



PUBLICACIONES DE LA
ACADEMIA NACIONAL DE
MEDICINA DE MÉXICO

EL INSTITUTO GEN Y SU COMPROMISO CON LA PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DEL NACIMIENTO

Coordinadores:
Dr. Fabio Salamanca Gómez
Act. José Cuauhtémoc Valdés Olmedo

20 de mayo de 2026



EL INSTITUTO GEN Y SU COMPROMISO CON LA PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DEL NACIMIENTO

Coordinador: Dr. Fabio Salamanca Gómez

Presentación.	2
Bienvenida. Raúl Carrillo Esper	3
Introducción. Fabio Salamanca Gómez	5
Antonio López de Silanes. Adalid de la prevención de los defectos del nacimiento. María Eugenia López de Silanes Espinosa	7
Avances en las técnicas de diagnóstico prenatal. Patricia Grether	11
Pruebas de tamizaje neonatal. Juana Inés Navarrete Martínez	16
Tránsito del diagnóstico presintomático a la medicina personalizada y de precisión. Jorge Meléndez Zajgla	21
Innovaciones en la cirugía pediátrica en las malformaciones congénitas. Leopoldo Torres Contreras	26
El Instituto Gen y la NOM 007 y NOM 034. José Cuauhtémoc Valdés Olmedo	31
Clausura. Raúl Carrillo Esper	35

PRESENTACIÓN

La Academia Nacional de Medicina y el Instituto Gen organizaron y llevaron a cabo el 20 de mayo de 2026, en el auditorio de la sede de la Academia, la sesión extraordinaria titulada “El Instituto Gen y su compromiso con la prevención de los defectos del nacimiento”.

Presidieron el acto el Dr. Raúl Carrillo Esper, presidente de la Academia Nacional de Medicina y la Lic. María Eugenia López de Silanes, Presidenta del Instituto Gen, quienes estuvieron acompañados por Miembros del Instituto Gen: Fabio Salamanca Gómez, Patricia Grether, Juana Inés Navarrete, Jorge Meléndez Zajgla, Leopoldo Torres Contreras y José Cuauhtémoc Valdés Olmedo.

Se trató de ofrecer una sesión que honró la memoria de Antonio López de Silanes y como su empeño se ha

traducido en una organización de la sociedad civil se ha posicionado como una institución líder en el campo de la prevención de los defectos del nacimiento, al tiempo de ofrecer un panorama actualizado del avance del conocimiento y de la tecnología de manera de contar con mayor y mejor información del significado que tienen los defectos del nacimientos y la situación que guarda en la prevención, atención y rehabilitación de estos padecimientos en nuestro país.

Sirva este ejercicio para contar con mayor y mejor información del significado que tienen los defectos del nacimientos y la situación que guarda en la prevención, atención y rehabilitación de estos padecimientos en nuestro país.



BIENVENIDA

DR. RAÚL CARRILLO ESPER ¹



Muy buenos días a todas y a todos ustedes, tanto quienes se encuentran aquí en el auditorio, en el seno de la Academia Nacional de Medicina, como a todas y todos aquellos que nos siguen por las redes de la corporación. Paz y bien.

El día de hoy es muy especial para la Academia Nacional de Medicina de México. Se engalana en recibir en su seno al Instituto Gen.

Don Antonio López de Silanes, mexicano ejemplar y ser humano excepcional, fundó una empresa mexicana que desde su creación ha aportado grandes beneficios a la salud de las y los mexicanos, a las propuestas de salud tanto en lo preventivo como en lo terapéutico, a la promoción de mejores estilos de vida, a la mejoría y conservación del medio ambiente y todo esto caracterizado con una gran empresa, con compromiso social y con gran compromiso por la ciencia médica.

Licenciada María Eugenia López de Silanes, doctor Jorge Meléndez Agla, actuario José Cuauhtémoc Valdés Olmedo, doctor Fabio Salamanca, doctor Leopoldo Torres Contreras, doctora Juanita Navarrete, doctora Patricia Greter, distinguidas y distinguidos colegas y amigos, siéntanse en su casa. La Academia Nacional de Medicina de México lo recibe con los brazos abiertos.

Los defectos de nacimiento son cambios estructurales que se hacen evidentes al nacer y que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Van de leves a graves y representan una tragedia en todo el sentido de la palabra.

Para el nuevo ser que lo sufre, para sus padres y el núcleo familiar y para todo el equipo de salud que tiene que abordarlo a multinivel trans y multidisciplinario, por ello representa un reto para el sistema de salud.

Los defectos de nacimiento se gestan a partir del primer trimestre del embarazo. Su etología es compleja y multifactorial, en la cual la interacción genética con múltiples modificadores, entre los que destacan varios factores maternos como el embarazo después de los 35 años, el tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, obesidad, diabetes mellitus no controlada, desnutrición, deficiencia de ácido fólico, efecto de varios medicamentos, cambios ambientales y malos estilos de vida, impactan de manera negativa.

Sin olvidar, en los tiempos que vivimos actualmente, el impacto que tiene en el desarrollo embrionario, la grave contaminación de la biosfera y del medio ambiente, microplásticos, aire y agua contaminados, devastación de los ecosistemas, el planeta está enfermo y nos está pasando factura. Por este motivo, es imprescindible y obligado un estrecho seguimiento y consejo médico durante el embarazo, pues aún madres sin factores de riesgo y sanas, corren el riesgo de concebir un bebé con defectos de nacimiento.

De esta manera, la prevención y el diagnóstico temprano y oportuno se han posicionado como piedras angulares durante el seguimiento. Vale mencionar, dentro de estos, la suplementación con ácido fólico, el seguimiento ultrasonográfico desde fases tempranas del embarazo, el control de la diabetes mellitus y de las infecciones, y el tamiz neonatal y otras acciones más, que al paso del tiempo se han consolidado como pilares de la salud pública y de la medicina materno-fetal.

Las y los niños que por desgracia nacen con un defecto de nacimiento lo van a sufrir en mayor o menor grado toda su vida. En la mayoría de las situaciones son arropados por la familia y el sistema de salud, pero es innegable que también un gran número no tienen la misma suerte.

¹ Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México.

Por esto, el día de hoy es muy importante, para seguir creando conciencia entre las autoridades sanitarias, los tomadores de decisiones en materia de salud, el equipo transdisciplinario que atiende a estos pacientes y a su familia, y a la sociedad en su conjunto, de la importancia que tienen en la salud pública los defectos de nacimiento.

En este sentido, en la Academia Nacional de Medicina de México se ha trabajado intensamente en este aspecto. Se han tenido aquí reuniones de muy alto nivel en relación con las enfermedades llamadas poco frecuentes o raras, que no son ni poco frecuentes ni raras. 300 millones de seres humanos en el mundo la padecen.

Y aquí debo reconocer la labor del Instituto Gen y de muchos más que han estado trabajando intensamente para visualizar este grave problema, que como comenté es un problema de salud pública.

Afortunadamente hemos sido oídos por las altas autoridades de salud, por el señor secretario de salud, el doctor David Kersenovich, por la doctora Patricia

Clark, secretaria del Consejo de Salubridad, por diputadas y senadores que están ya conscientes de este problema.

Y bueno, la Academia Nacional de Medicina se ha sumado de una manera positiva e intensa a esta propuesta, a esta visualización de este tipo de enfermedades y se suma a la gran labor que hace el Instituto Gen.

Estamos viviendo nuevos tiempos en la medicina. Los aires cambian y vuelven a sus raíces. Sin dejar a un lado los grandes avances científicos, tecnológicos y la ultra especialización, producto de la investigación, la prevención, el primer nivel de atención sigue siendo fundamental de los defectos del nacimiento. Sin más, sean todas y todos ustedes bienvenidos, disfruten el evento; va a ser un evento de muy alto nivel y reiterar el agradecimiento al Instituto GEN, gracias por la confianza, por estar aquí en el seno de la Academia Nacional de Medicina y tomen en cuenta que nos sumamos a este gran proyecto con el que ustedes trabajan cotidianamente y sumamos para el bien de las y los mexicanos y sobre todo de las madres y de las niñas y niños.



INTRODUCCIÓN

DR. FABIO SALAMANCA GÓMEZ ²



Gracias a la gentileza del doctor Raúl Carrillo Esper y de los integrantes de la Mesa Directiva de la Academia que han facilitado sus instalaciones para la realización de este evento. Agradezco, además, las muy elocuentes palabras acerca de la trayectoria y la importancia del Instituto Gen que acabamos de escuchar del señor presidente de la Academia. Muchas gracias, apreciado Raúl.

Quisiera que recordáramos en esta ocasión la egregia figura de nuestro querido y entrañable amigo Antonio López de Silanes a quien debemos la feliz iniciativa de la creación del Instituto Gen orientado a la prevención de los defectos del nacimiento en el país. Pero esto no hubiera sido posible sin la entrega, el tesón y el considerable esfuerzo que ha significado para María Eugenia y para Santiago, sus hijos, el cristalizar la idea largamente acariciada por Toño para crear el Instituto Gen, que culminara su lucha en pro de la prevención de los defectos del nacimiento y para dar continuidad al premio Gen de investigación que ahora lleva su nombre. Muchas gracias también a María Eugenia y a Santiago por este loable esfuerzo.

Quisiera tratar en forma somera algunas de las actividades más importantes que ha desarrollado el Instituto ya cerca de 50 años de su creación.

Con relación a las actividades académicas, ha realizado cuando menos tres congresos nacionales, dos de ellos en la sede de la unidad de congresos de este Centro Médico Siglo XXI, más de 400 participantes en cada uno de estos eventos. Ha entregado más de 170 premios y apoyos a congresos y ha apoyado el desarrollo, la investigación y las aplicaciones clínicas novedosas y de innovación en campos tan importantes como la cirugía pediátrica, la genética humana, la ginecología, la

perinatología, la rehabilitación y ha llevado a cabo en la actividad docente más de 600 cursos.

Con relación a la función de difusión, se han publicado numerosos artículos, varios libros, proyectos, programas de radio y de televisión, numerosas entrevistas, InfoGen ha cumplido una labor importante de difusión y Cimigen, que brinda además atención a la comunidad y que corresponde a esta sensibilidad social de la Asociación Hispano-Mexicana y que en los últimos años ha sido dirigido exitosamente por Rodrigo Ayala, distinguido integrante del Instituto Gen.

Con relación al Premio GEN de Investigación Antonio López de Silanes, quisiera señalar que en sus inicios y durante muchos años, las áreas estimuladas por la entrega de este premio correspondieron a biomedicina, a clínica y a epidemiología. En la última entrega, la convocatoria contempló las dos primeras áreas, el área biomédica y el área clínica. Quisiera resaltar, por su importancia, las bases con las cuales funcionan las convocatorias del premio. Deben ser trabajos publicados en revistas nacionales o internacionales. La investigación debe ser realizada en instituciones públicas o privadas. Los autores pueden ser nacionales o extranjeros trabajando en México. Los trabajos no deben ser relacionados con la evaluación de sustancias farmacológicas. Los proyectos sin financiamiento, por supuesto, de la industria farmacéutica. Cada autor solo participa con un trabajo. Y algo muy importante que contribuye a la acreditación notable del premio en la comunidad científica, los jurados son miembros del Grupo Médico Gen y distinguidos miembros de la comunidad científica nacional. El premio consiste en entregar una suma de 100 mil pesos para cada trabajo premiado y el diploma correspondiente para los autores.

² Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México, Miembro del Instituto Gen.

La convocatoria del año pasado, que tuvimos el privilegio de entregar en este mismo espléndido recinto, alcanzó un récord en las presentaciones de esta convocatoria. Se presentaron 37 trabajos del área clínica, 6 de ellos de cirugía pediátrica; y este es un dato importante porque además el Instituto entrega también un premio específicamente destinado a estimular a los autores en el campo de la cirugía pediátrica. Pero de manera notable, en esta misma convocatoria se presentaron 19 trabajos del área básica. Estos números son un número récord no solamente para cada una de las áreas, sino

también para el total de los trabajos presentados, que incluyeron las instituciones de salud, tanto de la Ciudad de México como de numerosos estados de la República. Esperamos que esta sesión conjunta y extraordinaria contribuya a estimular a los miembros de la comunidad científica para que sigan concursando con el mismo entusiasmo en las convocatorias venideras.

Muchos años de aventura para el Instituto Gen y para el Premio de Investigación Antonio López de Silanes. Muchas gracias.



ANTONIO LÓPEZ DE SILANES. ADALID DE LA PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DEL NACIMIENTO

LIC. MARÍA EUGENIA LÓPEZ DE SILANES ³



El día de hoy se me confiere el gran honor de hablar sobre la trayectoria de vida de mi padre, Antonio López de Silanes Pérez, fundador del Instituto Gen, quien fue, además de un reconocido empresario, un hombre con marcada vocación de servicio en favor de las causas de la salud. Yo lo recuerdo como un ser entregado a la familia, trabajador incansable (perseverante y un tanto necio), un soñador con un profundo amor por la música, la ciencia, los viajes, los misterios del universo y el mar.

Gen se concibió en 1978 bajo el lema de Víctor Hugo “No hay nada más poderoso que la idea cuyo momento que ha llegado”.

Fue en el mes de noviembre de hace ya 48 años cuando él y mi madre, María Eugenia Espinosa, motivados por la muerte de un hijo por problemas originados en torno al embarazo, se reunieron con un grupo de médicos y personas interesadas en la causa de los defectos al nacimiento, para dar vida a una asociación sin fines de lucro que se dedicara a la enorme tarea de incidir en la prevención y la atención oportuna de estos problemas en México, los cuales aquejan aproximadamente al 25 por ciento de la población, si tomamos en cuenta malformaciones congénitas, hipoxia, prematurez y bajo peso al nacer.

Cabe señalar que varios de esos médicos, leales a la causa, continúan hoy en día con nosotros, como miembros activos del Instituto Gen, entre ellos, aquí presentes, se encuentran el Dr. Fabio Salamanca, recién homenajeado por esta Academia, y la Dra. Juana Inés Navarrete, quienes figuran como ponentes en este Simposio. A ellos se les fueron sumando otros distinguidos médicos, algunos de ellos expondrán sus ponencias el día de hoy dentro de sus distintas especialidades: la

Dra. Patricia Grether, el Dr. Jorge Meléndez, el Dr. Leopoldo Torres y el Act. Cuauhtémoc Valdés. Quisiera agradecer la valiosa presencia y lealtad a la causa de todos y cada uno de los miembros del Instituto Gen, así como la de todos ustedes. Gracias por acompañarnos en este recorrido que nutre nuestra labor de casi medio siglo.

Un agradecimiento especial al Dr. Raúl Carrillo Esper, Presidente de la Academia Nacional de Medicina, por convocar junto con nosotros el desarrollo de este Simposio en este importante recinto de la medicina mexicana.

Pero... ¿Quién fue Antonio? Mi padre nació en 1942 en el seno de una familia acomodada en donde, desde niño, aprendió de sus padres la lección del arduo trabajo, la entrega a la familia y la vocación de servicio. Mi abuelo, don Antonio López de Silanes Salinas, un inmigrante español forjado en la región agrícola de la Rioja, en un pueblecito en lo alto de un risco, quien fundó Laboratorios Silanes en 1943 con todo el tesón y con la ayuda de mi abuela, Josefina, quien, a pesar de las restricciones para las mujeres de su época, tenía estudios formales de contabilidad.

Fue un par de décadas después, en el seno de esta empresa farmacéutica en donde mi padre dio sus primeros pasos en el mundo laboral tras cursar la carrera de Administración de Empresas en la Universidad Iberoamericana. Por otro lado, mi abuelo les inculcó a él y a sus cinco hermanos: Juan, Rafael, Josefina, Rocío y Jaime, el amor por la filantropía, ya que fue Rotario y benefactor de diversas causas sociales, principalmente en torno a la salud, otorgando becas a médicos jóvenes desde los años cincuenta, entre los beneficiados se encontraba nuestro distinguido

³ Presidenta del Instituto Gen A.C.

Presidente Emérito, el Dr. Guillermo Soberón, quien siempre brindó su apoyo incondicional a mi padre y a este instituto.

Mi padre se casó joven, al poco rato nació yo, pero el destino le depararía a una dura prueba. Con apenas 28 años, la muerte de mi pequeño hermano Toño en 1970 lo llevó no solo a fundar pocos años después el Grupo de Estudios al Nacimiento A.C., GEN, sino que también lo orilló a buscar un camino lejos de la empresa familiar. Quiso forjarse a sí mismo lejos de la tutela paterna en campos como la industria del tabaco y la hotelería y, asimismo, tratar de lidiar de algún modo con la tristeza de la pérdida de su pequeño hijo. Por fortuna, el nacimiento de mi hermano Santiago en 1972, ahora Vicepresidente del Instituto Gen, fue motivo de renovada alegría.

A lo largo de 24 años, Antonio se dedicó a otros negocios e inversiones que le dieron la experiencia y la visión empresarial suficientes para retornar en 1995, ya como Presidente Ejecutivo, a Laboratorios Silanes.

El negocio prosperó bajo su mando, ya que le inyectó fuerza a través de impulsar como ejes rectores la innovación y la globalización, llevando a los productos de Silanes a otros rincones del planeta, ofreciendo soluciones innovadoras para el cuidado de la salud.

Desde joven, fue testigo del acercamiento entre la ciencia y la empresa y de los importantes frutos que esta relación traía consigo. De ahí se desprende que, en los últimos años de su vida, se dedicara con ahínco a promover la investigación y desarrollo en el país a través del esquema de colaboración de la triple hélice (academia-empresa-gobierno), participando como orador en distintos foros y específicamente a través de la fundación de Incide (Fundación para la Innovación y la Ciencia y el Desarrollo), una organización civil dedicada a apoyar el desarrollo científico. Su anhelo era lograr que el porcentaje del PIB asignado a este rubro por parte del gobierno fuera mayor, para así lograr posicionarnos como un país más competitivo en investigación y desarrollo. Por desgracia, México continúa destinando un porcentaje mínimo del PIB a este sector tan desatendido al compararnos con otras naciones.

Dada su larga trayectoria en el ramo de la salud y la investigación farmacéutica, mi padre recibió en 2013 el

Doctorado Honoris Causa en Ciencias de la Salud por parte de la Universidad Católica de Murcia, contando con el apoyo del Dr. Guillermo Soberón para la elaboración del Laudatio. Recibió además otros reconocimientos que sería muy largo enumerar.

Como les decía, Antonio fue un gran soñador, un soñador pragmático quien creía que los anhelos no se cumplen por sí solos, sino que requieren de mucho esfuerzo y colaboración. También hace falta saber tocar puertas y sumar esfuerzos. Estando al frente de Silanes, tuvo la oportunidad de cultivar excelentes relaciones con actores relevantes dentro del sector salud, posicionándose, además, como Presidente de la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD) por dos términos consecutivos, una organización privada no lucrativa fundada en 1985 con el propósito de “proporcionar acercamiento del sector privado a las tareas de la salud, con el fin de brindar apoyo y asegurar continuidad a programas sociales en beneficio de los más vulnerables”.

Estando al frente de este organismo y de Laboratorios Silanes, patrocinó algunos de “Premios Bienales FUNSALUD” a través del Premio Antonio López de Silanes Senior para la Investigación en Diabetes, estableciendo, a la vez, la “Cátedra Silanes para el desarrollo de la genómica en México”. En su momento, el receptor de dicha cátedra fue otro distinguido miembro del Instituto Gen, el Dr. Gerardo Jiménez, quien fundaría y dirigiría más adelante el Instituto Nacional de Medicina Genómica, encabezado ahora por el Dr. Jorge Meléndez, aquí presente como miembro del Instituto y ponente durante nuestra sesión.

Mi padre apoyó decididamente el proyecto de la medicina genómica en México. A través de un donativo semilla otorgado por él se pudieron hacer los primeros estudios que más tarde desembocarían en la creación del Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica (del cual él fue uno de sus integrantes). Las actividades realizadas por dicho consorcio dieron como resultado la creación del Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Antonio López de Silanes era incansable, uno se preguntaba cómo le hacía para manejar tantos asuntos a la vez sin desatender ninguno. Pero, para todo, se necesita de ayuda y buena voluntad. Uno de sus lemas podría haber sido “la unión hace la fuerza”, por eso se

dedicó durante décadas a celebrar convenios de colaboración con distintos organismos públicos y privados.

Al estar inscrito en el universo de una empresa farmacéutica y de las organizaciones civiles como Gen y FUNSALUD, entre varias más, supo hacer sinergias que favorecieran diversos temas relacionados con la salud. Su alto sentido de emprendedor y su compromiso con los postulados básicos de la responsabilidad social lo forjaron como un líder de opinión en su campo. Sus puntos de vista acerca de temas empresariales, de filantropía y salud fue muy apreciada por distintos medios de comunicación.

Es muy amplia su trayectoria en diversas organizaciones. Presidió el Patronato del Instituto Nacional de Perinatología, desde donde promovió un programa de diabetes mellitus gestacional y de medicina fetal. También presidió el Patronato del Hospital Materno Perinatal de Toluca, así como el Patronato del Hospital Juárez de México.

Pero centrémonos ahora en el Instituto Gen, en su labor de toda una vida, a la cual le dedicó décadas de esfuerzo y una parte importante de su corazón, contando con la invaluable ayuda de un granado grupo de médicos, algunos de los cuales, como lo mencioné, se encuentran con nosotros en estos momentos, perdiendo a través del tiempo. También cabe mencionar la ayuda de otros profesionales, miembros de la familia y personas interesadas en el tema de los defectos al nacimiento, como mi madre, María Eugenia, fundadora, Santiago, mi hermano, y Enriqueta Cortina, ambos vicepresidentes, y más adelante del Actuario Cuauhtémoc Valdés, aquí presente también en calidad de Director Ejecutivo del Instituto.

El camino de Gen a lo largo de 48 años ha sido fructífero, mas no exento de algunos tropiezos. La labor que inició nuestro padre la continuamos mi hermano y yo porque así se lo prometimos en su lecho de muerte, contando siempre con la ayuda, cariño y acompañamiento de nuestro bien amado Grupo Médico.

Los logros del Instituto Gen son innumerables y son tema de otras ponencias, pero me gustaría mencionar algunos, como ha sido la entrega bianual del Premio Instituto Gen en Investigación en Defectos al

Nacimiento Antonio López de Silanes, el cual se viene otorgando desde 1984.

El Premio 2025 se otorgó recientemente en la Academia Nacional de Medicina, los receptores de dicho premio fueron la Dra. Nonanzit Pérez, del Instituto Nacional de Cardiología, en la Categoría de Investigación Clínica, y el Dr. Pedro Reyes, del Instituto Nacional de Pediatría, en la categoría Biomédica. Gracias al Doctor Salamanca aquí presente por su gran esfuerzo de organización de estos premios que buscan financiar la investigación científica en nuestro país.

Han sido ya muchas las reuniones que ha sostenido Instituto GEN destinadas a generar sinergias entre sus integrantes con miras a un fin común: contribuir a la prevención de los defectos al nacimiento en México. Pongo como ejemplo notable las reuniones realizadas en la Hacienda Galindo en 1988 y en la Hacienda Cantalagua en 2003.

Por otro lado, me gustaría mencionar la labor incansable del Centro de Investigación Materno Infantil Gen, ubicado en Iztapalapa, ahora a cargo del Dr. Rodrigo Ayala. Este centro empezó a operar a partir de 1987 bajo el liderazgo del finado Dr. Carlos Vargas. CIMIGEN ha promovido un modelo de atención de la salud materno infantil de bajo costo que opera bajo un esquema de medición de riesgo reproductivo.

Hoy en día el Instituto Gen se dedica a divulgar el conocimiento científico relacionado con los defectos al nacimiento a través de Reuniones Académicas, en donde distintos expertos exponen temas de interés para la comunidad médica. Contamos con diversas publicaciones llamadas “Cuadernos del Instituto Gen” que se pueden consultar en nuestra página web.

Asimismo, estamos generando alianzas con distintas instituciones afines para poner en marcha programas dirigidos a la prevención de los defectos al nacimiento, entre estas instituciones se encuentra el Instituto Nacional de Medicina Genómica, el INMEGEN. Por cierto, el INMEGEN está por publicar un cómic dirigido a público en general, principalmente a jóvenes, sobre los defectos al nacimiento, lo anterior en colaboración estrecha con el Instituto GEN.

Antes de morir, mi padre puso de manifiesto la idea de institucionalizar a GEN. Este deseo se hizo realidad a

dos años de su partida con la creación del Instituto GEN. Los que quedamos al cargo de su legado procuramos día con día cumplir con su cometido, generando estrategias y programas que nos enriquezcan como institución, así como promoviendo la integración de nuevos miembros.

Este año, como preámbulo al festejo de medio siglo de actividades ininterrumpidas, tendremos el honor de publicar un libro que contiene la historia de Gen a través de las décadas.

Hoy en día, hemos incluido ya a un miembro de la tercera generación familiar dentro del Grupo Médico, el nieto de nuestro fundador, mi sobrino, Andrés López de Silanes, quien se recibió recientemente como médico y

se encuentra en proceso de entrar a la residencia. Estoy segura de que mi padre hubiera festejado que hubiera por primera vez un médico dentro de la familia.

Antonio López de Silanes nos dejó inesperadamente un 7 de abril de 2015 mientras vacacionaba con nosotros en el sureste, uno de sus lugares predilectos en todo el mundo. Sin duda, dejó tras de sí un gran legado empresarial y filantrópico. También, para nosotros, sus 2 hijos y 5 nietos: Andrea, María, Andrés, Fernanda y Alejandra, nos acompañará siempre su ejemplo amoroso. De él puedo resaltar muchas cualidades: su tesón y entrega, su manera frontal de enfrentar los retos en el camino, su eterna curiosidad por temas innovadores y su espíritu emprendedor, pero, tal vez, la más notable para mí haya sido su generosidad.



AVANCES EN LAS TÉCNICAS

DRA. PATRICIA GREYER ⁴



Muchas gracias, doctor Salamanca, por esta invitación que me honra. Desde luego me honra ser parte del Grupo Gen desde hace ya muchos años. Gracias a la licenciada Eugenia López de Silanes y al doctor Raúl Carrillo por su hospitalidad en este gran recinto de la medicina actual. Muchísimas gracias a todos ustedes por su presencia.

Estamos viviendo épocas realmente maravillosas en cuanto a los avances que se tienen en todas las áreas del conocimiento humano y eso aplica directamente a lo que sabemos sobre la condición de salud y enfermedad de los seres humanos.

El Instituto Gen tiene como objetivo la prevención de los defectos a nacimiento. Así nació el grupo Gen, ahora Instituto Gen. Y esto se enfoca hacia todo lo que podemos hacer antes de la concepción, durante la gestación y después del nacimiento. Y aplica a medidas de prevención al diagnóstico temprano y desde luego al tratamiento oportuno pre y postnatal.

Cuando hablamos de los cuidados de la salud en una pareja que está considerando tener descendencia, desde luego tenemos que ver si tienen una nutrición adecuada, el estilo de vida, si hay obesidad, si hay alguna enfermedad en la familia que pudiera tener incidencia en el futuro bebé, si hay diabetes, presencia de infecciones que detectamos a través de estudios como el TORCH⁵ y otros, sí están tomando medicamentos y en la vida actual también tenemos que estar atentos al consumo de sustancias porque es algo muy generalizado y a veces ni siquiera se considera como un factor de riesgo para un embarazo, pero debemos preguntarlo directamente.

También en la época actual debemos considerar la posibilidad de violencia entre la pareja, que es algo que ha ido incrementando y que debemos detectar antes de que la pareja decida tener un embarazo.

Desde luego la mayor parte de los embarazos vienen sin que sean programados, pero si podemos hacer un estudio previo, saber si tienen enfermedades de transmisión sexual, si hay todos estos condicionantes y pudiéramos mejorar el estado de salud de la pareja, de la madre, antes de arrancar con un embarazo, estaríamos previniendo un gran número de complicaciones.

Desde luego, uno de los descubrimientos más importantes del siglo pasado considero que ha sido el saber que el ácido fólico o los folatos disminuyen el riesgo de presentar defectos del tubo neural en el feto. Esto fue uno de los aspectos que el licenciado López de Silanes trabajó intensamente en la difusión, en la educación de las parejas y de los médicos relacionados con la perinatología y en el impulso del consumo de esta sustancia tan importante en el desarrollo prenatal. Sigue siendo hasta la fecha uno de los elementos más importantes en el desarrollo fetal, así, con esta apertura hacia sustancias del medio ambiente que pueden afectar o mejorar el desarrollo fetal, se han estudiado muchos otros vitamínicos.

Les puedo señalar, por ejemplo, que los folatos disminuyen también la posibilidad de labio y paladar hendido, de cardiopatías congénitas, de alteraciones de las extremidades, desde luego defectos del tubo neural y otros como ser pequeño para la edad gestacional. Y muchas otras vitaminas se han estudiado para poder medir qué tanto pueden ayudar en el desarrollo fetal.

⁴ Jefe de Genética del Centro Médico ABC, miembro emérito de la Asociación Médica del Hospital ABC, Miembro del Instituto Gen.

⁵ Acrónimo que agrupa un conjunto de infecciones que pueden transmitirse de la madre al feto durante la gestación y causar defectos congénitos, a saber: T, toxoplasmosis; O, otros (sífilis, varicela-zóster, parvovirus, etc.); R, rubeola; C, citomegalovirus; H, virus herpes simple.

Por ejemplo, la vitamina B12 tiene una evidencia significativa en la disminución de cardiopatías congénitas, de restricción del crecimiento intrauterino, de defectos del tubo neural también y de otros elementos. Muchas otras vitaminas se han estudiado y hoy en día tenemos ya está lista de vitaminas que se sugiere por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, que la mujer debe consumir tres meses antes de la concepción, durante todo el embarazo y aún durante el periodo de la lactancia. Desde luego, esto mejora la condición de nutrición, no solo del feto, sino de la madre, durante la gestación.

Y esto es algo que pudiéramos implementar de una manera relativamente sencilla en nuestra población. Además de lo que podemos hacer con los nutrientes, tenemos otros aspectos que nos ayudan a prevenir el desarrollo de un embarazo y es el estudio que se llama prueba de portadores.

Antes veíamos a las familias que tenían uno o dos individuos afectados de diferentes condiciones genéticas y ahora podemos estudiar quiénes son aquellas personas que tienen el gen establecido para tal o cual enfermedad y poder identificar a las parejas en riesgo de tener un hijo afectado por enfermedades monogénicas dominantes o recesivas o ligadas al X. Entonces, se puede hacer una prueba de portadores dirigida para las enfermedades que estamos viendo en esa familia o bien un estudio de portadores amplio, abierto para todas esas enfermedades que ya comentaba el doctor Carrillo, que son las enfermedades raras, que no son tan raras y que se llegan a presentar con baja prevalencia, pero que en conjunto sí suman una cantidad importante de personas que al nacimiento pueden tener estos defectos monogénicos. Entonces, el panel de portadores se ha extendido cada vez más, los costos están bajando y nos permite identificar en parejas que no tienen antecedentes familiares de alguna enfermedad específica, cuáles son aquellas parejas que pueden tener riesgo elevado de presentar una descendencia afectada.

Y desde luego se puede hacer un exoma dirigido donde vemos muchas más cosas, pero la orientación y el colegio americano de genética médica sugiere que se haga una cierta lista de enfermedades, no pequeña, pero tener como acotado qué es lo que se va a buscar en las parejas para definir quiénes son aquellas que tienen alto riesgo y cuál sería el paso siguiente para desarrollar. En las parejas que tienen alto riesgo, lo

indicado sería hacer un estudio de diagnóstico preimplantación. Esto implica llevar a la pareja a una clínica de reproducción asistida en donde se tiene al embrión in vitro, en donde podemos hacer modificaciones, movimientos, estudios, investigaciones sobre ese embrión en desarrollo. Y al día 5 tomar unas cuantas células que vienen del trofoblasto, que es de la parte del embrión que no está relacionada con el desarrollo propiamente del feto, que está del otro lado del embrión, que sería el macizo celular interno. Se toman una biopsia de trofoblasto que se consideraba formar parte de la placenta más adelante. Y de esas células que se toman ahí se extrae el DNA para hacer la investigación de variantes en el número de copia de alteraciones cromosómicas.

Ahora podemos estudiar genes específicos. Si ya la pareja viene con genes ya identificados, podemos saber cuáles son las condiciones de cada uno de los embriones y buscar muchas más cosas. Es decir, la posibilidad que tenemos con muy pocas células de hacer un diagnóstico genético, tanto de la presencia o ausencia de un cromosoma o de un segmento de cromosoma, de genes afectados, de hacer incluso estudios de exoma o de genoma en algunos casos muy especiales, permite seleccionar aquellos embriones que sí pueden ser transferidos a la madre porque no se han detectado patología. Los otros embriones que son detectados con enfermedad, por lo general, no se transfieren, aunque hay excepciones para ello.

Es un proceso complicado, es un proceso todavía muy caro, sin embargo, abre la puerta a la posibilidad de buscar el embarazo de embriones o de fetos que puedan llegar a tener una mejor posibilidad de nacer sanos. Después de esto, una vez que ese embrión se ha implantado, se ha metido dentro del endometrio materno e inicia propiamente la gestación, cuando pocas semanas después la placenta se desarrolla, la placenta puede tener un intercambio directo con la sangre materna y hacia la sangre materna puede derivar fragmentos celulares, dentro de los cuales están incluidos fragmentos de DNA que vienen de las células del trofoblasto, de las células de la placenta y que pasan a la sangre materna, a la circulación materna, están señalados aquí en blanco esos pequeños fragmentos de DNA que están libres en la sangre materna y se encuentran desde luego con muchos fragmentos de DNA que vienen de células que se han destruido dentro del cuerpo de la mujer.

Aproximadamente en una mujer embarazada, aproximadamente el 5, el 10 por ciento, a veces el 20 por ciento de los fragmentos de DNA son de origen fetal y el resto es de origen materno. Estos pasan a la circulación y en poco tiempo son eliminados. Es algo continuo que se está haciendo. De tal suerte que entonces la detección de este DNA pudo ser capturada, pudo verse, identificarse con confiabilidad desde 1997, donde la doctora Loh y sus colaboradores hicieron factible la recuperación de esos fragmentos de DNA. Y muy poco después se pudo identificar el factor RH fetal en sangre materna, lo cual nos abre también un campo importante para combatir el problema de inmunización materno-fetal por incompatibilidad del grupo RH. Entonces, esto empezó desde finales del siglo pasado y ha continuado de manera que poco después se pudieron establecer el diagnóstico de trisomía 21 primero y después trisomía 18 y 13 y, un poco más adelante, de los cromosomas X y Y.

Estas pruebas son muy específicas para el exceso de estos cromosomas, pero no son diagnósticas. En ningún momento tienen la posibilidad de determinar si el feto tiene esta alteración o no. Porque estamos estudiando DNA que proviene de la placenta y por qué sabemos que la placenta puede tener mosaicismo cromosómico o mosaicismo genético y que puede darnos lugar a falsos positivos y a falsos negativos. Por eso sigue siendo una prueba de tamizaje.

Por ejemplo, en una prueba realizada que nos indica que hay un alto riesgo para trisomía 13. Había un riesgo antes de la prueba de 1 en 1235 y después de hacer la prueba es de 4 en 100 significa que 96% de esas personas o pacientes no van a tener una trisomía 13. Entonces, es importante siempre considerar que estos estudios que son muy avanzados, que cada vez nos permiten detectar más, todavía están en condición de tamizaje.

El DNA presente libre en la sangre materna, pues ha llevado a la detección de micro lesiones, de aneuploidías de los otros cromosomas, de los cromosomas comunes 3 y 18, 21 cromosomas sexuales, pero además de todos los otros cromosomas, se ha podido identificar enfermedades monogénicas a través de la metodología que se usa para exoma o genoma. Y desde 2023, tanto el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia como el Colegio Americano de Genética Médica consideran que esta es la primera línea de tamizaje

prenatal que debe utilizarse recomendada para todas las mujeres para la detección de trisomías 13, 18, 21, X y Y, anormalidades numéricas del X y del Y, y para la de lesión 22Q11. Aunque existe la posibilidad de ver muchas más cosas, estas tienen un valor predictivo positivo más bajo, tienen otras dificultades técnicas. Entonces, lo que está recomendado como tamizaje es para estas condiciones genéticas de las que estamos hablando. Sin embargo, el potencial es enorme. El potencial nos lleva ahora a poder identificar enfermedades monogénicas e incluso detección de mutaciones de nuevo, lo cual era muy complejo hacer, pero las metodologías han permitido y los algoritmos que se hacen y la interpretación de estos algoritmos permiten identificar la posibilidad de mutaciones de nuevo e incluso de variantes patogénicas de origen paterno.

Este es un mundo y sigue siendo algo que la tecnología nos da, pero que siempre debe de ser revisado bajo el juicio clínico y la correlación con lo que está presentando un paciente. Insisto, el ADN placentario en sangre materna sigue siendo una prueba de tamizaje muy buena y requiere la interpretación cuidadosa y la confirmación con métodos invasivos.

Los métodos invasivos siguen siendo hasta hoy los métodos de biopsia y biocidas coriales, amniocentesis, cordocentesis, pero antes de eso tenemos al ultrasonido. El ultrasonido es una de las grandes herramientas en diagnóstico prenatal y en cada momento de la gestación tiene sus puntos en los que se debe poner mayor atención y las cosas obligadas que necesitamos ver en un ultrasonido. En el ultrasonido del primer trimestre, por ejemplo, de la semana 11 a 14, tenemos que ver cuántos fetos hay, cómo está la placenta, está comunicada la placenta o no, hay dos bolsas amnióticas o no, o tres, según el número de fetos que haya, cómo está el cordón umbilical, cuántos vasos tiene, cómo es la cabeza y las estructuras intracraneanas. Si hay translucencia nuchal, que es ese líquido que se acumula en la nuca y que nos puede indicar la presencia de enfermedad fetal, ya podemos ver las cuatro cámaras del corazón, hacer algunas mediciones importantes, cómo está la columna, el estómago, los riñones, las extremidades. Es decir, el ultrasonido del primer trimestre hoy en día nos da una información extraordinaria sobre la anatomía fetal y sobre la función de la placenta y de la circulación fetal. El segundo trimestre, especialmente en la semana 18 a la 22, nos permite hacer una exploración ya mucho más detallada de la

anatomía fetal. Podemos ver función, dirección, flujo. Se puede hacer estimación de otras patologías que pueden afectar al embarazo, como sería el tamizaje de parto pretérmino, el tamizaje de preeclampsia o el tamizaje de alteraciones cromosómicas, también al igual que en el primer trimestre.

Entonces, el segundo trimestre es un ultrasonido también que nos da muchísima información sobre el desarrollo fetal. Y en el tercer trimestre, más o menos entre la semana 25 a la 30, desde luego vigilamos la curva de crecimiento, vemos los defectos estructurales que no se hayan captado con anterioridad, se hace la medición del líquido amniótico, donde está insertada ya definitivamente la placenta y otras cosas más. El ultrasonido sigue siendo una herramienta básica en la detección de condiciones de enfermedad fetal.

Y les decía yo que el diagnóstico ya directo de lo que es el DNA tomado de la placenta a través de la biopsia de velocidades coriales, como vemos aquí, en etapas tempranas de la gestación, a la semana 10 a 12 de la gestación, la amniocentesis entre la semana 15 y la 20, 22, o la cordocentesis en etapas más avanzadas, nos permite tener células por un lado de la placenta, en el caso de la biopsia de vellosidades, o células del líquido amniótico que provienen del feto o células ya directamente de la circulación fetal. Con eso podemos analizar el DNA y otros elementos que son biomarcadores que están presentes en el líquido amniótico o presentes en la sangre fetal. Y con esto podemos hacer un diagnóstico mucho más preciso. Por ejemplo, cuando hay un problema anatómico, podemos ver una hernia diafragmática, una cardiopatía congénita, el mielo meningocele que está señalado aquí en esta figura, transfusión feto a feto, muchas otras cosas más y tratamos de identificar si esto es algo, un defecto único o si corresponde a un síndrome específico que pudiéramos investigar.

Otros que son problemas seguramente genéticos con manifestaciones por ultrasonido podría ser el hidro fetal, la alfa-talasemia, enfermedades por atesoramiento lisosomal y en este caso la figura representa un hidro fetal que es la acumulación de líquido en el feto como se ve aquí en la parte posterior en la zona occipital y la región posterior de la nuca e incluso en la parte de la espalda donde está separada la piel. El hidro fetal, cuando no es producido por isoimmunización materno-fetal, le llamamos no inmune y sus causas pueden ser múltiples. Hasta hace no mucho tiempo, todavía nos

quedábamos con el diagnóstico de hidro fetal no inmune sin muchas posibilidades de tratamiento.

Y luego están otro grupo de problemas genéticos que se identifican a través del estudio del DNA, pero que no tienen una expresión clara en el ultrasonido o en la imagen. Entonces, cuando tenemos algo o una manifestación de este tipo, queremos dar un pasito más y saber qué es lo que está pasando.

Quiero mostrarles un estudio muy interesante que se hace precisamente sobre efectos que tienen hidro fetal. Y en este grupo de la doctora Sparks se estudiaron 127 casos, es decir, es un estudio colaborativo con varios centros, 127 casos de hidro fetal no inmune. Y dentro de ellos, que hicieron variantes genéticas para muchísimos genes, como un exoma completo, encontraron 37 casos, es prácticamente el 30%, es una cantidad enorme de pacientes en donde ya se diagnosticaron variantes genéticas específicas. Llama la atención, por ejemplo, que 11 de los casos corresponden a alopatías, que son enfermedades que afectan la vía ras, en donde está el síndrome de Noonan, está el síndrome, la neurofibromatosis, están el síndrome de Costello, varios síndromes están en este grupo, pero ahora ya podemos ponerle nombre de cuál es el síndrome específico y sabemos qué es lo que está pasando y cuál es el pronóstico de ese efecto. También encontramos errores congénitos del metabolismo, como ven aquí, o alteraciones hematológicas que pueden tener un tratamiento específico.

Entonces, estos estudios específicos ya en una patología como el hidro no inmune, nos permiten encaminarnos hacia la posibilidad de realizar un tratamiento temprano.

Así entonces, el tratamiento prenatal que antes estaba muy, muy, muy limitado, se podía hacer en muy pocas condiciones prenatales. Hoy vemos que se va abriendo tanto en la parte médica como en la parte quirúrgica.

Y en relación con la parte médica quisiera mencionar que hay algunos casos en donde, por ejemplo, la administración a la madre cuyo feto tiene fibrosis quística. Si se le da el medicamento para la fibrosis quística, puede haber mejoría, claro, con ciertos riesgos para la madre que sí tenemos que balancear o el tratamiento para atrofia muscular espinal dado desde la etapa prenatal, o bien aplicar directamente al feto, ya sea en la cavidad amniótica, el feto deglute el líquido

amniótico en el segundo trimestre y es como una vía oral de darle un medicamento a través de la vena umbilical o a través de la cavidad peritoneal fetal.

La transfusión de células maternas en la vena homínica en casos de alfa talasemia o de células troncales también es algo que está en su camino, que ya se está haciendo en fetos humanos. Y en un futuro probablemente cercano sería la edición genética in útero, que ya se ha establecido en el ratón con nanopartículas poliméricas que llevan toda la maquinaria de edición genética llevadas a la cavidad amniótica, se ha hecho en ratas, en ratón, perdón, y se ha tenido resultados muy favorables en relación con esta estrategia.

Por otro lado, en el tratamiento, por ejemplo, de errores congénitos del metabolismo, esta es una familia que tenía enfermedad de pompe de inicio infantil, en la que se hizo el tratamiento prenatal a través de la glucosadas alfa, inyectada por el cordón umbilical, entre la semana 24 y 34 del feto afectado. Este es el feto afectado y pueden ver aquí las cuatro cámaras a nivel de 34 semanas de gestación y vean el tabique interventricular, el grosor que tiene, que es un grosor normal. Y este es un hermanito afectado previo que luego falleció en donde no recibió tratamiento prenatal y vemos el grosor del tabique interventricular a las mismas semanas de gestación con 5.7 milímetros, que es francamente anormal.

Entonces vemos cómo puede evitarse la alteración del corazón, de las cavidades cardíacas, incluso del desarrollo muscular en los fetos que tienen la enfermedad de pompe de inicio infantil, con un tratamiento prenatal a través de la administración del medicamento adecuado, cada dos semanas por inyección en la vena umbilical. Entonces, como estos hay muchos otros ejemplos en donde ya empezamos a ver que hay un tratamiento prenatal adecuado.

Y finalmente unas palabras sobre la cirugía fetal que también está beneficiada por los avances tecnológicos. Antes se hacía exponiendo al feto el tratamiento del mielo meningocele, después se hacía ya con una cirugía

mínimamente invasiva. Aquí estamos viendo al fondo la espalda del feto con el defecto expuesto y ahora ya se está haciendo a través de lo que sería el sistema de laparoscopia o fetos copia para llegar a la malformación y poder hacer el cierre tempranamente, ya que sabemos que la respuesta de estos pacientes va a ser muy buena, como vemos, por ejemplo, aquí en este estudio que tiene el seguimiento de muchos fetos que fueron tratados prenatalmente comparados con otros que no tuvieron cirugía fetal. La malformación de alnorqueari tipo 2 se presentó en 64% de los fetos operados, mientras que los no operados prenatalmente lo tuvieron en el 96%. O la capacidad de deambulación independiente en los fetos operados en la etapa prenatal, el 44% pudo deambular libremente, mientras que el 24% de los no operados podía deambular.

Y así otras cosas, la capacidad de contención urinaria, la capacidad de moverse en una escuela, de no tener hidrocefalia. En fin, el hecho es que la cirugía fetal de mielomeningocele y de otras malformaciones fetales está avanzando rápida y afortunadamente en México ya hay grupos que están tratando algunas de estas alteraciones.

Basta decir como punto final que el diagnóstico prenatal temprano nos abre la puerta a tomar decisiones, a saber, cuál es el pronóstico, a eventualmente ingresar en un tratamiento prenatal, siempre con un asesoramiento genético no directivo. Desde luego con un consentimiento informado muy claro en donde las parejas puedan saber exactamente qué pueden esperar y qué es lo que no pueden esperar de eso. Así como tener equipos bien establecidos con protocolos definidos de manejo. Desde luego ponderar siempre cuáles son los riesgos para la madre y los riesgos para el feto antes de dar un paso hacia el tratamiento prenatal que pueda llegar a tener consecuencias importantes para uno o para el otro.

Con esto solo les doy un panorama leve y superficial de lo que hoy es un campo interesantísimo y en gran desarrollo, que es el diagnóstico y el tratamiento prenatal.



PRUEBAS DE TAMIZAJE NEONATAL

DRA. JUANA INÉS NAVARRETE MARTÍNEZ ⁶



Nos toca reiterar la importancia de las pruebas de tamizaje neonatal y lo que se hace hoy en día en nuestro país.

El tamiz neonatal es una herramienta diagnóstica para poder detectar de manera presintomática algunas enfermedades. Hoy en día hay varios tamices, el tamiz metabólico, el auditivo, el cardíaco, el oftalmológico y para las anomalías de cadera. Como señaló la doctora Greter es lo que se puede hacer antes de que nazca el bebé. Una vez que ya nace, ¿qué pruebas se pueden realizar para poder detectar enfermedades que, a simple vista, todavía no se detectan y que hoy en día ya tienen tratamiento específico; fue por eso por lo que se crearon las pruebas de tamizaje neonatal.

El tamiz metabólico neonatal es una herramienta fundamental para la detección temprana, como de algunos errores innatos del metabolismo y otros padecimientos. Y tiene un impacto en el abordaje diagnóstico a través de un tratamiento oportuno en el bienestar del afectado.

¿Por qué? Porque muchas de estas enfermedades que se detectan al nacer, cuando el niño todavía va a empezar a comer, recibir alimentos y ser tratadas a tiempo, este niño va a poder llevar una vida casi sana. Esa es la importancia de un tamizaje neonatal. Antes se decía que es una prueba; no, realmente debe ser un programa; un programa de salud pública que se estableció para poder detectar y tratar tempranamente ciertas condiciones médicas que conducen a una mala calidad de vida, un trastorno del desarrollo o una muerte prematura.

¿Cómo inició el tamizaje neonatal? Se inició hace más de 40 años para detectar y prevenir. La primera enfer-

medad que se detectó fue la fenilcetonuria. Actualmente ya se diagnostica más de 50 errores innatos del metabolismo. En México ya hay un tamizaje ampliado, no tanto a nivel nacional, pero sí en muchas de nuestras instituciones, como Pemex, Sedena, el Seguro Social, el ISSSTE, que tienen pruebas de tamizaje ampliado. En nuestro país, el primero en implementarlo fue el doctor Antonio Velázquez Arellano en 1970, quien fue Miembro del Instituto Gen.

En 1973 se empieza a detectar fenilcetonuria, tirosinemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y galactosemia, con un programa muy amplio, fundamentalmente en la Ciudad de México. Pero este fue cancelado en 1977 y no se volvió a establecer sino hasta 1986, pero solo para detección de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito.

En 1995, el tamiz neonatal en México se establece con carácter de obligatoriedad en la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993, que es la que vigila la prevención de la salud materna y la salud infantil. Posteriormente, en 2013 se crea una norma más amplia, la NOM-034-SSA2-2013, para la prevención de defectos al nacimiento y en donde se establece, con carácter de obligatoriedad, el tamizaje natal ampliar, aunque no se dice de cuáles y cuántas enfermedades. Cabe indicar que la Norma Oficial Mexicana 034 para prevención de defectos al nacimiento fue hecha por un grupo de expertos del Grupo de Estudios al Nacimiento. Entonces, esa norma ha seguido igual hasta nuestros días, pero ya está en revisión para su revisión y acaso ampliación.

La variabilidad en los paneles de tamiz neonatal no solo es indiferente en México, sino en muchos países. En nuestro país, debido a los diferentes sistemas de salud,

⁶ Jefe del Departamento de Genética del Hospital de la Mujer y del Departamento de Genética y del Servicio de Genética del Hospital Central Sur de Pemex, Coordinadora de Genética de la Facultad de Medicina de la UNAM, Miembro del Instituto Gen.

cada uno de los componentes tiene diferentes paneles, pero queremos hacer énfasis en la importancia de estos tamices en especial del tamiz metabólico ampliado, ya que existen más de 300 enfermedades metabólicas congénitas y son definidas como errores innatos del metabolismo, de aminoácidos, de ácidos orgánicos, de hidratos de carbono, de lípidos. Estas enfermedades, la mayoría de ellas son causadas por mutaciones genéticas que dan origen a disfunciones enzimáticas con la subsiguiente acumulación de compuestos tóxicos. Un 95% tiene un patrón de recha autosómica recesiva. Les quiero recordar que alguno de los padres es portador de este gen, pero alguno de los hijos es el que tiene la enfermedad, con un riesgo de recurrencia de 25%.

La Tabla 1 en el Anexo muestra los diversos tamices para los desórdenes de la oxidación de ácidos grasos, desórdenes de los ácidos orgánicos, los desórdenes de los aminoácidos, y la tirosinemia. Es importante señalar que estos estudios de tamizaje neonatal nos han permitido ver que, en otros países, por ejemplo, de Latinoamérica, el padecimiento congénito más frecuente es el hipotiroidismo. En nuestro país no, en nuestro país es la deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa. El primer dato lo reportamos en PEMEX, que teníamos un tamiz muy ampliado, pero después siguió el ISSSTE, que empezó con un tamiz ampliado en el año 2010 y más tarde también se unió, eso apenas hace dos o tres años, el Seguro Social, en el cual también ellos hacen un tamizaje muy ampliado y también detectaron que la más frecuente es la deficiencia de glucosa 6-fosfato de hidrógenas. Y también, bueno, se hace obviamente fibrosis quística, hipotiroidismo congénito y algunas enfermedades o algunas hemoglobinopatías, así como la galactosemia. La Tabla 2 del Anexo muestra desórdenes detectados por otras metodologías y la galactosemia.

El incremento en el número de enfermedades metabólicas detectables en el periodo neonatal extendió la posibilidad de un diagnóstico generalmente presintomático y de dar tratamientos tempranos. Las terapias tradicionales para las enfermedades metabólicas incluyen qué hacemos una vez que se detecta un niño a través de un tamizaje neonatal ampliado, pues es muy importante hacer un manejo dietético, ya sea con restricción de proteínas, evitar un ayuno prolongado o dar suplementos alimenticios. Y obviamente, hablando con la madre, avisando a la de qué se trata y si tiene también, ahí es importante el asesoramiento genético, un riesgo de recurrencia en futuros embarazos.

Las nuevas terapias incluyen, además, para otras enfermedades, trasplantes de órganos y terapia de reemplazo enzimático para las enfermedades de depósito de molécula compleja o enfermedades de lisosomales, que hoy en día ya está disponible en nuestro país para muchas de estas enfermedades.

Las opciones de dar tratamiento con terapia génica somática aún se encuentran en fases iniciales de estudio, pero se espera también que esta sea una posibilidad. Ya también en nuestro país está disponible no para una enfermedad metabólica, pero sí para una enfermedad genética, tales como la atrofia muscular espinal en útero, pero esta para atrofia muscular que debe de ser detectada al momento del nacimiento a través de un tamizaje neonatal ampliado, tamiz genómico, que ese todavía no se hace. Aunque para algunas condiciones no exista opción de tratamiento específico o cuando el paciente fallece a causa de alguna de estas enfermedades metabólicas, los familiares necesitan conocer el diagnóstico definitivo, se debe recibir un asesoramiento genético y se deberá realizar tamizaje a todos los nuevos descendientes.

¿Cuál es la importancia del tamiz en la prevención? Una detección oportuna de enfermedades genéticas antes de que tengan manifestaciones clínicas, un tratamiento oportuno con dieta o una terapia de reemplazo enzimático, en caso de que se trate de molécula compleja o resultados de niños normales, y tendremos resultados de niños normales sin enfermedad, solo con la mutación genética.

¿Por qué es importante un diagnóstico temprano? ¿Por qué es importante estas pruebas de tamiz? Porque estas enfermedades son progresivas, debilitantes y frecuentemente mortales. Porque el diagnóstico precoz e intervención terapéutica temprana hace una diferencia significativa en la vida de este niño y en sus familias, porque puede prevenir daños irreversibles y hacer un impacto positivo en el resultado clínico del paciente.

Entonces, un programa integral de tamizaje neonatal ampliado debe de incluir el objetivo de la detención temprana, cómo le decir, a través de prevenir la mortalidad, muchas veces también evitar secuelas, y así mejorar calidad de vida del paciente y de su familia.

Impacto en costos secundarios, porque pues dice, bueno, ¿y qué pasa? Si es que tanto cuesta un tamiz,

pues es mucho más importante para la prevención que ya el tratamiento de estas enfermedades con las secuelas, que son tratamientos tardíos, hay saturaciones en los servicios de alta especialidad y nunca se les va a poder dar la calidad de vida que se debería de haber dado cuando se detecta oportunamente al nacimiento de estas enfermedades.

Entonces, hay que evaluar también resultados, compararlo con otros programas y nos da la oportunidad de un tratamiento oportuno, detección de familiares afectados y asesoramiento genético adecuado.

Ahora les voy a mostrar brevemente los resultados que hemos tenido de algunos de las pruebas de tamizaje que se están haciendo.

Aquí demuestro, ahorita vengo a algunas de las pruebas en las que yo creo que fui yo la que no supe cómo hacerle.

Perfecto. Entonces, bueno, aquí es otra vez cómo se hace la prueba de tamiz, de qué se trata, lo que les digo que es un programa, o yo les digo que es un programa y que generalmente el que debe hacerse cargo del programa es la Secretaría de Salud o, en este caso, los departamentos de salud del Seguro Social, del ISSSTE.

Y siempre debe hacerse pruebas confirmatorias, porque muchas veces dicen, bueno, hacemos la prueba del tamiz, se le dice a la madre si es negativo, si es positivo, hasta ahí se le dice, bueno, hay que hacer las pruebas confirmatorias. Pero no se hacen, en todo caso, por la misma institución. Si nada más avisamos que se deben hacer pruebas confirmatorias, no. Para que sea un programa completo, se debe seguir hasta el final, hacer la prueba confirmatoria, el diagnóstico y estar seguros de que ese niño, además de que se ya detectó, hay tratamiento, darle el tratamiento adecuado. Este es un programa completo de tamizaje, que así debe de ser.

Hay criterios diferentes de tamiz y cuáles. O sea, ¿qué pruebas vamos a meter al tamiz y a natal? Ahí hay varios criterios, pero la más importante es que haya tratamiento. ¿Por qué? Porque nosotros detectamos la enfermedad, la avisamos a la mamá y les damos el tratamiento para que ese niño no vaya a tener manifestaciones clínicas el día de mañana o una mala calidad de vida.

Y lo que les decía, hoy en día hay varios tamices, empezó el primer tamiz neonatal para enfermedades

metabólicas, empezó como les decía con hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, algunas de las enfermedades endócrinas.

Después se agregaron el tamizaje de algunas enfermedades hematológicas, deficiencia de G6PD que en nuestro país se ha visto que es la más frecuente y anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías. Y también se agregó en algunos tamices, como en el tamiz de lisa y hoy también de Pemex, el tamiz para inmunodeficiencia severa congénita, combinada, porque también se puede tratar a estos niños al nacer con un trasplante.

Y en Pemex tenemos, también empezamos en el año de 2012 con un tamiz para enfermedades de depósito lisosomal, detectando a tiempo y dando un tratamiento oportuno a estos niños. Y, además, ahora ya se han agregado otros tamices, como son el tamiz para enfermedades somatológicas, oftalmológicas, el tamiz auditivo, el tamiz para cardiopatías congénitas, el tamiz para luxación congénita de cadera. Entonces, pues eso es bien importante porque son que se detectan en el momento en que el niño nace y se les da tratamiento. El básico, el que ahora tenemos en la Secretaría de Salud, incluye seis enfermedades, y el que es obligatorio ya en todo nuestro país, es la detección de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, la lactosemia clásica, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística y deficiencia de glucosa 6-fosfato de hidrogenasa.

El ampliado, bueno, que se hace en el resto del país, que ya les dije, en el Seguro Social, en el ISSSTE, en Sedena, en Pemex, es un tamiz mucho más ampliado que tienen las seis básicas y algunas de las que le mostré.

Endócrinas, se detectan endócrinas hematológicas, hemoglobinopatías, inmunodeficiencias y se hace además tamizaje auditivo, oftalmológico y cardíaco.

En el 2008 hubo una publicación de cómo estaba el tamizaje en nuestro país y bueno, se vio que el mayor número de nacimientos que había era en la Secretaría de Salud, seguido después por el IMSS, el ISSSTE, Pemex pues tiene muy pocos como veían en comparación a los demás, y Sedena. Estas eran las instituciones en las que se hacía un tamizaje. En la Secretaría de Salud solo se hacía hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita y fenilcetonuria. Y en los demás, pues ya se había ampliado cada vez. En el 2008 todavía no se ampliaba tanto, ¿no?

Y hasta después ya se metieron acidemias orgánicas, defectos de ácidos grasos, galactosemia, agrobinopatía, deficiencia de biotinidasa, fibrosis quística. Después, más tarde, se hizo un programa en el cual se vio el número de nacimientos también por institución. Como les decía, aquí Pemex es el más bajo, el 0.2%, ya Sedena, 0.5%, la Secretaría de Marina, que también tiene un mensaje muy ampliado, 0.1%, el ISSTE, 2%, el Seguro Social, 3%, y la Secretaría de Salud en el resto, el 57%.

Y las condiciones que se tamizaban, el más amplio en ese momento era Pemex, que se diagnosticaban 83 enfermedades, 76 errores y datos del metabolismo, más inmunodeficiencias, enfermedades de depósito anisosomal e hemoglobinopatías. Después seguía Sedena con 60 condiciones incluyendo hemoglobino-patías y errores innatos del metabolismo. Seguía después la Secretaría de la Marina también igual que Sedena con 60 condiciones. Después seguía el ISSTE con 78 errores innatos del metabolismo, casi igual que Pemex, nada más que ellos no tenían enfermedades de depósito lisosomal. Y en ese tiempo se hacían solo 7 en el Seguro Social que como ustedes tienen pues una cobertura amplísima. 37% y en la Secretaría de Salud pues solo se hacían 6. Afortunadamente les digo hoy en día eso ha cambiado y ya solo se hacen 6 en la Secretaría de Salud, que tienen 51% de los nacimientos hoy en día en nuestro país.

Entonces, bueno, ¿cómo debe ser el tamiz neonatal? Primero un DBS si es normal, bueno, pues ya se avisa, se le debe avisar siempre a la madre. Y si es anormal, se hace un segundo examen en la misma prueba y si es anormal, entonces ya se manda a llamar a la madre y al niño para hacer pruebas confirmatorias que siempre deben incluir hoy en día ya búsquedas de mutaciones para hacer más preciso cuál es la gravedad de la enfermedad y qué tratamiento se le debe dar, además de estudios de laboratorio, gabinete, las valoraciones pertinentes, hacer extensión a la familia porque así hemos detectado a otros familiares y una retroalimentación también al laboratorio para que sepa qué es lo que estamos haciendo. Este es una incidencia de errores innatos que sacamos nada más en Pemex y vieron que pues sí es una diferencia aplastante la de los pacientes que fueron confirmados ya con deficiencia de glucosa, cifosato, deshidrogenasa. Y el tratamiento es muy fácil porque eso nada más se le da una lista a la madre. Esto no debe de tomar paracetamol, en vez de paracetamol tome esto, o no debe tomar de esto. Con esa lista la mamá va a impedir que el niño entre en

hemólisis y ya lo va a hacer un niño con anemia recurrente.

Y nada más la última, se las puedo decir así, era que en esa publicación que hicimos sobre los principales errores del metabolismo, que se detectó con esa prueba, que era desde octubre del 2005 a noviembre del 2017, Ese es lo que la sacamos, el total de todos esos años de caritajes a noviembre del 2017. Detectamos 1.30. De los 50.500 recién nacidos que detectamos de octubre del 2005 a noviembre del 2017, 1.32 por cada recién nacido tuvo alguna alteración del metabolismo. Les demostré que las más frecuentes era la deficiencia de glucosa 6-osato-deshidrogenasa, seguida por tirosinemia nacional transitoria, por alguna de las aminoacidemias, los errores y datos de molécula compleja estaban hasta el final,

Pero bueno, lo que sacamos es que la más frecuente es la deficiencia de glucosa, 6-fosfato deshidrogenasa. Y esta era una buena noticia porque pues el tratamiento no es nada costoso. Pues le dijimos al gobierno el beneficio que es de hacer un diagnóstico temprano, de evitar que estos niños tengan el día de mañana anemias recurrentes a través de un tamizaje. Una de las pruebas, otra bueno, en caso de que las tirosinemias, generalmente será transitoria y si no, pues darle el tratamiento adecuado, igual al hipotiroidismo. En fin, las grandes ventajas que tiene una detección oportuna de estas enfermedades.

Eso es todo. Entonces, nada más para decirles, hoy en día en nuestro país hay una norma oficial mexicana que dice que todo niño mexicano donde nazca hay que hacerle el tamiz neonatal, no importa dónde, en cualquier lugar, en cualquier centro de salud donde esté. ¿Qué se hace? Se manda la prueba a través de correo postal o algunos casos en DHL, cuando se cuenta con eso, sino correo postal al centro de salud más cercano y de ahí se pasa y se trae a los vivientes laboratorios del INDRE, que es el encargado de hacer el tamizaje neonatal de la Secretaría de Salud. Y así se hace. El Seguro Social tiene muy bien, ellos hacen su tamizaje. Ellos creo que también subrogan algunas de las pruebas más ampliadas. El ISSSTE también, Pemex, Sedena, Marina, pero todos tienen uno muy amplio. Y hoy en día, las seis que se están haciendo a nivel nacional, pues sí se procura que se llegue a todo el país. Y esperamos que pronto podamos tener datos, pues, más contundentes de todo esto.

Y lo último es que también se va a hacer una revisión de la norma oficial mexicana 034 para prevención de defectos al nacimiento, específicamente en tamizaje neonatal, para poder ver qué se puede hacer en cuanto a ampliación de la norma oficial mexicana.

ANEXO

TABLA 1. TAMIZ METABÓLICO AMPLIADO

1. Desordenes de la oxidación de ácidos grasos

- Deficiencia de carnitina/ Acetilcarnitina Traslocasa
- Deficiencia de Carnitina Palmitoil Transferasa Tipo 1
- Deficiencia de la cadena larga de 3-Hidroxiacil-CoA Reductasa
- Deficiencia de 2, 4 Dienoil-CoA Reductasa
- Deficiencia de la cadena media Acil-CoA deshidrogenasa
- Deficiencia múltiple de Acil-CoA deshidrogenasa o Acidemia Glutárica Tipo II
- Deficiencia neonatal de Carnitina Palmitoil Transferasa Tipo II
- Deficiencia de cadena corta de Acil-CoA deshidrogenasa
- Deficiencia de la cadena corta de Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa
- Deficiencia de la Proteína Trifuncional
- Deficiencia de la cadena muy larga de Acil-CoA deshidrogenasa

2. Desordenes de los ácidos orgánicos

- Deficiencia de 3 Hidroxi-3-Metaglutaril-CoA Liasa
- Acidemia Glutárica Tipo 1
- Deficiencia de Isobutiril-CoA Deshidrogenasa
- Acidemia Isovalérica: De inicio agudo Y Crónico
- Deficiencia de 2-Metilbutiril-CoA Deshidrogenasa
- Deficiencia de 2-Metilcrotonil-CoA Carboxilasa
- Deficiencia de 2-Metilcrotonil-CoA Hidratasa
- Acidemias Metilmalónicas:
- Deficiencia 0 Metilmalonil-CoA Mutasa
- Deficiencia + Metilmalonil-CoA Mutasa
- Algunos defectos de la síntesis de Adenosilcobalamina
- Deficiencia materna de vitamina B12
- Deficiencia de Acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial (Deficiencia 3-Cetiolasa)
- Acidemina Propiónica: De inicio agudo y De inicio tardío
- Deficiencia múltiple de CoA Carboxilasa
- Acidemina Malónica

3. Desórdenes de los aminoácidos

- Argininemia
- Aciduria Arginosuccínica:
- De inicio agudo

- De inicio tardío
- 5-Oxiprulinuria
- Deficiencia de Carbamoilfosfato Sintetasa
- Citrulinemia:
- De inicio agudo
- De inicio tardío
- Homocistinuria
- Hipermetionemia
- Síndrome de Hiperamonemia, Hipernitinemia, Homocitrulinemia
- Hiperornitinemia con atrofia girata
- Enfermedad de Orina en Jarabe de Maple:
- Clásica
- Intermedia
- Fenilketonuria (PKU):
- PKU clásica
- Hiperfenilalaninemia
- Deficiencia de Cofactor de Biopterina

4. Tirosinemia

- Tirosinemia neonatal transitoria
- Tirosinemia tipo I
- Tirosinemia tipo II
- Tirosinemia tipo III

TABLA 2. DESORDENES DETECTADOS POR OTRAS METODOLOGÍAS

- Deficiencia de Biotinidasa
- Deficiencia completa
- Deficiencia parcial
- Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa
- Hiperplasia Adrenal Congénita
- Deficiencia de 21 Hidrolasa Perdedora de Sal
- Deficiencia de 21-Hidrolasa con Virilización Simple
- Fibrosis Quística
- Hipotiroidismo Congénito
- Enfermedad de la Célula Enferma y otras Hemoglobinopatías:
- Enfermedad de la Hemoglobina S
- Enfermedad de la Hemoglobina S/C
- Enfermedad de la Hemoglobina S/Betatalasemia
- Enfermedad de la Hemoglobina C
- Enfermedad de la Hemoglobina E

GALACTOSEMIA:

- Deficiencia de Galactoquinasa
- Deficiencia de Galactosa-1-fosfato Uridil Transferasa
- Deficiencia de Galactosa-4-E



TRÁNSITO DEL DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO A LA MEDICINA PERSONALIZADA Y DE PRECISIÓN

DR. JORGE MELÉNDEZ ZAJGLA ⁷



Quiero agradecer al Instituto Gen permitirme participar en esta importante labor que están realizando y haber organizado este programa, así como a la Academia Nacional de Medicina por abrirnos las puertas, como siempre. En particular también al doctor Raúl Carrillo, siempre impulsando los eventos y la investigación en medicina; al doctor Fairo Salamanca, a la licenciada López de Silanes por toda su dedicación en la prevención de los defectos del nacimiento, así también al actuario José Cuauhtémoc, que siempre ha estado al pie del cañón con estas iniciativas.

Les presentaré una visión diferente a lo que se ha presentado. Han visto muchos de los avances y las cuestiones que se están haciendo para tratar o para buscar alternativas para los defectos de nacimiento. Quiero enfocar la plática hacia lo que yo veo que viene, hacia lo que tenemos que hacer. Quiero poner como ejemplo al INMEGEN, no por hacer publicidad sobre él, sino simplemente porque es la manera que hemos visto que puede funcionar, llevar todas estas aplicaciones a una práctica y a una actividad y a una medicina de precisión en México.

La medicina de precisión empieza antes del tratamiento: cuando detectamos riesgo, confirmamos mecanismos biológicos y actuamos antes del daño clínico irreversible.

No se trata únicamente de tener ya la enfermedad y buscar un diagnóstico más preciso, sino también puede comenzar desde el punto de prevención y saber antes de que suceda, como ya comentó la doctora Navarrete, acerca del tamiz neonatal.

¿Por qué es importante que ya empecemos a implementar la medicina de precisión en las instituciones? La medicina de precisión es extremadamente importante porque mejora la calidad de la atención. Muy claro

ejemplo en los defectos del nacimiento, en donde puede tener el mayor impacto por el momento en que se hace el diagnóstico preciso y permite algunos tratamientos especializados. Reduce terapias ineficaces, evita un gasto innecesario y que se tengan efectos secundarios en niños y adultos. Las instituciones que ya lo están haciendo se convierten en un sistema de aprendizaje que autogenera más investigación, más aprendizaje y más avances científicos. Y alinea a las instituciones con la agenda internacional de salud pública genómica e innovación clínica que se está desarrollando en todos los países. Y esto es importante para no quedarse atrás con los nuevos diagnósticos y sobre todo con los nuevos tratamientos.

Con ello se obtiene una mejor atención, con más precisión, con menos demora. Se logra una mayor eficiencia, con menos desperdicio terapéutico y mejor uso de los recursos. Se mejora la capacidad institucional con mejores datos, talento y rutas clínicas para escalar impacto.

Y la medicina de precisión no es algo que comience en un punto, sino debe de iniciarse de manera ideal desde el momento prenatal. No es un evento aislado. Es continuo que conecta tamiz, evaluación de riesgo, diagnóstico molecular, elección terapéutica y seguimiento longitudinal. Y esta transición nos permite verla como una herramienta de diagnóstico, de tratamiento que debe de cambiar y que debemos visualizarla durante toda la vida de todas nuestras personas y pacientes.

Esto ha cambiado de la idea que teníamos antes de que era un paciente, un protocolo a un perfil biológico; de episodios de atención a trayectorias longitudinales; de tratar enfermedad manifiesta a prevenir daño evitable.

Ya estamos hablando ya de ciencias genómicas, ¿no? De un episodio específicamente donde tenemos una enfermedad; buscamos el diagnóstico y hasta ahí llegamos a trayectorias longitudinales para ver los cambios epigenéticos y los cambios de expresión y los cambios que se están dando los pacientes y a tratar de, a las enfermedades desde su punto de origen, únicamente los síntomas o corrección de los efectos que ha tenido la enfermedad sobre el paciente. La idea final de la medicina de precisión será llegar a la terapia génica, en muchos casos a la adición genética y a la cura real de las enfermedades que tienen un componente genético. Y esto lo podemos ubicar en tres puntos. Veo la medicina de precisión en términos generales como un diagnóstico presintomático, también es neonatal. Idealmente también en niños deberíamos poder hacer algunos análisis genómicos; la medicina personalizada que adapta estos resultados que hemos obtenido a cada uno de los pacientes, específicamente tener un perfil de lo que tenemos que ver con ellos. Y esto ya se hace en algunos países del mundo, es algo que podremos hacer en México de una manera, en un tiempo mediano más o menos. La medicina de de precisión busca seleccionar el mejor diagnóstico, clasificar la enfermedad y tratarla de una manera muy, muy dirigida. Entonces, estos tres aspectos, aunque parecieran ser lo mismo, realmente tienen diferencias y cada una de ellas una manera de llegar.

Se esta manera, cambiamos de una medicina reactiva, en la cual tenemos una enfermedad y buscamos cómo enfrentarla, a una medicina anticipatoria y de precisión. Esto es lo que se busca en estos momentos en la medicina genómica actual:

buscar la manera de no nada más individualizarlo, sino tener métodos diagnósticos y de tratamiento lo suficientemente eficaces para realmente incidir en la trayectoria de las enfermedades. Y esto lo podemos hacer únicamente previniendo desde antes todas las enfermedades.

¿Cómo es este tránsito en este paso de anticipatoria, medicina, personalidad y de precisión? Primero es la identificación de riesgo, en este momento estamos en los low hanging fruit, por decirlo de alguna manera, que son los errores innatos del metabolismo, todo lo que viene en el tamiz natal, eso es lo que es de alguna manera sencillo, luego iremos con los perfiles de riesgo para diversas enfermedades durante el resto de la vida, que también son efectos del nacimiento. Necesitamos

la confirmación molecular, como ya bien dijo la doctora Navarrete, que es necesario en el tamiz natal hacer una confirmación, y en la mayor parte de las enfermedades con componente genético es importantísimo tener esta confirmación, una intervención individualizada que parte, no exclusivamente, no hay que ser determinista con esto, no exclusivamente de la parte genética, sino también de la influencia ambiental, que incluye la nutrición y el ambiente que nos rodea, incluso componentes socioeconómicos que son importantes en este punto. Y finalmente lo que les comentaba que es a lo que tenemos que ir es el seguimiento longitudinal para saber que realmente está funcionando.

No voy a quedarme mucho en esto, lo explicaron ya muy bien, el tamiz neonatal expandido. Está la propuesta en la mesa de poder ampliar el tamiz neonatal e integrar dentro de la Secretaría de Salud el diagnóstico confirmatorio. Esto es algo en lo que se va a avanzar. Ahora tenemos un punto que sale derivado de ese tamiz metabólico que es, digamos, cuando encontramos los primeros defectos del nacimiento, vimos causas ambientales muy evidentes, bueno evidentes ya después de que se descubrió la causa, muy evidentes que de alguna manera son relativamente simples de atacar.

Ahora vemos ya que esta es la punta de un iceberg muy grandote en el cual tenemos entre 5.500 y 12.000 enfermedades raras, que como ya mencionó el doctor Raúl Carrillo, bueno, realmente son muchos millones de personas en el mundo que la tienen. Y aquí tenemos un punto muy importante. Debemos empezar a entrarle en esta área poco investigada en México acerca de las enfermedades raras en su diagnóstico preciso y en tener un registro eventualmente nacional de la prevalencia y del tipo de enfermedades que tenemos en México, porque sí hay diferencias claras con lo que existe en otras naciones del mundo.

¿Cómo cambia el diagnóstico genómico, el peregrinar que tienen las y los pacientes con enfermedades raras? Bueno, pues lo que necesitamos hacer es, de manera consecutiva, iniciar con una secuenciación de exoma completo, secuenciación de genoma completo y en algunos casos paneles dirigidos para confirmación. ¿Qué se logra con esto? Bueno, disminuir estos años de peregrinaje diagnóstico en los cuales los pobres pacientes van de una institución a otra, pueden ser en Estados Unidos entre 7 y 10 años, en México no hay

estadística y necesitamos también ya atacar este problema, necesitamos hacer estos diagnósticos de manera temprana porque reduce, no nada más este sufrir, sino también reduce costos y reduce los problemas de efectos adversos con los medicamentos.

Un ejemplo muy claro en el cual ya tenemos nuestra experiencia es en los genes BRCA, ustedes recordarán, es una enfermedad de predisposición de cáncer hereditario, algunas artistas famosas como Angelina Lodini lo tuvo, lo tiene, y tenemos nosotros un programa, este es un claro ejemplo donde podemos incidir de una manera muy directa, en un diagnóstico presintomático en el cual antes de que suceda el cáncer podemos detectar a estas pacientes, no es el único caso BRCA, pero es en el que tenemos más experiencia. Es personalizado porque también depende del tipo de mutación y es de precisión porque también permite tener una terapia específica. Los tumores que tienen estas mutaciones pueden ser tratados con un medicamento muy específico. Entonces tenemos toda la gama que les comentaba, presintomático, personalizado y de precisión en una sola prueba. En el IMEGEN llevamos ya 5 años con este programa gratuito para el público en general, en el cual tenemos consultas genéticas y las pruebas dedicadas para este cáncer, este síndrome de prescripción para cáncer hereditario. El programa se llama EVA. Hemos analizado, hemos revisado más de 5 mil pacientes en el transcurso del programa, se han hecho un par de miles de pruebas, por lo que recuerdo, y hemos detectado un gran número de pacientes con estas enfermedades que permiten darle justamente estas tres partes, presintomático, personalizado y de precisión.

Otro ejemplo muy claro es la hipercolesterolemia familiar. El diagnóstico presintomático es muy claro. La exposición a altos niveles de lípidos dañinos, por decirlo de alguna manera, algunas apolipoproteínas también o LPA, hace que sea una enfermedad progresiva que mientras más tiempo pase con este hipercolesterolemia tendremos un peor desenlace. Si lo podemos hacer de una manera directa y de precisión, podemos tratarlo de manera muy, muy temprana, incluso en la adolescencia o incluso desde niños, dependiendo del tipo de hiperlipidemia, de hipercolesterolemia y evitaremos que los pacientes fallezcan en las épocas tempranas de su vida.

El otro ejemplo que tenemos es en México, es muy importante, es algo poco explorado que tenemos que

entrarle también es la farmacogenómica. Tenemos diferencias genéticas en nuestra población en las frecuencias que se presentan estas variantes y esto afecta la manera en que metabolizamos y en que tenemos los efectos secundarios de diversos fármacos y esto es algo que también podemos explorar y es también este tipo de medicina de precisión.

Y probablemente en donde tenemos más avances en el efecto del uso del diagnóstico genómico es en la oncología. En la oncología el estándar de oro para todos los tumores es hacer pruebas genómicas directamente en el tumor y en algunos casos en sangre periférica, digamos en el genoma germinal como nacemos. En pediatría es un caso muy particular, muy especial porque conocemos que una gran parte de los niños con cáncer tienen una predisposición genética y es importante detectarla por consejo genético y para hacer un seguimiento y evitar que tengan una recurrencia o nuevos tumores. Y para el diagnóstico, la clasificación de los tumores pediátricos requiere expresamente marcadores moleculares y genómicos. Y para el tratamiento del cáncer de mama, el cáncer de colon, el melanoma, etc. No se puede entender el diagnóstico del tratamiento sin pruebas moleculares. La única manera de tratar bien a estos pacientes es tener estas herramientas. Es por eso por lo que es importante.

Entonces necesitamos tener este tránsito en nuestro sistema de salud. ¿Qué es lo que buscamos en el Instituto? Pues una disminuir la odisea diagnóstica para todos, no únicamente para las enfermedades raras. Una mayor tasa de tratamiento adecuado, eliminamos los efectos secundarios que produce, por ejemplo, en el caso del cáncer, la quimioterapia o la terapia dirigida, porque se los damos exclusivamente a aquellos a los cuales va a funcionar. Revertimos el daño irreversible que pueden tener esas enfermedades durante largo tiempo, actuando durante largo tiempo en el cuerpo y tenemos un seguimiento más fino de aquellos pacientes que sí realmente necesitan este seguimiento.

Hay un impacto económico claro, sobre todo en oncología y en algunas enfermedades autoinmunes, por ejemplo, en las cuales se ha demostrado que sí disminuimos los costos y tenemos una prueba molecular aplicada a estos pacientes y facilita también la logística y la operación de los institutos o de los hospitales que estén trabajando con muchos pacientes y que les sea complicado llevar este seguimiento de estos.

Las principales retos que tenemos que estamos buscando, primero es la fragmentación asistencial que ya se mencionó, hay muchas instituciones públicas, debemos de ver cómo se puede evitar esta fragmentación. Ya hay una iniciativa en este momento, pueden ustedes ver a la entrada del centro médico la credencial universal para los servicios. Este es un buen paso hacia esa dirección. La cobertura del reembolso y uso clínico es igual para que todo el mundo tuviera un acceso directo a este tipo de pruebas.

Para una institución, mi recomendación es tener las plataformas. Desde mi punto de vista, tienen que estar centralizadas a las instituciones grandes, como el Centro Médico Nacional. Yo obviamente en mi capacidad, como los institutos nacionales de salud, el Instituto Nacional de Medicina Genómica, y crear toda una estructura que realmente cueste un poco de trabajo y que es importante que podamos atenderla ya con la experiencia que tenemos.

¿Qué modelos que hace valioso una institución que hace medicina de precisión? Pues porque produce evidencia local de lo que se necesita hacer en el país. Esto es muy importante: integra actores, porque obviamente al estar centralizada, integra actores de diversas instituciones, médicos, enfermeras, genetistas, oncólogos, etcétera, a un solo fin, y es capaz de implementar o dar reglas de implementación de cómo llevar la medicina.

Les pongo un ejemplo que es el nuestro, que acabamos de cumplir 21 años. Tenemos una alta, una larga trayectoria. Nuestro fundador fue el doctor Guillermo Soberón, junto con el Consorcio Promotor, en el cual estuvieron involucrados muchos de ustedes. Nuestro primer director fue el doctor Gerardo Jiménez, y hemos avanzado mucho. Estamos entre el top 10 de las instituciones que producen más investigación en el país. Y somos la única institución que es rectora de la medicina de precisión en México.

Justamente la semana pasada firmamos como socio estratégico de la Global Alliance for Genomics and Health, que es, digamos, una organización tipo OMS para la medicina genómica. Somos el nodo latinoamericano para la medicina genómica y obviamente esperamos poder extender esto, hacer nodos dentro del país.

Un ejemplo de lo que se puede hacer con esto es la Iniciativa Mexicana para la Oncogénica Pediátrica, en la

cual reunimos siete instituciones, tanto del IMSS como del ISSSTE, como de la Secretaría de Salud e incluso alguno privado, en el cual hemos creado un panel de diagnóstico genómico para tumores infantiles basado en la genómica del mexicano. Y lo que pretendemos es que sea de muy bajo costo y nuestro plan a mediano plazo se pueda aplicar a todos y cada uno de los niños con cáncer en el país. Tenemos también ya marcados los diagnósticos acompañantes, que es importante para en muchos casos poder dedicar específicamente un fármaco a una mutación. Ya hemos pasado del biomarcador a la decisión. Esto es, digamos, en medicina, en términos generales, es el área médica en donde más se está creciendo a nivel mundial. Tenemos un CAGR, que es una medida económica, de 11.5% de crecimiento anual. Esto implica que, si no nos apuramos en estos momentos para entrar a esto y poderlo hacer, nos van a rebasar y finalmente nos van a revender lo que ellos estén haciendo al país. Entonces es indispensable que arranquemos con esto. Hicimos una investigación profunda de necesidades del sistema de salud, incluyendo todas las instituciones, y creemos que los puntos más importantes a atacar cuando alguien quiere hacer medicina de precisiones, oncología de precisión, porque es donde hay más evidencia, farmacogenómica, que es algo que no se ha explorado sobre todo en los niños, las enfermedades raras, que incluye obviamente eso y el tamiz y prevención, que incluye los defectos congénitos,

Estas cuatro son las cuatro guías que nosotros hemos tomado para comenzar a trabajar. Tenemos que realizar un análisis de la capacidad instalada, que ya estamos terminando el análisis para saber qué es lo que tenemos en el país, esto en colaboración con el Consejo de Salud General, una ventana de política pública para que podamos hacernos todo la importancia de esto y creemos que siempre va a ser importante trabajar con iniciativa privada, creemos que la responsabilidad de la salud en México no es exclusivamente del sistema de salud gubernamental, es también responsabilidad de los actores privados, eso creo que es muy muy importante. Como les comentaba, estamos priorizando indicaciones, ya las tenemos, estamos construyendo en su momento las rutas clínicas y ya tenemos bastante evidencia local que podemos hacer. Y ahora, pues toca lo más complicado que es formalizar las alianzas con todas las instituciones.

¿Qué podemos ofrecer como institución pública? Esta es una sugerencia, es poder evaluar marcadores y

plataformas para la industria farmacéutica, vincular a centros nacionales y rutas de implementación con las instituciones que así lo requieran. Tenemos resultados locales que facilitarán el acceso y la implementación de nuevas terapias y herramientas diagnósticas. Y sobre todo se ofrece esta dualidad en la cual podemos tener un marco académico y público que les dé confianza a los aliados.

Entonces el mensaje final es que hemos transitado de este diagnóstico presintomático a la medicina personalizada y de precisión. Esto ya no es el futuro,

esto es algo que ya se está haciendo, se está haciendo en instituciones grandes como en el IMSS, como en el ISSSTE, como en los Institutos Nacionales de Salud. Y lo que queremos es que se amplíe y ofrecemos nuestra colaboración a cualquier institución que lo quiera hacer. Y creo que juntos podemos avanzar en lograr hacer de esto no nada más una realidad en este momento, sino extenderlo a toda la población y poder capitalizar toda la cuestión científica que ha surgido recientemente y poder llegar en breve a tratar de una manera más profunda y de origen a los defectos congénitos.



INNOVACIONES EN LA CIRUGÍA PEDIÁTRICA EN LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

DR. LEOPOLDO TORRES CONTRERAS ⁸



Quiero agradecer la invitación generosa de parte del Instituto Gen para estar en esta sesión. Quiero compartir con ustedes una emoción personal que siento de encontrarme en este recinto al que considero la catedral de la medicina mexicana y reencontrarme con el doctor Raúl Carrillo Esper y entregarle el saludo de colegas del Hospital Central Sur de Pemex y de Médica Sur que le hacen llegar un saludo afectuoso.

Es una oportunidad de revisar lo que está sucediendo en cirugía pediátrica hoy día y da la impresión de que es una historia de ciencia ficción. Todo lo que se ha avanzado en los últimos años, todo lo que se puede avanzar a partir de ahora y todo el potencial que existe en nuestro medio en un país de 130 millones de habitantes con muchas necesidades de salud. Las malformaciones congénitas siguen siendo una de las principales causas de morbilidad neonatal a nivel mundial. La OMS considera que entre 3 a 6% de recién nacidos vivos van a tener una malformación. La misma OMS reporta 295 mil muertes neonatales anuales por anomalías congénitas. A nivel de defectos cardíacos al nacimiento se da 9.4 en mil recién nacidos vivos y existe más de 7 mil defectos al nacimiento que son sujetos de corrección quirúrgica en todos los órganos y sistemas del cuerpo humano. Estos datos subrayan la importancia de continuar innovando en técnicas quirúrgicas para esta población vulnerable.

Esta línea del tiempo permite señalar los hitos más importantes en la evolución de nuestra especialidad. En los años de la década de los años 90 tenemos las primeras laparoscopías pediátricas. En la década del 2000, la cirugía fetal empieza a crecer. Existen unos trabajos muy importantes en algunos centros aislados en donde se hizo toda la etapa primaria de la cirugía fetal, y ya se ha generalizado su aplicación en Estados Unidos, Canadá y Europa. En el año 2006 el sistema Da

Vinci comenzó a aplicarse en cirugía pediátrica. En la década pasada la impresión en 3D permite una planificación quirúrgica de precisión. Y en esta década es una avalancha de información en inteligencia artificial, en robótica neonatal y en medicina regenerativa.

En primer término, hablando de la cirugía mínimamente invasiva, debemos de referirnos dentro de la toracoscopia neonatal a la reparación de la atresia de esófago, la hernia de diafragma y a malformaciones pulmonares que se resuelven con incisiones mínimas de 2 a 4 milímetros. La laparoscopia avanzada se utiliza rutinariamente para enfermedad de Hirschsprung, malformaciones anorrectales y atresia intestinal. Es en el área abdominal en donde se tiene un mayor impacto con esta cirugía de mínima invasión. Los resultados clínicos nos aportan menor dolor posoperatorio, menor riesgo de infección y una recuperación del 40 al 60% más rápido comparado con la cirugía abierta. Y la instrumentación nos impresiona con la miniaturización de los instrumentos que ahora son de 2 milímetros. Imaginen ustedes, para pacientes de 3, de 2 o menores de 1 kilogramo de peso.

En relación con la cirugía robótica, la visualización en tercera dimensión, la eliminación en temblor fisiológico y los movimientos con 7 grados de libertad en espacios realmente muy pequeños. Imaginen un bebé de 2 kilos y medio en donde ustedes tienen que entrar a su tórax para efecto de resolver las malformaciones. Específicamente en atresia de esófago existe una menor fuga anastomótica de 4,8% en contra de 19% comparado con la cirugía abierta. Y una estenosis en donde tenemos una frecuencia de 15.9% en contra de un 31%. En neurología pediátrica también existe una ventaja notable en relación con resultados por la precisión con la que se realiza esta cirugía. Sin embargo, debemos reconocer los desafíos: el alto costo de los

⁸ Secretario de la Asociación Iberoamericana de Cirugía Pediátrica, Miembro del Instituto Gen A.C.

equipos, la falta de instrumentos diseñados específicamente para pacientes pediátricos, la curva de aprendizaje prolongada y el acceso limitado en países en nuestro país.

La cirugía fetal representa una de las fronteras más fascinantes de nuestra especialidad todo lo que se está realizando actualmente y el potencial de lo que puede realizarse en el futuro. Se trata de intervenir antes del nacimiento en malformaciones que comprometen la vida del feto. En relación con cirugía fetal ya se comentó previamente, la fetoscopia permite abordajes mínimamente invasivos para síndrome de transfusión feto fetal, la corrección de hernia de diafragma, la solución de obstrucciones urinarias. Ya se citó previamente el estudio MOMS en donde la reparación de mielomeningocele prenatal permite la corrección del defecto, reduce la necesidad de derivaciones ventrículo-peritoneales en un porcentaje considerable y mejora la función motora. En intervención a nivel cardíaco se realizan valvuloplastias aórticas, septotomías atriales guiadas por ecocardiografía y esto permite mejorar estos pacientes; y existe en el futuro la posibilidad de desarrollar stents y parches biodegradables.

La impresión en tercera dimensión permite una planificación quirúrgica mucho más detallada. Se hace la réplica anatómica de la malformación, se planea la operación y se puede ejecutar con mayor precisión. Se elaboran guías quirúrgicas que permiten que la operación sea muy precisa y con esto se resuelven retos en cuanto a tratamiento, tanto a nivel de cardiología neurocirugía y ortopedia, entre otros.

Existen también innovaciones en cardiopatías congénitas, en donde a través de intervencionismo se puede corregir parte de los problemas que presenta el producto antes de nacer o justo inmediatamente después del nacimiento. Y algunos dispositivos innovadores son válvulas auto expandibles pediátricas, los stents bioabsorbibles y dispositivos que son específicos para estos defectos que son raros en su presentación.

A nivel gastrointestinal, la atresia de esófago tiene un éxito en relación con la anastomosis que alcanza hasta el 95% y el hecho de no abrir la caja torácica para resolver la atresia hace de que exista una menor deformidad torácica. Con relación a la enfermedad de Hirschprung, la recuperación es más rápida, existen menos riesgos de enterocolitis posoperatoria, y hay indicaciones precisas en las cuales esto nos permite

obtener mejores resultados. En relación con las malformaciones anorrectales, existe una gran cantidad de información en donde se recomienda el utilizar la medicina de la cirugía de mínima invasión y está en discusión con relación a qué tan útil es, comparado con el abordaje directo. Con relación a la atresia de intestino, existen menos adherencias, se inicia la vía oral de manera más temprana y se reduce la estancia intrahospitalaria.

En cirugía craneofacial, la distracción osteogénica mandibular ha revolucionado el manejo, en particular la microsomía hemifacial y la secuencia de Pierre Robin. Las osteotomías guiadas por navegación y con plantillas en 3D permiten una precisión milimétrica en el tratamiento de la craneosinostosis. Y en cirugía urológica también es notable las ventajas que da el hacer cirugía de precisión en la corrección de estos defectos.

La ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa representan un cambio de paradigma, pasar de reparar a regenerar estructuras congénitamente ausentes o mal formadas. En la Universidad de Wake Forest está el centro de investigación de más importante del mundo. Son más de 500 personas que están trabajando en todo lo que son las fronteras en la regeneración de tejidos, en defectos de genitales, de vagina, de esófago, de tráquea y los resultados que presentan ya aplicados en pacientes humanos son sorprendentes. El potencial a futuro también es muy prometedor.

La inteligencia artificial en cirugía pediátrica está comenzando a integrarse en todos los aspectos, tanto en el diagnóstico prenatal, postnatal y en los algoritmos de aprendizaje, además, permiten la detección automatizada de anomalías en ecografías fetales, con una sensibilidad reportada superior al 90%. Todo lo que nos comentó la doctora Grether hace un momento en relación con la utilidad del ultrasonido, si se agrega la inteligencia artificial, se eleva muchísimo lo que es la precisión. Entonces, en el futuro tendremos un avance muy significativo con relación a todo lo que podemos adelantar en cuanto a la detección del defecto durante el embarazo y justo al momento del nacimiento.

Ahora bien, en el aspecto de cuál es la situación actual que enfrentamos en la realidad, todo esto que platicamos es una verdad que sucede hoy día en la medicina moderna. Pero desafortunadamente eso está al alcance únicamente de algunos países y de algunas sociedades. Pero a nivel global es muy importante

destacar lo que la Comisión Lancet informó a nivel de cirugía global: 5 mil millones de personas no tienen acceso a una cirugía segura y asequible. O sea, es una situación real y es dramática. 17 millones de muertes anuales se presentan por condiciones que requieren de atención quirúrgica. Y 143 millones de procedimientos quirúrgicos adicionales son necesarios en países de ingresos bajos y medios.

Existen diferentes indicadores establecidos por la Comisión Lancet que buscan lograr determinados objetivos para el año 2030 y realmente la posibilidad de lograrlos en los cuatro años que restan, a nivel de todo el mundo, es realmente... pues, inalcanzable.

Ahora bien, esto, ¿qué importancia tiene en México? Lo que acabo de comentar del estudio Lancet es un estudio que se hizo a nivel global, pero aquí en México tenemos un país muy grande, muy extenso, 130 millones de habitantes. Y si, tenemos carencias en lo básico, si de pronto no tenemos medicina en los hospitales, de pronto no tenemos cobertura con la atención básica, ¿qué es lo que sucede cuando se trata de diagnosticar un recién nacido que va a requerir la atención rápida, oportuna, eficiente en un hospital de alta especialidad?

Existe un estudio de Pérez Soto y colaboradores publicado en Global Health en 2023 y este estudio nos da una información con relación a cómo estamos en cuanto a los indicadores del protocolo Lancet que comenté previamente. Y la brecha para alcanzar los objetivos es un reto que únicamente se puede abordar con el concurso de todos los que estamos implicados en la medicina y con una convicción y un compromiso de aportar todo lo necesario, tanto a nivel público como a nivel privado.

En un mapa del país nos podemos dar cuenta de que es un país inmenso en su extensión, en su población, en sus necesidades y en sus carencias. Hay una brecha que existe entre el norte y el sur en cuanto a calidad, que requiere una estrategia nacional diferenciada. Ahora, si nosotros queremos traducir esto a una situación real, es algo muy sencillo. Si nos preguntamos cuántos sobrevivientes de atresia de esófago existen en la Sierra de Chiapas, de Oaxaca o en la Tarahumara, vamos a encontrarnos que es cero. Y no es porque los nativos de esa zona no tengan atresias de esófago, es porque no existen los recursos para un diagnóstico adecuado, un

traslado adecuado y una atención oportuna con todos los recursos. Ese es el reto que se enfrenta hoy día en México.

Los desafíos actuales pueden dividirse en tecnológicos y económicos y en barreras sistémicas y éticas. A pesar de los avances tecnológicos que hemos revisado, existen barreras significativas para su adopción generalizada. Dentro de lo que podemos destacar a nivel tecnológico son los altos costos en la tecnología robótica e impresión en tercera dimensión. Un sistema da Vinci tiene un costo superior a los dos millones de dólares. Actualmente en el país existen 40 equipos de robots, principalmente en la iniciativa privada. Existen algunos centros del sector público que lo tienen, pero una ciudad mediana de Estados Unidos tiene más robots que todo México.

En el ámbito nacional, enfrentamos una inequidad global donde millones carecen de acceso a cirugía segura. Las consideraciones éticas en cirugía fetal e ingeniería genética requieren marcos regulatorios que aún no existen en muchos países. Los programas de residencia rara vez integran entrenamiento en robótica y cirugía fetal.

Particularmente relevante para nuestro contexto: no existe en México una estrategia nacional específica para cirugía pediátrica. Esto contrasta con países que han desarrollado planes nacionales quirúrgicos alineados con las metas Lancet 2030.

Entonces, si queremos plantearnos cómo capacitar a los cirujanos pediatras de hoy para que puedan utilizar esta tecnología, pues tenemos una situación que no se puede resolver inmediatamente porque el país requeriría 10, 20, 30 veces más de recursos materiales para que ellos pudieran tener la práctica suficiente para beneficiarse de esta tecnología. La curva de aprendizaje, desde luego, es muy larga y no se puede obviar pasos. O sea, el poder hacer uso de la tecnología de la que hablamos requiere de una disciplina, de una constancia y de un programa de capacitación individual para poder lograrlo. Y con relación a las barreras tenemos una inequidad en cuanto al acceso a la medicina. Existe millones de mexicanos que no tienen hoy día una atención quirúrgica óptima y desafortunadamente no tenemos una solución rápida o a corto plazo. La formación especializada requiere de nuestra mayor atención y quizás lo más importante es que esto

no está al alcance de un grupo de personas o de una organización para resolverlo, sino que se requiere establecer una política pública que cubra todas las necesidades y todas las carencias. Es la estrategia mejor para, con el concurso de todos, poder avanzar en ese sentido. En el futuro se va a seguir con las innovaciones tecnológicas, se va a seguir avanzando con todo lo que tenemos y debe haber una estrategia para implementar esto.

Mi percepción es que debemos de tener nuestra atención puesta en relación con todas estas innovaciones y toda la tecnología que se está haciendo, pero también tener la atención en toda esa gran cantidad de áreas de población marginada que requiere la atención. Entonces, por un lado, el seguir avanzando, pero, por otro lado, no descuidar todo lo que nos falta por hacer, toda la tarea que tenemos pendiente para mejorar.

Y en ese sentido, quiero compartir con ustedes la satisfacción y el reto que tenemos en el Instituto Gen, en donde el mes pasado se inició una mesa de trabajo en cirugía pediátrica que pretende abordar estos problemas y que pretende en alguna forma estar en contacto con organizaciones que a nivel internacional están avanzando y con organizaciones nacionales de manera de tratar de ofrecer alternativas de trabajo coordinado. Somos incluyentes en el sentido de que queremos colaborar con el mayor número de organizaciones y ayudar e incentivar todo lo que tiene que ver con la investigación y con la aportación de nuevas alternativas para este fin.

La semana pasada en Bogotá se reunieron más de 260 cirujanos pediatras de los cinco continentes en una organización que se llama Iniciativa Global para la Cirugía Pediátrica, en donde están participando cirujanos pediatras de Europa, América, Asia, África, sobre todo África. Y desde hace 10 años vienen trabajando y se están ofreciendo alternativas, que en México la situación es gravísima, pero si la extrapolamos a África es todavía mucho mayor. Entonces a mí me causa una gran preocupación el que hay áreas de África en donde existe una cobertura de cirugía pediátrica de un cirujano pediatra por un millón de habitantes. Entonces, imaginen la posibilidad que él tiene para atender todas las malformaciones, y toda la patología que hemos estado revisando acá, pues es humanamente imposible. Y este grupo realizó un estudio muy interesante que yo les recomiendo ampliamente en el sentido de comparar qué es lo que sucede con un

paciente con una malformación grave en un país desarrollado, en un país de medianos ingresos como México y en un país de África. Y entonces la misma enfermedad, la misma técnica quirúrgica, pero con o sin recursos, lleva la mortalidad de un mínimo del 0% a 30, 40, 50, hasta llegar al 90% o el 100%. O sea, países en donde nadie muere por una enfermedad así y países en donde todos mueren por eso. Y por eso es la pregunta de qué es lo que pasa aquí en México. Aquí en México efectivamente tenemos áreas que son semejantes a África, tenemos áreas que son semejantes a países desarrollados y también áreas muy amplias en donde estamos en medio.

Pero no hemos superado las necesidades que existen hoy día en México en amplias zonas de nuestro territorio. Y para eso estamos comprometidos, tanto en el Instituto Gen como en la mesa de trabajo de cirugía pediátrica que estamos llevando adelante.

Para finalizar, quiero señalar que la cirugía pediátrica en el siglo XXI ha experimentado una revolución tecnológica sin precedentes, que ha transformado la forma como estamos trabajando. Las técnicas mínimamente invasivas y la cirugía robótica han mejorado los resultados que obtenemos. La integración de la impresión en 3D, la inteligencia artificial y la medicina regenerativa abre horizontes prometedores. Y el desafío principal radica en democratizar el acceso de estas innovaciones a la formación de las nuevas generaciones de cirujanos pediátricos. Y el futuro de la cirugía pediátrica reside en la convergencia de la tecnología con la compasión por el paciente más pequeño.

Referencias bibliográficas

1. MedTechNews (2025). "Advancements and Future Directions in Pediatric Surgery: A Comprehensive Review." medtechnews.uk.
2. Liang H, Ganji N, et al. (2024). "Evidence-based advances in minimally invasive surgery in infants with congenital gastrointestinal anomalies." *Transl Pediatr.* 13(5):791–802.
3. Ibrahim MAE, Darwish M, et al. (2025). "The Evolving Role of Robotic Surgery in Pediatrics: Innovations and Future Prospects." *Cureus.* 17(3):e80419.

4. Surd A, Muresan R, et al. (2025). "Innovations in Minimally Invasive Management of Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula." *Gastrointest. Disord.* 7(2):39.
5. Nallet J, Hild O, Chaussy Y. (2025). "The Role of 3D Printing in Pediatric Surgical Care: A Narrative Review." *Cureus.* 10.7759/cureus.91839.
6. Olutoye OO, Joyeux L, et al. (2023). "Minimally Invasive Fetal Surgery and the Next Frontier." *NeoReviews.* 24(2):e67–e83.
7. Bindi E, Lisi G, et al. (2024). "Editorial: Minimally invasive pediatric surgery: how to improve and overcome limitations." *Front. Surg.* 11. doi:10.3389/fsurg.2024.1446901.
8. Fischer B, Alturki N, Kuenzler K. (2025). "Technology and Innovation in Pediatric Surgery: The Past, The Cutting Edge, and Future Possibilities." *Springer.* pp 251–263.
9. Liu J, Wang Y, et al. (2026). "Current practice and challenges in fetal cardiac intervention." *Front. Cardiovasc. Med.* 13. doi:10.3389/fcvm.2026.1701389.
10. Shibbani K, Kenny D. (2025). "Updates in interventional cardiology in children with cardiac disease." *Eur J Pediatr.* 184:400.
11. Zhang M, Huang J, et al. (2023). "Robotic versus thoracoscopic repair for congenital esophageal atresia: a propensity score matching analysis." *Int J Surg.* 110(2):891–901.
12. Girón-Vallejo O, Garcia-Nuñez B, et al. (2025). "Clinical Impact of Patient-Specific 3D Models in Neonatal Surgery." *Children.* 12(9):1202.
13. Bischoff A, Martinez-Leo B, Peña A(2015). "Laparoscopic approach in the management of anorectal malformations". *Ped. Surg. Inter* 31:431-437



EL INSTITUTO GEN Y LAS NORMAS OFICIALES MEXICANAS NOM-007 Y NOM-034. UNA REVISIÓN

ACT. JOSÉ CUAUHTÉMOC VALDÉS OLMEDO ⁹



Mi gratitud al Dr. Raúl Carrillo Esper por hacer eco a nuestra propuesta de considerar una sesión dedicada a los defectos del nacimiento. Al Dr. Fabio Salamanca por considerar mi participación.

1. El fundamento

La reforma sanitaria de 1983 estableció la llamada “cascada jurídica. A partir de la reforma al Artículo 4º Constitucional, que estableció el derecho a la protección de la salud, siguió la Ley General de Salud, desglosada en siete Reglamentos en materias específicas y, de ahí, a la emisión de las normas técnicas en materia de salud, actualmente denominadas normas oficiales mexicanas. Así, se estableció un sistema normativo, de carácter obligatorio para los sectores público y privado relativo a la regulación y control de múltiples bienes, insumos y servicios de salud.

Se construyó, así, un sólido andamiaje para traducir el derecho constitucional a servicios en beneficio de la población y, con ello, mejorar la calidad de vida y mejorar el nivel de salud. Se estableció una estructura caracterizada por regulaciones específicas, fundamentadas en evidencia científica, que permiten caracterizar, organizar y aplicar los avances del conocimiento y de la tecnología en esquemas específicos para una prestación efectiva y eficiente de servicios de salud.

En julio de 2025, se realizó en esta Academia el *Foro Las NOMs y la ruta de la regulación del Sector Salud*¹⁰ con el fin de revisar, bajo la supervisión de las Normas Oficiales Mexicanas, la relevancia del compromiso con la calidad de la medicina. En esa ocasión el Ministro José Ramón Cosío señaló que estas obedecen a una jerarquización que parte de la propia Constitución, de acuerdos internacionales, de leyes federales, de reglamentos, y de disposiciones de facultad reglamen-

taria entre las cuales están las se encuentran las normas oficiales mexicanas, de manera que las Normas Oficiales Mexicanas son elementos técnicos que permiten a las instituciones prestadoras, atender y eliminar riesgos para la población, basadas en información científica y tecnológica, que promuevan la calidad de bienes y servicios.

2. GEN y las NOM relativas a los defectos del nacimiento

Desde su fundación en 1978 el Grupo de Estudios al Nacimiento, ahora el INSTITUTO GEN, busca promover una mayor conciencia social sobre el problema de salud que representan los defectos al nacimiento en México. En su quehacer institucional ha tenido, en formas diversas, incidencia en políticas públicas de salud.

A propuesta del Lic. Antonio López de Silanes, al Secretario de Salud, Dr. Guillermo Soberón, se iniciaron los trámites correspondientes para la elaboración de las Normas Oficiales Mexicanas NOM-007 y NOM-034 en estrecha colaboración con la Secretaría de Salud y Gen A:C y los destacados doctores del Grupo Médico de Gen.

Estas dos normas fueron creadas en 1983; sin embargo, el 6 de enero de 1995 se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* la primera Norma 007-SSA2-1993, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. La segunda norma, la NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento, fue publicada en el *Diario Oficial de la Federación* el 27 de octubre de 20023.

Ambas normas han tenido modificaciones y diversas actualizaciones desde su creación hasta nuestros días.

⁹ Director Ejecutivo, Instituto Gen A.C.

¹⁰ Academia Nacional de Medicina de México. Foro Las NOMs y la ruta para la regulación del Sector Salud, 25 de julio de 2023.

Fue así como en abril de 2014, después de una revisión de cerca de dos años de revisión, se publicó la actualización de en el *Diario Oficial de la Federación*, la NOM-034¹¹, la cual *“establece criterios y especificaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento y control de los defectos al nacimiento ... es de observancia obligatoria en todo el país, para el personal de salud, establecimientos para la atención médica de los sectores público, social y privado del Sistema Nacional de Salud que efectúen acciones en el campo de la salud reproductiva y en la atención de las y los recién nacidos y menores de cinco años”*.

Vale recordar la definición que ahí se precisa, a saber: el defecto al nacimiento es *“cualquier anomalía del desarrollo anatomofuncional del crecimiento/maduración y metabólico, presente al nacimiento, notoria o latente, que interfiera la correcta adaptación del individuo al medio extrauterino en los aspectos biológicos, psíquicos y sociales, que sean capaces o no de ocasionar la muerte o la discapacidad para crecer y desarrollarse en las mejores condiciones, en alguna etapa del ciclo vital”*.

En la Norma se precisa un conjunto de descripciones de los diversos defectos considerados, mismos que se organizan en distintos grupos de tipos, con referencia a la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. Los grupos establecidos son: Sistema Nervioso Central (5 defectos); Craneofaciales (3); Cardiovasculares (4); Osteomusculares (2); Renales y genitourinarios (9); Gastrointestinales (4); Defectos de pared abdominal y hernias congénitas (3); Metabólicos (10); Cromosomopatías (síndrome Down); Sensoriales (7); Infecciones perinatales (3); así como la Hipoxia y la Asfixia neonatal; la Prematuridad; y el Bajo peso.

Además, la NOM-034 precisa factores y condiciones de riesgo generales para defectos al nacimiento, los antecedentes reproductivos de riesgo alto, los factores de riesgo específicos para defectos al nacimiento y los estudios específicos para el diagnóstico prenatal, tamiz y postnatal

Adicionalmente, en marzo de 2016 se actualizó la NOM-007, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida, misma que establece los criterios mínimos para la atención

médica a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio normal y a la persona recién nacida; es, asimismo, de observancia obligatoria en todo el territorio nacional, para el personal de salud de establecimientos para la atención médica de los sectores público, social y privado del Sistema Nacional de Salud

La NOM-007 hace clara la forma de la atención del embarazo y consultas subsecuentes, la prevención del bajo peso al nacimiento, la atención a la persona recién nacida, la valoración de diversas condiciones relacionadas a estado de salud y que permitan identificar potenciales riesgos o evidencia de defectos del nacimiento, así como el manejo de la niña o el niño, con peso bajo al nacimiento y la necesidad de elaborar el registro e información sobre el parto y el nacimiento.

3. Una mirada al estado de los defectos del nacimiento

Vale hacer una somera revisión sobre el estado que guardan los defectos del nacimiento en México en el momento actual, había cuenta la necesidad de ponderar la eventual actualización de las normas antes referidas. Tres cuestiones sustentan la naturaleza del problema que representan los defectos del nacimiento y la necesidad de llevar a cabo su investigación: 1) la epidemiología de los defectos del nacimiento; 2) la mortalidad infantil; 3) la carga de la enfermedad.

Primero, dentro de los sistemas de vigilancia epidemiológica del Sistema Nacional de Salud se encuentra el relativo a los defectos del nacimiento. Este lleva a cabo informes trimestrales sobre la situación prevaleciente¹², en donde se describe el panorama epidemiológico y el comportamiento de algunos factores de riesgo relacionados con la ocurrencia de estos, con base en información remitida por las dependencias públicas, federales y estatales de salud, e instituciones privadas.

La información más reciente muestra que hubo en México 9470 casos notificados entre 2023 y 2025, con una tasa de 156.9 por 100,000 recién nacidos registrados. La mayor concentración de casos se ha dado en Jalisco con poco menos de la quinta parte de los casos, al tiempo que la mayor tasa se presenta también en Jalisco con 385.1 por 100.000.

¹¹ Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, para la prevención y control de defectos al nacimiento. Diario Oficial de la Federación, 7 de abril de 2014.

¹² Informe trimestral. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos al Nacimiento (SVEDAN). Subsecretaría de Políticas de Salud y Bienestar Poblacional, Dirección General de Epidemiología. SSA.

Segundo, entre 2015 y 2025 ha venido disminuyendo el número de muerte de menores de un año, si bien se ha observado un repunte posterior a la pandemia del COVID 19. En esa dinámica tanto las muertes atribuidas al periodo perinatal como las debidas a malformaciones congénitas han venido en descenso en cerca de 30 y 50 por ciento, respectivamente.

Sin embargo, en ambos casos tienen todavía un peso relativo alto en la mortalidad infantil. En 2015 ambas representaban cerca de 70 por ciento de los fallecimientos para aumentar a cerca de 80 en 2022, que descende a cerca de 58 por ciento de las muertes infantiles en 2025.

Una tercera óptica la ofrece la carga de la enfermedad¹³: los desórdenes neonatales y las anomalías congénitas significaron 42.9% en 1990 del total, para seguir creciendo paulatinamente, de manera que en 2021 significaron cerca de las dos tercera partes de la mortalidad, con la mayor proporción en los primeros (40.7%) y cerca de la cuarta parte los segundos (25.6%).

Para su registro, además del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos al Nacimiento, antes referido, el Hospital Civil de Guadalajara cuenta con el Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC); en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición se cuenta con el Registro y Vigilancia de Malformaciones Congénitas Externa; la Universidad Nacional Autónoma de México cuenta con la Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Raras, dentro de la División de Investigación de la Facultad de Medicina que, por cierto, está en discusión en el congreso la creación de un Registro Nacional de Enfermedades Raras.

Queda pendiente la necesidad de armonizar todos esos esfuerzos para consolidar evidencia sobre la magnitud de los defectos del nacimiento que sustente una política pública para atenderlos.

4. ¿Qué hacer para seguir adelante?

El simposio del día de hoy nos ha mostrado un camino para capitalizar el compromiso del INSTITUTO GEN en la prevención de los defectos del nacimiento.

Hemos constatado la vigencia de la necesidad de contar con normas técnicas que permiten, cuando se aplican, un sano desarrollo del embarazo, así como atenuar los riesgos que pudieran llevar a que un bebe viva con algún defecto en su nacimiento.

Hemos podido constatar los sorprendentes avances en las técnicas de diagnóstico y tratamiento prenatal, en las pruebas de tamizaje neonatal, en el tránsito del diagnóstico presintomático a la medicina personalizada y de precisión, así como en las innovaciones en la cirugía pediátrica en las malformaciones congénitas. Los avances son significativos y nos deben de ser de utilidad para perfeccionar la prevención, el tratamiento y la rehabilitación de los defectos del nacimiento.

Las dos normas que hemos presentado, en las que Gen tuvo una destacada participación, tienen actualmente una vigencia entre diez y doce años. No hay duda sobre el avance en las ciencias y las tecnologías médicas y de salud; estos pueden sustentar una adecuada revisión para actualizarlas, con evidencia científica, sobre las condiciones prevaleciente, así como su aplicación en los servicios públicos y privados.

Vale recoger lo siguiente para reiterar la necesidad de las normas en salud: *“La mayoría de las muertes maternas y neonatales en México se producen dentro de las instalaciones de salud y con frecuencia son atribuibles a una atención subóptima y fallas en el manejo de emergencias obstétricas ... Asimismo, la proporción de partos en los que se aplican procedimientos recomendados en las normas oficiales y guías de práctica clínica es generalmente baja ... Estas prácticas no sólo son un síntoma de la baja calidad de la atención del parto en México, sino que contribuyen de manera importante a la morbilidad materna y neonatal en el país. Mejorar el servicio de atención a emergencias obstétricas y neonatales, así como la atención al parto normal, pueden mejorar los resultados en salud”*¹⁴.

Las normas salvan vidas, las normas traducen el derecho en servicios, las normas pueden ofrecer una mejor calidad de vida. No hay duda de que se hace necesario un esfuerzo para llevar a una más efectiva aplicación por parte de las unidades médicas para

¹³ <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/mexico>

¹⁴ Atención neonatal, en Aportaciones a la salud de los mexicanos. Cuernavaca. INSP, 2017. Pág. 145

procurar una adecuada prevención, un sano embarazo y un feliz nacimiento, libre de defectos derivados de una prestación efectiva y eficiente atención médica.

Pero no sólo una mejora constante en los servicios. Se hace necesario actualizar al personal de salud en servicio para contar con una adecuada capacidad para la identificación de riesgos y la adecuada transferencia a los servicios que están en capacidad de atender los casos en que se presentan los defectos del nacimiento. Sin duda, en la etapa formación del médico y de la enfermera se hace necesario incluir los conocimientos básicos sobre la forma de abordar y entender los defectos del nacimiento en forma oportuna.

Finalmente, la riqueza de los trabajos presentados a concurso de nuestro Premio de Investigación Instituto Gen Antonio López de Silanes muestra la gran veta que hay, principalmente en los Institutos Nacionales de Salud, en las instituciones de seguridad social, en las universidades y en centros de investigación, incluso en organizaciones de la sociedad civil, para fortalecer y

acrecentar el conocimiento sobre la naturaleza de los defectos del nacimiento.

Se hace necesario redoblar esfuerzos para que esta tarea en los campos biomédicos, clínicos, epidemiológicos y de servicios de salud. La comunidad de investigadores es joven, crece año a año, y hay que alentarla a continuar con su labor; contamos con facultades y escuelas públicas y privadas, que cuentan con programas de excelencia en la licenciatura, la especialización, la maestría y el doctorado en áreas que inciden directamente en los defectos del nacimiento.

Sigue vigente aquella propuesta de Antonio López de Silanes para perfeccionar las normas relacionadas con los defectos del nacimiento. Todo este esfuerzo deberá traducirse en afianzar la contribución del INSTITUTO GEN para contar con mejores políticas, programas y acciones en que atenúen el peso de los defectos del nacimiento en la problemática de salud de México. Aquella propuesta, aquel compromiso, aquel genuino interés siguen vigentes.



CLAUSURA

DR. RAÚL CARRILLO ESPER ¹⁵



Las Academia Nacional de Medicina agradece y se ha honrado, nuevamente, por la presencia del Instituto Gen, aquí en el recinto de la Academia Nacional de Medicina. Esta es su casa, tienen las puertas abiertas para cuando ustedes lo quieran, lo necesiten, ya lo saben, para seguir trabajando hombro con hombro en este tema tan importante y de salud pública en nuestro país.

Esta sesión fue muy importante, va a quedar en la memoria de la Academia, va a quedar en el repositorio de la Academia Nacional de Medicina; además, debo decirles que fue una sesión muy vista por las redes de la academia, especialmente por el canal de televisión de la Academia; nos siguieron cerca de 160 personas que les interesó el tema, así que es un tema de actualidad y de interés.

Fue una sesión muy especial porque además de hablar de temas de actualidad relacionados a defectos congénitos, se honró la memoria de don Antonio López de Silanes. Eso es bien importante, porque habitualmente en nuestro país olvidamos a los que inician. No recordamos a los vanguardistas que en su momento tuvieron la visión de iniciar con algo que posteriormente creció de manera importante y que sirvió para la salud de las y los mexicanos.

Y aquí lo oímos en este bosquejo histórico que nos hizo María Eugenia López de Silanes con relación a su papá y de su abuelo; como esa generación de hombres resilientes y trabajadores que además de trabajar por su familia, trabajaron por el país donde vivieron. Eso lo hacen pocos y por eso lo reconoce la Academia, por eso esta sesión es muy importante. Y cómo más allá de la vanagloria y el interés personal, se dio mucho de su tiempo y de su fortuna para servir a la gente. Esto lo posiciona en un nivel muy importante en la medicina mexicana y en el país.

México necesita más personajes como don Antonio López de Silanes y más personas como todos y todas

aquellas que conforman el Instituto Gen. Y hoy para muestra, tuvimos a grandes representantes del instituto, al doctor Fabio Salamanca, a María Eugenia López de Silanes, a la doctora Patricia Greter, a Juanita Inés, al doctor Jorge Meléndez, bueno, director actual del Instituto Nacional de Medicina Genómica. Bueno, gracias, Jorge por el esfuerzo que hiciste, porque como director de un instituto tan importante, te tomaste un tiempo para estar aquí en esta sesión de veras. Muchas gracias. Y además Jorge es un distinguido miembro de la Academia Nacional de Medicina. Al doctor Leopoldo Torres, gracias Polo siempre por tu presencia y por hablarnos de los avances en cirugía en defectos congénitos. Y fíjense, vimos dos grandes polos, el gran desarrollo científico, tecnológico y quirúrgico y el gran rezago, no nada más en México, sino en todo el mundo. Es algo por lo que se tiene que seguir trabajando. Se ha avanzado mucho, pero hay que seguir impulsando. Por eso es importante el trabajo del Instituto Gen en conjunto con las autoridades de salud. Y también de esto, este trabajo conjunto que va más allá de lo científico y lo académico, nos lo presentó el actuario Cuauhtémoc Valdés. Gracias, doctor, porque, bueno, nos presentó cómo esta colaboración y propuesta ayuda al desarrollo de normas oficiales mexicanas que son necesarias y hay que actualizar muchas de ellas porque los conceptos son cambiantes, pero que en su momento ayudaron mucho. Y además la importancia del Instituto Gen en la fundación y en la formación del Instituto de Medicina Genómica.

Así que, bueno, fue una sesión bien importante por todos estos motivos. Así que bueno, muchísimas gracias. La Academia les reitera el agradecimiento tanto al instituto, a los profesores que nos acompañaron, a todas y todos ustedes que se tomaron un tiempo para estar aquí con nosotros esta mañana y también agradecer a todas y a todos aquellos que nos siguieron por las redes de la Academia y reiterarles que es su casa y que tienen las puertas abiertas. Muchas gracias y que tengan muy buena tarde.

¹⁵ Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México.