desprendimiento influye en la eficacia del método, aunque esta posibilidad disminuye con una aplicación adecuada, lo que incluye que la zona de la piel se encuentre limpia y seca, sin abrasiones ni tatuajes.

La decisión del uso de cualquier método anticonceptivo, incluido el parche anticonceptivo, es voluntaria, consciente e informada con el fin de que la selección sea la más adecuada a las necesidades de la usuaria.

Conclusiones

En México se han logrado avances significativos en iniciativas de salud reproductiva y acceso a una amplia gama de anticonceptivos, lo que ha resultado en una mayor prevalencia de uso y disminución de las tasas de fertilidad. Sin embargo, persisten los desafíos, particularmente en lo que respecta a los embarazos adolescentes, las disparidades geográficas en el acceso a la atención médica y la disponibilidad limitada de

métodos anticonceptivos. La introducción del parche transdérmico ha ofrecido una alternativa moderna con alta eficacia y seguridad, abordando las necesidades de las usuarias que buscan un método anticonceptivo conveniente y confiable. La consejería sobre su modo de uso y beneficios no anticonceptivos pueden mejorar la educación del paciente y el conocimiento funcional de este método. A pesar del potencial de los parches, persisten barreras para su accesibilidad y la educación de los proveedores de atención médica, lo que destaca la necesidad de esfuerzos continuos para mejorar la prestación de servicios de salud reproductiva en México.

Financiamiento

Los autores declaran que no contaron con financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe 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. Además, los autores reconocieron y siguieron las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Torres-Pereda P, Heredia-Pi IB, Ibáñez-Cuevas M, Ávila-Burgos L. Quality of family planning services in Mexico: the perspective of demand. *PLoS One* 2019;14(1):e020133. DOI: 10.1371/journal.pone.0210319
2. Mitchell A, Gutmann-Gonzalez A, Brindis CD, Decker MJ. Contraceptive access experiences and perspectives of Mexican-origin youth: a binational qualitative study. *Sex Reprod Health Matters*. 2023;31(1):2216527. DOI: 10.1080/26410397.2023.2216527
3. Carvajal DN, Zambrana RE. Challenging stereotypes: a counter-narrative of the contraceptive experiences of low-income Latinas. *Health Equity*. 2020;4(1):10-16. DOI: 10.1089/hecq.2019.0107

4. Ponce de León RG, Ewerling F, Serruya SJ, Silveira MF, Sanhueza A, Moazzam A, et al. Contraceptive use in Latin America and the Caribbean with a focus on long-acting reversible contraceptives: prevalence and inequalities in 23 countries. *Lancet Global Health*. 2019;7(2):e227-e235. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30481-9
5. Meneses-Mendoza E, Muradas-Troitino M de la C, Hernández-López MF, Ramírez-Fragoso M. Situación de los derechos sexuales y reproductivos República Mexicana. México: Consejo Nacional de Población; 2018. p. 1-256.
6. Statista [Internet]. O'Neill A. Total fertility rate in Mexico from 1900 to 2020*. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1033405/fertility-rate-mexico-1900-2020/#statisticContainer>
7. Statista [Internet]. O'Neill A. Fertility rate in each continent and worldwide, from 1950 to 2020*. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1034075/fertility-rate-world-continent-1950-2020>
8. Cheng H, Luo W, Si S, Xin X, Peng Z, Zhou H, et al. Global trends in total fertility rate and its relation to national wealth, life expectancy and female education. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1346. DOI: 10.1186/s12889-022-13656-1
9. United Nations. Contraceptive use by method 2019: data booklet. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2019. p. 1-28.
10. Juárez F, Gayet C, Mejía-Pailles G. Factors associated with unmet need for contraception in Mexico: evidence from the National Survey of Demographic Dynamics 2014. *BMC Public Health*. 2018;18(1):546. DOI: 10.1186/s12889-018-5439-0.
11. INEGI. Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica. ENADID 2018. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/enadid/2018/doc/resultados_enadid18.pdf
12. UNFPA [Internet]. Estado de la población mundial 2019. Disponible en: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA_PUB_2019_ES_Estado_de_la_Poblacion_Mundial.pdf
13. Schiavon R, Troncoso E. Inequalities in access to and quality of abortion services in Mexico: Can task-sharing be an opportunity to increase legal and safe abortion care? *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150 (Suppl 1):25-33. DOI: 10.1002/ijgo.13002
14. Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, Moller AB, Tunçalp Ö, Beavin C, et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990-2019. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1152-e1161. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30315-6.
15. Guttmacher [Internet]. Nueva York, Estados Unidos: Unintended pregnancy and abortion in Latin America and the Caribbean. Guttmacher Institute; 2022. Disponible en: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/unintended-pregnancy-and-abortion-latin-america-and-caribbean>
16. Gutiérrez-Vázquez EY, Parrado EA. Abortion legalization and childbearing in Mexico. *Stud Fam Plann*. 2016;47(2):113-128. DOI: 10.1111/j.1728-4465.2016.00060.x
17. Juárez F, Singh S, Maddow-Zimet I, Wulf D. Embarazo no planeado y aborto inducido en México. Causas y consecuencias. México: Guttmacher Institute, el Colegio de México; 2013. Disponible en: <https://www.guttmacher.org/sites/default/files/pdfs/pubs/Embarazo-no-deseado-Mexico.pdf>
18. Villalobos A, Allen-Leigh B, Salazar-Alberto J, De Castro F, Barrientos-Gutiérrez T, Leyva-López A, et al. Quality of reproductive healthcare for adolescents: a nationally representative survey of providers in Mexico. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173342. DOI: 10.1371/journal.pone.0173342
19. Hernández-Guerrero MT, Alberti-Manzanares P, Pérez-Nasser E, Pérez-Olvera MA, Olivera-Méndez A, Talavera-Magaña D. Relaciones, género y sexualidad entre jóvenes rurales de Salinas de Hidalgo, San Luis Potosí, México. *Rev Ra Ximhai*. 2014;10:115-130. Disponible en: <https://raximhai.uaim.edu.mx/index.php/rx/article/view/739>
20. Hersh AR, Saavedra-Avendaño B, Schiavon R, Darney BG. Sexuality education during adolescence and use of modern contraception at first sexual intercourse among Mexican women. *J Adolesc Health*. 2019;65(5):667-673. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2019.05.028
21. Jakimiuk AJ, Crosignani PG, Chernev T, Prilepskaya V, Bergmans P, Von Poncet M, et al. High levels of women's satisfaction and compliance with transdermal contraception: results from a European multinational, 6-month study. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):849-856. DOI: 10.3109/09513590.2010.538095
22. Graziottin A. Safety, efficacy and patient acceptability of the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive patch: a review. *Patient Prefer Adherence*. 2008;2:357-367. DOI: 10.2147/ppa.s3233
23. Cortés-Bonilla M, Velázquez-Ramírez N. Anticoncepción transdérmica. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88:S42-S46. DOI: 10.24245/gom.v88iSupl1.3845
24. Creasy GW, Abrams LS, Fisher AC. Transdermal contraception. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):373-380. DOI: 10.1055/s-2001-18645
25. Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):799-805. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01534-4

26. Shoupe D, editor. The handbook of contraception. Evidence based practice recommendations and rationales. Tercera edición. Estados Unidos: Humana Press; 2020. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-46391-5#bibliographic-information>
27. Audet MC, Le Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(18):2347-2354. DOI: 10.1001/jama.285.18.2347
28. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra™/Evra™ transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl 2):S13-S18. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)03275-7
29. Hoffman SJ, Guindon GE, Lavis JN, Randhawa H, Becerra-Posada F, Boupha B, et al. Clinicians' knowledge and practices regarding family planning and intrauterine devices in China, Kazakhstan, Laos and Mexico. *Reprod Health*. 2016;13(1):70. DOI: 10.1186/s12978-016-0185-1
30. Dehlendorf C, Levy K, Ruskin R, Steinauer J. Health care providers' knowledge about contraceptive evidence: a barrier to quality family planning care? *Contraception*. 2010;81(4):292-298. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.11.006
31. Reyes A, Blanquet J, Hernández-Casas N, Martínez-Chequer J, Soto-Molina H, Celaya J, et al. Pharmacoeconomic study of the transdermal contraceptive patch Evra in Mexico: insurance companies perspective. *Value in Health*. 2009:A293. DOI: 10.1016/S1098-3015(10)74439-9
32. Reyes A, Hernández-Casas N, Lara R, Velázquez N, Lira J, Delgado O, et al. Pih17. Economic evaluation of the transdermal contraceptive patch EVRA in Mexico: the popular health care system perspective. *Value in Health*. 2009:A293. DOI: 10.1016/S1098-3015(10)74439-9
33. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana. NOM-005-SSA3-2010, de los servicios de planificación familiar. *Diario Oficial de la Federación*. 2010 p. 1-156.
34. Gemzell-Danielsson K, Farris M, Kopp-Kallner H, Lira J, Obiol M, Petta C. Statement on transdermal contraception as an underused option for unmet needs in contraception: the importance of structured counselling. *Gynecol Reprod Endocrinol Metab*. 2023;4(2-3):48-54. DOI: 10.53260/grem.234021
35. INEGI [Internet]. México: Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica. ENADID 2014. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/enadid/2014/doc/resultados_enadid14.pdf
36. Jain R, Muralidhar S. Contraceptive methods: needs, options and utilization. *J Obstet Gynaecol India*. 2011;61(6):626-634. DOI: 10.1007/s13224-011-0107-7
37. De Molina-Fernández MI, Reyes-Martí L, De la Flor-López M, Aguaron-García MJ, Roca-Biosca A, Rubio-Rico L, et al. Medication adherence and contraceptive counseling. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(9):1304. DOI: 10.3390/healthcare11091304
38. Piyasirisilp R, Taneepanichskul S. A clinical study of transdermal contraceptive patch in Thai adolescence women. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(2):137-141.
39. Schrage S, Larson M, Carlson J, Ledford K, Ehrenthal DB. Beyond birth control: noncontraceptive benefits of hormonal methods and their key role in the general medical care of women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(7):937-943. DOI: 10.1089/jwh.2019.7731
40. Graziottin A. A review of transdermal hormonal contraception: focus on the ethinylestradiol/norelgestromin contraceptive patch. *Treat Endocrinol*. 2006;5(6):359-365. DOI: 10.2165/00024677-200605060-00004
41. European Medicines Agency [Internet]. EVRA Patch-summary of product characteristics. Summary of Product Characteristics; 2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
42. Sator PG, Schmidt JB, Hönigsman H. Clinical evidence of the endocrinological influence of a triphasic oral contraceptive containing norgestimate and ethinyl estradiol in treating women with acne vulgaris: a pilot study. *Dermatology*. 2003;206(3):241-248. DOI: 10.1159/000068893
43. Hernández-Juárez J, García-Latorre EA, Moreno-Hernández M, Morán-Pérez JF, Rodríguez-Escobedo MA, Cogque-Hernández G, et al. Metabolic effects of the contraceptive skin patch and subdermal contraceptive implant in Mexican women: A prospective study. *Reprod Health*. 2014;11:33. DOI: 10.1186/1742-4755-11-33
44. Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Dunn K, Harel D. Adolescents' experience with the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive method Ortho Evra. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005;18(2):85-90. DOI: 10.1016/j.jpog.2004.11.016
45. Kaunitz AM. Oral contraceptive use in perimenopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2 Suppl): S32-S37. DOI: 10.1067/mob.2001.116525
46. Grandi G, Di Vinci P, Sgandurra A, Feliciello L, Monari F, Facchinetti F. Contraception during perimenopause: practical guidance. *Int J Womens Health*. 2022;14:913-929. DOI: 10.2147/IJWH.S288070.
47. Burkman RT. Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):134.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.04.027
48. Galzote R, Rafie S, Teal R, Mody S. Transdermal delivery of combined hormonal contraception: a review of the current literature. *Int J Womens Health*. 2017;9:315-321. DOI: 10.2147/IJWH.S102306
49. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(2):115-124. DOI: 10.1038/nrd1304
50. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Leese PT, Creasy GW, et al. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol delivered by a contraceptive patch (Ortho Evra™/Evra™) under conditions of heat, humidity, and exercise. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(12):1301-1309. DOI: 10.1177/00912700122012887
51. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Anderson GD. Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra™/Ortho Evra™) containing norelgestromin and ethinylestradiol at four application sites. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):141-146. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01532.x
52. Abrams LS, Skee D, Natarajan J, Wong FA. Pharmacokinetic overview of Ortho Evra™/Evra™. *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl 2):S3-S12. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)03261-7
53. Milanes-Skopp R, Nelson AL. Transdermal contraceptive patches: current status and future potential. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009;2(6):601-607. DOI: 10.1586/ecp.09.37
54. Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. *Climacteric*. 2004;7(4):347-356. DOI: 10.1080/13697130400012239
55. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Lasseter KC. Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants. *Contraception*. 2001;64(5):287-294. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00273-6
56. Sibai BM, Odilind V, Meador ML, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra™/Evra™). *Fertil Steril*. 2002;77(Suppl 2):S19-26. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)03264-2.

Los secretos de la cocina del Castillo de Tübingen: Friedrich Miescher y el descubrimiento de la nucleína, piedra angular del ADN

Carlos Ortiz-Hidalgo¹

Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Clínica Médica Sur; Departamento de Biología Celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana. Ciudad de México, México

Resumen

En 1869, Friedrich Miescher, nacido en Basilea, Suiza, descubrió una sustancia rica en fósforo, hasta entonces desconocida, en los núcleos de las células del pus. Al realizar su investigación en un laboratorio instalado en la cocina del castillo medieval de Tübingen, en Alemania, y bajo la dirección del profesor Felix Hoppe-Seyler, Miescher se centró principalmente en la composición de los núcleos celulares. Obtuvo material nuclear de las células del pus de vendajes quirúrgicos proporcionados por un hospital cercano. En 1869, Miescher describió una molécula nuclear completamente nueva que, a diferencia de las proteínas, contenía grandes cantidades de fósforo. Llamó a esta sustancia "nucleína", con lo que marcó la primera descripción del ADN. Miescher falleció mucho antes de que Watson, Crick, Wilkins y Franklin anunciaran, en 1953, el papel preciso que desempeñaba el ADN en las células. A través de su descubrimiento, Miescher sentó las bases para todas las investigaciones posteriores sobre el ADN.

PALABRAS CLAVE: ADN. Friedrich Miescher. Nucleína.

The secrets of the Tübingen Castle kitchen: Friedrich Miescher and the discovery of nuclein, the cornerstone of DNA

Abstract

In 1869, Friedrich Miescher, born in Basel, Switzerland, discovered a previously unknown phosphorus-rich substance in the nuclei of pus cells. Conducting his research in a laboratory set up in the kitchen of Tübingen's medieval castle in Germany, and under the guidance by Professor Felix Hoppe-Seyler, Miescher primarily focused on the composition of cell nuclei. He obtained nuclear material by washing pus cells from surgical bandages provided by a nearby hospital. In 1869, Miescher described a completely new nuclear molecule that, unlike proteins, contained large amounts of phosphorus. He named this substance 'nuclein,' marking the first description of DNA. Miescher passed away long before Watson, Crick, Wilkins, and Franklin announced the precise role DNA played in cells in 1953. Through his discovery, Miescher laid the groundwork for all subsequent DNA research.

KEYWORDS: DNA. Friedrich Miescher. Nuclein.

Correspondencia:

Carlos Ortiz-Hidalgo
E-mail: ortzhidalgoCarlos@gmail.com

Fecha de recepción: 22-06-2024

Fecha de aceptación: 29-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000213

Gac Med Mex. 2024;160:465-471

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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/>).

“...as men work on the cell in the course of the following centuries, your name (Friedrich Miescher) will be gratefully remembered as the pioneer of this field.”

CARL LUDWIG (1816-1895)

Introducción

El primer paso en la comprensión de la función y composición química del núcleo celular tuvo lugar en Tübingen, una pintoresca ciudad alemana en la región de Baden-Württemberg, ubicada a lo largo del río Neckar, donde se encuentra la prestigiosa Universidad de Tübingen, fundada en 1477 por el conde Eberhard V (1445-1496), en cuyos pasillos han transitado grandes figuras como Johannes Kepler (1571-1630), Georg Wilhelm Friedrich Hegel (1770-1831), Félix Hoppe-Seyler (1825-1895), Franz von Leydig (1821-1908), Alois Alzheimer (1864-1915), Karl Hürthle (1860-1945) y Hugo von Mohl (1805-1872). Además, varios miembros de la facultad y exalumnos han sido galardonados con el Premio Nobel, como Christiane (Janni) Nüsslein-Volhard (1942-), quien recibió el premio en medicina en 1995; Günter Blobel (1936-2018), premio en medicina en 1999; Bert Sakmann (1942-) y Adolf Friedrich Johann Butenandt (1903-1995), premio en química en 1939, entre otros distinguidos académicos.¹

En lo alto de la colina Spitzberg se erige el Castillo de Tübingen (*Schloss Hohentübingen*), lugar donde se estableció el primer laboratorio de bioquímica en Europa, salas donadas por el rey Guillermo I de Wurtemberg (Figura 1).² La cocina del Castillo fue transformada en un laboratorio de química (*Schlosslaboratorium*), dirigido por el renombrado bioquímico alemán Felix Hoppe-Seyler (1825-1895), con la misión de expandir el conocimiento principalmente sobre fisiología celular, comenzando así la etapa más fructífera de su carrera (Figura 2).

En ese entorno, en la primavera de 1868, Johan Friedrich Miescher (1844-1895), un joven médico suizo, comenzó su carrera como investigador bajo la tutela de Hoppe-Seyler.³ En ese laboratorio, Miescher aisló, analizó y reconoció una macromolécula nuclear única, con lo que sentó las bases para que, 82 años después, James D. Watson (1928-), Francis H. C. Crick (1916-2004), Maurice H. F. Wilkins (1916-2004) y Rosalind E. Franklin (1920-1958) realizaran el descubrimiento de la estructura del ADN.^{4,5}

Johan Friedrich Miescher

Johan Friedrich (Fritz) Miescher nació en Basilea, Suiza, el 13 de agosto de 1844, en el seno de una

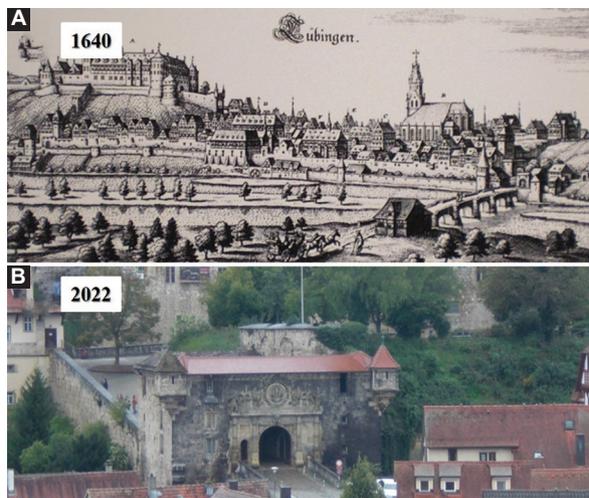


Figura 1. Castillo de Tübingen. **A:** vista del Castillo en 1640 (postal adquirida en tienda de regalos, Tübingen). **B:** entrada actual (2022). Fotografías propiedad del autor.

familia intelectualmente distinguida (Figura 3A).⁶ Su padre, Friedrich Miescher, fue médico y profesor de anatomía patológica y su madre, Antonie His, pertenecía a la aristocracia de Basilea. Dentro del hogar convivió con su tío, Wilhelm His (1831-1904), un destacado profesor de anatomía, fisiología y embriología e inventor del microtomo, cuya influencia resultó vital en la trayectoria profesional de Friedrich. A pesar de su inicial inclinación hacia el sacerdocio y por la resistencia de su padre, en 1862 Miescher optó por ingresar a la escuela de medicina en Basilea, donde asistió a clases tanto de su padre como de su tío. En el verano de 1865, Miescher trabajó en la Universidad de Göttingen, en el laboratorio de química de Friedrich Wöhler (1800-1882), mejor conocido por haber sido el primero en aislar el berilio o el aluminio metálico y haber realizado la síntesis de la urea.

En Göttingen, Miescher contrajo fiebre tifoidea, por lo que no pudo reanudar sus estudios sino hasta 1866 y se graduó dos años después. Al terminar su carrera, descartó especialidades en las que las interacciones de los pacientes eran necesarias, debido a que tenía un problema de audición. Fue entonces que, a sugerencia de su tío Wilhelm His, ingresó a la Universidad de Tübingen para hacer investigación al lado de Felix Hoppe-Seyler (1825-1895), pionero de la química fisiológica en Europa, pues de acuerdo con los consejos de su tío, “la solución definitiva al problema del desarrollo de los tejidos se encontraría en la química”.⁷ Miescher pasó sus primeros meses en Tübingen aprendiendo las técnicas de química orgánica en el laboratorio del

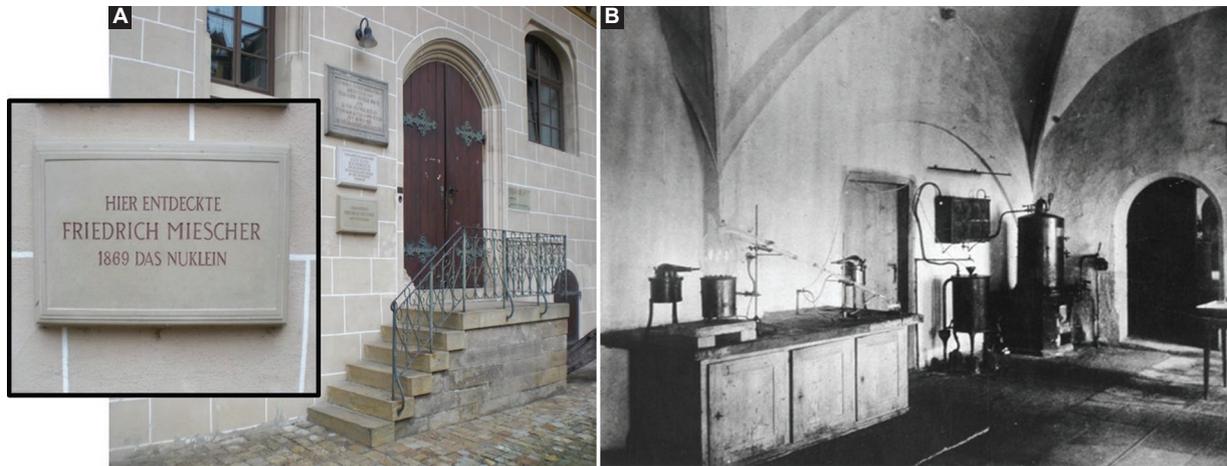


Figura 2. A: entrada al laboratorio (cocina) del castillo de Tübingen. Junto a la entrada, en la escalera, actualmente se encuentra una placa conmemorativa que indica que en ese lugar Friedrich Miescher descubrió la nucleína en 1869 (fotografía tomada por el autor). **B:** laboratorio de la cocina del castillo de Tübingen hacia 1879. Dominio público (<https://www.unimuseum.uni-tuebingen.de/en/exhibitions/visit-the-mut-exhibitions/castle-laboratory/the-castle-laboratory-tuebingen>).

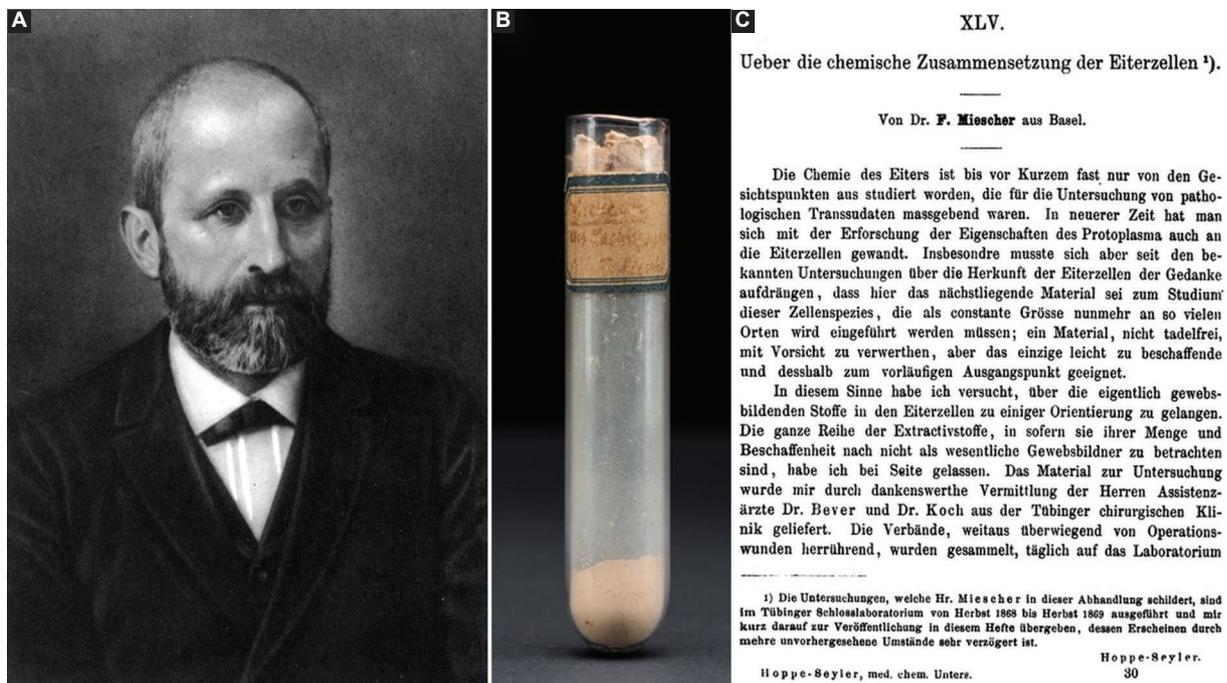


Figura 3. A: Friedrich Miescher (1844-1895). Dominio público (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Friedrich_Miescher.jpg). **B:** tubo donde se conserva la "nucleína" obtenida del esperma de salmón. La etiqueta presenta la escritura a mano de Miescher. Dominio público (<https://www.unimuseum.uni-tuebingen.de/en/exhibitions/visit-the-mut-exhibitions/castle-laboratory/the-discovery-of-nucleic-acid>). **C:** portada de la publicación original de 1871, titulada "Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen" ("Sobre la composición química de las células del pus"), donde se describe la nucleína.

químico Adolf Strecker (1822-1871), antes de incorporarse al laboratorio de Hoppe-Seyler.

En una época en la que los científicos aún debatían el concepto de célula, Hoppe-Seyler se dedicaba a aislar las moléculas celulares, pues consideraba que

todos los procesos de la vida deben ser químicos. Como joven médico, Hoppe-Seyler había ingresado en 1854 al instituto de investigación de Rudolf Virchow (1821-1902), en Berlín, y en 1861 fue nombrado profesor de química aplicada en Tübingen.⁸ Sus logros en

bioquímica marcaron época. Escribió un libro de texto sobre técnicas de química orgánica (*Physiologische Chemie*, 1877), que fue el más influyente sobre análisis químico. Estuvo interesado en la química de diversos fluidos corporales, particularmente de la sangre y fue él, por ejemplo, quien le dio el nombre a la hemoglobina (*Hämoglobin*) y bautizó a la forma oxigenada como *Oxyhämoglobin*.⁹

En 1802, el microscopista austríaco Franz Andreas Bauer (1758-1840), al estudiar las células de orquídeas, observó una estructura central densa. Posteriormente, Jan Evangelista Purkyně (1787-1869) describió esta estructura como la vesícula germinativa en los ovocitos de pollo. Fue en 1831 cuando el botánico escocés Robert Brown (1773-1857), al examinar las hojas de orquídeas, notó que todas las células contenían una mancha oscura en su interior y acuñó el término “núcleo”, sin comprender completamente su naturaleza.¹⁰

Dos años antes de que Miescher llegara a Tübingen, fue publicado el libro del fisiólogo alemán Ernst H. P. A. Haeckel (1834-1919) titulado *Generelle Morphologie der Organismen* (1866), en donde discutía la química y función del núcleo y el citoplasma. Haeckel sugirió que el núcleo era el responsable de la transmisión de las características hereditarias, mientras que el citoplasma se ocupaba de la adaptación de la célula a su entorno. Afirmó que ambos componentes contenían proteínas, pero que el núcleo se distinguía del citoplasma por pequeñas diferencias fisicoquímicas.¹⁰

A fin de analizar la composición nuclear, Hoppe-Seyler instruyó al joven Miescher a investigar los núcleos de los leucocitos de la sangre. Para esta tarea se necesitaba un buen suministro de células y una forma de eliminar la cobertura citoplásmica para estudiar por separado el núcleo. Obtener neutrófilos directamente de la sangre era difícil por el efecto de la dilución, pero Tübingen resultó ser el lugar idóneo, pues en esta región se libraba una guerra con Prusia y en el hospital yacían cientos de soldados con lesiones infectadas, las cuales estaban repletas de pus compuesta por numerosos neutrófilos.

Miescher recolectó las vendas sucias para utilizar el pus y aislar el núcleo de los neutrófilos, pero necesitaba más. Su siguiente parada fue el rastro local para obtener un estómago de cerdo; le interesaba la cubierta mucosa que lo recubría, por la presencia de pepsina que ahí se encontraba y que podía digerir el núcleo, técnica que había sido descubierta en 1868 por el fisiólogo alemán Wilhelm F. Kühne (1837-1901).

Miescher llevó las vendas y el estómago de cerdo al laboratorio del Castillo de Tübingen. Para eliminar las células de los vendajes utilizó una solución de agua y sulfato de sodio, a una proporción de 9:1. En aquel entonces no había centrifugadoras disponibles en el equipo de laboratorio, por lo que tuvo que esperar varios días hasta que las células se sedimentaran. Lavó las células de dos a tres veces y finalmente las recolectó por filtración y comprobó el procedimiento por microscopía.¹¹ A continuación, retiró la pepsina de la superficie del estómago de cerdo y la mezcló con el pus. Después de que la enzima digirió el citoplasma de las células, el núcleo quedó expuesto, lo que permitió el examen del contenido nuclear.

La pregunta que se formuló Miescher fue ¿de qué está hecho el núcleo? Pasó varios meses analizando su composición química y descubrió finalmente que contenía carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Él sabía que estos elementos estaban presentes en todos los seres vivos, pero esa molécula contenía algo más que la hacía diferente: ácido rico en fósforo (P_2O_5). La proporción de fósforo en la sustancia nuclear que identificó era diferente de la de cualquier otra molécula orgánica conocida hasta ese momento y como la encontró en el núcleo, la denominó “nucleína” (Figura 3B).³⁻⁶

En una carta a su tío firmada en 1869, Miescher escribió que las observaciones preliminares le llevaron a sospechar que la nucleína también se encontraba en el hígado, el riñón, los testículos y los eritrocitos nucleados, por lo que sugirió que podría tratarse de un ácido:

En mis experimentos con soluciones débilmente alcalinas, al neutralizar la solución, pude obtener precipitados que tampoco podrían disolverse en agua, ácido acético, ácido clorhídrico muy diluido o en soluciones de cloruro de sodio, y que por lo tanto no podrían pertenecer a cualquiera de las proteínas conocidas hasta ahora... Según estas reacciones [el precipitado] no parece ser una proteína real, sino que corresponde a mucina, aunque no exactamente.

Sin saberlo, Miescher había obtenido por primera vez el componente principal del ADN.¹²

Intrigado por el resultado, repitió el experimento con espermatozoides de rana, de carpa común y de toro; en cada ensayo encontró exactamente la misma molécula. Posteriormente, Miescher experimentó con los espermatozoides de salmón, donde describió que había dos componentes químicos: nucleína ácida y protamina básica.¹²

A principios de la década de 1880, Albrecht Kossel (1853-1927), también alumno de Hoppe-Seyler, purificó la sustancia y descubrió sus propiedades ácidas, por

lo que cambió el nombre de nucleína a ácido nucleico (algunos atribuyen que este nombre fue propuesto por Richard Altman [1852-1900]).¹² Posteriormente, Kossel demostró que el ácido nucleico contenía bases púricas y pirimidínicas, un azúcar y un fosfato. El trabajo de numerosos científicos en la década de 1930 caracterizó aún más los ácidos nucleicos, incluida la identificación de las cuatro bases y la presencia de desoxirribosa.¹³ Por sus contribuciones en el desciframiento de la química de ácidos nucleicos, Kossel recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1910; en su Conferencia Nobel, no mencionó los resultados de Miescher sobre la nucleína y la protamina.¹⁴

Aunque Miescher concluyó su trabajo en agosto de 1869, el artículo sobre la nucleína no se publicó sino hasta dos años después. Como la nucleína era una molécula nueva, Hoppe-Seyler mostró escepticismo sobre su existencia y quiso confirmar los resultados antes de publicarlos. Al verificar el hallazgo de Miescher, encontró propiedades de solubilidad y un análisis elemental idéntico. Finalmente, el artículo de Miescher se publicó en 1871 con el título "*Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen*" ("Sobre la composición química de las células del pus"), que fue incluido como el primer artículo del fascículo de la revista *Medicinischem-Chemische Untersuchungen*, editada y publicada por el mismo Hoppe-Seyler (Figura 3B).^{15,16} A este artículo original le siguieron dos trabajos más sobre la nucleína: uno escrito por Pal Plósz (1844-1902) y otro por Nikolai Nikolaevich Lubavin (1845-1918), ambos alumnos de Hoppe-Seyler, quienes informaron la presencia de nucleína en los eritrocitos nucleados de aves y serpientes, pero no en eritrocitos bovinos que, como los de los humanos, carecen de núcleos.^{16,17} Como Miescher, Hoppe-Seyler excluyó la posibilidad de que la nucleína fuera un producto de degradación del procedimiento de aislamiento y concluyó que era diferente a cualquier otra sustancia antes aislada y, por lo tanto, se trataba de una sustancia propia nueva. El artículo de Miescher no despertó un gran interés inicial en la comunidad científica. La posible causa fue el título, ya que no menciona la estructura, la composición nuclear ni hace referencia a la nucleína.

En el otoño de 1869, Miescher regresó a Basilea por un corto tiempo.^{3,6} Durante ese período escribió diversos trabajos científicos sobre el análisis de la composición bioquímica de los leucocitos, que incluía el descubrimiento y la caracterización de la nucleína. Con la idea de que su formación como investigador aún no estaba completa, buscó un nuevo sitio de instrucción

y nuevos proyectos para ampliar su adiestramiento científico. Fue entonces cuando decidió trasladarse al Neue Physiologische Anstalt en Leipzig, el cual se encontraba bajo la dirección del fisiólogo alemán Carl Ludwig (1816-1895), renombrado y reconocido investigador, quien, al igual que Hoppe-Seyler, resultó ser muy inspirador; Miescher lo veneró durante toda su vida. En este nuevo laboratorio, Miescher investigó, entre otras cosas, los tractos nerviosos que transmiten el dolor en la médula espinal.^{3,12}

Regresó a Basilea y, junto con su tío His, continuó sus estudios sobre los núcleos de diversas células de aves y huevos de salmón; sostenía que el criterio más confiable para distinguir químicamente al núcleo era la presencia de nucleína. En 1872, a los 28 años, Miescher fue nombrado profesor (*Privatdozent*) de fisiología en la Universidad de Basilea, cargo que anteriormente había sido ocupado por su padre y luego por su tío. Este nombramiento le proporcionó más recursos y equipos para su investigación, pero también implicó que debía impartir clases. A pesar de sus esfuerzos, Miescher no era un buen maestro. Su timidez y dedicación a la investigación dificultaban la relación con sus estudiantes, ya que a menudo invertía largas horas en el aislamiento de la nucleína. Tendía a ser introspectivo y prefería trabajar solo. Esta actitud retraída pudo haber sido el resultado de los problemas auditivos que sufrió desde su infancia. A pesar de esto, quienes convivieron con Miescher lo describieron como un dedicado y gran mentor.^{4,12}

En Basilea, Miescher retomó su investigación sobre la nucleína, centrándose en el análisis de espermatozoides de diversas especies, en particular del salmón, debido a la próspera población de este pez en el río Rin. Repitió el análisis de las propiedades elementales de la nucleína y confirmó la presencia de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y una alta proporción de fósforo, cuya proporción en la nucleína del esperma de salmón estimó en 22.5 % de la masa total¹² (cálculo muy cercano a la proporción real de 22.9 %) y estableció que todo el fósforo en la nucleína estaba presente en forma de ácido fosfórico.¹²

El análisis de la nucleína aislada de espermatozoides de salmón confirmó sus propiedades ácidas, y Miescher determinó que debía estar compuesta por "al menos cuatro ácidos básicos" y que probablemente era una molécula de alto peso molecular.¹² Además describió la morfología de los espermatozoides de salmón, en cuya cabeza informó que la nucleína ácida "multibásica" estaba unida en estado salino a una molécula básica, a la cual llamó "protamina". Juntas,

nucleína y protamina, constituyen casi toda la masa de las cabezas del espermatozoide.^{6,8,12} Entre 1872 y 1873, Miescher extendió sus estudios al espermatozoide de carpas, ranas, pollos y toros; encontró nucleína en todos.¹² Tras determinar que la nucleína era ácida, acuñó el término “nucleína-ácido protamina” para describir esta combinación; sin embargo, este término no se popularizó.

Una década después del descubrimiento de Miescher, el citólogo alemán Walther Flemming (1843-1905) utilizó anilina para teñir células y descubrió una estructura en el núcleo que absorbía la tinción basófila, a la que llamó cromatina.^{18,19} En 1888, Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz (1836-1921) introdujo el término cromosoma para describir las estructuras en forma de bucle de la cromatina que había observado.

El 28 de mayo de 1885 se inauguró en Basilea el Vesalianum, un centro dedicado por primera vez a la investigación y enseñanza de anatomía y fisiología. Este lugar fue nombrado en honor a Andreas Vesalius (1515-1564), quien había publicado su obra *De humani corporis fabrica libri septem*, precisamente en Basilea en 1543.²⁰ En el Vesalianum, Miescher se esforzó por crear un entorno científico de excelencia y contrató a varios científicos calificados con quienes desarrolló instrumentos innovadores para la fisiología experimental.¹² Miescher se convirtió en el primer director de ese instituto y organizó el primer congreso de fisiología en Basilea en 1889, al que asistieron 50 científicos.

Miescher fue un investigador laborioso e incansable. Para asegurar su trabajo con la nucleína, laboró largas horas en condiciones adversas, a una temperatura ambiente de 4 °C (39 °F), con las ventanas del laboratorio abiertas para evitar el deterioro del material extraído del espermatozoide de salmón. Uno de sus alumnos, Fritz Suter refirió que su dedicación a la investigación era tal que el mismo día de su boda acudió a su laboratorio a laborar. Su boda tuvo lugar en 1878, con Marie Ann Rusch, con quien concibió tres hijos.^{3,4,6,12}

A principios de la década de 1890, Miescher contrajo tuberculosis y enfermó gravemente, lo que le obligó a dejar de trabajar. Una estancia en un sanatorio en Davos no logró mejorar su salud y murió el 26 de agosto de 1895 a la edad de 51 años.^{3,4,12} Dentro de la Sociedad Max Planck para la Promoción de la Ciencia (*Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften*) existe un laboratorio que lleva el nombre de este ilustre personaje: Laboratorio Friedrich Miescher de la Sociedad Max Planck.

El mérito de Miescher es haber persistido en el estudio de la composición nuclear cuando las técnicas químicas estaban aún en sus inicios, y, además, haber percibido la importancia de su hallazgo.²¹ Unos años después, Walther Flemming (fundador del estudio de la citogenética y el descubridor de la mitosis), no estaba satisfecho de que se supiera lo suficiente sobre la nucleína como para llamarla la sustancia de los cromosomas, por lo que introdujo la palabra “cromatina”. Las investigaciones posteriores justificaron la cautela de Flemming.

Tras la muerte de Miescher, su tío Wilhelm His escribió: “el mérito de Miescher y su obra no disminuirán; por el contrario, crecerán, y sus descubrimientos y pensamientos serán semillas para un futuro fructífero”.²² Y cuán ciertas fueron estas palabras.

Miescher realizó uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la ciencia, pero pasarían muchos años antes de que se reconociera que la sustancia que había aislado del núcleo de las células del pus contenía información genética. Tuvieron que transcurrir 75 años antes de que Oswald T. Avery Jr. (1877-1955), Colin MacLeod (1909-1972) y Maclyn McCarthy (1911-2005) demostraran que el ADN era el portador de esa información, y otra década más antes de que Watson, Crick, Wilkins y Franklin desentrañaran su estructura.^{5,23} El descubrimiento de la nucleína por Miescher puede considerarse el nacimiento de la genética molecular.²⁴

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento para este trabajo.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, reconoció y siguió las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Wikipedia [Internet]. University of Tübingen. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/University_of_T%C3%BCbingen
2. Frijhoff W. University Town of Tübingen. Report on the application of Tübingen for the UNESCO World Heritage List. Disponible en: https://www.tuebingen.de/Dateien/weltkulturerbe_report_englisch.pdf
3. Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol.* 2005;278(2):274-288. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.11.028
4. Lamm E, Harman O, Veigl SJ. Before Watson and Crick in 1953 came Friedrich Miescher in 1869. *Genetics.* 2020;215(2):291-296. DOI: 10.1534/genetics.120.303195
5. Ortiz-Hidalgo C. Encontramos el secreto de la vida. 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN. *Ann Med Hospital ABC.* 2003;48:177-188.
6. Wolf G. Friedrich Miescher. The man who discovered DNA (2003). Disponible en: http://www.bizgraphic.ch/miescheriana/html/the_man_who_discovered_dna.html
7. Dahm R. From discovering to understanding. Friedrich Miescher's attempts to uncover the function of DNA. *EMBO Rep.* 2010;11:153-160. DOI: 10.1038/embor.2010.14
8. Hall K, Sankaran N. DNA translated: Friedrich Miescher's discovery of nuclein in its original context. *Br J Hist Sci.* 2021;54:99-107. DOI: 10.1017/S000708742000062X
9. Perutz M. Hoppe-Seyler, stokes and haemoglobin. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995;376:449-450. DOI: 10.1515/bchm3.1995.376.8.449
10. Pederson T. The nucleus introduced. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3:a000521. DOI: 10.1101/cshperspect.a000521
11. Thess A, Hoerr I, Panah BY, Jung G, Dahm R. Historic nucleic acids isolated by Friedrich Miescher contain RNA besides DNA. *Biol Chem.* 2021;402(10):1179-1185. DOI: 10.1515/hsz-2021-0226
12. Dahm R. Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. *Hum Genet.* 2008;122:565-581. DOI: 10.1007/s00439-007-0433-0
13. Kossel A, Neumann A. Nucleinsäure und thyminsäure. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. physiolog. Chemie* 1896;22:74-81.
14. Ávila-Medrano BA, Ávila-Medrano EK. Ludwig Karl Martin Leonhard Albrecht Kossel. En portada. *Rev Med Clin.* 2020;4(2):65-67.
15. Miescher, F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. *Medizinisch-chemische Untersuchungen.* 1871;4:441-460.
16. Plosz, P. Ueber die eiweissartigen Substanzen der Leberzelle. *Pfluger's Archiv d. ges. Physiol.* 1873;7:371-390.
17. Lubavin N. Ueber die kuenstliche Pepsinverauung des Caseinsund die Einwirkung von Wasser auf Eiweisssubstanzen. *Hoppe-Seyler's MedicinischChemische Untersuchungen.* 1871;4:463-485.
18. Paweletz N. Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:72-75. DOI: 10.1038/35048077
19. Dahm R, Banerjee M. How We Forgot Who Discovered DNA: Why it matters how you communicate your results. *Bioessays.* 2019;41:e1900029. DOI: 10.1002/bies.201900029
20. Kerner D. Andreas Vesalius und das Os Vesalianum [Andreas Vesalius and the os Vesalianum]. *Zentralbl Chir.* 1957;2;82:217-221.
21. Olby R. Cell chemistry in Miescher's day. *Med Hist.* 1969;13(4):377-82. DOI: 10.1017/s0025727300014800
22. His W. Einleitung. En: His W, editor. *Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher.* F. C. W. Vogel, Leipzig; 1897. p.1:1-4
23. Portin P. The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. *J Genet.* 2014;93:293-302. DOI: 10.1007/s12041-014-0337-4
24. Bosman FT. From Miescher to molecular DNA technology; a chapter from the medical history of the past century. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143:2009-2014.

Nuevas perspectivas en el manejo de las variantes Pirola de SARS-CoV-2 y el desarrollo de COVID prolongado: los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y el qRT-PCR

New perspectives in the management of SARS-CoV-2 Pirola variants and the development of long COVID syndrome: anti-Ro52/TRIM21 antibodies and qRT-PCR

César E. Rabadán-Martínez 

Facultad de Enfermería y Obstetricia, Universidad Autónoma "Benito Juárez", Oaxaca, Oaxaca, México

He leído con gran interés la carta al editor de Elizarrarás Rivas *et al.*¹ en la que se resalta la aplicación de los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 en relación con el perfil de citocinas en las enfermedades autoinmunes, así como el artículo de Cruz Loustaunau *et al.*,² en el que se presenta la utilidad de los niveles séricos de los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 para realizar el diagnóstico diferencial de las variantes genéticas de SARS-CoV-2 y como marcador de COVID prolongado.

Hago énfasis en esos escritos porque pueden ser útiles en el medio rural o semiurbano del estado de Oaxaca, donde prevalece la alta marginación y no es posible la realización de una PCR en tiempo real para el diagnóstico de COVID-19, pero, sobre todo, porque la infección por SARS-CoV-2 se ha normalizado como parte de una política pública de salud.³ Las personas y los médicos ya no consideran que las variantes de SARS-CoV-2 sean mortales, lo cual es un error, ya que el virus se deposita en sincitios de los tejidos y posteriormente incrementa el desarrollo de problemas metabólicos crónicos y o procesos autoinmunes, o los grava y los complica.

En ese sentido, las variantes Pirola siguen siendo un reto, ya que todavía no es posible percibir sus secuelas, como COVID prolongado. En cinco pacientes con infección por variantes Pirola (dos por JN.1 y tres por BA.2.86) atendidos en el ámbito médico privado, tres meses después del tratamiento se encontró

un promedio de anti-Ro52/TRIM21 de 175 UI/mL, en el rango de las variantes Delta, con las que tienen en común su alta contagiosidad y virulencia.

En "Respuesta a la carta sobre el artículo Tiempo de ciclado y carga viral en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en Sonora, México", Cruz Loustaunau³ señala que es relevante la observación de Ramírez García⁴ respecto a la prolongada presencia del virus en los tejidos y su posible relación con COVID prolongado. Comprobar la reactivación viral meses después del control de la infección puede ofrecer una nueva perspectiva sobre cómo la determinación del tiempo de ciclado y de la carga viral apoyaría el seguimiento y la atención de casos de COVID-19 prolongado.

Si bien es interesante la sugerencia de incluir las muestras de heces como un marcador potencial de COVID prolongado,⁴ aún no existe evidencia suficiente para su empleo poblacional; en este sentido, ya se ha publicado un trabajo breve sobre la importancia de la identificación de SARS-CoV-2 en las heces.⁵ A los cinco casos mencionados de infección por variantes Pirola, se les practicó qRT-PCR en ARN extraído de heces; se encontró positividad en el gen E.

En su conjunto, los estudios señalados tienen un gran impacto social, ya que ofrecen nuevas perspectivas en el manejo del síndrome de COVID prolongado en la población mexicana.

Correspondencia:

César E. Rabadán-Martínez
E-mail: rabadan@hotmail.com

Fecha de recepción: 14-04-2024

Fecha de aceptación: 06-05-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000113

Gac Med Mex. 2024;160:472-473

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 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/>).

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno para la realización del presente escrito.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por declarar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para este escrito 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 escrito no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. El autor declara que no ha utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Jesús Elizarrarás-Rivas J, Ramírez-García SA, Hernández-Osorio LA, Salas-Alfaro R, Elizarrarás-Cruz JD. Niveles séricos de anticuerpos anti-Ro52/TRM21 en las variantes genéticas de SARS-CoV-2 en COVID prolongado. Más allá de la aplicación en las enfermedades autoinmunes. *Gac Med Mex.* 2024;160(1):118-119. DOI: 10.24875/GMM.23000386
2. Cruz-Loustaunau D, Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MDC, Leyva-Gastelum M. Tiempo de ciclado y carga viral en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en Sonora, México. *Gac Med Mex.* 2023;159(3):231-237. DOI: 10.24875/GMM.22000389
3. Cruz-Loustaunau D, Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MC, Leyva-Gastelum M. Respuesta a carta sobre el artículo "Tiempo de ciclado y carga viral en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en Sonora, México". *Gac Med Mex.* 2024;160:116-117. DOI: 10.24875/GMM.23000361
4. Ramírez-García SA. Perspectiva del tiempo de ciclado y la carga viral en la infección por SARS-CoV-2, más allá de las variantes genéticas y del COVID prolongado. *Gac Med Mex.* 2023;159:458-459. DOI: 10.24875/GMM.23000315
5. Cabrera-Pivaral CE. Importancia clínica y social de la RT-PCR en heces: una prueba de seguimiento para COVID-19 y COVID-19 prolongada. *Cir Cir.* 2023;91(5):721-722. DOI: 10.24875/CIRU.22000353

Respuesta a la carta "Nuevas perspectivas en el manejo de las variantes Pirola de SARS-CoV-2 y el desarrollo de COVID prolongado: los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y el qRT-PCR"

Reply to the letter "New perspectives in the management of SARS-CoV-2 Pirola variants and the development of long COVID syndrome: anti-Ro52/TRIM21 antibodies and qRT-PCR"

Sergio A. Ramírez-García,*^{id} Luis A. Hernández-Osorio^{id} y Elva Montero-Toledo^{id}

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, Oaxaca, México

Hemos leído con gran interés la carta al editor en la cual citan nuestro trabajo "Niveles séricos de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 en las variantes genéticas de SARS-CoV-2 en COVID prolongado. Más allá de las enfermedades autoinmunes". Nos parece muy interesante la aportación del escrito, ya que durante el espacio de tiempo en que se realizó el estudio, las subvariantes de interés JN.1 y BA.2.86 (Pirola) no se habían presentado en nuestra población, lo cual hace complementarios los dos trabajos, y nos permite proponer a los niveles de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con COVID-19 y COVID prolongado. Hay que considerar que la variante Pirola BA.2.86, que desciende de BA.2, presenta más de 30 mutaciones que podrían afectar su infectividad y transmisibilidad, lo cual correlaciona con las diferencias en los niveles séricos de anti-Ro52, que oscilan en el rango de la variante Delta. En este sentido, en un futuro estudio de réplica sería importante analizar los perfiles aberrantes de citocinas que correlacionan con los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21.

En la Sierra Sur de Oaxaca, el año pasado detectamos la subvariante XBB.1.5 (Kraken), causante de 49.1 % de las muertes mundiales por COVID-19 a finales de enero de 2023; sin embargo, no cuantificamos los niveles de anticuerpos. También detectamos la subvariante EG.5 (Eris), que desciende de XBB.1.9.2,

subvariante de Omicron. EG.5.1, sublinaje que porta dos mutaciones de pico cruciales, F456L y Q52H, con la misma limitante. La subvariante BA.2.86 Pirola de SARS-CoV-2, identificada por primera vez en Dinamarca en agosto de 2023, se ha manifestado con un perfil de proteína *spike* significativamente mutada, lo que sugiere una mayor capacidad para evadir los anticuerpos inducidos por las vacunas y por la infección. Las observaciones preliminares indican transmisiones comunitarias de la subvariante, incluso entre personas previamente infectadas o vacunadas. En particular, la infección por BA.2.86 ha demostrado tener potencial para amplificar las respuestas de los anticuerpos, lo cual sería importante analizar en el marco de los anticuerpos anti-Ro.¹⁻³

La vigilancia genómica continua, junto con estrategias epidemiológicas y de diagnóstico integradas, resulta crucial para la detección y el tratamiento tempranos. El surgimiento de BA.2.86 reafirma la naturaleza impredecible de la pandemia de COVID-19, y hace énfasis en la necesidad de investigación continua, adaptabilidad y colaboración global, por lo cual es relevante el documento que cita nuestro trabajo.

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno para la realización del presente escrito.

*Correspondencia:

Sergio A. Ramírez-García

E-mail: sergionabmsp@gmail.com

0016-3813/© 2024 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: 09-05-2024

Fecha de aceptación: 03-06-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000145

Gac Med Mex. 2024;160:474-475

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por declarar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para este escrito no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

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

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Esmailzadeh A, Ebrahimi F, Jahani Maleki A, Siahmansouri A. EG.5 (Eris) and BA.2.86 (Pirola) two new subvariants of SARS-CoV-2: a new face of old COVID-19. *Infection*. 2024;52(2):337-343. DOI: 10.1007/s15010-023-02146-0
2. Satapathy P, Kumar P, Gupta JK, Rabaan AA, Al Kaabi NA, Mohanty D, et al. The emergence and implications of SARS-CoV-2 omicron subvariant BA.2.86 on global health. *Int J Surg*. 2024;110(4):2498-2501. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001070
3. Meo SA, Meo AS, Klonoff DC. Omicron new variant BA.2.86 (Pirola): Epidemiological, biological, and clinical characteristics - A global data-based analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(19):9470-9476. DOI: 10.26355/eurrev_202310_33975

La ética en investigación realizada con datos del Instituto Nacional de Acceso a la Información

The ethics in research using data from the Instituto Nacional de Acceso a la Información

Gerardo Gamba^{1*}  y Norma A. Bobadilla² 

¹Unidad de Fisiología Molecular; ²Departamento Medicina Genómica y Toxicología Ambiental. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México-Unidad Periférica Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

En relación con el artículo titulado “Uso de animales con fines científicos y de docencia por instituciones mexicanas”, de Frías-Álvarez y Ortiz-Millán,¹ nos permitimos compartir las siguientes observaciones:

El trabajo estuvo mal diseñado y de ninguna manera resuelve el cuestionamiento hecho por los autores. En la introducción aparece explícito lo que pretendían alcanzar: “En el presente estudio se registra el número y tipos de instituciones mexicanas que realizan investigación científica y/o enseñanza con animales, se indica cuántas tienen comités de ética, así como el número y especies utilizadas, con el fin de hacer énfasis en la importancia y beneficios de contar con datos públicos y disponibles sobre experimentación animal en el país”.

Dado que la metodología para obtención de datos fue a través del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI), en realidad lo que hicieron en este trabajo fue reportar lo que pudieron obtener de algunas instituciones que realizan investigación científica y/o de enseñanza con animales y que por razones de mandato gubernamental están obligadas a dar información. De tal forma, los autores no tienen forma de saber, además, qué tan veraz es la información proporcionada por cada institución, ya que al parecer no contactaron en forma directa a cada una.

Es altamente factible que todas las instituciones que no tenían la obligación de responder las solicitudes de transparencia no lo hicieron, por lo que los datos

presentados en este trabajo con seguridad distan mucho de la realidad. De la posible muestra por estudiar, tan solo obtuvieron información de 24.4 % de las instituciones, sin analizar qué tan representativa es esa muestra para conseguir el objetivo del estudio. De hecho, al leer el artículo se confirma que no llegaron a ninguna conclusión de utilidad, pero se tomaron la libertad de, sin contar con datos claros, concluir que no existen sistemas de vigilancia y cumplimiento externo, lo que, además, es una recriminación seria.

Además, surge la preocupación sobre la ética del estudio. Los autores utilizaron un sistema generado por el gobierno mexicano, cuyo propósito es promover la transparencia y la rendición de cuentas. Este sistema no está creado para que los investigadores utilicen el tiempo de los servidores públicos para la obtención de datos, para posteriormente analizarlos desde la comodidad de su computadora con el fin de crear artículos académicos.

Los servidores públicos estamos obligados a dar la información que se solicita, sin conocer quién formula las solicitudes, cuyas resoluciones en ocasiones implican varias horas de trabajo para proporcionar respuestas con datos correctos. Por lo tanto, los autores se aprovecharon de la obligatoriedad de los servidores públicos para hacerse de datos para su investigación de una manera gratuita y con el mínimo esfuerzo. ¿Es ético aprovecharse de la obligación que impone el INAI a los servidores públicos para obtener datos crudos para una investigación?

*Correspondencia:

Gerardo Gamba

E-mail: gamba@biomedicas.unam.mx

0016-3813/© 2024 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: 13-06-2024

Fecha de aceptación: 24-06-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000197

Gac Med Mex. 2024;160:476-477

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para este escrito no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

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

Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Frías-Álvarez P, Ortiz-Millán F. Uso de animales con fines científicos y de docencia por instituciones mexicanas. *Gac Med Mex.* 2024; 160(2):212-220.

Respuesta a la carta "La ética en investigación realizada con datos del Instituto Nacional de Acceso a la Información"

Reply to the letter "The ethics in research using data from the Instituto Nacional de Acceso a la Información"

Patricia Frías-Álvarez*¹ y Gustavo Ortiz-Millán²

Instituto de Investigaciones Filosóficas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Damos respuesta a las observaciones formuladas en la carta a la editora respecto al artículo "Uso de animales con fines científicos y de docencia por instituciones mexicanas".¹ Quienes escriben esa misiva aseveran que el estudio "estuvo mal diseñado". Sin embargo, no especifican ni fundamentan las supuestas deficiencias identificadas en el artículo, para el cual realizamos una encuesta descriptiva,^{2,3} metodología utilizada por diversos autores de investigaciones nacionales e internacionales relacionadas con el tema, ya que proporciona datos que se asumen como confiables, de fuentes oficiales.^{3,4} Contactamos a cada una de las instituciones a través de la Plataforma Nacional de Transparencia, vía legal y directa para acudir a los sujetos obligados. Los resultados de la investigación dan respuesta a las preguntas planteadas y dan cumplimiento a los objetivos del trabajo.

Aunado a lo anterior, con base en lo establecido en la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública (título primero, capítulo II, artículo 8; título sexto, capítulo I, artículo 100; título séptimo, capítulo I, artículo 129) y en Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública (título primero, capítulo II, artículo 15), los titulares de las áreas se encuentran obligados a proporcionar la información que se genera y que se encuentra bajo su custodia. Al cuestionar la veracidad de la información proporcionada por las instituciones, se desestima el trabajo realizado por los titulares de las áreas de centenas de instituciones

nacionales que la aportaron, en cumplimiento de sus funciones. Asimismo, al aseverar que la información proporcionada a través del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI) no es veraz, se sugiere que los titulares de las instituciones nacionales podrían estar cometiendo una falta grave de acuerdo con lo establecido en la legislación en la materia.

En el artículo puntualizamos que únicamente solicitamos la información a instituciones que utilizan fondos públicos y, por lo tanto, son sujetos obligados. Además, en la discusión explicamos las razones por las cuales se esperaría que las cifras totales fueran mayores a lo que se reportó, y no consideramos como "muestra representativa" del universo de instituciones a las que proporcionaron la información. Precisamos que las respuestas acerca del número de instituciones que usan animales con fines científicos, número de instituciones que no los usan y número de instituciones que no respondieron son, en sí, resultados del estudio. En ningún momento afirmamos que el diseño de este trabajo involucrara un proceso de muestreo (fuera o no probabilístico).

Los resultados que mostramos son importantes, debido a que no se encontraron fuentes previas que aportaran información oficial o académica sobre las instituciones nacionales que usan animales en experimentación. Asimismo, debido a la naturaleza de los resultados, se hizo evidente la deficiencia en materia

*Correspondencia:

Patricia Frías-Álvarez

E-mail: patricia.frias@filosoficas.unam.mx

0016-3813/© 2024 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: 03-07-2024

Fecha de aceptación: 04-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000227

Gac Med Mex. 2024;160:478-479

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

de cumplimiento en el reporte y vigilancia en el tema de experimentación con animales en México. Que las autoridades reguladoras en la materia no tuvieran los datos presentados muestra la falta de cumplimiento de la normatividad, como por ejemplo la NOM-062-ZOO-1999. Con base en lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (título primero, artículo 6, fracciones I, III y VII; título primero, artículo 8) y en la Ley Federal de Transparencia (título primero, capítulo I, artículo 3; título primero, capítulo II, artículo 15), ejercimos nuestro derecho libre de acceso a la información, así como de investigar, buscar y difundir la información solicitada. Asimismo, es nuestro derecho no justificar las razones por las cuales fueron requeridos dichos datos.

Los autores de la carta indican que el sistema “no está creado para que los investigadores utilicen el tiempo de los servidores públicos para la obtención de datos, para posteriormente analizarlos desde la comodidad de su computadora con el fin de crear artículos académicos”. El sistema está creado para dar información a los ciudadanos, independientemente de quiénes sean y de qué uso le darán. Su afirmación es discriminatoria hacia nuestra profesión y a la forma como nos desempeñamos los investigadores. Por otro lado, el arduo trabajo realizado para la elaboración del artículo puede verse reflejado a lo largo del documento (se recomienda leer detalladamente el apartado de material y métodos). Asimismo, con base en las leyes mencionadas y en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública (título sexto, capítulo II, artículo 186, fracción IV), el señalamiento de que, como académicos, estamos aprovechándonos de nuestros derechos contraviene el espíritu y las obligaciones establecidas en la ley.

Por último, los autores de la carta preguntan si “¿es ético aprovecharse de la obligación que impone el INAI a los servidores públicos para obtener datos crudos para una investigación?”. Queremos simplemente recordar que el ejercicio del derecho al acceso a información tiene un fundamento ético, y que los servidores públicos tienen la obligación moral y legal de proveer la información solicitada por la ciudadanía, sin importar quiénes la soliciten y qué uso le darán. En resumen, sí es ético. Por otro lado, de manera general es importante reconocer el valor de la información obtenida a través de los portales de transparencia para mejorar y fortalecer el funcionamiento de

las instituciones y la aplicación de las regulaciones, lo cual es resultado del análisis y discusión de la información obtenida.

Financiamiento

Patricia Frías Álvarez llevó a cabo el trabajo que dio lugar a esta carta al editor gracias al apoyo de una beca posdoctoral otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnología (CONAHCyT, CVU 171465), y Gustavo Ortiz Millán fue apoyado con una beca PASPA, concedida por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para este escrito no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este escrito no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Frías-Álvarez P, Ortiz-Millán G. Uso de animales con fines científicos y de docencia por instituciones mexicanas. *Gac Med Mex.* 2024;160(2):212-220. DOI: 10.24875/GMM.M24000863
2. Méndez-Ramírez I, Namihira-Guerrero D, Moreno-Altamirano L, Sosa-de Martínez C. El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. México: Trillas; 2001. pp. 33-38. Disponible en: <https://biblioteca.xoc.uam.mx/docs/tid/mendez.pdf>
3. Kelley K, Clark B, Brown V, Sitzia J. Good practice in the conduct and reporting of survey research. *Int J Qual Health Care.* 2003;15(3):261-266. DOI: 10.1093/intqhc/mzg031
4. Quintilio W, de Tróil M. Uso de animais em experimentos no Brasil: práticas culturais, científicas e nova ética para o século XXI. *SciELO Preprints 2003 [Versión 1].* [Publicado 2023 Oct 04]. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.5873

Mindfulness, una posibilidad de terapia alternativa contra el estrés

Mindfulness, a possibility of alternative therapy against stress

Henry C. Rivas-Sucari*¹ y Manuel Y. Arnao-Villegas¹

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

En el artículo “Utilidad de *mindfulness* en el manejo de la ansiedad, el estrés y la calidad de vida de pacientes infértiles”¹ se examina el efecto de *mindfulness* (atención plena) sobre la ansiedad, el estrés y la calidad de vida de mujeres infértiles. El tiempo de aplicación duró ocho semanas. Los resultados son esperanzadores en cuanto a la problemática tratada. *Mindfulness* disminuyó el estrés en las mujeres bajo tratamiento de la infertilidad. Por lo tanto, la calidad de vida se incrementó. Si bien la muestra es pequeña (37 mujeres en México), el resultado positivo puede permitir su planificación para otros espacios geográficos.

La literatura médica revisada indica que *mindfulness* puede reducir el estrés asociado a diversas enfermedades, no solo a la infertilidad, por ejemplo, el cáncer.^{2,3} El *mindfulness*, que proviene del budismo tibetano, se centra en la meditación a través de la respiración y el “escaneo” corporal. De este modo, muestra efectos positivos en la salud y en la reducción de los síntomas de enfermedades; ya que se basa en la meditación, se complementa mutuamente con otras estrategias terapéuticas y puede potenciar la reducción del estrés y mejorar la salud de forma integral.⁴

Creemos que a partir de este tipo de trabajos,¹ se puede ampliar la aplicación e investigación de este tipo de terapias como coadyuvantes de múltiples enfermedades.

Además, en otro estudio se observó una correlación significativa entre el *mindfulness* y el agotamiento laboral (*burnout*) en profesionales de la salud mental,⁵ en quienes podría ser una opción válida de

tratamiento. En ese sentido, este tipo de técnicas evidencian un carácter positivo para diversos grupos y enfermedades.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para la elaboración de este escrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para este escrito no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este escrito no aparecen datos de pacientes. Además, los autores reconocieron y siguieron las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

*Correspondencia:

Henry C. Rivas-Sucari
E-mail: C16235@utp.edu.pe

0016-3813/© 2024 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: 08-07-2024

Fecha de aceptación: 17-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000235

Gac Med Mex. 2024;160:480-481

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Bibliografía

1. Huerta-De la Luz LJ, López-Alarcón M, Vital-Reyes VS, Benítez-Moreno D, Huerta-De la Luz Ó. Utilidad de mindfulness en el manejo de la ansiedad, el estrés y la calidad de vida de pacientes infértiles. Estudio clínico exploratorio. *Gac Med Mex* [Internet]. 2024;160(2). DOI: 10.24875/gmm.24000013
2. Schell LK, Monsef I, Wöckel A, Skoetz N. Mindfulness-based stress reduction for women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Library* [Internet]. 2019;2019(3). DOI: 10.1002/14651858.cd011518.pub2
3. Forte P, Abate V, Bolognini I, Mazzoni O, Quagliariello V, Maurea N, et al. Mindfulness-based stress reduction in cancer patients: impact on overall survival, quality of life and risk factor. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2023;27(17). DOI: 10.26355/eurrev_202309_33579
4. Oblitas LA, Anicama J, Calderón R, Ferrel R, León A, et al. Mindfulness, qigong y su impacto en la salud. *Persona* [Internet]. 2018;2(021):79-98. DOI: 10.26439/persona2018.n021.3022
5. Cino-Fernandez C. Mindfulness y burnout en trabajadores de salud mental. Trabajo de suficiencia profesional para optar el título profesional de Licenciado en Psicología, Universidad de Lima, Lima, Perú, 2021. Disponible en: https://repositorio.ulima.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12724/13183/Cino_Fernandez.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Carreras de la salud y mercado laboral, dinámicas complejas

Health careers and the labor market, complex dynamics

Henry C. Rivas-Sucari¹

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

El artículo “Egresados de las ciencias de la salud: percepción de su formación profesional y su inserción laboral”¹ tiene como objetivo identificar la percepción de los egresados en ciencias de la salud de los años 1994 a 2015 en relación con su formación académica y su inserción laboral, con una comparación basada en la licenciatura cursada y la sede universitaria. Entre los hallazgos más importantes, se evidenció que la mayoría de los egresados era del sexo femenino (68.4 %) y que comenzó la licenciatura entre los 19 y 20 años (65.4 %). Además, al menos 47 % de los egresados estaba empleado y su incorporación laboral estuvo relacionada con diversos factores como la situación económica y la trayectoria y rendimiento académicos. Se concluyó que una inserción laboral adecuada se vincula con la edad de inicio de la licenciatura, el apoyo financiero, el desempeño académico y la percepción de la calidad de la formación recibida. Es decir, el resultado está condicionado por elementos externos que facilitan el desempeño estudiantil.

En la actualidad, la educación ha experimentado un cambio significativo al ser reconocida como un bien público fundamental que no solo beneficia al individuo que la recibe, sino que también repercute positivamente en el desarrollo de la sociedad en su conjunto.² Se ha comprendido que la educación no solo se limita a la transmisión de conocimientos, sino que desempeña un papel crucial en la promoción de valores, habilidades y competencias necesarias para afrontar los desafíos contemporáneos. En este sentido, se reconoce que la educación es un medio para el crecimiento

personal y un motor para el progreso social y el avance hacia un futuro global sostenible.³

En ese sentido, el artículo es muy importante en cuanto a que evidencia las dinámicas externas que condicionan el futuro de los jóvenes que estudian carreras relacionadas con la salud. Además, las mismas reflexiones pueden servir para mostrar las condiciones de los estudiantes de otras carreras en el nivel superior en países de características similares a México, como Perú.

Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento para la elaboración de este escrito.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para este escrito no realizó experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este escrito no aparecen datos de pacientes. Además, el autor reconoció y siguió las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Correspondencia:

Henry C. Rivas-Sucari

E-mail: henryrivas2001@gmail.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11-07-2024

Fecha de aceptación: 17-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000241

Gac Med Mex. 2024;160:482-483

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Soto-Estrada G, García-Minjares M, Martínez-Franco AI, Gutiérrez-Cirlos C, Martínez-González A. Egresados de ciencias de la salud: percepción de su formación profesional y su inserción laboral. *Gac Med Mex* [Internet]. 2024;160(2). DOI: 10.24875/gmm.23000400
2. ANUIES [Internet]. México: Anuarios Estadísticos de Educación Superior. [Citado 2024 Jul 11]. Disponible en: <http://www.anui.es.mx/informacion-y-servicios/informacion-estadistica-de-educacion-superior/anuario-estadistico-de-educacion-superior>
3. Bohne-García AC, Bruckmann-Maynetto M, Martínez-González AA. El desarrollo sustentable en las instituciones de educación superior. Un verdadero desafío. *Rev Digit Univ* [Internet]. 2019;20(5). DOI: 10.22201/codeic.16076079e.2019.v20n5.a3

Respuesta a la carta “Carreras de la salud y mercado laboral, dinámicas complejas”

Reply to the letter “Health careers and the labor market, complex dynamics”

Guadalupe Soto-Estrada,^{1,2} Manuel García-Minjares,¹ Adrián I. Martínez-Franco,³ Carlos Gutiérrez-Cirlos^{4,5} y Adrián Martínez-González^{1,2*}

¹Coordinación de Evaluación, Innovación y Desarrollo Educativos, Dirección de Evaluación Educativa, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ²Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ³Department of Rural Studies and Community Health, Abraham Baldwin Agricultural College, Tifton, Georgia, Estados Unidos; ⁴Facultad de Medicina, Secretaría de Enseñanza Clínica, Internado Médico y Servicio Social, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ⁵Dirección Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

El artículo “Egresados de las ciencias de la salud: percepción de su formación profesional y su inserción laboral”,¹ del que somos autores y al cual se hace referencia en una carta a la editora, se trata de un primer acercamiento a la investigación de factores relacionados con la inserción laboral y el empleo de los egresados de las carreras de ciencias de la salud. Consideramos indispensable que entre las políticas institucionales de las universidades, se cuente con un programa formal de seguimiento que proporcione información sobre la inserción laboral de los profesionales recién egresados, a fin de disponer de elementos útiles para la toma de decisiones durante la formación de los alumnos. En Canadá, existe un centro de egresados que abarca 90 % del universo de esta población, el cual proporciona información sobre las áreas en las que se desempeña, los salarios, el tiempo para encontrar empleo y el índice de desempleo.²

Es evidente que la investigación sobre estos factores no es una tarea fácil y los mecanismos de la inserción laboral son complejos, por lo tanto, es necesario que en el abordaje de este tema se incluyan elementos cada vez más confiables (programas de egresados, actividades de seguimiento, bases de

datos actualizadas), de tal forma que el problema sea analizado tomando en cuenta las diferentes dimensiones (académicas, sociales, medioambientales, económicas, del desarrollo humano, entre otras), así como las distintas formas en las que estos factores se relacionan con la formación recibida y dan como resultado la inserción laboral y la calidad de esta.^{3,4}

Considerando que el egresado es producto de la misión, visión y objetivos de la institución, resulta indispensable promover de manera continua el análisis del contexto, la situación actual de los planes de estudio y de la organización educativa. Lo anterior permitirá orientar estrategias que mejoren el proceso de enseñanza aprendizaje y que, a su vez, influyan favorablemente en la inserción laboral.⁵

Agradecimientos

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

*Correspondencia:

Adrián Martínez-González

E-mail: adrianmartinez38@gmail.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-07-2024

Fecha de aceptación: 24-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000254

Gac Med Mex. 2024;160:484-485

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Financiamiento

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para este escrito no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este escrito no aparecen datos de pacientes. Además, los autores reconocieron y siguieron las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de

inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Soto-Estrada G, García-Minjares M, Martínez-Franco AI, Gutiérrez-Cirlos C, Martínez-González A. Egresados de ciencias de la salud: percepción de su formación profesional y su inserción laboral. *Gac Med Mex.* 2024;160(2):195-204. DOI: 10.24875/GMM.23000400
2. Scott JE, de Vries J, Iacopino AM. 25-year analysis of a dental undergraduate research training program (BSc Dent) at the University of Manitoba Faculty of Dentistry. *J Dental Res.* 2008;87(12):1085-1088. DOI: 10.1177/154405910808701209
3. Bohne-García A, Bruckmann-Maynetto M, Martínez-González A. El desarrollo sustentable en las instituciones de educación superior: un verdadero desafío. *Rev Dig Univ [Internet].* 2019;20(5). DOI: 10.22201/codeic.16076079e.2019.v20n5.a3
4. Hernández-Bringas HH, Martuscelli-Quintana J, Moctezuma-Navarro D, Muñoz-García H, Narro-Robles J. Los desafíos de las universidades de América Latina y el Caribe: ¿Qué somos y a dónde vamos? *Perfiles Educativos [Internet].* 2015;37(147):202-217. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-26982015000100012&lng=es&tng=es
5. García-Arango DA, Sepúlveda-Aguirre JA, Arboleda-Posada GI, Restrepo-Restrepo S, Garcés-Giraldo LF, Moreano KV. Estudios de graduados en educación superior: análisis relacional y comparado desde el ámbito internacional. *Rev Virt Univ Cat N.* 2019(57):117-136. DOI: 10.35575/RVUCN.N57A9

Diabetes y economía, una problemática para la población

Diabetes and economy, a problem for the population

Henry C. Rivas-Sucari 

Departamento de Humanidades, Universidad Tecnológica del Perú

En el artículo “Gasto de bolsillo familiar en atención de la diabetes mellitus tipo 2 y porcentaje que representa en el ingreso familiar”,¹ el objetivo fue identificar si la diabetes tipo 2 tiene un impacto económico significativo en las familias. El estudio se propuso cuantificar los gastos de bolsillo y determinar qué porcentaje representan del ingreso familiar. Para ello, se revisó información relevante en el contexto mexicano.² Se realizó un análisis de los gastos de familias con pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en el primer nivel de atención; se incluyeron costos de transporte, alimentos, bebidas y medicamentos externos. Los ingresos familiares se calcularon con la suma de las aportaciones económicas de todos los miembros de la familia. Se encontró que el gasto anual en transporte, alimentos, bebidas y en medicamentos externos sumaron un total anual de \$4 418.89, lo que representa 4.73 % del ingreso familiar. Se entiende que se pueden agregar otros gastos como atención médica privada. Lo anterior ocurre debido a las consecuencias de esta enfermedad en otras áreas de atención.

En otros contextos similares, por ejemplo, Perú, la atención pública presenta múltiples deficiencias. El costo para el Estado peruano es alto: el costo anual total para el tratamiento de la diabetes mellitus no complicada se estimó en 19 913 075 dólares, lo que equivale a 14.3 % del presupuesto ejercido en 2014 para el Programa Presupuestal de Enfermedades no

Transmisibles.³ Este dato subraya la carga económica significativa que representa esta enfermedad para el sistema de salud peruano. Además, en contextos similares, la atención pública enfrenta múltiples deficiencias, incluyendo la escasez de recursos humanos, la falta de insumos y medicamentos y una infraestructura deficiente. El control de la diabetes mellitus es problemático,⁴ razón por la cual la población utiliza en gran parte el sistema privado. En síntesis, el artículo citado¹ es de suma importancia por la relevancia del factor económico en una enfermedad común en varios países latinoamericanos como México y Perú.

Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento para la elaboración de este escrito.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para este escrito no realizó experimentos en seres humanos ni en animales.

Correspondencia:

Henry C. Rivas-Sucari

E-mail: C16235@utp.edu.pe

0016-3813/© 2024 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: 23-07-2024

Fecha de aceptación: 24-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000251

Gac Med Mex. 2024;160:486-487

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este escrito no aparecen datos de pacientes. Además, reconoció y siguió las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Martínez-Ramírez JC, Villarreal-Ríos E, García-Díaz BI, Galicia-Rodríguez L. Gasto de bolsillo familiar en atención de la diabetes mellitus tipo 2 y porcentaje que representa en el ingreso familiar. *Gac Med Mex* [Internet]. 2024;160(2). DOI: 10.24875/GMM.24000024
2. Secretaría de Salud [Internet]. México: Estructura del gasto de bolsillo por motivos de salud en hogares Mexicanos, 2016. Secretaría de Salud, Unidad de Análisis Económico; 2018. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/419440/181207_Gasto_bolsillo_2016.pdf
3. Gutiérrez-Aguado A, Escobedo-Palza S, Timana-Ruiz R, Sobrevilla-Ricci A, Mosqueira-Lovón R. Costo de diabetes mellitus no complicada en los establecimientos de salud del Perú. *Value Health* [Internet]. 2015;18(7):A863. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.505
4. Herrera-Añazco P, Hernández AV, Mezones-Holguín E. Diabetes mellitus y nefropatía diabética en el Perú. *Rev Nefrol Dial Traspl.* [Internet]. 2015;35(4):229-237. Disponible en: <http://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/46>