

**TOPICOS DE ACTUALIDAD****¿Se abre una nueva era para el cáncer?**

Todos los que estamos vinculados, de alguna u otra manera, a ciencias de la salud, hemos sentido el avance, los avisos, las alarmas sobre VIH/SIDA, tuberculosis, virus H1N1, la posible pandemia, su vacuna, hepatitis B y los siempre presente dengue y Chagas. Ahora le toca el turno al cáncer.

No es necesario que recurramos a estadísticas para sentir y ver que el cancer ha aumentado: más enfermos nos rodean y los servicios de oncología se saturan. Para reafirmarnos que no es cosa de nosotros solos, nos llega el número del 3 de octubre de 2010 de *The Lancet*, casi todo dedicado al cáncer. La editorial se llama "*Cancer: the revolution begun*" y es previo al congreso de Milan de la "European Society for Medical Oncology". Ubicar a un grupo de pacientes con mayor o menor sensibilidad a las drogas basado en la evidencia molecular es una era, que de acuerdo a *The Lancet*, está llegando.

Otro punto que nos toca más de cerca es el artículo "*Expansion of cancer care and control in countries of low an middle income: a call of action*". La idea es que el cancer esta progresando debido, fundamentalmente, al envejecimiento de la población y a la disminución de las enfermedades infecciosas. Con respecto al progreso del cáncer, éste parece ser relativo ya que la mortalidad ha disminuido más en los países de alto ingreso que en aquellos de bajo ingreso, debido a una mayor información, prevención, detección temprana y disponibilidad de nuevos y mejores tratamientos.

Los autores de este artículo establecen que hay factores de riesgo prevenibles como el hábito de fumar, el cáncer de cuello uterino por el Virus Papiloma Humano (VPH), el cáncer por el virus de la hepatitis B, otros que serían curables por detección temprana como el de cuello uterino, el de mama y el colorectal. Serían potencialmente curables algunas formas de linfoma, el cáncer testicular, la leucemia linfoblástica, el sarcoma de partes blandas y el osteosarcoma. Por último, reserva el tratamiento paliativo al Kaposi, el cáncer de mama avanzado, el cáncer de ovario y la leucemia crónica mielogénica.

El llamado a los países como el nuestro es usar la experiencia adquirida en la lucha contra el VIH/SIDA, el AH1N1, la hepatitis B, el dengue, Chagas o VPH para encarar la lucha contra el cáncer. La invitación que hace ahora **Salus** es todos los que esten involucrados con cáncer, VIH, VPH, hepatitis B, Chagas o dengue a que escriban su opinión, en un párrafo, sobre el problema, la gravedad de la desigualdad entre países (¡o clases sociales!), qué ayuda han recibido y si esta idea de usar la experiencia acumulada es viable.

### **La oncología nuclear en el futuro inmediato**

En el campo oncológico, la Medicina Nuclear seguirá teniendo un doble papel: en el diagnóstico y en la terapia de las enfermedades malignas.

1.- En el diagnóstico, al lado de las técnicas clásicas (gammagrama óseo, etc), la tomografía de emisión de positrones fusionada con la tomografía computada (PET-CT) tendrá una amplia utilización en países desarrollados, aportando no solo información anatómica sino funcional. Continuará siendo aplicada para extensión inicial, sospecha de recidivas, determinación de persistencia tumoral, guía para biopsias, planificación de radioterapia, etc. Para PET-CT el radiotrazador más utilizado probablemente continúe siendo la fluor-deoxi-glucosa marcada con F-18, pero ya se dispone de nuevos trazadores como el F-18-imidazol, que mide la hipoxia tumoral; el F-18-ML-10 para detección de muerte celular programada (apoptosis), etc. Un paso adelante es la marcación de trazadores de apoptosis, hipoxia y angiogénesis con tecnecio-99m, lo cual facilitará su empleo en países en desarrollo. Estos radiotrazadores se encuentran actualmente en etapa de utilización preclínica.

2.- Los aspectos terapéuticos de la oncología nuclear comenzaron hace más de 60 años con la indicación del Yodo-131 en cáncer diferenciado del tiroides. En las últimas décadas, el potencial de los radionucleidos en el tratamiento de otros tumores malignos ha sido reconocido. Por ejemplo, la MIBG marcada con Yodo-131 se emplea en terapia de tumores neuroendocrinos. Radioisótopos emisores beta como el Estroncio-89, Samario-153 y otros, constituyen una modalidad en el tratamiento paliativo de dolor óseo metastático. Lipiodol marcado con Yodo-131 se emplea en cáncer hepatocelular. En la radioinmunoterapia de linfoma de células B con Itrio-90 ibritumomab, se aprovecha la acción antitumoral de este anticuerpo monoclonal “frío” (no radioactivo) con la radiación beta de alta energía del Itrio-90.

Se están utilizando genes radiomarcados en el tratamiento de neoplasias. Por otra parte, los “oligonucleótidos antisense”, de acción inhibidora de la síntesis proteica, pudieran marcarse con radionucleidos emisores alfa o beta.

En síntesis, la terapia con radioisótopos o radiofármacos es otra área de la medicina nuclear que muestra resaltantes avances. Ella continuará creciendo con el desarrollo de nuevas moléculas “inteligentes”, ligadas a radionucleidos con caracteres físicos más convenientes para producir efectos radiobiológicos.

**Oscar Malpica Albert**  
Profesor titular jubilado UC.  
[omalpica@uc.edu.ve](mailto:omalpica@uc.edu.ve)

## **La era de los nuevos fármacos en oncología**

Desde hace varios años ha habido un crecimiento sólido en el progreso de medicamentos nuevos en el área oncológica, han sido períodos considerados de intenso trabajo y enorme entusiasmo para los médicos oncólogos, de utilidad para poder luchar contra las enfermedades neoplásicas, que en otro tiempo se consideraban siempre quienes ganaban la batalla.

Los tipos diferentes de cáncer son de acuerdo a cada tipo de tejido que tenemos, y afectan a cuatro de cada 10 personas en algún momento de su vida, no es fácil hallar un tratamiento eficaz para el tumor maligno de una persona en particular; ni tampoco hay un tumor igual a otro, ni los pacientes son equivalentes, aunque en ocasiones, le asignamos similares nombres a las enfermedades oncológicas, en la búsqueda de tratar en forma individual a cada paciente se ha logrado el desarrollo de sustancias como los Anticuerpos Monoclonales y las llamadas Pequeñas Moléculas, y si llegamos en el tiempo a obtener marcadores personalizados, podremos obtener tratamientos personalizados, únicos.

Los Anticuerpos Monoclonales son utilizados en la oncología para tratar tumores en los que se haya determinado la sobreexpresión de receptores específicos en la célula tumoral, esto no solamente provee la base para hacer a los anticuerpos "candidatos atractivos" para atacar otros tipos de moléculas que se encuentran en el cuerpo, tales como receptores, otras proteínas o moléculas que se están exclusivamente en la superficie de las células cancerosas y ellos pueden inducir la regresión tumoral de forma directa o indirecta.

El avance en anticuerpos terapéuticos comenzó al principio de los 80 cuando la tecnología de ADN recombinante se aplicó a anticuerpos diseñados para reducir la antigenicidad de los anticuerpos monoclonales de ratón y derivados de roedores.

De este modo, la destacable especificidad de los anticuerpos los hacen agentes promisorios para la terapia humana. Por ejemplo, puede crearse un anticuerpo que solamente ataque las células neoplásicas (cancerosas) de un paciente, o puede acoplarse a un agente citotóxico (tal como un isótopo fuertemente radiactivo) a ese anticuerpo para que le brinde al paciente la posibilidad de localizar y destruir las células cancerosas y no las normales.

De manera constante, se analizan nuevos fármacos para tratar el cáncer, y han de pasar por varias fases de investigación en la forma de ensayos o estudios clínicos. Estos sirven para precisar una dosificación segura, determinar cuáles pueden ser los efectos colaterales y establecer contra qué tipos de cáncer pueden servir.

En el tiempo las opciones terapéuticas de estos anticuerpos se van ampliando, entre ellos cabe destacar el Trastuzumab, desde 1998 es el primer anticuerpo monoclonal eficaz para tratar el cáncer de mama contra aquellas células cancerosas que poseen el receptor del HER2/neu. Este producto ha demostrado un aumento de las tasas de respuesta en relación con la quimioterapia con doxorubicina y paclitaxel. Constituye un avance importante en el tratamiento de subgrupos de pacientes con cáncer de mama.

Pero existen también otras terapias dirigidas (también llamada "terapias diana") a tumores específicos, tenemos así: un sin número ya por decirlo de esta forma: como el Rituximab (desde 1997), para Linfoma no Hodgkin que expresen receptores con CD20, Cetuximab para Cáncer de colon que tengan K-RAS salvaje, El Bevacizumab anticuerpo que reconoce como diana al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y sin detenernos, contamos con además pequeñas moléculas, pero en esta época somos testigos con el pasar de nuestra era del desarrollo de los llamados nanoanticuerpos (la partícula más pequeña de un anticuerpo natural, capaz de reconocer un antígeno).

En esta etapa se ha logrado incrementar la eficacia y reducir los efectos tóxicos de los anticuerpos anti-cáncer, se ha incrementado el rango de unión al antígeno, por esta razón el diseño moderno de anticuerpos ha logrado crear pequeños anticuerpos que pueden penetrar a los sitios cancerosos pero que deben mantener su avidéz y su afinidad. Además de la combinación de los anticuerpos monoclonales a drogas citotóxicas, para evitar o disminuir al máximo los efectos adversos incluyen el uso de pequeñas moléculas liposomales con anticuerpos conjugados con drogas y con drogas en formatos de nanopartículas, para incrementar la fuerzas de unión, lo cual permitirá la liberación controlada del agente citotóxico.

Los efectos tóxicos han sido el principal obstáculo en el desarrollo de los anticuerpos terapéuticos para el cáncer. La actividad cruzada con los tejidos sanos puede causar efectos indeseables importantes por los anticuerpos, Las complicaciones mediadas por el sistema inmune incluyen la disnea por los efectos tóxicos en el pulmón, en ocasiones complicaciones en el sistema nervioso central y periférico y la disminución de la función renal y hepática. Ocasionalmente encontramos efectos tóxicos inesperados como, efectos cardiotóxicos asociados a HER-2/neu diana del anticuerpo de Trastuzumab. La radioinmunoterapia con anticuerpos conjugados con isótopos puede causar depresión de la médula ósea.

Se espera una oleada de anticuerpos mayor con el impacto científico y tecnológico que esto conlleva, los nuevos descubrimientos y su incidencia en el

progreso científico o en el desarrollo tecnológico, servirá como base para el mejoramiento de aplicaciones nuevas e innovadoras en la solución de este problema que se llama Cáncer.

**Nuria Marrero**

Servicio de Medicina Oncológica,  
Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño", Valencia.  
Postgrado de Medicina Oncológica de la UC.  
[nmarrerochico@gmail.com](mailto:nmarrerochico@gmail.com)

### **VPH y cáncer de cuello uterino**

Las infecciones persistentes por VPH se consideran ahora como la causa principal de cáncer cervical. En 2007, aproximadamente 11000 mujeres en Estados Unidos fueron diagnosticadas con este tipo de cáncer y aproximadamente 4000 habrían muerto a causa del mismo. Anualmente, el cáncer cervical afecta a cerca de medio millón de mujeres en el mundo y cobra 250000 vidas. Los estudios sugieren también que los VPH pueden desempeñar un papel en los cánceres de ano, vulva, vagina y pene.

Aunque VPH 16 es el genotipo de VPH más comunes asociado con lesiones cancerosas del cuello uterino, sólo una fracción de las mujeres con HPV 16 infectados son diagnosticadas con lesiones precancerosas del cuello uterino. Por lo tanto, cambios moleculares en VPH 16, en lugar de infecciones per se, pueden servir como mejor detección o diagnósticos de biomarcadores. Resultados sugirieron que la metilación de CpG independientemente participa en la biología del VPH 16, así como en el desarrollo de grados superiores de neoplasia intraepitelial cervical (CIN, siglas en inglés).

Evaluación de pruebas de ARN y el ADN de oncogénica virus del papiloma humano con líquido basada en citología en primaria (estudio de la FASE) de cribado del cáncer cervical, como se realizó en el ensayo de VPH de APTIMA (®) (AHPV, gen-Probe Incorporated) permite una detección de virus de papiloma humanos de alto riesgo 14 tipos de RNA (VPH) en especímenes cervicales, siendo considerado como muy específico y sensible para la detección de lesiones precancerosas alta calidad y se puede considerar como una opción para el cáncer de cuello uterino de rutina de detección para las mujeres de todas las edades.

**Marisol García de Yegüez**  
Dpto. Clínico Integral del Sur.  
Medicina, Valencia  
[mgarcia2@uc.edu.ve](mailto:mgarcia2@uc.edu.ve)

### **El dengue hemorrágico ¿Una enfermedad imposible de controlar y prevenir?**

El dengue con signos de alarma y severo – denominado anteriormente dengue hemorrágico por el grupo de expertos de la OMS hasta el año 2009: disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf) –, es considerado como enfermedad emergente en el continente americano porque aparece por primera vez durante la epidemia de dengue de Cuba en 1981. Aunque existen indicios de la presentación clínica de algunos casos en Puerto Rico en 1976 pero no hay datos de laboratorio que los confirmen. Desde su emergencia, la incidencia del dengue con signos de alarma y severo ha aumentado progresiva y peligrosamente en América del Sur en una forma muy similar a lo ocurrido 40 años atrás en el sudeste asiático, y siempre ha estado asociada al incremento de los casos totales de dengue. Venezuela ha liderado las estadísticas de la Américas desde su emergencia en 1989 lo que constituye una clara evidencia de nuestro fracaso para controlarla y mucho menos prevenirla. Pero ojo, el fracaso no es solo nuestro, si no de la mayoría y quizás todos los países latinoamericanos y los del tercer mundo en general. Un ejemplo en Latinoamérica es la epidemia de dengue ocurrida en Colombia durante el primer semestre de este año que incluso superó las cifras de Venezuela, y las acostumbradas epidemias del sudeste asiático. ¿Significa esto que es imposible controlar o prevenir el dengue sin y con signos de alarma – antiguos dengue clásico y hemorrágico, respectivamente? ¿Tiene esto que ver con las desigualdades sociales y económicas entre los países del “tercer mundo” y los del “primer mundo”? La primera pregunta tiene dos respuestas: un NO rotundo a la imposibilidad del controlar el dengue y un SI “por ahora” a la imposibilidad de prevenirlo. El ejemplo clásico es Cuba, desde la epidemia de 1981 los cubanos ha podido controlar el dengue con éxito durante años seguidos (1981 – 1996, 1998 – 1999, 2002 - 2008) más no han podido prevenir los brotes epidémicos ocurridos en 1997 (3012 casos), 2000 (138 casos), 2001 (11432 casos) y 2002 (3011). Y el SI “por ahora” a la imposibilidad de prevenirlo es porque las estrategias diseñadas por los grupos de trabajo multinacionales, como por ejemplo la Estrategia de Gestión Integrada de Prevención y Control de Dengue (EGI Dengue) propuesta por el Grupo de Trabajo Dengue (GT Dengue) de la OPS en el año 2003, podrían lograr emular el éxito relativo de Cuba pero con un esfuerzo enorme y una disciplina ilimitada de la cual adolecen tanto los gobiernos y como las comunidades organizadas del resto de países donde el dengue es endémico, aparte de la inexistencia de un compromiso político de los países afectados de considerar el dengue como un problema de estado equivalente a la seguridad nacional. Y el “por ahora” es porque hay una posibilidad teórica de prevenir el dengue: la vacuna de la cual existen por los menos dos versiones comerciales que están en la fases de ensayo clínico II y III. La respuesta a segunda pregunta es un NO relativo porque si bien es cierto que las desigualdades económicas, sociales y culturales son determinantes para el control y la prevención de la

enfermedad, mientras exista el mosquito-vector y la posibilidad de introducir el virus a través de un caso importado de dengue en una localidad determinada, inevitablemente se van a producir casos ahora autóctonas y hasta un brote epidémico si no se actúa con premura. Y si hay alguna duda acerca de lo anterior, no tenemos si no que ver los reportes de los brotes epidémicos ocurridos en Tejas en el 2005. (Disponible en:

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5631a1.htm>),

en Hawai en el 2001 y recientemente (2009 – 2010) en Key West, Florida (Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5919a1.htm>). Y esto sin contar los continuos brotes epidémicos ocurridos en Puerto Rico y la Islas Vírgenes desde el año 1915. Y la respuesta a la segunda pregunta nos lleva de nuevo a las respuesta de la primera: **NO** es imposible controlar el dengue si se tiene la voluntad política y el compromiso de realizar un enorme esfuerzo con una disciplina casi marcial por parte de los gobiernos y las comunidades organizadas, y **SI** es imposible “por ahora”, hasta que contemos con una vacuna segura y eficaz.

**Guillermo Comach,**  
Laboratorio Regional de Investigación y Control del Dengue,  
Instituto de Investigaciones Biomédicas ,  
Universidad de Carabobo.  
[gcomach@cantv.net](mailto:gcomach@cantv.net),



## **IX Congreso Venezolano de Aterosclerosis**

**10 al 12 de febrero, 2010  
Hotel Eurobuilding, Caracas**