



Dossier



La aplicación de la biotecnología en el diagnóstico de enfermedades de importancia en salud pública en México

The Application of Biotechnology in the Diagnosis of Diseases of Public Health Importance in Mexico

ID Sonia-Mirén Martínez-González, Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, México, smartinezg1702@alumno.ipn.mx, orcid.org/0000-0001-6938-6472

ID María-Concepción Martínez-Rodríguez, Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Investigaciones y Estudios sobre Medio Ambiente y Desarrollo, México, mcmartinezr@ipn.mx, orcid.org/0000-0003-3094-5411

Recibido: 24 de mayo de 2021
Aceptado: 24 de agosto de 2021
Publicado: 30 de septiembre de 2021

Resumen

Aunque las últimas técnicas de diagnóstico de la biotecnología médica son aplicadas en México, existe aún un porcentaje importante de personas que no tienen acceso a servicios de salud, resultado de la desigualdad económica en el país. Este artículo tiene como objetivo presentar el impacto en México de diversas enfermedades (COVID-19, enfermedad diarreica aguda, cáncer cervicouterino, cáncer de mama, leishmaniasis, lesiones renales agudas y neurocisticercosis), las estrategias implementadas en su diagnóstico y control, así como las perspectivas de pruebas de diagnóstico novedosas. El artículo se realizó a través de una revisión de documentos en línea del Gobierno mexicano y de artículos científicos que estudian la implementación y las características de las herramientas biotecnológicas para el diagnóstico de enfermedades. En el caso de la COVID-19, la disponibilidad de procedimientos certeros y rápidos para su diagnóstico ha demostrado ser de vital importancia en el control de la enfermedad, así como en el entendimiento de la infección y los procesos de inmunidad. En el caso de la enfermedad diarreica aguda derivada de la infección por rotavirus, la elevada morbilidad y mortalidad de enfermedades no puede ser completamente controlada hasta que mejore la calidad de vida de la población. Las herramientas de la biotecnología para el diagnóstico, aplicadas por medio de programas públicos dirigidos a la población vulnerable, proporcionan una forma de cerrar la brecha de salud entre zonas desarrolladas y en vías de desarrollo. Aun así, se debe considerar que la cantidad de recursos que se utilizan sigue siendo elevada.

Palabras clave: anticuerpos; biomarcadores; biotecnología; diagnóstico; ELISA; México; PCR

Abstract

Although the diagnostic techniques of medical biotechnology are being applied in Mexico, there is still a significant percentage of people who do not have access to health services, a result of the country's economic inequality. This article aims to present the impact in Mexico of several diseases (COVID-19, acute diarrheal disease, cervical cancer, breast cancer, leishmaniasis, acute kidney injury and neurocysticercosis), the strategies implemented in their diagnosis and control, as well as perspectives of novel diagnostic tests. The article was conducted through a review of online documents from the Mexican government and scientific articles that study the implementation and characteristics of biotechnological tools for disease diagnosis. In the case of COVID-19, the availability of accurate and rapid procedures for its diagnosis has proven to be of vital importance in the control of this disease, as well as in the understanding of infection and immunity processes. In the case of acute diarrheal disease resulting from rotavirus infection, the high morbidity and mortality of diseases cannot be completely controlled until the quality of life of the population is improved. The tools of biotechnology in diagnostics applied through public programs to vulnerable populations provide a way to close the health gap between developed and developing areas. Even so, it must be considered that the amount of resources they use is still high.

Key words: antibodies; biomarkers; biotechnology; diagnosis; ELISA; Mexico; PCR



Introducción

La biotecnología ha estado presente desde la elaboración de productos fermentados como bebidas alcohólicas y panes, pasando por los avances relativamente recientes en la producción de antibióticos, hasta llegar a la producción de moléculas farmacéuticas más especializadas. De manera concisa, se la puede definir como cualquier tecnología vinculada a la manipulación de sistemas biológicos (Borém, Santos y Bowen 2003). Esa definición tan abierta ha hecho posible su aplicación en diferentes áreas tales como la agricultura, el medio ambiente, el desarrollo de biomateriales e incluso la terapéutica humana (Sager 2001).

De su aplicación en el área de la salud humana, ha derivado la biotecnología médica, rama que se dedica al desarrollo de nuevos tratamientos, métodos de diagnóstico y tratamientos preventivos tales como vacunas, a partir de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), la hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés), la secuenciación, el cultivo celular y el ácido ribonucleico (RNA) de interferencia (Sasson 2005; Pham 2018).

En este artículo se discutirán las aplicaciones de la biotecnología médica en el diagnóstico de enfermedades humanas de importancia en salud pública en México, así como el impacto de dichas enfermedades, las estrategias que se implementan para su diagnóstico y control a nivel poblacional y las problemáticas que las circundan en países en vías de desarrollo, particularmente en México. Un ejemplo de lo anterior lo tenemos en enfermedades como el cáncer de mama, en el que las mayores tasas de incidencia se presentan en países de alto ingreso económico, pero las mayores tasas de mortalidad las presentan países en vías de desarrollo. Las tasas de sobrevivimiento a cinco años para el cáncer de mama son mucho más bajas en países de ingresos medio bajos como Brasil (58,4 %), India (52 %) y Argelia (38,8 %), comparadas con las tasas de países de altos ingresos como Estados Unidos (83,9 %), Japón (81,6 %) y Australia (80,7 %). Esto se explica por la falta de programas públicos de detección temprana, de diagnóstico adecuado, así como de instalaciones, factores que se asocian a un tratamiento tardío (Rivera Franco y León Rodríguez 2018).

El sistema de salud en México está conformado por el sector público y el sector privado. El sector público contiene instituciones que atienden a personas con y sin seguridad social, con términos diferenciados para cada grupo en los servicios ofrecidos y los padecimientos que se atienden. Mientras tanto, el sector privado está compuesto por aseguradoras y prestadores de servicio como clínicas, consultorios y hospitales privados (Gómez Dantés et al 2011). Los servicios se ofrecen a través de tres niveles de atención. El primer nivel se caracteriza por resolver las necesidades de atención básicas y más frecuentes. Se encarga de la promoción de la salud, la prevención y los procedimientos de recuperación. Los establecimientos suelen ser de baja complejidad (como clínicas) y cubren alrededor del 85 % de los problemas

médicos. En el segundo nivel se encuentran hospitales donde se prestan servicios de pediatría, gineco-obstetricia, cirugía general y psiquiatría. En este nivel se cubre un 10 % de los casos. Por último, en el tercer nivel de atención, se atienden patologías complejas que requieren procedimientos especializados de alta tecnología. Cubre el 5 % restante (Vignolo et al. 2011).

Sobre el contexto económico de la población en México, se estimó que, en 2014, alrededor del 53 % había sufrido algún grado de pobreza por ingresos. Ello repercute en un cubrimiento insuficiente de los gastos de salud domésticos (Ordoñez Barba 2018). Esa determinante social ocasiona que el sistema de salud mexicano se enfrente con enfermedades evitables, discapacidades y muerte prematura, con lo cual se mantienen las brechas socio-sanitarias y las inequidades (López Arellano y Jarillo Soto 2017). La esperanza de vida al nacer ha aumentado desde el año 2000 (cuando era de 73,3 años) al año 2012 (74,4 años), hasta llegar a 75,4 años en 2019. Sin embargo, sigue por debajo del promedio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), de 80,7 años. La situación se ha adjudicado a malos hábitos de nutrición y enfermedades relacionadas; a accidentes de tráfico y homicidios; así como a barreras en el acceso al cuidado de calidad (OCDE 2014; 2019).

A pesar de las técnicas de diagnóstico que la biotecnología médica tiene disponibles, en México existe aún un porcentaje importante de personas que no tienen acceso a servicios de salud básicos. Tan solo en 2012 se estimó que 57 000 000 de personas (48 % de la población) no tenían un acceso efectivo a los servicios médicos, sobre todo por razones financieras o de disponibilidad geográfica (Gutiérrez et al. 2014). Si se compara el precio actual de una prueba PCR para la detección del SARS-CoV-2 (alrededor de 3000 pesos mexicanos) con el salario mínimo diario (141,60 pesos mexicanos en la mayoría del país), esta equivale a 21 salarios mínimos. Por tanto, los beneficios del diagnóstico a través de herramientas biotecnológicas no están al alcance de toda la población (Laboratorio Médico del Chopo 2021a; 2021b; Secretaría del Trabajo y Previsión Social 2021).

Por otra parte, para hablar de las técnicas que utiliza la biotecnología médica en el diagnóstico de enfermedades, es necesario recordar los principales procesos del metabolismo de la información en la célula. Mediante la replicación, el ácido desoxirribonucleico ADN (o ácido ribonucleico ARN en virus) actúa como el molde de su propia síntesis (el ADN polimerasa es catalizadora de esa reacción). Mediante la transcripción, se forma un producto de ARN a partir de ADN. Con la traducción, se sintetiza una cadena polipeptídica específica a partir de ARN (Mathews, van Holde y Ahern 2002).

Metodología

Se realizó una revisión documental de algunas de las herramientas y los productos biotecnológicos utilizados en el diagnóstico de un número establecido de enfermedades relevantes en México, con diferentes causas (infecciosas y no infecciosas). La información fue recolectada a través de sitios y documentos oficiales de instituciones del Gobierno mexicano, así como de artículos científicos de las bases de datos Science Direct, Elsevier y Scopus que analizan la implementación de dichas herramientas y métodos de detección actuales.

Reacción en cadena de la polimerasa PCR

Una de las principales herramientas de la biotecnología para la identificación de material genético y el diagnóstico de enfermedades es la PCR. Esta técnica es una amplificación¹ enzimática, dirigida por cebadores,² de una secuencia específica de ADN genómico mediada a través de la enzima *Taq* polimerasa.³ La reacción permite obtener millones de copias de una determinada secuencia genética. Su procedimiento consiste en la repetición de tres pasos: la desnaturalización del ADN de doble cadena, el alineamiento de los cebadores al ADN de una sola cadena y la extensión enzimática que producirá copias del ADN que servirán como molde en las siguientes repeticiones de los pasos anteriores (Kolmodin y Birch 2002).

Además de la técnica original, se han desarrollado una gran cantidad de variantes, útiles para adaptar la PCR a diferentes situaciones que se pueden presentar por la naturaleza del material genético a analizar, la infraestructura y el personal disponible para desarrollar la técnica (Kolmodin y Birch 2002). Se debe diferenciar entre herramientas de la biotecnología, como la descrita con anterioridad, y productos de ella, como anticuerpos. Ambos son utilizados en el diagnóstico de enfermedades (Pham 2018).

Enfermedad diarreica aguda

La diarrea suele ser un síntoma de infección del tracto digestivo ocasionada por bacterias, virus o parásitos. Se transmite por alimentos o agua contaminados, o de persona a persona, por higiene deficiente (Olaiz Fernández et al. 2020).

1 Multiplicar una muestra de material genético a una cantidad que pueda ser analizada o utilizada para otros propósitos (Thieman y Palladino 2010).

2 Fragmento corto de ADN o ARN complementarios a un fragmento de ADN que sirve para que la síntesis de este pueda realizarse (Salazar Montes, Sandoval Rodríguez y Armendáriz Borunda 2013).

3 Enzima termoestable utilizada en la PCR, que sintetiza la cadena de ADN. Es aislada del *Thermus aquaticus*, microorganismo termófilo (Thieman y Palladino 2010).

El rotavirus es un virus de ARN de doble cadena, causante de diarrea aguda líquida. También es causada por microorganismos como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, y otros. El diagnóstico definitivo solo puede obtenerse por pruebas de laboratorio. La mayor incidencia se presenta en personas de 20 a 40 años, pero la enfermedad puede causar una deshidratación grave y posterior muerte en niños, sobre todo menores de cinco años (Hernández Cortez, Aguilera Arreola y Castro Escarpulli 2011).

A escala mundial, el rotavirus es la causa principal de gastroenteritis aguda. Causa cada año 114 000 000 de episodios de gastroenteritis y 611 000 muertes infantiles (80 % en países en vías de desarrollo). Representa el 5 % de la mortalidad infantil en el mundo (Olaiz Fernández et al. 2020).

En México es difícil conocer las estadísticas exclusivas por rotavirus, ya que las enfermedades causantes de diarrea se suelen clasificar como ocasionados por un grupo de microorganismos y no se realizan pruebas de laboratorio sistemáticas. La media de las muertes de niños menores de cinco años relacionadas con la diarrea entre 2007 y 2014 fue de 563 (Olaiz Fernández et al. 2020; Sánchez Uribe et al. 2016).

El control de la enfermedad requiere una evaluación precisa del paciente, para obtener datos clínicos y epidemiológicos; la identificación de las cepas aisladas, así como la promoción de las medidas de higiene para evitar esta y otras enfermedades gastrointestinales (evitar comer en la calle, lavarse las manos antes de comer y después de ir al baño, hervir el agua, desinfectar frutas y verduras, preparar de forma correcta los alimentos) (Hernández Cortez, Aguilera Arreola y Castro Escarpulli 2011).

La RT PCR en tiempo real⁴ ha sido usada en México como una herramienta para la detección de rotavirus. Su ventaja ante otros métodos como electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE, por sus siglas en inglés) radica en su mayor sensibilidad⁵ (sensibilidad del 95 % y especificidad⁶ del 99 %), y en una menor cantidad de pasos a seguir para conseguir resultados en poco tiempo. Ello demuestra que puede ser de utilidad para el análisis de rutina, como un apoyo para el diagnóstico de esta enfermedad y como un recurso para el monitoreo constante de la forma en que está afectando a la población (De la Cruz Hernández et al. 2017).

4 Esta variante tiene dos modificaciones a la PCR convencional. La primera, dada por la parte "RT" en el nombre, consiste en transcribir RNA hacia una molécula de ácido desoxirribonucleico complementario (cDNA) para poder realizar los ciclos de amplificación correspondientes de una PCR convencional (Aatsinki 2002). La modificación que hace que esta técnica sea "en tiempo real" consiste en utilizar una sonda con una molécula fluorescente y una molécula que inhibe la fluorescencia, junto con los demás reactivos de la reacción. Al darse el proceso de extensión en la PCR, la molécula fluorescente es liberada, lo que hace que la luz que emite pueda ser cuantificada a través de un equipo detector (Gibson, Heid y Williams 1996).

5 Como marcador de desempeño de una prueba, la sensibilidad es la proporción entre la tasa de verdaderos positivos sobre el total de los pacientes que sí tienen la enfermedad, es decir, el porcentaje de pacientes con la enfermedad que tienen un resultado positivo en la prueba (Sierra Arango 2003).

6 Como marcador de desempeño de una prueba, la especificidad es la proporción entre la tasa de verdaderos negativos sobre el total de pacientes que no tienen la enfermedad, es decir, el porcentaje de pacientes sin la enfermedad que tienen un resultado negativo en la prueba (Sierra Arango 2003).

COVID-19

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria que se presenta como una neumonía atípica, provocando síntomas como fiebre, fatiga, tos seca, entre otros. Con frecuencia afecta de mayor manera a personas con enfermedades preexistentes como diabetes, obesidad, hipertensión o condiciones relacionadas con el sistema inmune, a las que incluso les puede provocar la muerte. No obstante, cabe recalcar que en la mayoría de los infectados los síntomas pueden ser leves o moderados (Martínez Liu et al. 2021).

Esta enfermedad se detecta por medio de diferentes grupos de pruebas. Las de biología molecular (RT-PCR entre otras variaciones) son las pruebas de oro para la detección del virus, con la capacidad de detectar casos asintomáticos. Reducen el contagio de manera significativa, al promover la cuarentena autoimpuesta en la población (Liu y Rusling 2021; Rannan Eliya et al. 2020). Tienen la desventaja de un alto porcentaje de falsos negativos (20 % al 68 %), en dependencia del día en que se tome la muestra, el mal manejo de esta y las mutaciones del virus. La muestra tiene una estrecha ventana para ser tomada y no presenta mucha estabilidad. Además, se requiere personal calificado, instalaciones con bioseguridad, reactivos y equipos especializados.

También existen las pruebas de anticuerpos,⁷ que no detectan el virus directamente, sino la respuesta del organismo ante él, pero poseen la gran ventaja de una ventana de detección mucho más amplia. Las muestras pueden ser sanguíneas o de saliva, son mucho más estables en su manejo y no requieren infraestructura y reactivos especializados. Por tanto, tienen menor costo. Las pruebas de anticuerpos actúan como un complemento indispensable a las pruebas de biología molecular, al diagnosticar casos pasados y contribuir al monitoreo poblacional del comportamiento de la epidemia y la inmunidad (Liu y Rusling 2021).

La disponibilidad de procedimientos certeros y rápidos para su diagnóstico ha demostrado ser de vital importancia en el control de la enfermedad, así como en el entendimiento de la infección y los procesos de inmunidad. Este hecho fue demostrado a través de un análisis de transmisibilidad⁸ del virus entre marzo y junio de 2020. Los países que utilizaban pruebas de una manera continua y elevada redujeron el índice de transmisibilidad a un número que lleva a la eventual eliminación del virus. Cabe recalcar que la contención también se ve afectada por otras medidas, como el uso de mascarilla, el distanciamiento social y el cierre de espacios. El acceso a las pruebas está limitado por su precio: las de biología molecular tienen un costo de alrededor de 3300 pesos mexicanos, y la

7 Glicoproteínas del sistema inmune capaces de unirse fuertemente a antígenos, discriminando entre estructuras antigénicas diferentes. Su función no solo incluye la identificación de antígenos, sino su marcaje para el reconocimiento por parte de las células del sistema inmune (Büyükköroğlu y Şenel 2018)

8 Representa el número de infecciones secundarias generadas por una persona infectada (Rannan Eliya et al. 2020).

de antígenos, alrededor de 800 pesos mexicanos. El distanciamiento social es condicionado por la capacidad de la población de quedarse en casa para evitar posibles contagios, considerando la necesidad de salir para realizar actividades de subsistencia (Rannan Eliya et al. 2020).

Mientras tanto, la secuenciación también ha probado ser de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad COVID-19 a nivel poblacional. Al secuenciar las variantes del virus que aparecen en varios países, se han encontrado relaciones entre los cambios específicos en su secuencia y el comportamiento en cuestiones de infectividad e impacto en el organismo. Ello, además de proporcionar datos de la enfermedad, impulsa un diagnóstico personalizado y tratamientos más efectivos (Hernández Huerta et al. 2020).

Estudios preliminares sobre la COVID-19 en México sugieren que, aunque la mayor cantidad de contagios ocurran en ciudades con una alta población, son las zonas con un mayor rezago social las que presentan más fallecimientos. Además, se ha establecido un vínculo entre la alta tasa de letalidad en el país (no solo en las zonas con rezago social) y la estrategia sanitaria de una baja cobertura poblacional. El resultado son pruebas diagnósticas insuficientes, lo cual recalca la importancia del diagnóstico oportuno, no solo para una mayor probabilidad de éxito en el tratamiento a los individuos, sino para el control y monitoreo de enfermedades infecciosas (Mendoza González 2020).

Cáncer cervicouterino

La infección del virus del papiloma humano (VPH) puede derivar en cáncer cervicouterino. Este cáncer es el segundo más común que afecta a las mujeres en América Latina, solo superado por el de mama. Alrededor del 85 % de la carga global de la enfermedad se presenta en la región. Su alta tasa de mortalidad en estos países se debe en parte a un diagnóstico tardío (Hernández Hernández, Apresa García y Patlán Pérez 2015; Torres Poveda, Cruz Valdez y Madrid Marina 2014).

En México, este cáncer causó la muerte de 4009 personas en 2015; de 3952 en 2010; 4227 en 2005 y 4620 en 2000 (Aldaco Sarvida et al. 2018). La alta tasa de mortalidad es atribuida a situaciones relacionadas con la pobreza, como baja escolaridad, bajo nivel socioeconómico, residencia en áreas rurales, desempleo y falta de acceso efectivo a servicios de salud (Palacio Mejía et al. 2003).

Una de las pruebas más comunes para detectar la infección por VPH es la de Papanicolaou. Se basa en la descripción morfológica de lesiones, lo que permite identificar datos que sugieren la infección en cuestión o el desarrollo de cáncer cervicouterino (Hernández Hernández, Apresa García y Patlán Pérez 2015; Torres Poveda, Cruz Valdez y Madrid Marina 2014).

Un estudio en Veracruz encontró que la PCR anidada⁹ proporciona mayor certeza en la detección del virus antes de que cause anomalías en las células. Se detectó infección de VPH en 15 muestras de 123 que antes habían resultado normales en la prueba de Papanicolau (Yerena Aguilar et al. 2009).

La PCR anidada es otra variante de la PCR convencional. Tiene mayor sensibilidad, ya que utiliza dos rondas de amplificación con dos pares de cebadores distintos para cada ronda. La PCR convencional solo utiliza un paso de amplificación (Salazar Montes, Sandoval Rodríguez y Armendáriz Borunda 2013).

Cáncer de mama

El cáncer de mama ha presentado un alta en su tasa de aparición en México. Es el de mayor mortalidad en las mujeres (Grajales Pérez et al. 2014). Causó la muerte de 6304 personas en 2015; 5094 en 2010; 4264 en 2005 y 3503 en 2000 (Aldaco Sarvida et al. 2018). El sobrepeso y la obesidad son factores relacionados con su aparición (Aguilar Cordero et al. 2012). La detección y el tratamiento de este tipo de cáncer no solo enfrentan una barrera económica o tecnológica, sino también cultural. Algunas mujeres, en especial en países en vías de desarrollo, retardan los procesos de detección y tratamiento por temor a ser abandonadas por sus cónyuges (Frenk 2009).

Los biomarcadores han sido fundamentales en su detección. La forma en la que se detecta es analizando los niveles de expresión de ciertos receptores como el receptor estrogénico (sensibilidad 100 %, especificidad 100 %), el receptor de progesterona (sensibilidad 96 %, especificidad 77 %) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*human epidermal growth factor receptor 2* o HER2, sensibilidad 77 %, especificidad 99 %) (Lundgren et al. 2021; Thieman y Palladino 2010). Cuando el resultado de HER2 no es concluyente, se usan otras herramientas para amplificarlo, como la técnica FISH (Salinas Martínez et al. 2014). Esta emplea sondas marcadas con nucleótidos fluorescentes para indicar la presencia de genes de interés (Thieman y Palladino 2010).

El uso de los biomarcadores es otro avance de la biotecnología en el área de salud. Estos suelen definirse como proteínas o moléculas específicas medidas en sangre, cuya concentración evidencia la presencia, la severidad o el estado de una enfermedad. Los biomarcadores también pueden ser hormonas, genes, productos génicos, enzimas o incluso células específicas (Dhawan 2018).

⁹ La primera reacción amplifica una zona extensa del material genético con el primer par de cebadores. En la segunda reacción se usa el segundo par de cebadores, que reconocerán una sección del producto de la primera reacción y darán como resultado un producto más pequeño (Salazar Montes, Sandoval Rodríguez y Armendáriz Borunda 2013).

Lesiones renales agudas

Otro caso en el que el diagnóstico por medios biotecnológicos puede hacer una diferencia significativa en el impacto de la enfermedad es el de las lesiones renales agudas. Estas pueden afectar hasta al 15 % de pacientes hospitalizados. Presentan una elevada tasa de mortalidad, por la falta de terapias efectivas y métodos de diagnóstico temprano. La mayor mortalidad ha sido reportada en países en desarrollo (Barrera Chimal y Bobadilla 2012; Chávez Iñiguez, García García y Lombardi 2018).

El diagnóstico convencional de esta afección se realiza por el estudio de los niveles de creatinina y un examen de nitrógeno ureico en sangre. Sin embargo, el análisis de dichos componentes no provee un diagnóstico temprano, ya que se ven afectados por otros factores. En el caso de la creatinina, su aumento se puede dar después de que el tejido del riñón esté dañado (Barrera Chimal y Bobadilla 2012).

Durante los últimos años, nuevos biomarcadores para diagnosticar las lesiones renales agudas se han estudiado. Un grupo de científicos mexicanos encontró que el biomarcador sensible Hsp72 puede detectar lesiones renales agudas en pacientes enfermos críticos hasta tres días antes que el método de diagnóstico convencional (Morales Buenrostro et al. 2014).

Leishmaniasis

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades provocadas por parásitos del género *Leishmania*. Se transmiten por medio de insectos, por lo general en ambientes selváticos. Pueden manifestarse como lesiones cutáneas, y presentarse en las mucosas o diseminarse por todo el cuerpo en forma de lesiones nodulares (Monroy Ostria et al. 2014). El grupo de edad más afectado es el de 25 a 44 años, seguido por el de 15 a 19 años. Entre 2006 y 2011 se reportaron 3657 casos y 12 fallecimientos, pero la enfermedad se presume subregistrada. La mayoría de los casos se concentran en los estados de Tabasco y Quintana Roo (Sosa Ávila, Lozano Janett y Zúñiga Carrasco 2014).

Los métodos de diagnóstico más comunes son examen microscópico y cultivo (de muestra cutánea o visceral), detección de anticuerpos, test de hipersensibilidad tardía, detección de anticuerpos mediante el polipéptido recombinante rK39, detección de antígeno en orina, reacción en cadena de la polimerasa, entre otros (Sosa Ávila, Lozano Janett y Zúñiga Carrasco 2014). El éxito del tratamiento está fuertemente relacionado con la correcta identificación del género de *Leishmania* que afecta al paciente. Esa tarea se dificulta en pacientes afectados por diferentes tipos de *Leishmania* al mismo tiempo. La secuenciación¹⁰ de muestras provenien-

10 La secuenciación de ADN es el proceso de determinar el orden de nucleótidos (adenina, guanina, citosina y timina) presentes en una molécula de ADN (Nawaz Tipu y Shabbir 2015).

tes de pacientes permite la identificación del parásito en cuestión y ayuda a su correcto tratamiento (Monroy Ostria et al. 2014).

Neurocisticercosis

La neurocisticercosis, también conocida como cisticercosis cerebral, es una enfermedad zoonótica causada por la *Taenia solium* cuando invade el sistema nervioso central en forma de tenia. Sigue siendo prevalente en la mayoría de los países de América Latina y está asociada con la pobreza, la mala calidad del agua y las facilidades sanitarias inadecuadas (Hernández et al. 2019). En el mundo, provocó la muerte de alrededor de 30 000 personas en 2018.

La dificultad de su diagnóstico y los casos asintomáticos hacen que el número de personas afectadas en México no se pueda conocer con exactitud. Sin embargo, se estima que le costó al país 235 000 000 de dólares en 2015 (Morales Sandoval, Téllez Arellano y Fleury 2020). La enfermedad es más común en zonas rurales de clima templado, donde está asociada al consumo de carne de cerdo y a dormir en el suelo. Una persona infectada puede contagiar a otras con las que convive. Además, la migración de zonas rurales a zonas urbanas favorece la dispersión de la enfermedad (Flisser 2011).

El estándar de oro¹¹ para su diagnóstico son las tomografías computarizadas e imágenes de resonancia magnética, que no están ampliamente disponibles en los países donde más se requieren. Ello provoca una mortalidad más alta de la que se presenta bajo un diagnóstico adecuado. Para contrarrestar el problema, se ha recurrido a la prueba ELISA (Hernández et al. 2019).

ELISA

La técnica de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, por su acrónimo en inglés) es muy usada en el diagnóstico y en el control de calidad de la industria biomédica, por su capacidad de detectar y cuantificar antígenos específicos en una muestra. Su fundamento recae en la captura de un antígeno,¹² mediada por anticuerpos con un sustrato medible. Los antígenos se unen al anticuerpo, que a su vez está unido a una enzima capaz de generar un producto que podrá ser cuantificado (el producto puede ser de un color particular, luminiscente o fluorescente) (Büyükköröglü et al. 2018).

11 Estándar de referencia que se considera adecuado para definir la presencia o ausencia de una condición de interés. Idealmente se presenta una sensibilidad y especificidad del 100 % en ambos casos (Trikalinos et al. 2012; Sierra Arango 2003).

12 Moléculas específicas que pueden inducir la respuesta de los anticuerpos (Thieman y Palladino 2010).

Varias modificaciones se le han hecho a esta técnica, considerando los principios de asequibilidad, sensibilidad (81 %), especificidad (97,1 %), fácil ejecución y robustez, con el fin de poder utilizarla en lugares que no tienen todo el equipo o personal de un laboratorio de biología molecular (Hosseini et al. 2018; Hernández et al. 2019). En México se ha utilizado para el diagnóstico del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la enfermedad de Chagas y enfermedades febriles exantemáticas, como sarampión y rubeola, entre otras (Censida 2018; Secretaría de Salud 2019a; Secretaría de Salud 2018).

El ELISA más usado necesita dos tipos de anticuerpos: uno para capturar la proteína específica que se quiere cuantificar y otro unido a una enzima, para producir la reacción medible comentada antes. El primer anticuerpo que se une a la proteína de interés se sitúa en una placa ELISA con varios pocillos (por lo general, 96). Se agrega la proteína, y después de una serie de pasos de lavado, se añade el segundo anticuerpo (que estará unido a una enzima). La utilización de un sustrato permite que tenga lugar la reacción visible si el anticuerpo se une a la proteína de interés. Las placas de ELISA suelen obtenerse prediseñadas para identificar una gran variedad de proteínas importantes (Thieman y Palladino 2010).

Consideraciones

Estas técnicas requieren ciertas instalaciones, equipos, insumos y personal calificado. En el caso de la PCR y sus variantes, se necesita un termociclador, cámara para gel de electroforesis, sistema UV, micropipetas, puntas para micropipetas, tubos de PCR y diferentes reactivos como cebadores, enzimas, agarosa, buffer, entre otros (Bachman 2013). De igual manera, la secuenciación requiere equipo altamente especializado, kits consumibles y *software* para analizar los resultados (Schwarze et al 2020). Por otra parte, la técnica ELISA requiere una cantidad menor de recursos. Es posible su aplicación en el punto de atención, lo cual mejora la accesibilidad de este tipo de diagnóstico (Mubanga 2019).

Desde la perspectiva ambiental, estas técnicas tienen un lado negativo. Los laboratorios de ciencias biológicas, médicas y de la agricultura, en países como Estados Unidos, han mostrado el exceso de plásticos de un solo uso en dichas instalaciones. Este uso excesivo recae en la demanda de hacer eficientes los procedimientos, en dinero y tiempo. Se sugiere implementar estrategias e incentivos para fomentar la reutilización y el reciclaje de esos materiales (Urbina, Watts y Reardon 2015).

Acciones y perspectivas a futuro

La biotecnología médica tiene la capacidad de resolver la problemática del diagnóstico no oportuno que tiene México, pero las situaciones de accesibilidad médica derivadas de aspectos sociales promueven los diagnósticos tardíos, que llevan a una alta tasa de mortalidad, como sucede con el cáncer cervicouterino (Hernández Hernández, Apresa García y Patlán Pérez 2015).

En países en vía de desarrollo, la tasa de prevalencia de infección por VPH es de 14,3 % y en países desarrollados, de 10,3 % (Terán Figueroa et al. 2015). Se han dado pasos para remediar la situación, como la campaña “Semana de sensibilización en cáncer de cuello uterino”, de 2019. Sus retos establecidos fueron detectar casos en etapas tempranas a través de coberturas de tamizaje y fomentar la responsabilidad de autocuidado (Secretaría de Salud 2019b). Si bien estos objetivos son relevantes y de suma importancia, la continuidad y el alcance de las campañas no son del todo claros.

Por otro lado, la elevada morbilidad y mortalidad de enfermedades como el rotavirus no puede ser completamente controlada hasta que mejore la calidad de vida de la población, asegurando los servicios básicos de agua potable y drenaje, que suelen faltar en comunidades rurales. Ello, sin olvidar el factor clave de promover una buena alimentación (Hernández Cortez, Aguilera Arreola y Castro Escarpulli 2011).

México asignó 50 673,05 millones de pesos (MMDP) para Ciencia, Tecnología e Innovación en 2020, el equivalente al 0,19 % del PIB, por debajo del 1 % recomendado por diversas organizaciones internacionales (Subdirección de Análisis Económico 2019).

Las tendencias en el diagnóstico de enfermedades apuntan a pruebas realizables en el punto de atención, con alta sensibilidad y especificidad, que reduzcan costos evitando el equipo, el personal y la infraestructura especializada requeridos en algunas pruebas moleculares. Así, se reduce el tiempo de espera y mejora la atención al paciente (Vashist et al. 2015).

Conclusiones

Las técnicas biotecnológicas pueden mejorar la manera en que se diagnostican y monitorean enfermedades en individuos y poblaciones. Sin embargo, existen barreras sociales y económicas que deben ser abordadas para que una mayor cantidad de la población en México pueda acceder a los servicios de salud de una manera efectiva. Debe procurarse el aspecto tecnológico y científico de la medicina a través del apoyo a la investigación, así como la planeación, la ejecución y el seguimiento de medidas sociales, considerando los aspectos socioeconómicos y culturales que últimamente modifican el perfil de las enfermedades en una población.

Las herramientas de la biotecnología en el diagnóstico, aplicadas por medio de programas públicos dirigidos a la población vulnerable, proporcionan una forma de cerrar la brecha de salud entre zonas desarrolladas y en vías de desarrollo. Aun así, se debe considerar que la cantidad de recursos que estas utilizan sigue siendo elevada.

Bibliografía

- Aatsinki, Jyrki T. 2002. "Coupled One-Step Reverse Transcription and Polymerase Chain Reaction Procedure for Cloning Large cDNA Fragments". En *PCR cloning protocols*, editado por Bing-Yuan Chen y Harry W. Janes, 53-58. Nueva York: Springer Science & Business Media.
- Aguilar Cordero, María José, Marisol Neri Sánchez, Carlos Alberto Padilla López, María L. Pimentel Ramírez, Arturo García Rillo y Antonio Manuel Sánchez López. 2012. "Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México". *Nutr Hosp* 27 (5): 1631-1636.
- Aldaco Sarvida, Fernando, Perla Pérez Pérez, Guadalupe Cervantes Sánchez, Laura Torrecillas Torres, Aura Argentina Erazo Valle Solís, Paula Cabrera Galeana, Daniel Motola Kuba, Pablo Anaya, Samuel Rivera Rivera y Eduardo Cárdenas Cárdenas. 2018. "Mortality from cancer in Mexico: 2015 update". *Gac Mex Oncol* 17: 24-30.
- Bachman, Julia. 2013. "Reverse- Transcription PCR (RT-PCR)". En *Methods in Enzymology*, editado por Jon Lorsch, 67-74. Waltham: Academic Press.
- Barrera Chimal, Jonathan, y Norma Bobadilla A. 2012. "Are recently reported biomarkers helpful for early and accurate diagnosis of acute kidney injury?". *Biomarkers* 17 (5): 385-393. doi.org/10.3109/1354750x.2012.680070
- Borém, Aluizio, Fabricio R. Santos y David E Bowen. 2003. *Understanding Biotechnology*. New Jersey: Prentice Hall.
- Büyükköroğlu, Gülay, y Behiye Şenel. 2018. "Engineering Monoclonal Antibodies: Production and Applications". En *Omics Technologies and Bio-Engineering, Towards Improving Quality of Life*, editado por Debmalaya Barh y Vasco Azevedo, 353-389. Eskisehir: Academic Press.
- Büyükköroğlu, Gülay, Devrim Demir Dora, Filiz Özdemir y Candan Hızal. 2018. "Techniques for Protein Analysis". En *Omics Technologies and Bio-Engineering, Towards Improving Quality of Life*, editado por Debmalaya Barh y Vasco Azevedo, 317-351. Eskisehir: Academic Press.
- Censida (Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida). 2018. "Guía para la detección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)", <https://bit.ly/3Bn5SZW>
- Chávez Iñiguez, Samuel Jonathan, Guillermo García García y Raúl Lombardi. 2018. "Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica". *Gaceta Médica de México* 154 S (1): 6-14.

- De La Cruz Hernández, Sergio Isaac, Yazmin Anaya Molina, Fabián Gómez Santiago, Heidi Lizbeth Terán Vega, Elda Monroy Leyva, Héctor Méndez Pérez y Herlinda García Lozano. 2017. "Real time RT-PCR, a necessary tool to support the diagnosis and surveillance of rotavirus in Mexico". *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 90 (4) 272-276. doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.12.005
- Dhawan, Dipali. 2018. "Biotechnology for Biomarkers: Towards Prediction, Screening, Diagnosis, Prognosis, and Therapy". En *Omics Technologies and Bio-Engineering, Towards Improving Quality of Life*, editado por Debmalya Barh y Vasco Azevedo, 533-557. Gujarat: Academic Press.
- Flisser, Ana. 2011. "Control de la teniasis y la cisticercosis en México". *Biomédica* 31 (3): 300-315.
- Frenk, Julio. 2009. "Sensibilización, detección temprana y combate a los prejuicios: claves en la lucha contra el cáncer de mama". *Salud Pública de México* 51: 135-137.
- Gibson, Ursula E., Christopher A. Heid y P. Mickey Williams. 1996. "A novel method for real time quantitative RT-PCR". *Genome Research* 6 (10): 995-1001. doi.org/10.1101/gr.6.10.995
- Gómez Dantés, Octavio, Sergio Sesma, Victor M. Becerril, Felicia M. Knaul, Héctor Arreola y Julio Frenk. 2011. "Sistema de salud de México". *Salud Pública de México* 53 (2): 220-232.
- Grajales Pérez, Erika Gabriela, Carlos Cazares Flores, Lorena Díaz Amezcuita y Victor De Alba Ramírez. 2014. "Factores de riesgo para el cáncer de mama en México revisión de estudios en poblaciones mexicanas y México- americanas". *Revista CES Salud Pública* 5 (1): 50-58.
- Gutiérrez, Juan Pablo, Sebastián García Saisó, Germán Fajardo Dolci y Mauricio Hernández Ávila. 2014. "Effective access to health care in Mexico". *BMC Health Services Research* 14 (1): 1-9. doi.org/10.1186/1472-6963-14-186
- Hernández Cortez, Cecilia, María Guadalupe Aguilera Arreola y Graciela Castro Escarpulli. 2011. "Situación de las enfermedades gastrointestinales en México". *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 31 (4): 137.
- Hernández Hernández, Dulce M., Teresa Apresa García y Rosa Ma. Patlán Pérez. 2015. "Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino". *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 53: S154-61. <https://bit.ly/3bpOpW4>
- Hernández Huerta, María Teresa, Laura Pérez Campos Mayoral, Carlos Romero Díaz, Margarito Martínez Cruz, Gabriel Mayoral Andrade, Luis Manuel Sánchez Navarro, María del Socorro Pina Canseco, Eli Cruz Parada, Ruth Martínez Cruz, Eduardo Pérez Campos Mayoral, Alma Dolores Pérez Santiago, Gabriela Vásquez Martínez, Eduardo Pérez Campos y Carlos Alberto Matias Cervantes. 2020. "Analysis of SARS-CoV-2 mutations in Mexico, Belize and isolated regions of Guatemala and its implication in the diagnosis". *Journal of Medical Virology* 93 (4): 2099-2114. doi.org/10.1002/jmv.26591

- Hernández, Marisela, Osvaldo Germán Astudillo, Gustavo Diego, Jorge Luis de la Rosa Arana, Antonio Meza Lucas, Ricardo García Rodea, Matthew L. Romo, Andrea Toledo, R. Michael E. Parkhouse, Teresa Garate, Edda Sciutto y Agnès Fleury. 2019. "Immunodiagnosis of human neurocysticercosis: comparative performance of serum diagnostic tests in Mexico". *Parasitology Research* 118 (10): 2891-2899. doi.org/10.1007/s00436-019-06425-4
- Hosseini, Samira, Patricia Vázquez Villegas, Marco Rito Palomares y Sergio O. Martínez Chapa. 2018. *Advantages, disadvantages and modifications of conventional ELISA*. Singapur: Springer.
- Kolmodin, Lori A. y David E. Birch. 2002. "Polymerase Chain Reaction, Basic Principles and Routine Practice". En *PCR cloning protocols*, editado por Bing-Yuan Chen y Harry W. Janes, 3-18. New York: Springer Science & Business Media.
- Laboratorio Médico del Chopo. 2021a. "Detección COVID-19 por PCR", <https://bit.ly/3vYF5C6>
- Laboratorio Médico del Chopo. 2021b. "Anticuerpos totales cuantitativos anti-SARS COV-2", <https://bit.ly/3q5u0yn>
- Liu, Guoqiang, y James F. Rusling. 2021. "COVID-19 Antibody Tests and Their Limitations". *ACS Sensors* 6: 593-612.
- López Arellano, Olivia, y Edgar Jarillo Soto. 2017. "La reforma neoliberal de un sistema de salud: evidencia del caso mexicano". *Salúde Pública* 33 (2). doi.org/10.15090/0102-311X00087416
- Lundgren, Claudia, Fanny Sjöberg, Helena Olofsson y Henrik Lindman. 2021. "Abstract PS2-22: The sensitivity and specificity of routine breast cancer pathology based on breast core biopsies compared with pathology based on surgical resections". *American Association for Cancer Research* 81 (4): PS2-22. doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS2-22
- Martínez Liu, Cynthia, Natalia Martínez Acuña, Daniel Arellanos Soto, Kame Galan Huerta, Sonia Lozano Sepúlveda, María del Carmen Martínez Guzmán y Ana María Riva Estilla. 2021. "SARS-CoV-2 in Mexico: Beyond Detection Methods, Scope and Limitations". *Diagnostics* 11 (1): 124. doi.org/10.3390/diagnostics11010124
- Mathews, Christopher K., Kevin E. van Holde y Kevin G. Ahern. 2002. *Bioquímica*. Madrid: Pearson Educación.
- Mendoza González, Mauricio Fidel. 2020. "Rezago social y letalidad en México en el contexto de la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19): una aproximación desde la perspectiva de la salud colectiva en los ámbitos nacional, estatal y municipal". *Notas de Población* 111. <https://bit.ly/3CtJL5r>
- Monroy Ostría, Amalia, Abedelmajeed Nasereddin, Victor M. Monteon, Carmen Guzmán Bracho, Charles L. Jaffe. 2014. "ITS1 PCR-RFLP Diagnosis and Characterization of Leishmania in Clinical Samples and Strains from Cases of Human Cutaneous Leishmaniasis in States of the Mexican Southeast." *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases* 2014. doi.org/10.1155/2014/607287

- Morales Buenrostro, Luis E., Omar I. Salas Nolasco, Jonatan Barrera Chimal, Gustavo Casas Aparicio, Sergio Irizar Santana, Rosalba Pérez Villalva y Norma A. Bobadilla. 2014. "Hsp72 Is a Novel Biomarker to Predict Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients". *PLoS ONE* 9 (10): e109407. doi.org/10.1371/journal.pone.0109407
- Morales Sandoval, José de Jesús, Carlos Alejandro Téllez Arellano y Agnès Fleury. 2020. "Neurocisticercosis extraparenquimatosa: reto terapéutico. A propósito de un caso". *Rev. Fac. Med.* 63 (4). doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.03
- Mubanga, Chishimba, Kabemba Mwape, Gideon Zulu, Isaac Phiri, Chiara Trevisan, Pierre Dorny, Sarah Gabriel y Inge Van Damme. 2019. "Evaluation of an antibody-detecting point-of care test for the diagnosis of *Taenia solium* taeniasis and neurocysticercosis/cisticercosis in an endemic area". *BMJ Glob Health* 4 (3): A1-A168. doi.org/10.1136/bmjgh-2019-EDC.13
- Nawaz Tipu, Hamid y Ambreen Shabbir. 2015. "Evolution of DNA Sequencing". *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 25 (3): 210-215.
- Olaiz Fernández, Gustavo A., Elena Gabriela Gómez Peña, Arturo Juárez Flores, Félix Jesús Vicuña de Anda, Jesús Enrique Morales Ríos, Omar F Carrasco. 2020. "Panorama histórico de la enfermedad diarreica aguda en México y el futuro de su prevención". *Salud pública de México* 62 (1): 25-35. doi.org/10.21149/10002
- Ordoñez Barba, Gerardo. 2018. "Discriminación, pobreza y vulnerabilidad: los entresijos de la desigualdad social en México". *Región y sociedad* 30 (71) doi.org/10.22198/rys.2018.71.a377
- OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). 2019. "Health at a Glance", <https://bit.ly/2ZA9tqN>
- OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). 2014. "Estadísticas de la OCDE sobre la salud 2014 México en comparación", <https://bit.ly/3Cv3CkK>
- Palacio Mejía, Lina Sofía, Gudelia Rangel Gómez, Mauricio Hernández Avila y Eduardo Lazcano Ponce. 2003. "Cervical cancer, a disease of poverty: Mortality differences between urban and rural areas in Mexico". *Salud pública de México* 45: 315-325.
- Pham, Phuc. V. 2018. "Medical Biotechnology: Techniques and Applications". En *Omics Technologies and Bio-Engineering, Towards Improving Quality of Life*, editado por Debmalya Barh y Vasco Azevedo, 449-469. Ho Chi Minh: Academic Press.
- Rannan Eliya, Ravindra Prasan, Nilmini Wijemunige, J. R. N. A. Gunawardana, Sarasi N. Amarasinghe, Ishwari Sivagnanam, Sachini Fonseka, Yasodhara Kapuge y Chathurani P. Sigera 2020. "Increased Intensity of PCR Testing Reduced COVID-19 Transmission Within Countries During the First Pandemic Wave". *Health Affairs* 40 (1). doi.org/10.1377/hlthaff.2020.01409
- Rivera Franco Monica M., y Eucario Leon Rodriguez. 2018. "Delays in Breast Cancer Detection and Treatment in Developing Countries". *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 12: 1-5. doi.org/10.1177/1178223417752677

- Sager, Brian. 2001. "Scenarios on the future of biotechnology. Technological Forecasting and Social Change". *Technological Forecasting & Social Change* 68 (2): 109–129. doi.org/10.1016/s0040-1625(00)00107-4
- Salazar Montes, Adriana, Ana Sandoval Rodríguez y Juan Armendáriz Borunda. 2013. *Biología molecular Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. Ciudad de México: McGraw Hill Education.
- Salinas Martínez, Ana María, Abigail Juárez Ruiz, Álvaro Mathiew Quirós, Francisco Javier Guzmán De la Garza, Adriana Santos Lartigue y César Escobar Moreno. 2014. "Cáncer de mama en México: tendencia en los últimos 10 años de la incidencia y edad al diagnóstico". *Rev Invest Clin* 66 (3): 210-217. <https://bit.ly/3w01j6L>
- Sánchez Uribe, Edgar, Marcelino Esparza Aguilar, Umesh D. Parashar y Vesta Richardson. 2016. "Sustained Reduction of Childhood Diarrhea-Related Mortality and Hospitalizations in Mexico After Rotavirus Vaccine Universalization". *Clinical Infectious Diseases* 62 (S2): S133–S139. doi.org/10.1093/cid/civ1205
- Sasson, Albert. 2005. *Medical biotechnology: achievements, prospects and perceptions*. Tokyo: United Nations University Press
- Schwarze, Katharina, James Buchanan, Jilles M. Fermont, Helene Dreau, Mark W. Tillely, John M. Taylor, Pavlos Antoniou, Samantha J. L. Knight, Carme Camps, Melissa M. Pentony, Erika M. Kvikstad, Steve Harris, Niko Popitsch, Alistair T. Pagnamenta, Anna Schuh, Jenny C. Taylorl y Sarah Wordsworth. 2020. "The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom". *Genetics in Medicine* 22: 85-94. doi.org/10.1038/s41436-019-0618-7
- Secretaría de Salud. 2019a. "Lineamientos de Vigilancia por Laboratorio de la Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana)", <https://bit.ly/3vW6kNA>
- Secretaría de Salud. 2019b. "Semana de sensibilización de cáncer en cuello uterino, Hoja de datos sobre cáncer de cuello uterino", <https://bit.ly/3msb1vB>
- Secretaría de Salud. 2018. "Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de las Enfermedades Febriles Exantemáticas", <https://bit.ly/3vXXWNC>
- Secretaría del Trabajo y Previsión Social, Gobierno de México. 2021. "Salarios Mínimos 2021", <https://bit.ly/2ZzJLII>
- Sierra Arango, Fernando. 2003. "La sensibilidad y especificidad: entendiendo su origen y utilidad real". *Revista Colombiana de Gastroenterología* 18 (3): 180-182.
- Sosa Ávila, Ediel Javier, Janett Caro Lozano e Iván Renato Zúñiga Carrasco. 2014. "Perfil epidemiológico de la leishmaniasis: una enfermedad olvidada en México". *ENF INF MICROBIOL* 34 (1): 31-36.
- Subdirección de Análisis Económico. 2019. "Presupuesto Público Federal para la Función Ciencia Tecnología e Innovación 2019-2020". Cámara de Diputados LXIV Legislatura, México. <https://bit.ly/3jSqhjx>
- Terán Figueroa, Yolanda, Patricia Muñoz Carreón, Monserrat Fernández Moya, Sergio Galán Cuevas, Nuri Noyola Range, Sandra Olimpia Gutiérrez Enríquez, Julio Ale-

- jandro Ortiz Valdez y Aurelio Cruz Valdez. 2015. “Repercusión del cáncer cervicouterino en pacientes con limitaciones de acceso a los servicios de salud”. *Ginecol Obstet Mex* 83: 162-172. <https://bit.ly/3nGa02q>
- Thieman, William J., y Michael A. Palladino. 2010. *Introducción a la Biotecnología*. Madrid: Pearson Educación.
- Torres Poveda, K.J., A. Cruz Valdez y V. Madrid Marina. 2014. “Epidemiología del cáncer cervicouterino”. *Gaceta Mexicana de Oncología* 13 (4): 4-17.
- Trikalinos, Thomas A., Cynthia M. Balion, Craig I. Coleman, Lauren Griffith, Pasqualina L. Santaguida, Ben Vandermeer y Rongwei. 2012. “Meta-analysis of Test Performance When There is a “Gold Standard””. *Journal of General Internal Medicine* 27: 56–66. doi.org/10.1007/s11606-012-2029-1
- Urbina, Mauricio A., Andrew J. R. Watts y Erin E. Reardon. 2015. “Labs should cut plastic waste too”. *Nature*, 528(7583): 479-479. doi.org/10.1038/528479c
- Vashist, Sandeep Kumar, Peter B. Luppá, Leslie Y. Yeo, Aydogan Ozcan y John H. T. Luong. 2015. “Emerging Technologies for Next-Generation Point-of-Care Testing”. *Trends in Biotechnology* 33 (11): 692–705. doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.09.001
- Vignolo, Julio, Mariela Vacarezza, Cecilia Álvarez y Alicia Sosa. 2011. “Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud”. *Archivos de Medicina Interna* 33 (1): 7-11.
- Yerena Aguilar, Clara Elena, Alfredo Miñón Hernández, Rocío Ortiz López y Juana Ramírez Aguilera. 2009. “Detección del virus del papiloma humano por PCR anidada con MY09/11 y GP5+/6+, en muestras endocervicales de pacientes con Papanicolaou normal, de la ciudad de Xalapa, Veracruz, México”. *Bioquímica* 34 (SA): 65. <https://bit.ly/3jQBAJ4>