

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE ESTUDIOS
PRECLÍNICOS DE INMUNOTERAPIA CON
LINFOCITOS T Y MICROARN PARA TERAPIA
ANTICANCERÍGENA.**

ANDREA MARGARITA GUERRA ARAUZ

TUTOR: EDGAR HERNÁNDEZ

SAN JOSÉ, COSTA RICA, AGOSTO, 2019

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	11
Planteamiento del Problema	11
Objetivos.....	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos	12
Justificación	13
Proyecciones	14
Antecedentes.....	14
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	19
Farmacología	19
ADME.....	20
Vía de administración	22
Farmacología actual.....	24
Farmacología Clínica.....	25
Investigación Biomédica	29
Ética y Moral	30
Leyes Nacionales e Internacionales.....	31
Tecnología	35
Cáncer	37
Tumor	38
Metástasis	39
Tratamiento de cáncer metastásico.....	39
Fisiopatología	41
Tipos de Cáncer	43

Cáncer de Páncreas	56
Cáncer en Costa Rica.....	56
Prevenición	58
Oncología.....	59
Diagnóstico	59
Manejo de Cáncer en Costa Rica.....	62
Salud Pública en Costa Rica	78
Tipos de Tratamientos Contra el Cáncer	80
Inmunología.....	82
Elementos del Sistema Inmunitario	83
Inmunoterapia	85
Terapia de Transferencia de Células T	88
Vacunas Contra el Cáncer	89
Efectos Secundarios.....	89
MicroARN	90
Historia	90
Biogénesis.....	92
Tecnología	93
Usos	94
Speratum CR.....	95
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	97
Enfoque.....	97
Diseño Metodológico.....	98
Tabla de Operacionalización de Variables	99
Instrumentos	102

Criterios de Inclusión.....	103
Criterios de Exclusión.....	103
Fuentes de Información	104
Recolección y Análisis de Información	104
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	105
Categoría 1. Comparación de microARN e inmunoterapia con linfocitos T CAR, tipos de estudio llevados a cabo.	105
Categoría 2. Comparación de microARN e inmunoterapia con linfocitos T, mecanismos de acción, precauciones, efectos secundarios y eficacia.....	111
Categoría 3 y 4. Tamaño tumoral y metástasis de cáncer de páncreas en distintos modelos utilizando dos distintas terapias: Micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T CAR.....	125
Categoría 5. Viabilidad de los fármacos propuestos.	132
Categoría 6. Retos de los fármacos propuestos.	142
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	153
Conclusiones.....	153
Recomendaciones	155
BIBLIOGRAFÍA	158
ANEXOS	167
Anexo 1. Entrevista sobre la opinión de los profesionales de la salud sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer.	168
Anexo 2. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Christian Marín-Müller sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer.	170

Anexo 3. Respuestas de la entrevista realizada a la Dra. Mónica Soto sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer. 174

Anexo 4. Respuestas de la entrevista realizada a la Dra. Tatiana Araya sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer. 177

Anexo 5. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Mario Sibaja sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer. 179

Figura 1. Farmacocinética: Principios de ADME.....	22
Figura 2. Ciclo de Vida de un Medicamento	27
Figura 3. Cascada Invasión-Metástasis.....	39
Figura 4. Tasa de mortalidad por cáncer más frecuentes en mujeres, comparación Costa Rica y Región Huetar Atlántica 2007-2011	57
Figura 5. Abordaje para población masculina 40-49 años.....	64
Figura 6. Abordaje para población masculina mayor de 50 años.	65
Figura 7. Tratamiento del cáncer de mama por estadio.....	66
Figura 8. Tratamiento Postquirúrgico.....	67
Figura 9. Quimioterapia y cáncer localizado avanzado.....	68
Figura 10. Cáncer de mama en estadio metastásico.	69
Figura 11. Radioterapia	70
Figura 12. Manejo de cáncer micro invasor.	72
Figura 13. Tratamiento de estadio IA1-IB1	73
Figura 14. Estadio IB1-IIA	74
Figura 15. Tratamiento IB2	75
Figura 16. Tratamiento IIA-IVA	76
Figura 17. Estadio IVB	77
Figura 18. Órganos y tejidos del Sistema Inmunitario	84
Figura 19. Regulación de la expresión génica por los miRNA.	93
Figura 20. Resultados de proliferación celular en células de cáncer pancreático en terapia con microARN 145.....	113
Figura 21. Comparación de las diferentes líneas celulares en su habilidad formadora de colonias en terapia con microARN-145.	114
Figura 22. Comparación de la habilidad formadora de colonias en células tratadas con microARN 145.	114
Figura 23. Análisis de migración celular de las células sometidas a controles y variables en terapia con microARN-145.	115
Figura 24. Porcentaje de migración celular en células sometidas al uso de miR-145.	116

Figura 25. Comparación de primera generación de terapia con linfocitos T CAR y de estos mismos utilizando ICR como inhibidor del microambiente negativo celular.	116
Figura 26. Comparación de la proliferación celular de linfocitos T utilizando solo CAR vs. la utilización de CAR/ICR.	116
Figura 27. Actividad <i>in vivo</i> demostrada por las células T CAR con ICR.	117
Figura 28. a) Peso en gramos de tumores de ratones con células AsPC1 de cáncer pancreático control vs. Uso de microARN-198. b) Comparación de peso tumoral de ratones con cáncer de páncreas por células MIA control vs. uso de microARN-198.	119
Figura 29. Comparación de metástasis y tamaños tumorales en ratones con cáncer pancreático por células MIA, control vs. uso de miR-198 (tiempo: 4 semanas).	119
Figura 30. Mecanismo de acción propuesto para tratamiento de cáncer de páncreas con miR-198.	120
Tabla 1. Vías de Administración y Formulaciones.	23
Tabla 2. Fases del desarrollo de un fármaco.	28
Tabla 3. Grado de diferenciación de un tumor.	38
Tabla 4. Descripción y manifestaciones de los diferentes tipos de cáncer.	43
Tabla 5. Ejemplos de marcadores tumorales y tipos de cáncer que diagnostican. ...	61
Tabla 6. Estadios de Cáncer de Cérvix.	71
Tabla 7. Fármacos citotóxicos clasificados según el riesgo de extravasación.	82
Tabla 8. Tipos de inmunoterapia.	86
Tabla 9. Resultados de uso de miR-145 <i>in vitro</i> contra cáncer de páncreas.	125
Tabla 10. Resultados de uso de inmunoterapia T CAR <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> contra cáncer de páncreas.	126
Tabla 11. Resultados de uso de miR-198 <i>in vivo</i> contra cáncer de páncreas.	126
Tabla 12. Opinión de los profesionales acerca de la aceptación de nuevas terapias en el país.	132
Tabla 13. Punto de vista de los profesionales acerca del beneficio que brindaría a los pacientes el uso de nuevas terapias vs. terapias que se usan actualmente.	135
Tabla 14. Información brindada por los profesionales acerca de pros y contras de las terapias.	138

Tabla 15. Información obtenida de los profesionales acerca de su opinión sobre el presupuesto brindado a estos estudios.....	143
Tabla 16. Opinión de los profesionales acerca del desarrollo tecnológico del país y los retos del desarrollo de nuevas terapias.....	146
Tabla 17. Punto de vista de los profesionales acerca de la realización de estudios clínicos en el país.....	149

Agradecimientos

Primeramente, debo darle gracias a Dios por darme la bendición de poder estudiar lo que me apasiona y por cada segundo que me presta de vida. Un solo “gracias” se queda corto para agradecer por todas las cosas buenas de mi vida que se las debo a Él.

Gracias a mis padres porque sin ellos no hubiera podido realizar este sueño. Son las personas que me han impulsado cada día a ser una mejor persona y han inculcado en mí, excelentes valores. Desde pequeña han estado presentes en las competencias de todas las disciplinas que se me ocurrió practicar, pero además de estar ahí siempre, son los que más duro me han gritado y apoyado. Cada vez que me siento perdida, solo tengo que buscar sus voces para sentirme encaminada de nuevo. Los amo con todo mi corazón.

Gracias a mi hermano por ser mi alma gemela, por algunas veces no actuar como mi hermano menor y ser el mayor. Gracias por tus consejos, por las noches que me escuchaste “hablando en idiomas extraños” cuando estudiaba farmacología. Si hay alguien en esta vida que no me puede faltar y que me ha apoyado es mi hermano.

Gracias a Felipe, por estudiar conmigo y aprenderte toda la materia de los exámenes de farmacología y comunitaria. Año y medio de estarme escuchando estudiar y no te cansaste, solo me apoyaste y fuiste positivo.

Gracias a mis amigos de la universidad por tantas risas y apoyo durante todos estos años. Que sean muchísimos años más de amistad.

Dedicatoria

Esta tesis se la dedico a Dios, por darme la sabiduría y entendimiento para poder realizar este trabajo. A mis papás porque me han enseñado a ser perseverante y a siempre dar lo mejor de mí.

“A veces pensamos que lo que hacemos es solo una gota en el océano, pero el océano sería menos sin una gota.”

Madre Teresa de Calcuta

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Según la OMS (2018), el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. Existe una marcada diferencia entre la cantidad de muertes en países desarrollados y países de ingresos medios-bajos. El 70% de las muertes por cáncer ocurre en países subdesarrollados. Además, la detección de cáncer en fases avanzadas y falta de diagnóstico temprano son problemas frecuentes. En los países desarrollados, por su parte, se cuenta con tratamiento el 90% de los enfermos; sin embargo, en los países de ingresos bajos, solo el 30% de los pacientes pueden acceder al tratamiento.

Entre el 30% y 50% de los casos de cáncer se pueden evitar, pero es necesario reducir los factores de riesgo y aumentar las estrategias preventivas. Para esto es necesario el desarrollo científico, para que se detecten las enfermedades a tiempo. Según la OMS, si el cáncer se diagnostica adecuadamente, el tratamiento puede ser más eficaz. De esta forma, las muertes disminuyen y el tratamiento se vuelve más barato. (OMS, 2018)

En el 2014, el Ministerio de Salud de Costa Rica lanzó los resultados de una evaluación que determinaba las capacidades y necesidades de algunos de los centros médicos del país ante esta enfermedad. Algunos de los especialistas encargados de esta evaluación forman parte de importantes instituciones como: Misión Integrada para la Terapia contra el Cáncer, Organización Mundial y Panamericana de la Salud y el Organismo Internacional de Energía Atómica. Los delegados de dichas instituciones visitaron el Hospital San Juan de Dios, Hospital Calderón Guardia, Hospital Adolfo Carit (Hospital de la Mujer), Registro Nacional de Tumores, Clínica de Mamas y la Clínica Moreno Cañas, y concluyen que existe un problema en la formación de recursos humanos en toda la red de servicios. (Ministerio de Salud, 2014)

El Ministerio de Salud (2012) afirma que, en Costa Rica, el cáncer con mayor frecuencia en hombres es el de próstata, seguido por el de piel, estómago, pulmón y colon. Existe un incremento en la incidencia de cáncer en la población que puede estar relacionada con factores como envejecimiento, falta de mejoras en las técnicas de diagnóstico y de programas de detección precoz, y necesidad de más información para la población.

En el caso de las mujeres, el cáncer de mama ocupó el primer lugar, seguido por el cáncer de estómago. Además, se realizaron encuestas para conocer el contexto de la enfermedad y el desarrollo tecnológico en salud para poder tomar decisiones sobre planes futuro dentro de este ámbito. Como resultado se obtuvo que, del 100% del gasto institucional, solo el 4.4% era dedicado a investigación en salud. Esto demuestra que la necesidad de destinar mayor presupuesto para el desarrollo de la investigación en este campo. Por ello, el propósito de esta institución es “lograr el control del cáncer, a través de un enfoque sistémico, de un abordaje integral, de una gestión coordinada y de la participación de los diversos actores sociales”. (Ministerio de Salud, 2012)

Existen varios enfoques en las investigaciones realizadas actualmente acerca de terapias antineoplásicas y prevención de cáncer. Si se tiene idea de cuál terapia tiene mejores resultados se puede determinar dónde se debe invertir más recursos. La presente investigación se preocupa especialmente en este contexto, por eso, se plantea el siguiente cuestionamiento: ¿Cuál fármaco tiene mejores resultados en sus estudios preclínicos con el fin de frenar y curar el cáncer?, esto como apoyo ante el panorama sobre la investigación del cáncer a nivel nacional.

Objetivos

Objetivo general

Analizar los estudios preclínicos de MicroARN e inmunoterapia con linfocitos T para determinar cuál tiene mejores resultados en el tratamiento de cáncer.

Objetivos específicos

Analizar las principales características de ambos métodos y sus estudios preclínicos realizados internacionalmente y a nivel nacional.

Comparar los estudios preclínicos de ambos fármacos analizando los resultados con respecto a la disminución del tamaño tumoral y metástasis.

Determinar cuál de los dos tratamientos presenta mayor viabilidad y los retos que estos presentan basándose en la comparación de los estudios preclínicos.

Justificación

La importancia de esta investigación radica en la mejora del enfoque que se les da a los estudios de medicamentos contra el cáncer en el país. Se invierten muchos recursos en diferentes tratamientos, pero si se compararan y se hiciera una escogencia de aquellos que tienen mejores resultados se podría hacer un mayor enfoque en esos tratamientos y así, dirigir de manera óptima los recursos en las ramas correctas.

La presente investigación será útil para la compilación de datos de dos terapias y su comparación permitirá tener una idea más clara de los retos y argumentos positivos que ambas presentan. Además, brindará una fuente de información de dos terapias recientes de tratamientos farmacológicos antineoplásicos que podrá ser utilizada en el ámbito académico para la formación del personal farmacológico.

La información y resultados arrojados por la presente investigación pueden ser utilizados dentro del plan de estudios de la carrera y actualizar las clases con terapias más novedosas en el ámbito farmacológico

Panos Anastasiadis (2015) plantea que los estudios de MicroARN son un hallazgo que “representa una inesperada nueva biología que proporciona el código y el ‘software’ para apagar el cáncer”. Por otro lado, Antonis Kourtidis (2015) clasificó este descubrimiento como “lo más significativo que descubre una nueva estrategia para la terapia del cáncer”. Por lo tanto, estos estudios representan una nueva esperanza para la cura de esta enfermedad.

El aporte científico que brinda esta investigación es que, a partir de la comparación, se podrá determinar cuál de las dos terapias es más efectiva para la industria farmatológica y para la población. Actualmente, ambas terapias están siendo estudiadas y muchos recursos científicos han sido destinadas para su investigación, por lo tanto, si se puede vislumbrar cuál tiene mejores resultados, estos recursos pueden ser mejor destinados.

La Dra. Julie M. Vose, MBA y presidente de la *American Society of Clinical Oncology*, dijo: “Ningún adelanto reciente ha sido más transformador que el surgimiento de la inmunoterapia, en particular, a lo largo del último año”. Además, “Estas nuevas terapias no solo están transformando la vida de los pacientes, sino que también están abriendo

fascinantes caminos para investigaciones futuras”. (Sociedad Americana de Oncología Clínica, 2017)

Proyecciones

Por un lado, esta investigación indagará en estudios clínicos realizados en Costa Rica y en otros países que permitan una comparación de características relacionables.

Por otro lado, en la comparación no se tomará en cuenta estudios de fármacos que son utilizados en la actualidad ni fármacos más antiguos.

Antecedentes

La investigación de Solidoro, A (2006) explica los grandes avances sobre el diagnóstico de cáncer y sus tratamientos en los países desarrollados; al mismo tiempo, este autor subraya la gran carencia en este ámbito en los países en vías de desarrollo. Además, se resalta la necesidad de un cambio en la estrategia de acción debido a la gran demanda existente. Para el año 2002, según este estudio, se estimaron 6,723,887 muertes por cáncer, pero según la OMS, para el año 2020, este número aumentará a 15 millones.

Según estudios de la Agencia Internacional Contra el Cáncer, el 53% de los casos de cáncer y el 60% de las muertes corresponden a cifras de países en vías de desarrollo. Por tanto, es necesario educar a la población para crear conciencia sobre esta enfermedad y estimular mejores estándares en el manejo de esta enfermedad sin generar gastos excesivos para la salud pública.

Otra de las investigaciones consultadas es la de Di Stasi, A., Tey, S., Dotti, G., Fujita, Y., et al (2011). Estos autores investigaron sobre la gran oportunidad que representa la inmunoterapia, pero que es necesario encontrar una forma de eliminar las células que se transfunden en caso de efectos adversos.

Di Stasi, et al (2011) realizaron un interruptor de seguridad inducible a las células T basado en la modificación de una enzima humana convertida en una proteína que se une a receptores FK. Esto permitió la dimerización, lo cual lleva a la muerte de células que estén causando los efectos secundarios. Esto lo realizaron induciendo el gen a células T y aplicándolo a pacientes que tuvieron trasplante de células madre. Estos autores observaron que las células aumentaron a través del tiempo y que, al aparecer el efecto secundario, se les

administró el medicamento dimerizante y el 90% de las células T fueron eliminadas en 30 minutos. Esto demuestra que, con este sistema, se puede mejorar la seguridad del uso de terapias celulares. (Stasi, Tey, Dotti, & Fujita, 2011)

Gottesman, Lavi, Hall y Gillet (2015), por su parte, explican que el reto de las drogas antineoplásicas reside en la diferencia entre los genomas de los pacientes. Estos autores plantean que existen alteraciones en los blancos de estas drogas debido a distintos mecanismos genéticos. Además, los estudios que se realizan son generalizados con un solo tipo de tumor, cuando realmente cada tumor y mutación es diferente. Por ello, los modelos *in vitro* son ineficientes para imitar los cánceres clínicos.

Gottesman et al. (2015) subrayan la importancia de la comprensión de estos mecanismos y de algunas estrategias para su optimización, además discuten la importancia de utilizar moléculas biológicas para tratar el cáncer. De tal manera, esta investigación permite vislumbrar la necesidad de mejores modelos *in vitro*, del diseño de mecanismos para contrarrestar la resistencia y de la combinación de drogas para tratar el cáncer.

Lan, Lu, Wang y Jin (2015), por otro lado, expresan el interés terapéutico que existe en biomoléculas como el microARN para el tratamiento y diagnóstico del cáncer. Estos autores plantean que existen microARNs desregulados que tienen roles importantes en el inicio de cáncer. Se demostró que son potenciales biomarcadores con alta especificidad y sensibilidad. Al mismo tiempo, se reportó gran cantidad de biomarcadores basados en estas moléculas; sin embargo, existen muchos retos aún.

Entre los principales retos se encuentra pasar de los estudios o experimentación a su uso dentro del diagnóstico de la enfermedad. Además, el genoma humano es tan amplio y el 98% es AND no codificante; por ende, aún no se han descubierto todos los posibles tipos de microARN. De igual modo, es necesario realizar más estudios con este objetivo y aclarar el rol de estas biomoléculas en el cáncer. Por tanto, a partir de esta investigación, sobresale la necesidad de optimizar los estudios y métodos de obtención para asegurar resultados consistentes. Sin embargo, tienen un gran potencial y se espera que tengan un uso importante en el tratamiento de cáncer en el futuro.

Madonna, R (2016) describe el problema que existe con algunos antineoplásicos actuales y sus efectos secundarios. La insuficiencia cardiaca secundaria es una causa de mortalidad en los pacientes oncológicos. Las terapias genómicas y proteómicas son tecnologías muy prometedoras para la prevención y diagnóstico precoz de este tipo de efectos secundarios, además, son promisorias para el tratamiento antineoplásico individualizado para cada paciente.

Adicionalmente, el estudio de Siegel, R (2017). et al. plantea que el cáncer es un problema de salud a nivel mundial, que aumentó hasta el punto de convertirse en la segunda causa de muerte en los Estados Unidos. Estos autores realizaron un estudio epidemiológico sobre el cáncer en este país. El objetivo de este fue dar información actualizada sobre esta enfermedad y determinar cuáles son las causas de muerte más comunes de los pacientes de cáncer. Por último, en este estudio se estimaron los nuevos casos de cáncer por sistemas corporales y, además, se calcularon las muertes por cada tipo.

En general, durante el 2017, la suma total de casos nuevos de cáncer en Estados Unidos fue de 1,688,780; de estos casos, el 49.5% fueron hombres y el 50.5% mujeres (Siegel, R, et al., 2017). Las muertes estimadas para ambos sexos fueron 600,920, de las cuales 53.0% fueron de hombres y 47.0% mujeres. Además, los tipos de cáncer con mayor incidencia fueron a nivel digestivo, respiratorio, mamas y genitales. Para hombres, el tipo de cáncer con mayor prevalencia fue el de próstata y para mujeres, el cáncer de mamas. Sin embargo, el de mayor tasa de mortalidad para hombres fue el de pulmón y bronquios, seguido por el cáncer de colon y recto; en mujeres, el de pulmón y bronquios, y de segundo, el cáncer de seno. De este estudio, también se determina la necesidad de la investigación clínica y la mejora en las técnicas de detección.

Hace seis décadas, el "dogma central" de Francis Crick afirmó que la información genética viaja desde el ADN a través del ARN hacia la síntesis de proteínas. Con pocas excepciones, la investigación en los años siguientes caracterizó a los ARN como intermediarios en el proceso de producción de proteínas, principalmente como copias temporales de información genética, componentes del ribosoma o traductores de la secuencia de codones. Durante muchos años, las proteínas representaron el principal producto final

funcional de la información genética, aunque los genes que las codifican representan menos del 2% del genoma. (Anastasiadou, Jacob, & Slack, 2017)

El descubrimiento de los primeros ARN demostró que contenían regiones codificantes. Desde estos primeros hallazgos, los estudios han demostrado que los productos funcionales codificados por el genoma no se limitan a las proteínas, sino que incluyen una variedad de ARN únicos. Los avances en las tecnologías de secuenciación han llevado al descubrimiento de una multitud de especies de ARN no codificantes como los microARN; esto constituye casi el 60% de la producción transcripcional en células humanas, además se ha demostrado que los ncRNAs regulan los procesos y vías celulares en contextos patológicos y de desarrollo. (Anastasiadou, Jacob, & Slack, 2017)

Anastasiadou, Jacob y Slack (2017) realizaron un estudio para comparar la relación que tienen los ncARN con fenotipos malignos como el cáncer. Los autores concluyeron que existen interrupciones en el funcionamiento de estas moléculas en el cáncer. Debido a esto, se ha estudiado cuál es la aplicación clínica de estas moléculas y si se puede extrapolar al diagnóstico y tratamiento de cáncer.

Existen estudios comparativos recientes entre el cáncer y su relación con el sistema inmune. El cáncer bloquea la respuesta citotóxica para defenderse del ataque autoinmune. Por ello, se han investigado esas características específicas y sus ligandos para desbloquear esa respuesta inmune. Los fármacos llamados inhibidores inmunes de punto de control han sido estudiados en comparación con la terapia de primera línea (la Quimioterapia) y se han obtenido resultados positivos para estos fármacos y, además, son duraderos. Sin embargo, aún no es comparable debido a que tan solo representa un 20-25% de los pacientes que tienen cáncer. (Escuín, 2017)

Dotti, G. y Brenner M. (2018) explican que las terapias antineoplásicas actuales son insatisfactorias y que la inmunoterapia es un método prometedor. Primero, se empezó con anticuerpos monoclonales, pero ha cambiado el objetivo, pues ahora se busca crear una respuesta inmune con células innatas y que estas ataquen el tumor. Esto se logra gracias a que los tumores expresan antígenos específicos. Sin embargo, algunos tumores pueden alterar la respuesta del sistema inmune, pero comparado con la quimioterapia o radioterapia, no están lejos de obtener resultados positivos debido a que destruyen las células inmunes.

De igual modo, se están estudiando terapias a base de células inmunitarias para cáncer y son esperanzadoras, pero aún es necesario estudiar más la efectividad y seguridad de estas. Se expresa que “la integración de terapias celulares con otros compuestos biológicos y moléculas pequeñas ofrece una prospectiva transformativa de las terapias hematológicas y otras malencias.” (Dotti & Brenner, 2018)

En el año 2010, se realizó un estudio que tenía como objetivo la implementación de más bioensayos para reconocer los compuestos biológicos de origen natural en la flora costarricense para el mejor entendimiento de sus mecanismos de acción. Este estudio probó la actividad de naftoquinonas sintéticas y compuesto de origen vegetal sobre células y animales con actividad cancerígena. Gracias a este proyecto, se desarrolló el Laboratorio de Citometría de Flujo en la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica y hasta el día de hoy, se realizan estudios en cultivos celulares y pruebas biológicas. (Oreiro, 2010)

El Dr. Steve Quirós (2014) enfocó su tesis de doctorado en la comprensión de la respuesta de las células tumorales ante el tratamiento con sustancias quimioterapéuticas. Esto tuvo como objetivo el entendimiento de las células que sobreviven estas terapias y que pueden replicarse incluso con un fuerte daño en su ADN. Quirós determinó que estas células se defienden con ciertas proteínas que se mantienen alertas para no ser eliminadas. Seguidamente, se analizó los mecanismos para inhibir esas proteínas y defensas de las células cancerígenas. Este estudio continúa en la misma línea de investigación y se espera poder entender a profundidad estos mecanismos para buscar el beneficio de los pacientes.

Posteriormente, en el 2014, el Dr. Rodrigo Mora Rodríguez publicó su investigación: “Nano-Natura: Nanomedicinas para la prevención. Tratamiento del cáncer basado en conjugados poliméricos naturales.” Este trabajo consistió en el análisis de distintas especies de frutas de la biodiversidad de Costa Rica debido a que estas presentan actividad antioxidante y antitumoral. Luego, se pretendió aislar los compuestos activos responsables de estas actividades para verificar si estas atacaban las células cancerosas. En conclusión, este proyecto, logró estandarizar el tamizaje de estos compuestos con actividad antioxidante y se observó su especificidad al atacar células cancerosas.

El periódico *La Nación* publica en el 2016: “ Científicos ticos patentaron molécula para tratar el cáncer de ovario”. En este artículo se explica que esta molécula ya antes había

sido probada como tratamiento contra el cáncer de páncreas e hígado, hallazgo de Christian Marín, Marianne Hutt y Osvaldo Vega. El laboratorio donde se llevan a cabo estos estudios se llama *Speratum* y está ubicado en el Centro Nacional de Alta Tecnología. Ellos explican que una molécula puede servir para estos tres diferentes tipos de cáncer porque estas enfermedades tienen más similitudes de lo que parece, pues son enfermedades de sistemas que pueden tener semejanzas a nivel celular. El propósito de esta molécula es regular el descontrol celular y así tratar el cáncer. (Rodríguez, 2016)

La Sociedad Americana de Oncología Clínica publicó en el 2018 los avances clínicos de ese mismo año y dentro de esto, nombró al avance del año a la inmunoterapia con células T con CAR. En este, explican que las células del sistema inmunitario normalmente deberían defender al cuerpo de invasores o células con receptores desconocidos. Sin embargo, las células cancerosas tienen la habilidad de esconderse de las células inmunitarias mediante distintos mecanismos. Este tipo de inmunoterapia está diseñada para que se puedan destruir células cancerosas. Finalmente, “Esta técnica permite a los médicos reprogramar genéticamente las propias células inmunitarias de los pacientes para encontrar y atacar las células cancerosas en todo el cuerpo.” (Sociedad Americana de Oncología Clínica, 2018)

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Farmacología

Según Mendoza (2008), “la farmacología es una ciencia multidisciplinaria que surgió en el siglo XIX, originalmente como una rama de la fisiología experimental y después, como una ciencia independiente dentro de la medicina. Esta estudia los fármacos en su sentido más amplio, su historia, propiedades fisicoquímicas, interacciones con organismos vivos y mecanismo de acción (farmacodinamia), administración, distribución y eliminación en el organismo (farmacocinética), así como aspectos clínicos, toxicológicos, genéticos, epidemiológicos y económicos, entre otros.” (p.4)

Por otro lado, un fármaco es aquella sustancia activa que interactúa con organismos vivos a través de receptores para modificar un proceso dentro de este y producir una respuesta farmacológica. Sin embargo, dependiendo de las cantidades utilizadas, esta sustancia puede ser buena o perjudicial para la salud del organismo. Además, un blanco farmacológico es el

sitio donde se unen los fármacos y los receptores son tipos de proteínas donde los fármacos se unen. Algunos de estos blancos son: receptores, proteínas transportadoras, canales, enzimas y otros. Finalmente, existen dos tipos de uniones que se pueden dar, la primera unión es con una molécula agonista que produce determinado efecto; la segunda, se da cuando se une una molécula antagonista que por el contrario, no produce un efecto. (Mendoza, 2008)

La farmacodinamia, por un lado, es la reacción del cuerpo ante el fármaco. Esto incluye el mecanismo de acción del medicamento y la acción que tiene sobre los órganos, células y macromoléculas. Por otro lado, la farmacocinética es lo que el cuerpo le hace al fármaco. En esta rama de la farmacología, se estudia la absorción, distribución, metabolismo y excreción del mismo. (Tripathi, 2013) La terapia farmacológica se basa en utilizar los términos anteriores y el conocimiento de una enfermedad para dirigir el tratamiento y prevención de esta.

Finalmente, es importante tener en cuenta el concepto de toxicología, que es el estudio de efectos tóxicos que pueden tener los medicamentos, ya que son químicos que pueden alterar el funcionamiento del cuerpo. Esta rama de la farmacología se dedica a la detección y prevención de las intoxicaciones especialmente. (Tripathi, 2013)

ADME

La absorción es el movimiento de un medicamento desde su sitio de administración a la circulación sistémica. Este proceso estudia la porción y la velocidad de absorción del fármaco. Cuando un fármaco es administrado por vía intravenosa (IV) no debe cruzar membranas biológicas. Si es administrado por otra vía, es afectado por factores como: solubilidad acuosa, concentración, área superficial de absorción, vascularización de la superficie absorbiva y la vía de administración. La biodisponibilidad se refiere a la velocidad y cantidad de fármaco absorbido por dosis y esta se expresa en concentración por unidad de tiempo. (Tripathi, 2013)

La distribución se da una vez que el fármaco ha sido absorbido, es el paso de este a los tejidos por un gradiente de concentración. El grado de distribución depende de factores como: solubilidad de los lípidos, pH fisiológico, grado de ionización, proteínas que se unen plasma y tejidos, transportadores específicos y diferencias en el flujo de sangre. Además,

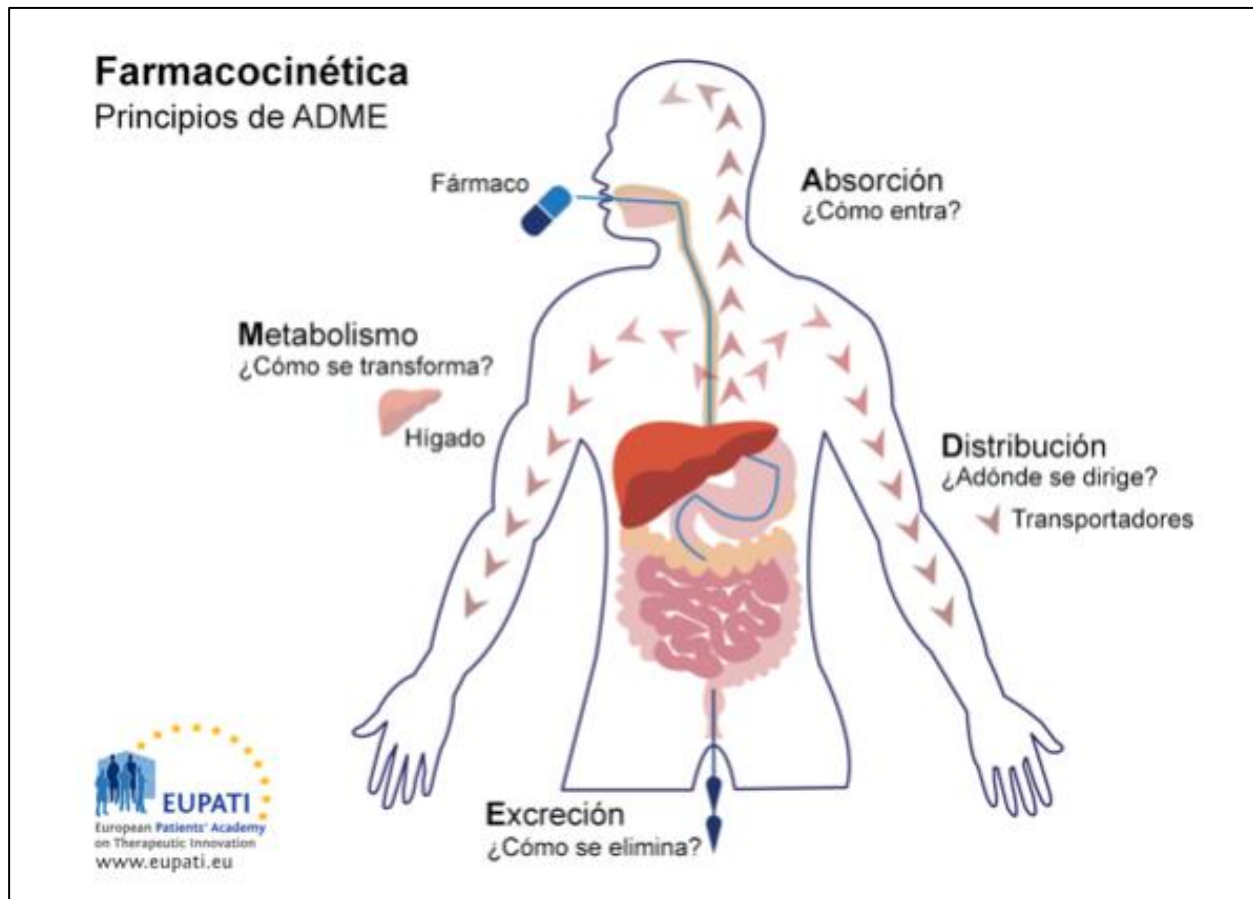
algunos fármacos tienen mayor afinidad por ciertos tejidos y, por tanto, pueden acumularse en estos. (Tripathi, 2013)

El metabolismo o también llamado biotransformación es la alteración química que sufre el fármaco en el cuerpo. Este es un mecanismo del cuerpo para inactivar sustancias extrañas que puedan ser perjudiciales para el organismo. Algunas de las biotransformaciones por las cuales pueden pasar los medicamentos son: inactivación, conversión a metabolitos activos. Todas estas transformaciones ocurren por reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, ciclaciones, conjugaciones (glucurónico, acetilaciones, metilaciones, sulfatos, glicinas, glutaciones), síntesis de ribonucleótidos, entre otros. Estos procesos son llevados a cabo en su mayoría por enzimas. (Tripathi, 2013)

Según Tripathi (2013), la excreción es la salida de la droga absorbida del organismo. Este proceso puede darse por medio de distintos fluidos de cuerpo como: orina, heces, aire exhalado, lágrimas, saliva, sudor y leche materna. Sin embargo, es importante saber que durante la excreción por orina, también se da una reabsorción del medicamento dependiendo de la zona y del filtrado glomerular que se dé. Los valores de excreción de un fármaco también delimitan el tiempo que debe existir entre una dosis y otra, esto se logra obtener mediante estudios farmacocinéticos de la droga.

El sistema ADME está relacionado con la farmacocinética de un medicamento y en la Figura 1 se puede observar un resumen de este proceso.

Figura 1. Farmacocinética: Principios de ADME



Nota: (Academia Europea de Pacientes, 2015)

Vía de administración

Para alcanzar los niveles plasmáticos requeridos de un fármaco se necesita realizar diversos estudios para se dé de la forma idónea. Un factor importante es la vía en la que el fármaco se administra y por la formulación de este. Algunas de las vías de administración y sus formulaciones se pueden observar en la tabla 1. (Betés, 2008)

Tabla 1. Vías de Administración y Formulaciones.

Vía de Administración	Definición	Forma Farmacéutica	Ejemplos de Formulaciones
Oral	Administración por la boca. Llega al estómago a través del esófago y luego pasa al intestino. El pH cambia a través de su paso y esto es un factor determinante de biodisponibilidad.	Sólidas.	Cápsulas, Comprimidos, Grageas.
		Líquidas.	Jarabes, Elixires, Suspensiones.
Parenteral	Es la administración directa al torrente sanguíneo. Depende del lugar donde se inyecta. Por lo tanto, puede dividirse en: intravenosa, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intracardiaca, intraarticular, intratecal y epidural. Es la más rápida.	Líquidas.	Viales, Ampollas
Tópica-Cutánea-Dérmica	Es la que se realiza sobre la piel de un individuo o a través de ella. Su acción es local. Una desventaja es que es imposible conocer la dosis exacta aplicada.	Semisólidos.	Geles, pomadas, cremas.
Mucosa (bucal, oftálmica, nasal, pulmonar, rectal, vaginal)	Tejidos epidérmicos con mayor vascularización y humedad que la piel. Hay mayor permeabilidad por lo	Sólidos.	Bucal: tabletas masticables. Vaginal: óvulos Rectal: supositorios.

	tanto existe una mayor absorción.	Líquidos.	Oftálmica: colirios. Nasal: gotas nasales.
		Gases.	Pulmonar: inhaladores.

Nota: Elaboración propia.

Por otro lado, actualmente se estudian nuevas vías para administrar fármacos de una manera más directa al sitio de interés, las nanopartículas son una de ellas. Al administrar una solución, suspensión u emulsión existe el problema de que se deben dar grandes dosis para una biodisponibilidad regular o aceptable; sin embargo, al utilizar este tipo de tecnologías se mejora la biodisponibilidad, se incrementa el tiempo de permanencia del medicamento en el cuerpo y se puede llevar el medicamento al sitio específico que se requiere. El medicamento está envuelto en un polímero, el cual por diferentes mecanismos, libera el medicamento, por esto es importante que exista una relación entre la solubilidad del medicamento y esta membrana que lo rodea que es la nanopartícula. (Mudshinge, Deore, Patil, & Bhalgat, 2011)

Existen distintos tipos de nanopartículas y cada una de estas tiene sus propias propiedades, entre ellas podemos encontrar: fullerenos, nanopartículas sólido-líquidas, liposomas, portadores de lípidos nanoestructurados, nano-capas, puntos cuánticos, nanopartículas superparamagnéticas y dendrímeros, Muchas de estas estructuras ya están en uso y están aprobadas por la FDA, pero aún muchas están siendo estudiadas. (Mudshinge, Deore, Patil, & Bhalgat, 2011)

Farmacología actual

Al terminar el Proyecto del Genoma Humano se abrieron las puertas para relacionar las enfermedades con genes específicos y la utilización del genoma para diagnósticos y tratamiento de enfermedades. El fin de la medicina genómica es dar un trato más personalizado y preciso a los pacientes. Es por esto que se da el surgimiento de la farmacogenética que estudia los mecanismos moleculares de respuesta a los fármacos. Este se define como: “la disciplina que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en respuesta a determinados fármacos.” (García-Acero & Díaz-Gimeno, 2018)

Existe una definición que tiende a confundirse con la farmacogenética, esta es la “farmacogenómica”, la cual se define como: “ el estudio de las bases moleculares y genéticas de enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento” Tello (2006), citado por (García-Acero & Díaz-Gimeno, 2018). Existen relaciones que se establecen entre los genes diana de algunos fármacos que se utilizan en la enfermedad. Con el estudio de estos genes se pueden obtener dianas mas precisas para poder tratar las enfermedades de una manera más precisa.

Es importante que exista una relación entre las bases de datos de la investigación biomédica para poder realizar comparaciones, ya que es mucha la información que se tiene y es crucial que todo pueda ser tomado en cuenta. Debido a la gran cantidad de información, se necesita que varias disciplinas intervengan en la investigación de estas vías moleculares. Todo esto contribuye a una terapia más personalizada para cada individuo. (García-Acero & Díaz-Gimeno, 2018)

Farmacología Clínica

La Farmacología Clínica es la especialidad que se encarga de la evaluación de los efectos de los fármacos sobre el cuerpo humano. Además, se preocupa de la relación entre los efectos terapéuticos, los efectos indeseables, eficacia, efectividad y eficiencia. Esta se basa en criterios de epidemiología, medicina y farmacología y se enfoca en estudios clínicos como base científica para mejorar la seguridad en el manejo de medicamentos. (Arnaiz, 2015)

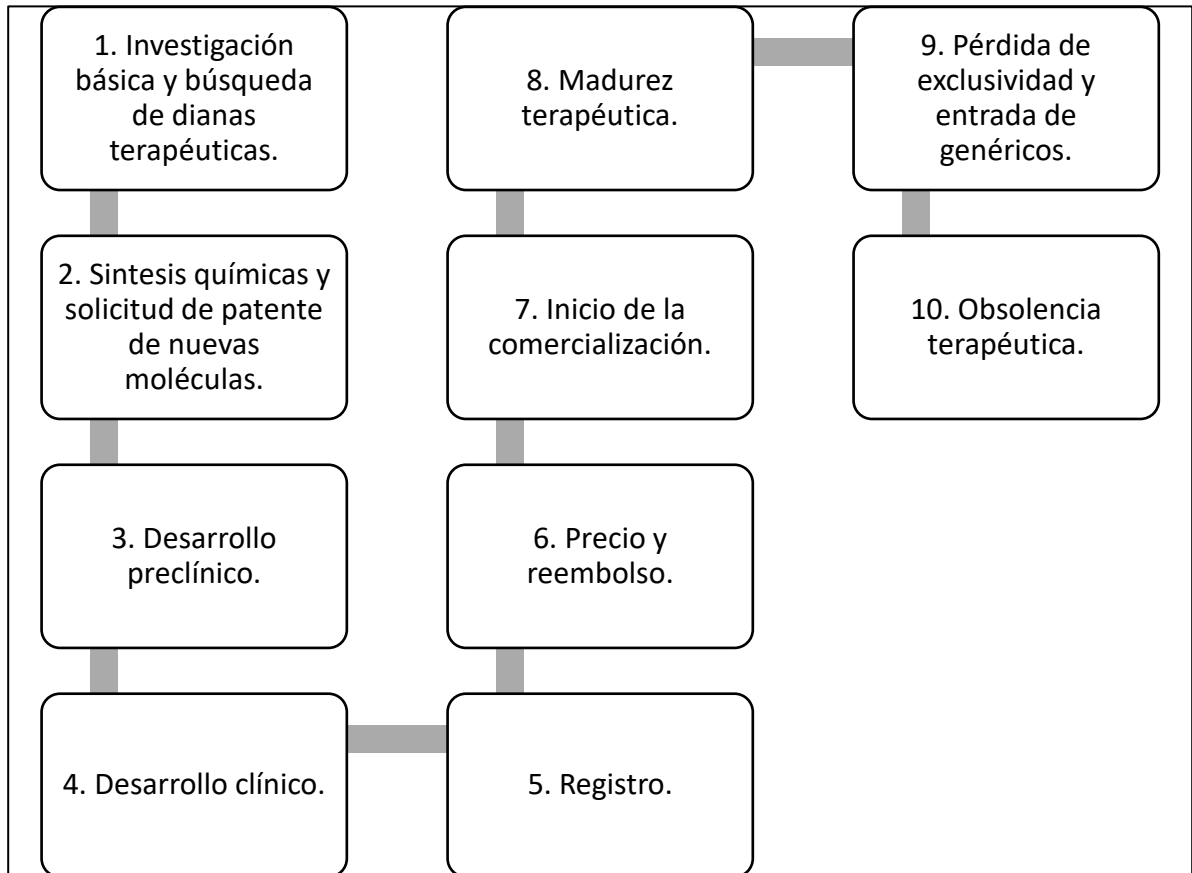
En Barcelona, existen leyes como la Ley Orgánica General de Sanidad 14/1986 que respaldan al farmacólogo clínico para aplicar sus conocimientos en centros hospitalarios, centros de atención primaria, industria farmacéutica y otras. (Arnaiz, 2015)

Algunas de las competencias de esta especialidad son funciones asistenciales como atender consultas sobre medicamentos, brindar información, monitorizar niveles de fármacos con fines terapéuticos y detectar efectos adversos. Esta especialidad también se encarga de realizar informes sobre nuevos fármacos y de elaborar guías y protocolos de medicamentos. Por otro lado, también evalúan ensayos clínicos, realizan programas de farmacovigilancia y ejecutan estudios de farmacoeconomía. (Arnaiz, 2015)

Un medicamento pasa por varias etapas de desarrollo. Al final, cuando este es comercializado, se necesita de un monitoreo constante por parte de los profesionales de salud. A esto se le llama Farmacovigilancia y es utilizado con el objetivo de obtener información de los efectos secundarios, factores de riesgo y posibles interacciones que pueden existir con el uso de este medicamento.

En concreto, “Farmacovigilancia” se define de la siguiente manera: “la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializado, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos.” (Hernández , Moreno , Porras, & Zaragoza, 2010)

Según Hernández, Moreno, Porras y Zaragoza (2010) cuando se identifica una nueva diana terapéutica, nace un medicamento debido a que se busca la manera de que alguna molécula pueda llegar a esta y causar un efecto. Un medicamento tiene 10 periodos, estos son observados en la Figura 2.

Figura 2. Ciclo de Vida de un Medicamento

Nota: Obtenido de (Hernández , Moreno , Porras, & Zaragoza, 2010)

Según Hernández, Moreno, Porras y Zaragoza (2010) el desarrollo preclínico de un medicamento es:

El desarrollo de nuevos fármacos, que es el periodo en el que se empieza a estudiar su actividad biológica, tanto en modelos *in vitro* como en animales de experimentación; también es el momento en el que se consolida toda la documentación preclínica para que con el plan de desarrollo clínico (PDC) sirva de base para la obtención de la autorización del inicio de la investigación clínica por las autoridades reguladoras. La normativa internacional que regula la investigación preclínica está descrita en las normas de buena práctica de laboratorio (BPL) o en inglés *Good Laboratory Practice (GLP)*. (p.175)

Después de que un medicamento pasa por los estudios preclínicos y es aprobado, puede pasar a los estudios clínicos. Estos son los que se realizan directamente en humanos,

en esta etapa se pueden estudiar, además, mejores formas de administrar el fármaco y otras aplicaciones.

Los estudios clínicos están divididos en diferentes fases: fase I, fase II, fase III y fase IV (Tabla 2). Estas fases son regidas por la guía de una buena práctica clínica (BPC).
 ****Una vez que el fármaco aprueba estas fases, se pasa a una etapa de documentación. Se debe registrar el medicamento y regular su comercialización. Después de esto, el medicamento empieza a ser conocido y recomendado por especialistas, hasta que no sea superado por otras nuevas moléculas emergentes. (Hernández , Moreno , Porras, & Zaragoza, 2010)

Tabla 2. Fases del desarrollo de un fármaco

Fase	Descripción
I	Esta fase se da después de la fase preclínica en animales. El fármaco debe pasar por evaluación de comités de expertos para que evalúen su utilidad en humanos. En esta fase, se identifica el perfil de seguridad y tolerancia del fármaco. Se empieza por dosis menores que la mínima eficaz en animales y se va aumentando la dosis y experimentando con diferentes formas de dosificación para llegar a la conclusión del esquema que se seguirá en la fase II.
II	Estos son ensayos para evaluar la eficacia terapéutica. Se toman máximo 20 pacientes y se deben mantener vigilados. Estos pacientes no deben tener asociados polifarmacia, entre menos medicamentos tomen mejor. En la primera parte de esta fase, se crean curvas dosis-respuesta del fármaco. Se deben registrar los efectos adversos. En la segunda parte de esta fase, se requieren más pacientes y se les administran dosis en aumento. Se debe tener este grupo de pacientes y además otro placebo, finalmente, se establece la dosis óptima.
III	Se administra el medicamento a un grupo mayor de enfermos con la patología a la cual la droga estaba destinada. En esta etapa, se debe definir los objetivos y el tipo de estudio: -Paralelo: los pacientes son asignados al azar en un grupo y permanecen en este hasta el final.

	<p>-Cruzado: a un mismo individuo se le administra el fármaco que está siendo investigado y el control en momentos diferentes. En este tipo de estudio, se puede observar en un mismo sujeto el efecto de ambos fármacos y esto reduce la variabilidad inter-individual.</p> <p>-Secuencial: se toman parejas de estudio, una de ellas con el placebo y la otra, con el medicamento.</p> <p>Después de seleccionar el tipo de estudio, se debe confeccionar el protocolo a seguir; se determina el tamaño de la muestra, los márgenes de error aceptados; se selecciona el test estadístico, los criterios de inclusión y exclusión. Al tener datos, también se debe seleccionar el método de análisis y finalmente, reportar los resultados.</p>
IV	<p>Se da la autorización para la comercialización del fármaco como “droga nueva”. Se debe monitorizar por 1-2 años, además, se debe tener total apoyo de la farmacovigilancia para revisar los efectos adversos que puedan ser reportados en esta etapa.</p>

Nota: Tomado de (Farías, s.f.)

Investigación Biomédica

Se define investigación biomédica como “la investigación científica destinada a obtener conocimientos y proponer soluciones a problemas de salud de las personas y la población. Incluye investigación en ciencias biológicas, orientada a la fisiología humana; en medicina clínica, para prevenir, diagnosticar, tratar, determinar la severidad o la prevalencia de una enfermedad...” (Valdés , Armas , & Reyes, 2012)

Los objetivos de la investigación biomédica radican en satisfacer la necesidad del humano por el conocimiento, enseñanza de las ciencias, mejora de la vocación científica, incorporación de los conocimientos en la práctica clínica y preclínica, descubrimiento de nuevos métodos terapéuticos de curación y diagnóstico, identificación de los problemas sanitarios y epidemiológicos de la población e investigar cómo mejorarlos. (Valdés , Armas , & Reyes, 2012)

Ética y Moral

Existen objeciones éticas y morales por parte de la población ante los ensayos clínicos, debido a que se investiga y se pone en riesgo la vida de las personas. Las preguntas éticas que surgen tienen relación con la administración de un medicamento que aún no ha sido demostrada su eficacia y, además, con la administración de placebos a ciertos grupos de pacientes sabiendo que hay una mejor opción. (Farías, s.f.) Por otro lado, la posición del médico es cuestionable debido a que su función en un ensayo clínico es como médico y como científico, y ambas tienen contradicciones, debido a que el médico debe velar por la salud de su paciente, ante todo, mientras que el científico debe procurar mejorar las posibilidades de beneficio para la sociedad y no solo pensar en el bien de una persona. (Sociedad Española de Farmacología Clínica, 2019)

Por este motivo, debe existir un contrato previamente establecido con los derechos de la persona que se encuentra en el ensayo clínico. Además, cada estudio debe tener un organismo encargado del proceso de investigación y de la supervisión para velar los requisitos de bioética. En este caso, se recurre a un Comité Ético Científico que es regulado de forma diferente en cada país. (Sociedad Española de Farmacología Clínica, 2019)

Existen cuatro principios principales que deben estar regulados en una investigación biomédica; según el Informe Belmont creado en Estados Unidos y titulado “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”, estos son el principio de justicia, el de no-maleficencia, de beneficencia y el de autonomía. (Sociedad Española de Farmacología Clínica, 2019)

El principio de justicia, por su parte, expresa que se debe tratar a las personas con respeto y sin hacer ninguna diferencia entre un ser humano y otro, básicamente, plantea la igualdad. Por otro lado, el principio de no-maleficencia obliga al investigador a no realizar ninguna práctica dañina contra sus pacientes, si un trabajo no tiene un buen diseño metodológico, y que no será de ninguna utilidad, se está sometiendo a los pacientes a un riesgo no justificado y esto clasifica como maleficencia. El principio de beneficencia explica que las personas deben ser protegidas de cualquier daño y que se debe asegurar su bienestar. Por último, el principio de autonomía trata del permiso dado por los sujetos antes de someterse a un estudio. Por esta razón, se firma un consentimiento informado en donde se

detalla cada parte del estudio para que el paciente tenga total conocimiento del proceso. (Sociedad Española de Farmacología Clínica, 2019)

Leyes Nacionales e Internacionales

En cada país, la legislación para los estudios de desarrollo de fármacos es diferente. Esto depende de la tradición del país, de los recursos económicos que se destinen a estos estudios y del grado de desarrollo del sistema de salud e industria farmacéutica. En Europa, al inicio, solo se pedían monografías de los medicamentos, pero después del año 1963, luego de un evento fortuito con Talidomida, en el cual se provocaron más de 10 000 casos de defectos congénitos en hijos de madres que consumieron la droga durante el embarazo, se dieron cuenta de la importancia que tienen las reacciones adversas. Por esta razón, y a partir de esa tragedia, se empieza a regular de manera más estricta los datos clínicos necesarios para poder comercializar un medicamento. La organización que dicta la mayor parte de las regulaciones es la Food and Drugs Administration (FDA) en Estados Unidos. (Farías, s.f.)

Según la FDA (2018), su trabajo es valorar los nuevos fármacos por medio de un sistema llamado Drug Evaluation and Research (CDER) antes de que estos se puedan vender. Este sistema le brinda a los pacientes información de las medicinas y su uso correcto. La información del nuevo medicamento es evaluada por médicos, estadísticos, químicos, farmacéuticos y otros científicos que se encargan de determinar los riesgos y beneficios de este. El proceso para que el CDER apruebe un medicamento empieza con un análisis de la enfermedad y los tratamientos que están en el mercado, luego se evalúan los datos clínicos de riesgos y beneficios; y por último se evalúan las estrategias propuestas en caso de riesgo.

Existía una necesidad de uniformar los procedimientos y legislación existente para que fuera aplicable para todos los países y que no existieran problemas entre la aceptación de criterios entre un país y otro, por esto, en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), se produjeron guías para homogenizar los criterios. Es en esta conferencia nacen las Guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) con el fin de informar sobre las pautas por las cuales un estudio clínico puede ser auditado. América todavía no es parte de la ICH, sin embargo, se toman los criterios de esta guía para crear el Documento de las Américas, el cual tiene el mismo principio. (Organización Panamericana de la Salud, 2008)

Según la Organización Panamericana de la Salud (2008), todo estudio biomédico debe contar con un Comité Ético Científico, el cual tiene la función de aprobar, rechazar, solicitar modificaciones o incluso, suspender el estudio clínico. Por otro lado, todo estudio clínico debe contar con un consentimiento informado, este debe ser una confirmación de que el sujeto es sometido voluntariamente al estudio y que ha sido notificado de todas las actividades a realizarse y detalles del procedimiento. Además, todo estudio clínico debe contar con informes periódicos, informes del financiamiento, aseguramiento, control de calidad, diseño, manejo de datos, asignación de tareas, información sobre el producto en investigación, entre otros puntos incluidos en el Documento de las Américas.

En Costa Rica, concretamente, la investigación biomédica es regulada por el decreto número 9234: “Ley Reguladora de Investigación Biomédica”. Esta se basa en los principios mencionados sobre el Informe Belmont. Además, incluye lo siguiente:

Además de lo anterior, el comité ético científico respectivo deberá asegurarse de que cumple los requisitos de valor social y científico, validez científica, selección no discriminatoria y equitativa de las poblaciones participantes, razón riesgo-beneficio favorable, evaluación independiente, consentimiento informado y respeto por los participantes. Toda investigación científica debe responder a un enfoque de derechos humanos como marco de referencia. (Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica, 2014)

Además, se estipula que no puede remunerarse a los participantes puesto que ellos acuden al estudio de manera voluntaria y la única remuneración que podrá ser entregada será por gastos en los que el paciente tenga que incurrir relacionados al procedimiento; estos montos deberán ser aprobados por el Comité Ético Científico (CEC).

La investigación debe contar con consentimientos informados de todos los participantes, junto con sus firmas o de sus representantes legales. Las partes que este documento debe incluir se detallan a continuación:

- Declaración de que el estudio involucra investigación.
- Identidad del profesional responsable de la investigación y sus colaboradores.
- Explicación del objetivo de la investigación.

- Fuente de financiación del proyecto de investigación.
- Número aproximado y características de las personas que van a participar.
- Duración esperada de la participación de la persona.
- Procedimientos que se van a seguir.
- En caso de obtención de muestras de sangre u otro tipo de material biológico, debe existir el consentimiento y el derecho a retractarse del participante sobre la transferencia de las muestras biológicas de material humano; se deben notificar las pruebas que se realizarán, dónde serán analizadas y si se entregarán o no los resultados de estas. En caso de conservarlas, se debe indicar dónde, por cuánto tiempo y con qué fines.
- Descripción de los riesgos o molestias que se pueden presentar con la investigación.
- Medidas para responder a eventuales molestias o eventos adversos que se presenten.
- Medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el participante sufra algún daño como consecuencia de la investigación.
- Descripción de los beneficios esperados para el participante o para otros.
- Manifestación de la estricta confidencialidad de la información y las medidas que se tomarán para asegurarla.
- Información sobre las personas que tendrán acceso a los registros para verificar procedimientos y datos de la investigación.
- Medidas para acceder a la información relevante para el participante, que surjan de la investigación o de los resultados totales de esta.
- Medidas para mantener la confidencialidad de los resultados de la investigación, así como la información de las personas participantes al momento de la divulgación de los resultados.
- Indicar cualquier potencial uso futuro de los resultados de la investigación.
- Indicar que, en las publicaciones de los resultados de la investigación, la información de la persona permanecerá como confidencial.
- Declaración de que la participación es voluntaria y que la persona puede retirarse de la investigación en cualquier momento sin perder los beneficios a los cuales la persona de todas formas tiene derecho, ni a ser castigada de ninguna forma por su retiro.

- Aclaración de si se dará algún tipo de compensación económica por concepto de alimentación o transporte.
- Listado de las personas que podrán contactar en caso de tener preguntas acerca del estudio y sus derechos. El listado deberá contener al menos el o los números de teléfono, la dirección de correo electrónico, la dirección de la oficina y cualquier otro dato adecuado para localizarlas.
- El nombre, la firma, la fecha, la hora y el lugar donde se cita al participante para entregar la copia del documento y el lugar donde se suscribe y el número de cédula del participante o de su representante legal, de la persona que explica el consentimiento informado y del testigo imparcial quien suscribe el consentimiento y la fecha en que se firma.
- Las demás que determine el reglamento de esta ley y aquellos otros que a juicio de los comités ético científicos respectivos se requieran. (Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica, 2014)

La ley, además, establece que las muestras biológicas tomadas del paciente solo pueden ser transportadas al exterior en el caso de que esto sea verdaderamente justificado o que la investigación en Costa Rica esté limitada. De igual modo, el paciente también puede retractarse sobre el consentimiento de uso de sus muestras biológicas. Por otro lado, los participantes tienen derecho a obtener información acerca de los resultados de sus análisis, avances y su expediente personal.

Según el artículo 28, los participantes de dicha investigación pueden disfrutar de manera gratuita de tratamientos preventivos, terapéuticos y diagnósticos del estudio. Si una persona tiene daños causados por la investigación, tiene derecho a que se le compense. Según el artículo 33, los pacientes también tienen responsabilidades como cumplir las indicaciones brindadas, informar sobre eventos adversos e informar a sus médicos personales que participan activamente en una investigación.

En Costa Rica existe un organismo que se encarga de auditar y garantizar la calidad de las investigaciones científicas llamado Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS). Este consejo está conformado por el Ministro de Salud, la Ministra de Ciencia y Tecnología, un abogado especialista en derechos humanos y su suplente, un representante de

la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), un representante del Consejo Nacional de Rectores (especialista en bioética) y, además, los representantes de los colegios de médicos, farmacéuticos, dentistas y microbiólogos; por último, un miembro representante de la comunidad.

Tecnología

Durante las últimas décadas se ha visto un auge en el progreso de terapias farmacológicas debido al creciente desarrollo de tecnologías farmacéuticas. Esto ha brindado métodos innovadores para el desarrollo de fármacos utilizados en la actualidad. La síntesis química propicia grandes candidatos farmacológicos, pero se encuentra en crecimiento el desarrollo de fármacos por medio de biotecnología. Se han utilizado *screenings* de alto rendimiento y modelos *in silico* para investigación preclínica y han resultado sumamente útiles para proyectar resultados.

El *screening* de alto rendimiento es un sistema automatizado que permite realizar alrededor de cien mil pruebas en poco tiempo para poder detectar la actividad de diferentes sustancias que son diferentes a las ya existentes. Los modelos *in silico* relacionan las propiedades fisicoquímicas de las moléculas con la fisiología del cuerpo humano y predicen cómo será el comportamiento *in vivo*. (Domínguez-Gil & Martín, 2019)

Según Ho (2013), otra gran área de interés para la farmacología clínica es la biotecnología, esta es una ciencia multidisciplinaria que utiliza moléculas biológicas o procesos biológicos para desarrollar productos de interés. Los procesos de interés son síntesis de proteínas, transcripción de ARN, interacciones receptores-ligando, entre otros procesos celulares. La biotecnología a través de los años ha llevado al desarrollo de fármacos y sin la tecnología que ha brindado no hubiera sido posible el desarrollo de muchas aplicaciones. Un buen ejemplo de esto es el desarrollo de un vector de expresión de plásmido de levaduras, lo cual permitió la reproducción del antígeno de superficie de la hepatitis B y con esto, el desarrollo de vacunas.

El proceso de desarrollo de un medicamento producido por medio de biotecnología es mucho más largo que el de una molécula química. Primero, se deben identificar los objetivos o receptores de interés que estén directamente relacionados con una enfermedad. Después de esto, se necesita de mucho estudio para sintetizar moléculas que sean de utilidad

para los objetivos planteados. Con el desarrollo del proyecto del genoma humano y la identificación de muchos genes, se tiene un banco de información enorme para la selección de genes que vayan a expresarse en proteínas y puedan ser de interés terapéutico. (Ho, 2013)

Con esto, además, se han logrado avances en el desarrollo de anticuerpos contra enfermedades específicas. Lo primero que se debe hacer cuando se encuentra un gen de interés es clonarlo y esto se realiza por medio de reacciones en cadena de polimerasa (PCR), lo cual aumenta exponencialmente las muestras de esa secuencia de ADN. Estas secuencias se insertan en vectores plásmidos de células huésped que se encargan de replicarse y al hacerlo, realizan copias clonadas de ese gen. (Ho, 2013)

Se necesita optimizar esta tecnología por medio de mejoras de las propiedades farmacocinéticas para que estas moléculas persistan en la sangre y no sean biodegradadas a la hora de reinsertarlas en el cuerpo. Además, se necesita mejorar la forma en la que estas moléculas acceden en el tejido de interés, disminuyen el metabolismo hepático y la eliminación renal. Por otro lado, tiene una excelente ventaja, pues pueden conectar un gen específico con una enfermedad para poder crear un potencial fármaco que la modifique. (Ho, 2013)

Según Mudshinge, Deore, Patil y Bhalgat (2011), para optimizar el uso de estas biomoléculas, se ha recurrido al uso de nanopartículas y se ha propuesto su uso debido a que son sistemas de entrega de medicamentos y tienen tamaños entre 10-100 nm de diámetro. Algunas de las ventajas que proporcionan son la mejora en la biodisponibilidad por aumento de solubilidad, incremento de tiempo en el cuerpo y que llevan el medicamento a lugares específicos del cuerpo. Las nanopartículas pueden pasar a través de barreras entre órganos, como por ejemplo la barrera hematoencefálica.

Existen diversos tipos de nanopartículas que son usadas para diferentes aplicaciones en enfermedades, entre estos se encuentran: fullerenos, nanopartículas lípidas sólidas, liposomas, nano capas, puntos cuánticos, nanopartículas superparamagnéticas y dendrímeros. Cada uno de estos tipos de nanopartículas tiene sus ventajas y están siendo optimizados, el resultado que brindan son terapias mejor controladas y la utilización de menos cantidad de medicamento con la misma efectividad. Muchas de estas nanopartículas

ya han sido aprobadas por la FDA y otras, están bajo estudios. (Mudshinge, Deore, Patil, & Bhalgat, 2011)

Davis, Chen y Shin (2009) exponen que las nanopartículas son atractivas para tratamientos contra cáncer. El tamaño óptimo de las nanopartículas para este tipo de tratamiento es de 10-100nm. Las nanopartículas son una gran promesa para el tratamiento contra el cáncer debido a que se ha demostrado que brindan propiedades que ninguno otro tratamiento puede dar; aún están evolucionando, pero los resultados rebelados son muy buenos, pues brindan mayor información farmacocinética y se ha visto en los estudios preclínicos que los efectos secundarios se ven reducidos. (Davis, Chen, & Shin, 2009)

Cáncer

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2019), el cáncer es una condición del cuerpo, donde se da un crecimiento y diseminación descontrolada de células. Esta enfermedad se desarrolla en cualquier parte del organismo, puede aparecer en un sitio y luego moverse a otro; a este mecanismo se le llama metástasis. El cáncer suele surgir debido a la exposición del organismo a factores de riesgo como la radiación ultravioleta, humo del tabaco, gastritis crónicas, entre otras. Existen distintos tipos de tratamiento, sin embargo, no se ha llegado a una cura para esta condición.

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. El 70% de las muertes a causa de esta enfermedad provienen de países de ingresos medios a bajos. Además de esto, de los factores de riesgo, el 22% de los casos ocurren por exposición al tabaco y el 25%, por infecciones oncogénicas como hepatitis B y virus de papiloma humano. Los cinco tipos de cáncer que ocasionan más muertes son: pulmonar, hepático, colorrectal, gástrico y mamario. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

Según la Caja Costarricense del Seguro Social, en Costa Rica se han destinado muchos recursos para el tratamiento de cáncer, sin embargo, los casos aumentan cada año. Para el año 2011, 62071 millones de colones fueron destinados para la atención de pacientes con esta enfermedad.

Tumor

Según el Instituto Nacional del Cáncer (s.f.), un tumor es una “masa de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se destruyen en el momento apropiado. Los tumores son benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). También se les conoce como neoplasia. Para describir un tumor, este debe ser observado bajo un microscopio para visualizar sus células y tejido. Al obtener esta información, se determina el grado del tumor.

Cuando un tumor tiene células y organización similares a las de tejidos normales, se le llama “bien diferenciado” y tienen un mejor pronóstico porque crecen más lento que los llamados “indiferenciados”. Estos últimos tienen células anormales y carecen de estructuras de un tejido normal.

Existe una diferencia entre el grado de un tumor y el estadio del cáncer, el último se refiere al tamaño o extensión del tumor original y al grado de metástasis. Cuando se encuentra un tumor y se sospecha que es maligno, debe removerse y realizarse una biopsia para observar las células y el grado del tumor. Ese grado va del número 1-4, dependiendo de la anormalidad, y el máximo grado es cuando los tejidos crecen rápidamente, se diseminan y son anormales. Algunos tipos de cáncer tienen sus categorías específicas, la siguiente tabla (Tabla 3) describe los grados de los tumores.

Tabla 3. Grado de diferenciación de un tumor.

Grado	Descripción
GX	No es posible asignar un grado
G1	Bien diferenciado (grado bajo)
G2	Moderadamente diferenciado (grado intermedio)
G3	Escasamente diferenciado (grado alto)
G4	Indiferenciado (grado alto)

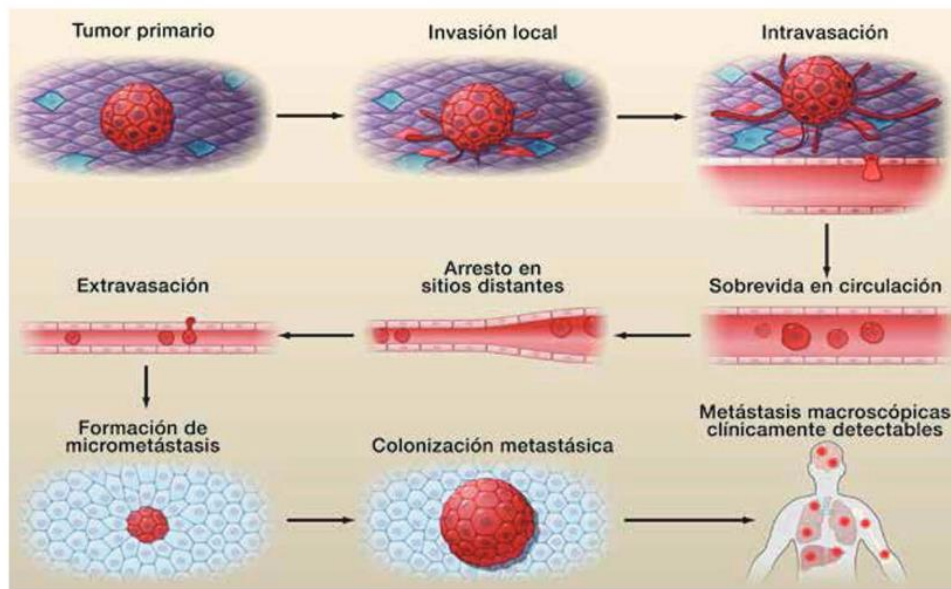
Nota: tomado de (Instituto Nacional del Cáncer, 2013)

Metástasis

Una de las definiciones de metástasis es la siguiente: “Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo donde se formó originalmente a otra parte del cuerpo. Cuando ocurre una metástasis, las células cancerosas se separan del tumor original (primario), viajan a través del sistema sanguíneo o linfático y forman un tumor nuevo en otros órganos o tejidos del cuerpo” (Instituto Nacional del Cáncer, s.f.).

En la siguiente figura (Figura 3) se observa la Cascada Invasión-Metástasis, donde se observa el crecimiento de un tumor primario, luego conforme crece, dicho tumor empieza a invadir tejidos cercanos: la invasión local. Seguidamente, se da la intravasación, donde las células tumorales alcanzan la circulación sanguínea y por allí, alcanzan tejidos distantes al lugar de origen y se da la extravasación o salida de las células cancerosas que se implantan en nuevos tejidos. En este punto, se empieza a replicar la célula de manera incontrolada generando un nuevo tumor. (Valastyan & Weinberg, 2011)

Figura 3. Cascada Invasión-Metástasis



Nota: tomado de (Valastyan & Weinberg, 2011)

Tratamiento de cáncer metastásico

Se han hecho diferentes esfuerzos para desarrollar drogas dirigidas a la metástasis directamente. Entre estas sobresale el Denosumab, el cual actúa como un anticuerpo

monoclonal ante el RANKL, este se encarga de activar osteoclastos y promueve la destrucción del hueso. En estudios preclínicos realizados en ratones, el Denosumab redujo la resorción ósea, por lo tanto, la FDA lo aprobó para la prevención de eventos a nivel óseo y como adyuvante en la terapia contra el cáncer de próstata. (Steeg, 2016)

Por otro lado, se encuentra el Bevacizumab, este es un anticuerpo monoclonal para el VEGF. Se encarga de inhibir la angiogénesis y linfangiogénesis, lo cual lleva a la disminución del crecimiento y supervivencia del tumor. Al no tener más vasos sanguíneos conectados al tumor, también, se da una disminución de la metástasis porque las células cancerosas no tienen medios para transportarse. La FDA lo aprobó para cáncer resistente de ovario, cervical y colorrectal. Además, fue aprobado para glioblastoma, metástasis de cáncer pulmonar, colorrectal y renal. (Steeg, 2016)

Steeg (2016) explica que otro medicamento de estudio reciente es el Cilengitide, el cual es un inhibidor de péptidos interinos. Este se encarga de estabilizar la angiogénesis y tiene buen sinergismo con otras terapias que evitan el crecimiento de melanoma y tumores del cáncer de mama; además, se ha observado que causa inhibición de metástasis y se ha comprobado en estudios preclínicos que, al combinarse con verapamilo, aumenta la angiogénesis y disminuye la metástasis.

Por último, otros medicamentos que han sido estudiados para la inhibición de la metástasis son el Dasatinib y el Saracatenib. Estos son inhibidores de quinasa que durante los estudios preclínicos demostraron que disminuían el crecimiento tumoral en múltiples tipos de cáncer, previenen la metástasis (exceptuando el osteosarcoma) y, además, impiden el crecimiento de cáncer prostático con metástasis en huesos. La FDA los aprobó para leucemia mielógena crónica y linfoblástica. (Steeg, 2016)

Sin embargo, al probar algunos de estos medicamentos *in vivo* no se obtuvo los resultados esperados. La interrupción de la metástasis por diferentes vías es un camino prometedor para nuevos tratamientos contra el cáncer. Muchos de estos medicamentos han demostrado ser efectivos para disminuir o prevenir la metástasis. Algunas de estas vías son las que actúan en la Cascada de la Metástasis antes mencionada. Se puede mencionar la implantación, el periodo de inactividad de las células que ocurre entre el momento de la

disección del tumor y la reaparición de este en diferentes lugares del origen; y, por último, la colonización metastásica. (Steeg, 2016)

Fisiopatología

El cáncer tiene distintas manifestaciones clínicas, esto depende de su origen y ubicación en el cuerpo humano. En el año 1838, se describía el cáncer como grupos de células con morfología alterada, ubicados en un tejido específico. En la actualidad, se describe como “un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos lejanos...” (Sánchez, 2013)

Un tejido canceroso está formado por células distintas al tejido original. Antes se creía que el cáncer se originaba de un tejido dañado, sin embargo, hoy en día se sabe que estas células crecen de manera desordenada porque pierden control al dividirse. Al multiplicarse de manera exponencial, pueden hacer daño a los tejidos cercanos y alterar la fisiología normal del cuerpo humano. Estas células dañadas pueden viajar por diferentes mecanismos e invadir otros tejidos, a esto se le llama metástasis. Actualmente, gracias a la tecnología, se han desarrollado biomarcadores tumorales, estos pueden ser utilizados para analizar o diagnosticar esta enfermedad. Además, ayudan a identificar blancos terapéuticos que pueden ser estudiados para estudiar nuevas terapias. (Sánchez, Conociendo y Comprendiendo la Célula Cancerosa: Fisiopatología del Cáncer, 2013)

Según Sánchez (2013), la carcinogénesis, o transformación de células normales a cancerosas, se da cuando una célula se replica, pero sufre mutaciones en su ADN. Esta mutación puede o no ser significativa, pero en el caso del cáncer, le confiere características a la célula que son dañinas para el organismo como la capacidad de dividirse con mayor rapidez. Si esta célula con ADN dañado se divide, producirá células hijas con ADN dañado y así sucesivamente, hasta que se da un crecimiento exponencial de estas células.

Existe un proceso en el cuerpo llamado inmunovigilancia tumoral, las células del sistema inmune se encargan de vigilar que no se den este tipo de situaciones, sin embargo, algunas células cancerosas adquieren capacidades de evadir estos mecanismos. Un gen que no ha sido modificado en una célula humana normal se denomina protooncogén, mientras que su mutación se denomina oncogén. Solo con que uno de los alelos de un oncogén esté

mutado, ya codificará para una proteína que dañe el cuerpo. (Sánchez, Conociendo y Comprendiendo la Célula Cancerosa: Fisiopatología del Cáncer, 2013)

Por otro lado, existen genes supresores de tumores, estos controlan la proliferación, reparación celular y apoptosis. Si estos genes poseen una mutación, pierden funcionalidad y, por lo tanto, no hay control y reparación de las células; esto favorece la replicación de células mutadas tipo cancerosas. Los genes reparadores de ADN procuran que no existan errores en los eventos que ocurren en la célula, ellos evitan daños en el ADN y así la carcinogénesis. Si estos genes se dañan, se empieza a proliferar las mutaciones en las células. Además, existe un mecanismo de inmunovigilancia tumoral que se encarga de eliminar estas células tumorales, sin embargo, estas pueden adquirir mecanismos para evadir al sistema inmune. (Sánchez, Conociendo y Comprendiendo la Célula Cancerosa: Fisiopatología del Cáncer, 2013)

Según Sánchez (2013), existen otros mecanismos para la carcinogénesis como la herencia o la exposición a sustancias que puedan producir mutaciones, a estas sustancias se les llama carcinógenos. Existen dos circunstancias que hacen que un organismo este más susceptible a el inicio de una mutación por estos factores y son la inestabilidad genómica que favorece la adquisición de mutaciones y la inflamación tumorigénica.

La OMS (2019), explica que la transformación de células normales en células tumorales se debe a la interacción de factores genéticos y de tres factores externos, estos son:

- Carcinógenos Físicos, por ejemplo: rayos ultravioletas.
- Carcinógenos Químicos, por ejemplo: amianto, humo de tabaco, aflatoxinas, arsénico.
- Carcinógenos biológicos, por ejemplo: virus, bacterias y parásitos. Algunos de estos son: *H. pylori*, Papilomavirus, Hepatitis B, Hepatitis C y Epstein Barr.

La explicación de la OMS y el estudio de Sánchez (2013) concuerdan con el factor genético y del factor externo. Además de esto, según Sánchez, las células cancerosas tienen seis características que las diferencian de las demás:

1. Independencia de señales de crecimiento.
2. Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento.

3. Invasividad y metástasis.
4. Evasión de apoptosis.
5. Potencial ilimitado de replicación.
6. Angiogénesis sostenida.
7. Reprogramación del metabolismo energético.
8. Evasión de la destrucción inmune.

Sánchez (2013) explica que la inestabilidad genómica y las mutaciones son responsables de la progresión tumoral. Esto se refiere a grandes cambios y mutaciones en los cromosomas. Debería existir en cada célula un mecanismo que controle estas mutaciones, que detenga el ciclo celular y repare el ADN; si la célula no logra arreglar la mutación, debería sufrir un proceso de apoptosis o muerte celular mediada por genes supresores de tumores. Cuando estos genes sufren mutaciones, no se da la apoptosis de la célula y es por esto que se replica de manera incontrolada.

Se supone que el sistema inmune también debería encargarse de eliminar estas células tumorales. Al detectar estas células, citando a Sánchez (2013):

...se produce un estado de inflamación crónica mediado principalmente por macrófagos y mastocitos que infiltran el tumor y que producen factores que promueve el crecimiento tumoral en todas sus etapas. Por una parte, la inflamación promueve la iniciación tumoral al generar estrés genotóxico, que favorecen nuevas mutaciones; participa en la promoción al inducir la proliferación tumoral y a la progresión tumoral al incrementar la producción de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) alrededor del tumor y la invasión tisular al favorecer la extravasación celular, lo que facilita el desarrollo de metástasis. (Sánchez, 2013)

Tipos de Cáncer

Tabla 4. Descripción y manifestaciones de los diferentes tipos de cáncer.

<u>Tipo de Cáncer</u>	<u>Descripción</u>	<u>Manifestaciones</u>
Ano	Puede ser in situ (capa superficial del ano) o también conocido como Enfermedad de Bowen. Además, puede ser cáncer de	Normalmente no presentan síntomas. Algunos observados son:

	células escamosas, ocurre en células que recubren el interior del ano y se propagan a células de capas más profundas.	cambios en las heces, sangrado, comezón y dolor por alguna protuberancia.
Colon o Recto	La mayoría comienzan por pólipos, los cuales son crecimientos en el revestimiento interno del colon o recto. Algunos pólipos se pueden convertir en cáncer, pero no todos. Los dos tipos principales de pólipos son los adenomatosos y los inflamatorios e hiperplásicos. Los tipos de tumores que pueden ser observados en estas zonas son: adenocarcinomas, carcinoides, estromales gastrointestinales, linfomas y sarcomas.	Cambio de hábitos intestinales, sangrado, malestar abdominal persistente, sensación de que no se vacía el intestino por completo, y debilidad o fatiga, adelgazamiento sin causa aparente.
Cuello uterino	Se origina en las células que revisten el cuello uterino. Se puede prevenir realizando la prueba de Papanicolaou anualmente para la detección temprana. Los dos tipos más comunes son el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma.	Sangrado vaginal tras tener relaciones sexuales, secreción vaginal líquida y sanguinolenta, y dolor pélvico o durante relaciones sexuales.
Endometrio	Los carcinomas endometriales se originan en las células del revestimiento interno del útero. Se pueden dividir en diferentes tipos: adenocarcinoma, carcinosarcoma, células escamosas, indiferenciados, células pequeñas, transicional. Los tipos de adenocarcinomas endometriales más comunes son el de células claras, mucinoso y seroso papilar.	Sangrados anormales de la vagina, episodios de sangrado vaginal frecuente, fuertes o extremadamente prolongados después de los 40 años y dolor abdominal bajo.

Estómago	Son de desarrollo lento. Empieza con cambios precancerosos del revestimiento de la mucosa del estómago. Los tipos de cáncer que se pueden encontrar son adenocarcinomas, linfomas, tumores del estroma gastrointestinal, carcinoides, entre otros.	Pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, sensación de llenura, acidez o indigestión, náuseas, vómitos, hinchazón en el abdomen, sangre en heces fecales y anemia.
Esófago	Se origina en la capa interna de la mucosa y crece hacia fuera por la submucosa y capa muscular del esófago. Existen dos tipos principales: carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma.	Pérdida de peso y dolor o dificultad al tragar.
Enfermedad trofoblástica gestacional	Grupo de tumores poco frecuentes. La mayoría de estos son benignos y no tienen metástasis y se originan en el útero o áreas cercanas. Tipos comunes: lunar hidatiforme, lunar invasivo y coriocarcinoma.	Sangrado vaginal y un útero más grande de lo normal.
Tumores carcinoides gastrointestinales	Tumores que se originan en las células del sistema neuroendocrino del sistema digestivo. Estas células son las que se ocupan de controlar la liberación de jugos digestivos y la rapidez de movimiento de la comida en el intestino; además, controlan el crecimiento de otras células en el sistema digestivo.	Los síntomas del síndrome carcinoide son: sofocos faciales, diarrea intensa, respiración sibilante y latidos rápidos del corazón.
Hueso	Los tipos más comunes son el osteosarcoma y los tumores de Ewing. Muchas veces se desarrolla este tipo de	Algunos síntomas son: dolor de huesos, inflamación, debilidad y fracturas constantes,

	cáncer producto de la metástasis de otro tipo de cáncer.	fatiga y pérdida de peso involuntaria.
Hígado	El hígado puede tener tumores benignos que pueden llegar a dañar estructuras, pero no hacen metástasis. Sin embargo, también hay malignos como: el carcinoma hepatocelular, el cáncer del conducto biliar, el angiosarcoma, el hemangiosarcoma y hepatoblastoma.	Pérdida de peso involuntaria, pérdida de apetito, sensación de llenura, náusea, vómitos, agrandamiento del hígado, agrandamiento del bazo, dolor en el abdomen, acumulación de líquido, picazón e ictericia.
Laringe e hipofaringe	Es un tipo de cáncer que comienza en la parte inferior de la garganta. El más común es el carcinoma de células escamosas que se da en el epitelio de la faringe. La mayoría debe su origen a una displasia.	Los síntomas más comunes son: tos, cambios de voz, dificultad al tragar, dolor de oído, llagas que no se curan, dolor de garganta, adelgazamiento.
Leucemia	Es un cáncer de las células primitivas productoras de sangre. La mayoría de las veces es en los glóbulos blancos. Puede ser aguda (rápida) o crónica (lenta).	Fiebre, fatiga persistente, infecciones frecuentes, pérdida de peso, ganglios linfáticos inflamados, tendencia al sangrado y formación de moretones,
Leucemia en niños	Es el tipo de cáncer más común en niños y adolescentes. La más común es la ALL y la segunda más común es la AML. Normalmente son leucemias agudas.	sangrados nasales recurrentes, petequias, sudoración excesiva, dolor de huesos.
Leucemia linfocítica aguda en adultos (ALL)	Tiene su origen en la médula ósea, donde se producen las células sanguíneas. Específicamente se da en los glóbulos blancos.	

Leucemia linfocítica crónica	En una leucemia crónica, los glóbulos blancos cancerosos se asemejan más a los sanos, sin embargo, no cumplen la función. Solo le quitan campo en la médula ósea a las que si actúan sobre infecciones. Son más difíciles de curar que las agudas.	
Leucemia mieloide aguda (AML)	Es más común en personas de edad avanzada. Se origina en la médula ósea, en las células que se convertirían en glóbulos blancos, pero puede transformarse en otras células sanguíneas. Se clasifica por etapas y subtipos desde el M0 hasta el M7. La OMS la divide según los cambios genéticos o cromosómicos que le den origen.	
Leucemia mieloide crónica (CML)	Este tipo comienza en las células hematopoyéticas de la médula ósea e invade la sangre. Representa al 10% de las leucemias. Usualmente invaden el bazo primero. Generalmente ocurre en adultos.	
Linfoma	Este tipo de cáncer comienza en las células del sistema inmunitario del cuerpo. El tipo es muy importante para determinar el tratamiento.	Agrandamiento de ganglios linfáticos en cuello, axilas e ingle. Pérdida de peso, fiebre,
Linfoma de Hodgkin	Cáncer que se origina en linfocitos B. Comúnmente se propaga con facilidad por el cuerpo por medio del sistema linfático. Existen diferentes tipos: Linfoma de Hodgkin clásico: a su vez se divide en subtipos, por ejemplo: con	transpiración nocturna, picazón generalizada, fatiga, pérdida de apetito, tos, abdomen hinchado, llenura al comer pocos alimentos, tos.

	<p>esclerosis nodular, con celularidad mixta, con predominio linfocitario y con depleción linfocitaria.</p> <p>Linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular.</p>	
Linfoma de piel	<p>Los más vistos son la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. Con frecuencia empiezan con erupciones cutáneas de color rojo que dan mucha comezón y se debe prestar atención especial si estos se originan cerca de ganglios linfáticos.</p>	
Linfoma no Hodgkin (NHL)	<p>Generalmente se da en tejido linfático. Los indolentes crecen lentamente y los agresivos son rápidos en su propagación. La OMS lo clasifica según la célula que le dio origen, su apariencia bajo el microscopio, las características cromosómicas y la presencia de proteínas de superficie.</p>	
Mesotelioma maligno	<p>Se puede dar en cualquier parte del organismo, se utiliza este nombre para describir tipos de cáncer que empiezan en los revestimientos del organismo. A menudo se observa en pecho o vientre. Existen diferentes tipos como el pleural, peritoneal, pericárdico y de túnica vaginal.</p>	<p>Distensión abdominal, dolor abdominal, tos, fatiga, dificultad respiratoria, pérdida de peso, fiebre y sudoración.</p>
Mieloma múltiple	<p>Es un tipo de cáncer de células plasmáticas. Estas producen una proteína anormal o anticuerpo conocida como inmunoglobulina monoclonal, proteína monoclonal, pico M o para proteína. Causa</p>	<p>Anemia, debilidad, cansancio, bajo nivel de plaquetas, aumento de sangrados y moretones, leucopenia (escasez de</p>

	que, por desplazar las células sanas exista un recuento bajo de células sanguíneas.	glóbulos blancos) y desarrollo de múltiples infecciones.
Nasofaringe	Tipo de cáncer de cabeza y cuello que empieza en la parte superior de la garganta que se encuentra detrás de la nariz.	Bultos en nariz o cuello, irritación de garganta, dificultad de hablar, hemorragias nasales, dificultad para oír, dolor de oído o de cabeza.
Neuroblastoma	Se origina en las células nerviosas, principalmente en bebés y niños pequeños menores a 10 años.	Incapacidad de vaciar la vejiga, parálisis, problemas de equilibrio, movimientos incontrolables del ojo o piernas.
Ojo	Existen diferentes tipos, pero el más común es el melanoma intraocular primario. Comienza en la úvea o en la conjuntiva.	Cambios de visión, motas, destellos de luz, punto oscuro que va creciendo.
Ovario	Existen diferentes tipos de tumores que pueden originarse en esta zona. Los tumores epiteliales se dan en la superficie externa del ovario, los tumores de células germinales se dan las células que se producen en los óvulos y los del estroma, se forman en el tejido que sostiene el ovario.	Dolor pélvico, síntomas urinarios, dolor de espalda, dolor durante el coito, estreñimiento, irregularidades menstruales, inflamación de la pelvis, secreciones vaginales.
Pene	El tipo más comúnmente observado es el carcinoma de células escamosas, el cual se origina en la piel del pene.	Cambios en la piel, crecimiento o bulto y llagas que no se curan.

Piel	Frecuentemente se da en áreas de mucha exposición solar como cuello, cabeza y brazos. Un tipo muy conocido es el melanoma, el cual se origina en los melanocitos, que son las células que le dan pigmentación a la piel (son conocidos como lunares).	Aparición de nuevos lunares de diferente tamaño, forma o color. Regla de ABCDE: A: asimetría B: borde C: color D: diámetro E: evolución
Próstata	Es el tipo de cáncer que más afecta a los hombres. Los tipos son adenocarcinomas, sarcomas, carcinomas de células pequeñas, tumores neuroendocrinos y carcinomas de células transicionales.	Algunos síntomas comunes son: dificultad para comenzar a orinar, flujo de orina débil o interrumpido, micción frecuente, ardor al orinar, sangre en orina o semen, dolor de espalda, cadera o pelvis y dolor al eyacular.
Pulmón microcítico	Este es llamado también cáncer de pulmón en células pequeñas o en avelana. Constituye un 10-15% de cáncer de pulmón.	Tos que no desaparece, tos con sangre o esputo, dolor en el pecho, ronquera, dificultad para respirar, debilidad.
Pulmón no microcítico	Este es un tipo de cáncer que no afecta células pequeñas. Es el tipo de cáncer de pulmón más común. Tiene subtipos como el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.	
Páncreas	La mayoría son tumores exocrinos. Los tipos neuroendocrinos o de células de los islotes son menos comunes y tienen mejor	Los signos y síntomas más comunes son: ictericia, dolor de

	pronóstico. El tipo más común es el adenocarcinoma.	abdomen, pérdida de peso, agrandamiento de vesícula biliar o hígado, coágulos sanguíneos, diabetes.
Riñón	El tipo más común de cáncer de riñón es el adenocarcinoma de células renales. Se forma un tumor o la división de esta en varios dentro del riñón. Puede dividirse según el tipo de célula encontrado en el tumor: células claras, células renales, células cromóforas.	Los síntomas más comunes son hematuria, dolor en la espalda baja, fatiga, pérdida de apetito, protuberancia en el costado o espalda baja, fiebre y anemia.
Retinoblastoma	Este es un tipo de cáncer que comienza en la retina, parte posterior del ojo. Es más frecuente en niños pequeños. Casi siempre empieza con una mutación en el gen RB1. Además, este puede ser heredable o no heredable.	Manchas blancas en el ojo, brillo blanco en el ojo en fotografías tomadas con flash, estrabismo convergente, visión doble, ojos desalineados, dolor de ojo y visión deficiente.
Seno	También llamado cáncer de mama, es el tipo de cáncer que crece en las células del seno de una forma descontrolada. Se forman tumores palpables o que pueden observarse en radiografías. El tumor se considera maligno cuando las células empiezan a tener metástasis. Puede verse en hombres y mujeres. Los mamogramas son importantes para detectarlo a tiempo.	Lo más común es que se encuentre un bulto o masa en el seno, hinchazón del seno irritación de la piel y formación de hoyuelos, dolor en el seno o pezón y secreción del pezón.
Suprarrenal	La mayoría son llamados adenomas, los cuales son benignos. Puede originarse en	Los síntomas más comunes son aumento de

	diferentes partes de la glándula: en la médula o en la corteza. Los de la corteza pueden dividirse en carcinoma de corteza suprarrenal o cáncer corticosuprarrenal.	peso, aumento de grasa en cuello y hombros, crecimiento de pelo en cara, pecho y espada en mujeres, periodo menstrual irregular, formación de moretones, huesos débiles, alta azúcar en sangre, baja concentración de potasio en sangre.
Sarcoma de tejidos blandos	Tipo de cáncer que se origina en huesos o músculos, tejido adiposo, nervioso y fibroso, vasos sanguíneos o tejidos profundos de la piel. Los más comunes son los osteosarcomas.	Rara vez causa síntomas en estadios tempranos. Dependiendo del lugar, puede ocasionar un bulto o hinchazón sin dolor.
Sarcoma uterino	Tipo de cáncer que se origina en el músculo y tejidos que sostienen el útero.	Síntomas más comunes son sangrados entre menstruaciones, sangrado más prolongado de lo normal, sangrado después del coito, secreciones vaginales, dolor durante relaciones sexuales y sangrado después de la menopausia.
Síndromes mielodisplásicos	Alteraciones que ocurren en la médula ósea cuando las células que producen sangre se transforman en células anormales. Esto provoca que cambie el	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pérdida de peso, fiebre, dolor de

	recuento de glóbulos rojos, blancos o de las plaquetas.	huesos o pérdida de apetito.
Sarcoma de Ewing	Se origina con mayor frecuencia en huesos de cadera, costillas, omóplatos, huesos de las piernas o en tejido blando cercano a los huesos. Más común en niños y adolescentes.	El síntoma más común es el dolor en el hueso afectado. Puede haber hinchazón en la zona.
Testículo	Las dos funciones principales de los testículos son producir testosterona y espermatozoides. Los testículos tienen distintos tipos de célula y dependiendo de donde se origine el cáncer, este llevara su nombre. Algunos tipos de cáncer de testículo son: tumores de células germinales seminomas y no seminomas. Este último, puede ser un carcinoma embrionario, carcinoma del saco vitelino, coriocarcinoma y teratoma. Otros tipos de cáncer de testículo es el carcinoma in situ del testículo, tumores estromales, tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli.	Los síntomas más comunes son: bulto o agrandamiento, pesadez en el escroto, dolor sordo en el abdomen o ingle, acumulación de líquido en el escroto, dolor en un testículo o escroto, agrandamiento o sensibilidad de mamas y dolor de espalda.
Timo	El timo es una glándula que forma parte del sistema inmunitario. Existen dos tipos: timomas y carcinomas tímicos. El timoma crece lentamente y no es común su propagación en el cuerpo. Los carcinomas tímicos crecen rápidamente y es probable que tengan metástasis.	Normalmente no presenta síntomas, cuando se detecta es por alguna radiografía o examen por otro problema de salud. Si el tumor es grande, puede presionar vasos sanguíneos o la tráquea y ocasionar problemas para

		respirar, tos y dolor de pecho.
Tiroides	La glándula tiroides presenta dos tipos de célula: foliculares y C. Cada tipo de célula tiene diferentes tipos de cáncer. En este tejido puede haber nódulos y agrandamientos benignos, pero también, malignos y los principales tipos son: diferenciados, medular y anaplásico.	Masa en el cuello de rápido crecimiento, dolor en la parte frontal de cuello, ronquera o cambios de voz, problemas para deglutir, dificultad para respirar y tos.
Encéfalo y medula espinal en niños y adultos	Masa de células anormales que crecen en estas partes del cuerpo. Rara vez se propagan a otras partes del cuerpo, pero pueden crecer y causar presión que daña el tejido normal. El tratamiento en niños y adultos es distinto.	Síntomas: convulsiones, dificultad para hablar, cambio de estado de ánimo, cambio de personalidad, debilidad o parálisis en una parte del cuerpo y cambios en la visión.
Vaginal	El tipo más común es el carcinoma de células escamosas. Empieza como una neoplasia intraepitelial vaginal, estos son cambios en las células de la capa interna de la superficie de la vagina.	Sangrado o secreción no relacionados a la menstruación, dolor durante relaciones sexuales, dolor en la pelvis, bulto en la vagina, dolor al orinar y estreñimiento.
Vejiga	El tipo de cáncer de vejiga más común es el carcinoma urotelial o de células transicionales. Otros tipos son carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas y sarcoma.	Los síntomas y signos más comunes son: sangre en la orina, frecuencia al orinar, ardor al orinar, flujo débil de la orina,

		<p>necesidad de levantarse muchas veces durante la noche.</p> <p>Con el cáncer más avanzado, los síntomas son: no poder orinar, dolor en espalda baja e hinchazón de pies.</p>
Vesícula Biliar	Es un cáncer no tan frecuente y la mayoría son adenocarcinomas. El más común es el adenocarcinoma papilar, las células se encuentran agrupadas en proyecciones que tienen forma de dedo y se propagan hacia el hígado y ganglios linfáticos.	Signos y síntomas más comunes: dolor abdominal, náuseas, ictericia, protuberancias en el abdomen, comezón de la piel, orina oscura y heces fecales pálidas o grasosas.
Vulva	Es un tipo de cáncer que se da en la parte externa de los genitales de la mujer.	Picazón que no desaparece, dolor y sensibilidad, sangrado, cambio en la piel, bultos que parecen verrugas o llagas.
Tumor de Wilms	Tipo de cáncer de riñón común en niños. Dependiendo de su histología, puede ser favorables o anaplásicos.	Los síntomas más comunes son: masa que se puede sentir en el abdomen, hinchazón abdominal, dolor, sangre en orina, presión arterial alta.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de *American Cancer Society* (2019)

Cáncer de Páncreas

Un artículo de *La Nación* (2017), basado en un estudio de los últimos 45 años en Costa Rica, explicó que las muertes por cáncer de páncreas aumentaban con el paso del tiempo. Esta enfermedad es considerada uno de los tipos de cáncer más fulminantes y con menos alternativas. Además, según datos numéricos, la tasa de muertes creció de 1,8 entre 1970-1974 hasta 4,5 (por cada mil habitantes) entre 2010 y 2014.

El cáncer de páncreas es un cáncer muy agresivo. La expectativa de vida que se les confiere a los pacientes es muy baja, aproximadamente de 9 meses. Esto se debe a que, al momento de su detección, ya el tumor está avanzado y, además, ha hecho metástasis. El profesor Brabletz realizó un estudio acerca de la rapidez de expansión de este tipo de cáncer y determinó que, al desarrollarse una célula cancerígena, se activa una función que es bloqueada después del periodo embrionario. La célula cancerígena se propaga por el cuerpo y puede sobrevivir en diferentes microambientes. (BBC Salud, 2017)

La célula, entonces, tiene la capacidad migratoria y puede diseminarse por el cuerpo. Este mecanismo molecular es llamado Factor Zeb1. Al darse la activación de este, las células cancerígenas viajan a través de la sangre e invaden otros tejidos del cuerpo. Por ello, esta vía es de gran interés terapéutico y actualmente, se estudian formas de bloquear e impedir la propagación de las células dañadas en la sangre. (BBC Salud, 2017)

Cáncer en Costa Rica

En Costa Rica, entre el 2000-2008, el tipo de cáncer con mayor incidencia en mujeres fue el de cérvix; sin embargo, con el paso del tiempo, los casos disminuyeron y por el contrario, aumentaron las pacientes con cáncer de mama y de piel. En hombres, el cáncer de próstata va en aumento, así como el cáncer de piel. El cáncer de próstata, concretamente, es el tipo con mayor mortalidad en nuestro país debido al crecimiento lento y a la aparición tardía de los síntomas, por ello, se necesitan métodos de detección temprana para la atención oportuna del paciente. (CCSS, 2013)

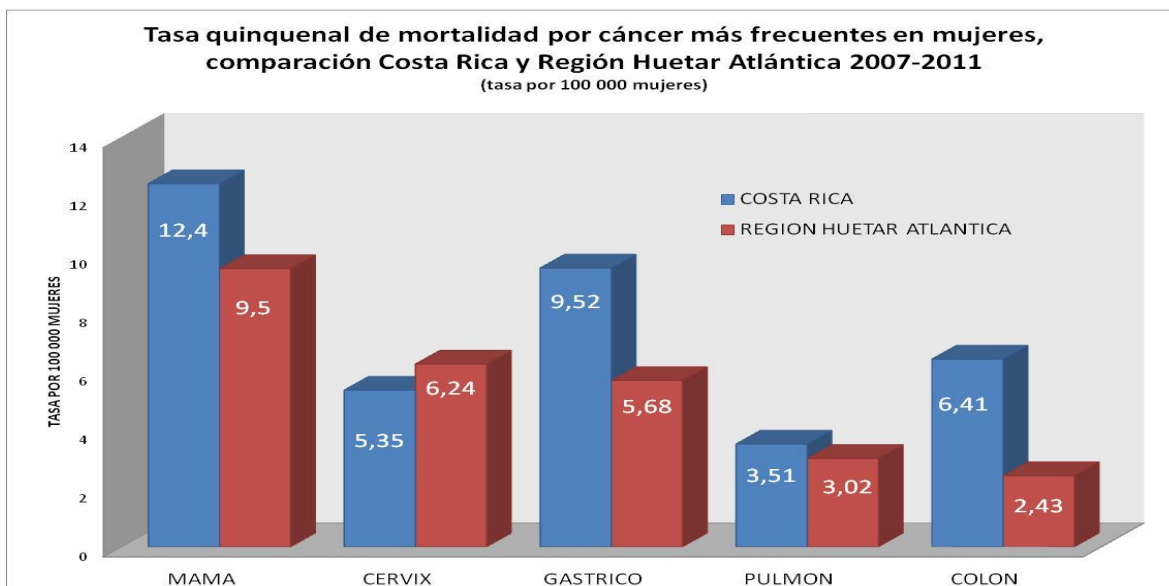
El tipo de cáncer con mayor incidencia en mujeres es el de cérvix y el inicio temprano de relaciones sexuales y sin protección es un factor de riesgo importante. El cáncer cervicouterino demora muchos años en presentar los síntomas, por lo tanto, la detección precoz es la clave para el tratamiento exitoso. Oportunamente, es un tipo de cáncer que puede

ser atendido a nivel primario y con tecnología de bajo costo. Una desventaja es el tiempo que tarda la respuesta de las citologías en llegar a la paciente. Además, se descubrió que la región con mayor mortalidad es la Región Huetar Atlántica, desafortunadamente, los resultados de las citologías tardan 90 días en ser entregados a las pacientes. Por esto, se debe fortalecer la vacunación contra el virus del papiloma humano pertinentemente. (CCSS, 2013)

Los datos de la CCSS (2013) revelan que, tanto para hombres como mujeres, el cáncer con mayor incidencia es el de piel. Existen debilidades en el proceso de atención debido a que la población no tiene la educación adecuada para prevenir la exposición al daño solar. Esto se da por falta de información, por conductas inapropiadas (belleza, moda, recreación) o por el débil reconocimiento de los signos de alerta. Por ello, se debe capacitar a los médicos generales para que puedan detectar la enfermedad en las primeras líneas de atención y así, no depender de las referencias de los especialistas. Se requiere, además, promover la formación de médicos dermatólogos oncólogo-quirúrgicos y que estos se queden en el área pública y no migren al sector privado.

En la región Huetar Atlántica, entre el 2004-2008, del total de pacientes femeninas con cáncer, el 63% con cáncer de cérvix, el 56% con cáncer de mama, el 24% con cáncer de piel, el 50% con cáncer gástrico, y el 46% con cáncer de colon provienen de esta región. Estos números son alarmantes para representar solo una región de Costa Rica, además, las cifras de mortalidad son más críticas en comparación con otros sectores. En la Figura 4 se muestran los números alarmantes de muertes en la región Huetar Atlántica. (CCSS, 2013)

Figura 4. Tasa de mortalidad por cáncer más frecuentes en mujeres, comparación Costa Rica y Región Huetar Atlántica 2007-2011



Nota: tomado de Proyecto de Fortalecimiento de la atención integral del cáncer con base en datos de INEC.

Por otro lado, en la Región Pacífico Central, el tipo de cáncer que lidera en mujeres es el cáncer de mama y en hombres, el cáncer de piel; además, se registra mayor mortalidad en pacientes con cáncer de próstata. En la región Brunca, en mujeres, el tipo de cáncer más frecuente es el cáncer de piel y muy cercano en números, el cáncer de cérvix; sin embargo, el que ocasiona más muertes es el cáncer gástrico y de mama. (CCSS, 2013)

En hombres y mujeres, el cáncer de piel es más frecuente, pero es el cáncer gástrico el que provoca más muertes. En la Región Chorotega, el cáncer de cérvix es el más observado en mujeres y en hombres, el cáncer de próstata. En la región Huetar Norte, en mujeres, se observa mucho más el cáncer de cérvix y en hombres, de piel. Por último, se registra que en las regiones Central Norte y Central Sur existe mayor incidencia del cáncer de mama en mujeres y en hombres, cáncer de próstata. (CCSS, 2013)

Prevención

Según la OMS (2019), existen maneras de prevenir el cáncer, pues unos de cada tres casos pudieron prevenirse. Una de las formas de prevención es evitar el consumo de tabaco, este hábito provoca diferentes tipos de cáncer, por lo tanto, si se evita su consumo se corre menos riesgo de padecer esta enfermedad. Otro factor que debe cambiarse es la falta de actividad física, mala alimentación, obesidad y sobrepeso debido a su directa relación con el cáncer de esófago, colon, recto, mama, endometrio y riñón; además, el consumo excesivo de carnes rojas se ha asociado al desarrollo de cáncer colorrectal.

Por otro lado, la OMS también recomienda disminuir la injerencia de alcohol. El consumo de este es un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer y al detener su consumo o evitarlo, se disminuye el riesgo de padecer estas enfermedades. Además del alcohol, los agentes infecciosos (virus de hepatitis B, C, virus del papiloma humano y la bacteria *H. pylori*) son la causa del 22% de muertes por cáncer en países en desarrollo y 6% en países industrializados.

La contaminación ambiental trae con ella productos químicos que son carcinógenos y la exposición a estos puede provocar cáncer. Uno de los carcinógenos que ha causado más muertes es el arsénico. Otros agentes tóxicos para el cuerpo humano son las aflatoxinas o las dioxinas. El aire es contaminado por el carbón y esto expone a las personas al cáncer de pulmón al igual que un fumador. A veces, los humanos están expuestos a estos agentes carcinógenos en sus lugares de trabajo. Es por esto que se debe llevar a cabo un buen desarrollo de salud ocupacional para prevenir este tipo de exposiciones. (OMS, 2019)

Otro factor que debe ser evitado es la radiación ionizante. Las personas más expuestas a esta han sido principalmente los sobrevivientes japoneses a la bomba atómica y personal expuesto a radiaciones médicas en el ambiente de trabajo. Por otro lado, las radiaciones ultravioletas provenientes del sol son carcinógenas para los humanos. El principal tipo de cáncer ocasionado por estas es el cáncer de piel. Este tipo de cáncer se puede prevenir al utilizar filtros solares adecuados o ropa con protección solar y al evitar la exposición prolongada y excesiva a la radiación solar. (OMS, 2019)

Oncología

Es la especialidad que se encarga del diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer. Se encarga del paciente desde que se presentan los síntomas hasta el final de la enfermedad. Además, es responsable de la identificación de los factores de riesgo que aumentan las tasas de cáncer en la población para encontrar maneras de prevención oportunas. (Hospital Clínica Bíblica, 2019)

Diagnóstico

Según Chabner (2013), se puede empezar el diagnóstico con anamnesis y exploración física, pero siempre será necesario una confirmación por medio de la biopsia y los exámenes histopatológicos del tumor que se encuentre. La anamnesis es el conjunto de datos que se

recogen en la historia clínica de un paciente. El médico debe tener claro los factores que pueden llegar a desarrollar cáncer para así, hacer las preguntas adecuadas al paciente.

Los factores de riesgo son exposiciones ambientales, enfermedades infecciosas previas y el historial familiar. El paciente puede presentar síntomas que sugieren que hay un cáncer oculto como el cansancio, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, tos, hemoptisis, hematemesis, hematoquecia, cambios de hábitos intestinales y algún dolor que se muestre de forma persistente. La hemoptisis, concretamente, es la tos con esputo con sangre, y la hematemesis es el vómito con sangre, por último, la hematoquecia es la aparición de secreciones sanguíneas en el recto. (Chabner, 2013)

Según Chabner (2013), después de revisar el historial clínico del paciente se procede a hacer un examen físico donde se presta atención especial a la piel, ganglios linfáticos, pulmones, mamas, abdomen y testículos, además, se debe realizar una exploración prostática, rectal y vaginal. Después de los resultados obtenidos por el examen físico, se procede a realizar exámenes adicionales como estudios de imágenes (radiografías, ecografía, TC, PET y RM.) o biopsias.

En una radiografía se somete al cuerpo a rayos X y se obtienen imágenes sobre una placa fotográfica. Con la ecografía se estudian los órganos internos del cuerpo, consiste en un registro del eco de ondas electromagnéticas o acústicas generado por el órgano examinado. La tomografía computarizada, por su parte, es un proceso que permite, gracias a la combinación de radiografías y tecnología de computación, imágenes en forma de cortes transversales del cuerpo. El PET es una tomografía por emisión de positrones, esta es capaz de medir la actividad metabólica del cuerpo humano, de igual modo, brinda al paciente un radiofármaco que es detectado por el tomógrafo por emisión de fotones y se obtiene la imagen. Por último, una resonancia magnética (RM) es un examen que utiliza imanes y ondas para crear imágenes del cuerpo. (Chabner, 2013)

Por otro lado, se pueden utilizar marcadores tumorales séricos. Según el Instituto Nacional del Cáncer (2019), es un “examen de sangre en el que se mide la cantidad de sustancias llamadas marcadores tumorales (o biomarcadores). Las células tumorales, envían a la sangre marcadores tumorales, pero otras células, en respuesta a las células tumorales,

también pueden enviar a la sangre marcadores tumorales. Una concentración alta de un marcador tumoral puede ser un signo de cáncer”.

Tabla 5. Ejemplos de marcadores tumorales y tipos de cáncer que diagnostican.

Marcador Tumoral	Tipo de Cáncer
α -feto proteína	Carcinoma hepatocelular Carcinoma testicular
Antígeno carcinoembrionario	Cáncer de colón
Gonadotropina coriónica humana β	Coriocarcinoma Carcinoma testicular
Inmunoglobulinas séricas	Mieloma múltiple
Sondas de ADN	Leucemia mieloide crónica
Antígeno cancerígeno 125	Cáncer de ovario
Antígeno cancerígeno 27-29	Cáncer de mama
Antígeno prostático específico	Cáncer de próstata

Nota: Tomado de (Chabner, 2013)

Asimismo, se utiliza la biopsia para confirmar el diagnóstico. Una biopsia es un examen microscópico de un pedazo de un tejido o una parte de líquido orgánico que se extrae de un paciente. Después de realizada la biopsia, se determina el grado del tumor, esto se realiza por medio del análisis de la histología del tumor bajo un microscopio. Se observa la frecuencia de mitosis, los núcleos y el grado de necrosis del tejido. Además, se determina el sitio de proveniencia del tumor (si este es metastásico) por medio de pruebas moleculares y con antígenos de superficie. (Chabner, 2013)

Al tener el grado del tumor, se puede determinar el grado de la enfermedad. Además, se debe utilizar el diagnóstico por imágenes para detectar posibles metástasis del cáncer. Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a determinar el estado del cáncer, pues miden concentraciones de enzimas hepáticas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, calcio sérico, nitrógeno úrico, creatinina, ácido úrico, entre otros. Cada uno de estos resultados tiene relación con uno o varios órganos específicos que han sido comprometidos. Finalmente, Otros exámenes importantes utilizados para el diagnóstico son la mediastinoscopia, la aspiración y biopsia de médula ósea y la biopsia de ganglios linfáticos regionales. (Chabner, 2013)

Manejo de Cáncer en Costa Rica

Según la Caja Costarricense de Seguro Social (2013), se han priorizado cinco tipos de cáncer en la población costarricense, esto basado en la incidencia y mortalidad (piel, gástrico, próstata, mama y cérvix). Esto con el fin de optimizar el uso de recursos del país y mejorar las tasas de supervivencia.

La CCSS incita a que se utilice la regla del ABCD para evaluar casos en los que se sospechen lesiones cancerosas de piel. La regla establece A de asimetría, debido a que en las lesiones cancerosas se observa que una mitad de área anormal es diferente a la otra mitad. Por otro lado, la B es de bordes irregulares. La C es de color, esto se debe a que el color de las lesiones cancerosas puede variar dentro de la misma lesión y presentar diferentes tonos. Por último, la D es de diámetro y habla de que se debe sospechar de lesiones de 6mm o más. Además de estas, la evolución de la lesión es importante debido a que cambios rápidos son indicadores de una posible lesión cancerosa. Esta regla de ABCD no aplica para el melanoma nodular. (CCSS, 2013)

En Costa Rica, toda persona de quien se pueda sospechar una lesión de este tipo, debe ser referido a dermatología. Se consideran prioritarios aquellas personas con indicios de melanoma y de segunda prioridad, los tipos no melanomas. Cuando se llena el formulario para estos pacientes, debe incluirse todos los antecedentes patológicos, no patológicos (alergias), aspectos hereditarios, tiempo de evolución, localización de la lesión, morfología, síntomas y signos asociados.

Además, se debe incluir el reporte de biopsia si es que este existe, esta debe tomarse si se cuenta con el personal solo si es de tipo no melanoma. Si un paciente es de prioridad 1, debe ser evaluado en los centros con servicio de dermatología en los primeros 5 días después de recibida la referencia. Si es de prioridad 2 este puede esperar hasta 15 días. (CCSS, 2013)

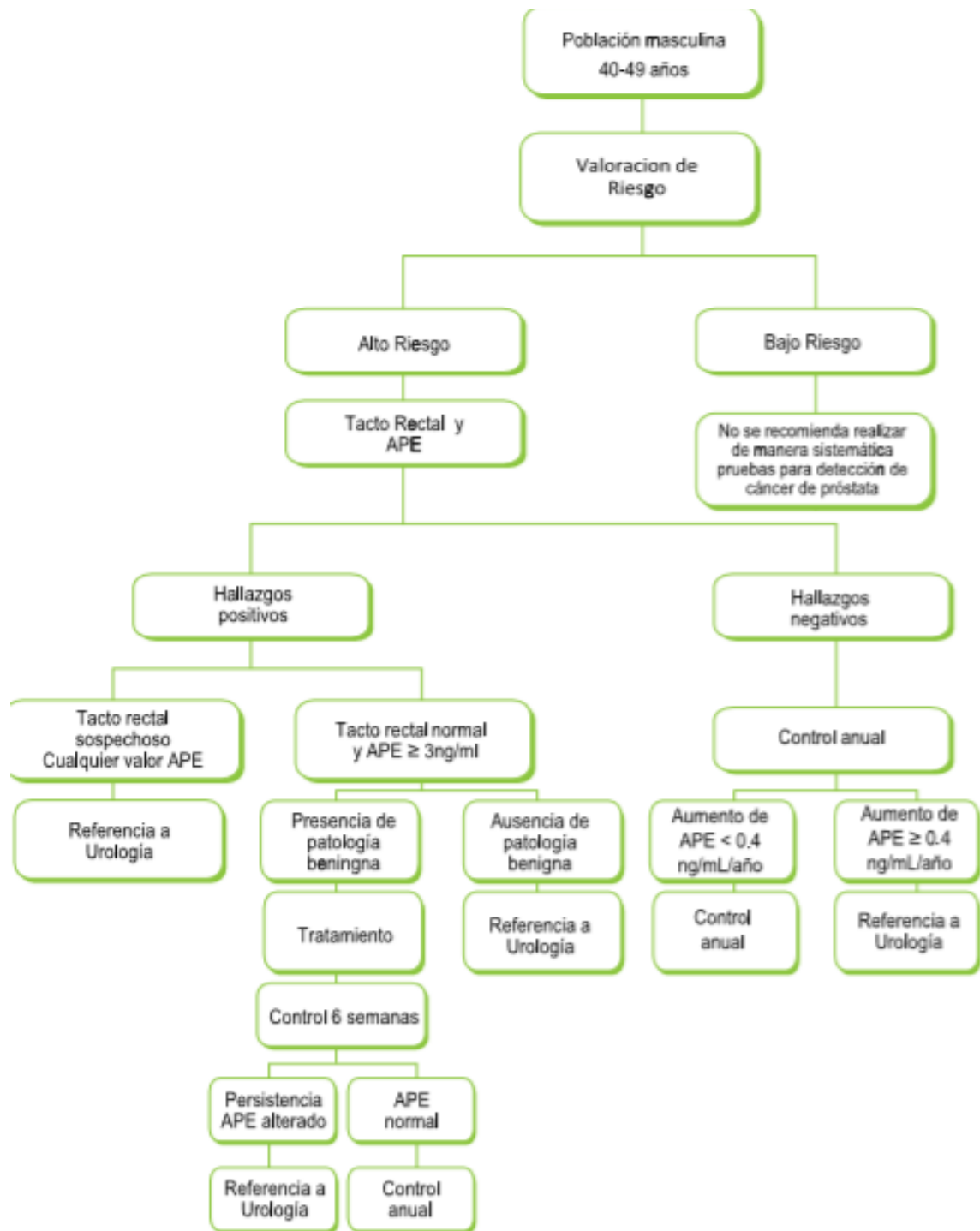
Por otro lado, existe un criterio de referencia para la consulta externa al servicio de gastroenterología. Entre las patologías gástricas que tienen prioridad son: diarrea crónica, pérdida de peso sin causa alguna, displasia gástrica, tumor abdominal y hepatitis aguda; se debe referir a Emergencias en caso de sangrado digestivo. Las patologías menos urgentes y que son referidas a gastroenterología, pero con cita son: constipación, reflujo

gastroesofágico, *H. pylori*, úlcera gastro-duodenal, hepatitis B o C y hepatopatía crónica. (CCSS, 2013)

Algunas patologías que ameritan referencia a gastroscopía urgente son: disfagia lórica, ingesta de cáusticos, masa epigástrica, hematemesis, síndrome pilórico, melena, síndrome anémico agudo, displasia severa, entre otras. Además de esto, las patologías que deben ser enviadas a colonoscopia con prioridad son: sospecha de cáncer colorrectal, cáncer de colon hereditario, alteración de estudio de colon, pólipos, antecedentes de historia familiar de síndrome de Lynch, anemia crónica, entre otros. (CCSS, 2013)

Para el manejo de cáncer de próstata en Costa Rica existe un algoritmo para abordar pacientes masculinos de 40-49 años. Se establece en este algoritmo que se debe hacer en caso de que el paciente sea de alto riesgo o de bajo riesgo y que procedimientos realizar con los hallazgos, ya sean positivos o negativos. Se considera de alto riesgo a pacientes hombres con familiares de primer orden (padre o hermanos) con cáncer de próstata o que sean de etnia negra. Además, existe un abordaje para mayores de 50 años que también permite una mejor sistematización.

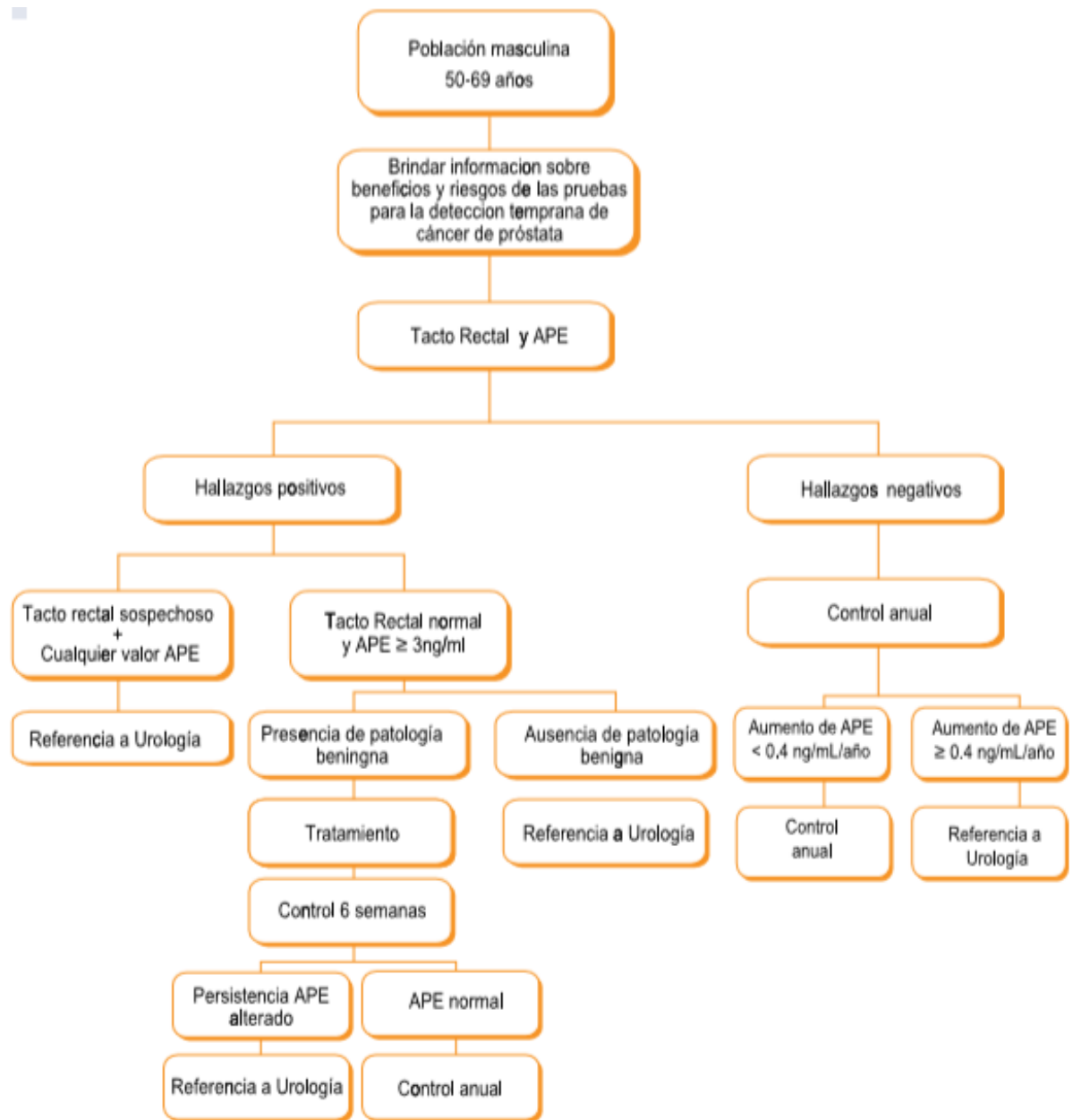
Figura 5. Abordaje para población masculina 40-49 años



Nota: tomado de Guía de Atención del Cáncer de Próstata, I Nivel de Atención.

CCSS 2011.

Figura 6. Abordaje para población masculina mayor de 50 años

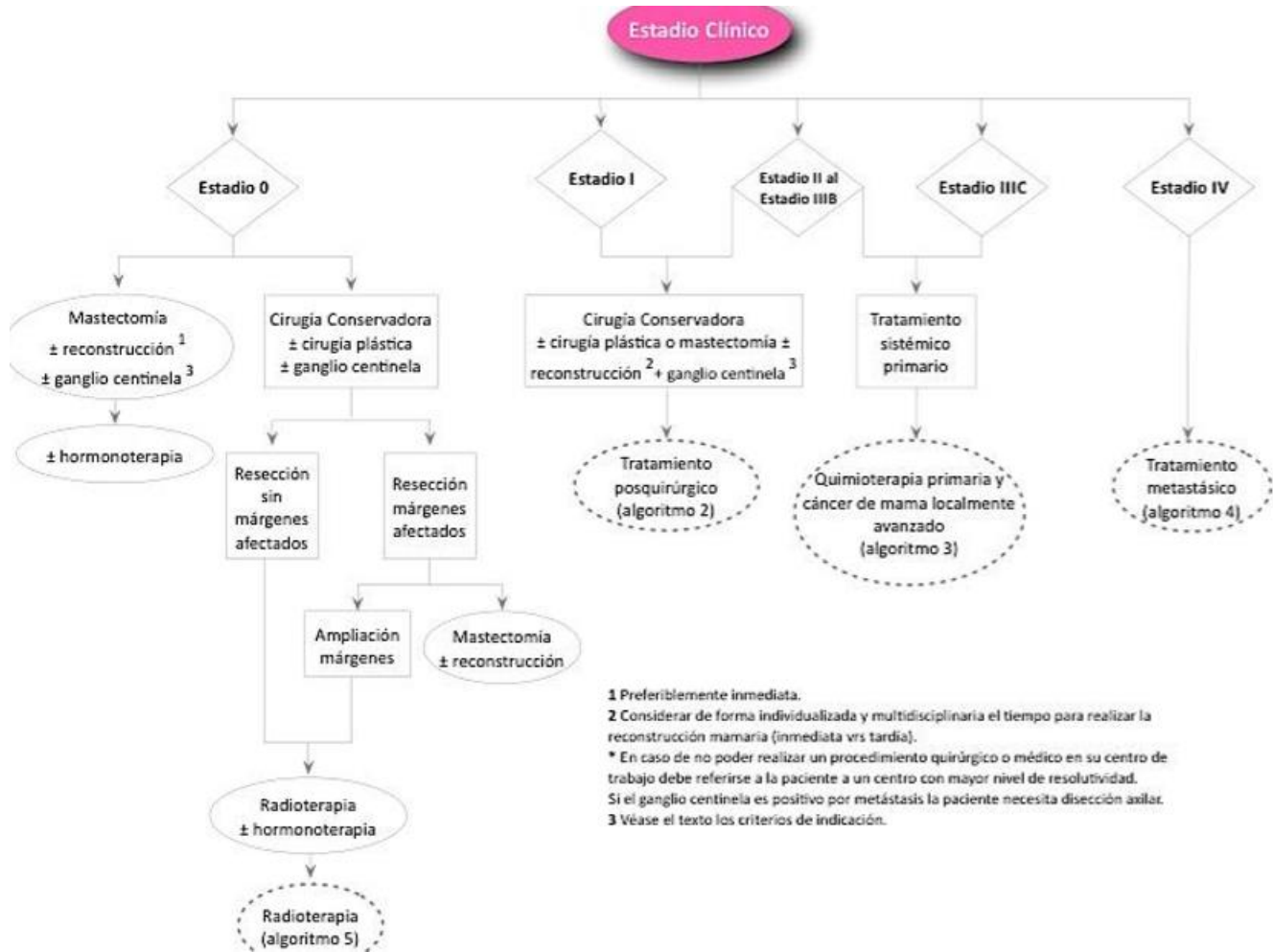


Nota: tomado de Guía de Atención del Cáncer de Próstata, I Nivel de Atención. CCSS 2011.

Además de estos algoritmos para el tratamiento de cáncer de próstata, la CCSS ha elaborado otros para el tratamiento de cáncer de mama por estadio clínico. En estos se explica cuál es la terapia recomendada desde el estadio 0 hasta el más avanzado que es el 4. También, existe un algoritmo para el tratamiento posquirúrgico. Del primer algoritmo derivan este y,

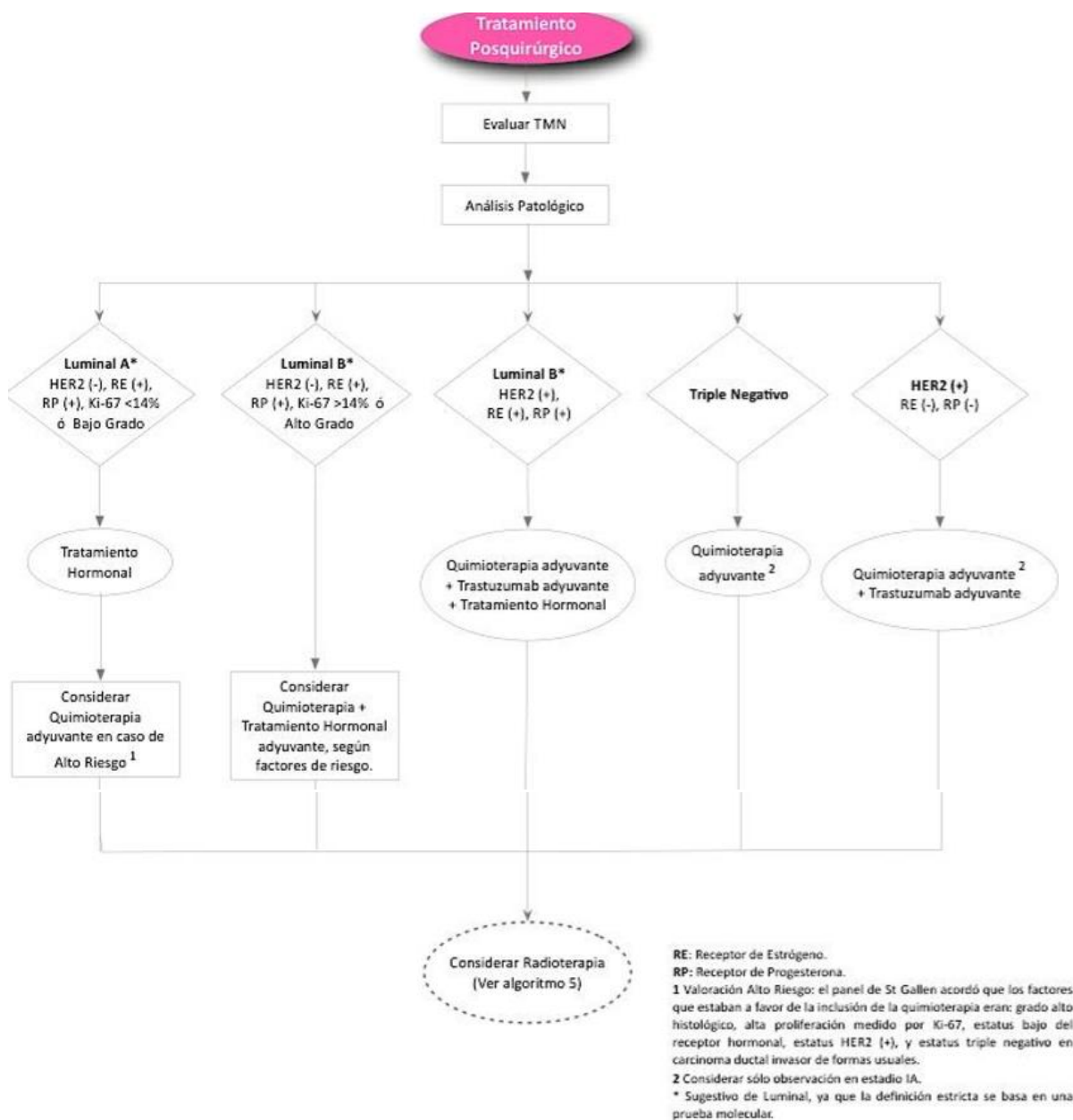
además, tres algoritmos más: el de quimioterapia para cáncer avanzado localmente, para el tratamiento de cáncer metastásico y el de radioterapia.

Figura 7. Tratamiento del cáncer de mama por estadio



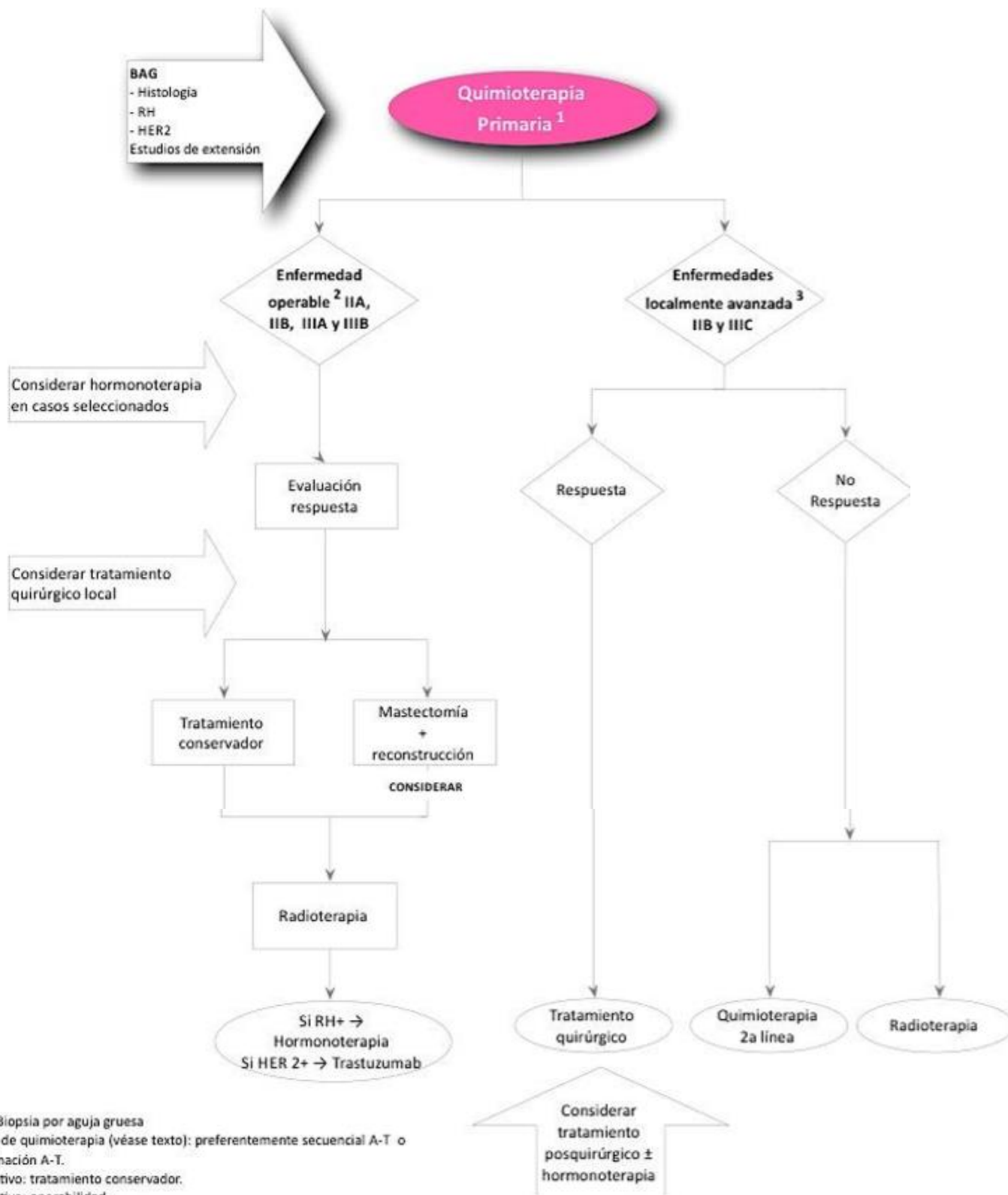
Nota: tomado de Guía de Práctica Clínica del Tratamiento para el Cáncer de Mama, CCSS (2012)

Figura 8. Tratamiento Postquirúrgico



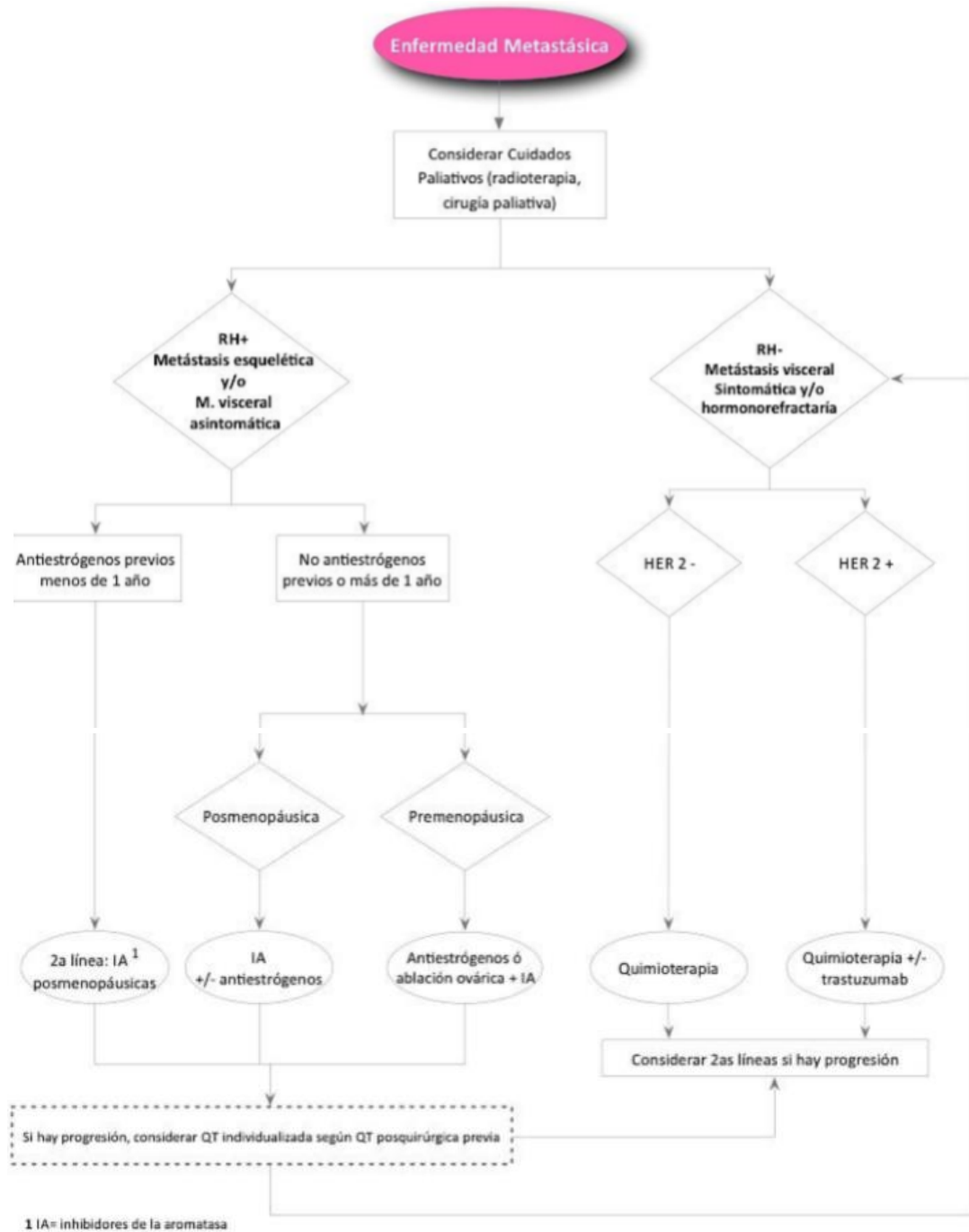
Nota: tomado de Guía de Práctica Clínica del Tratamiento para el Cáncer de Mama, CCSS (2012)

Figura 9. Quimioterapia y cáncer localizado avanzado



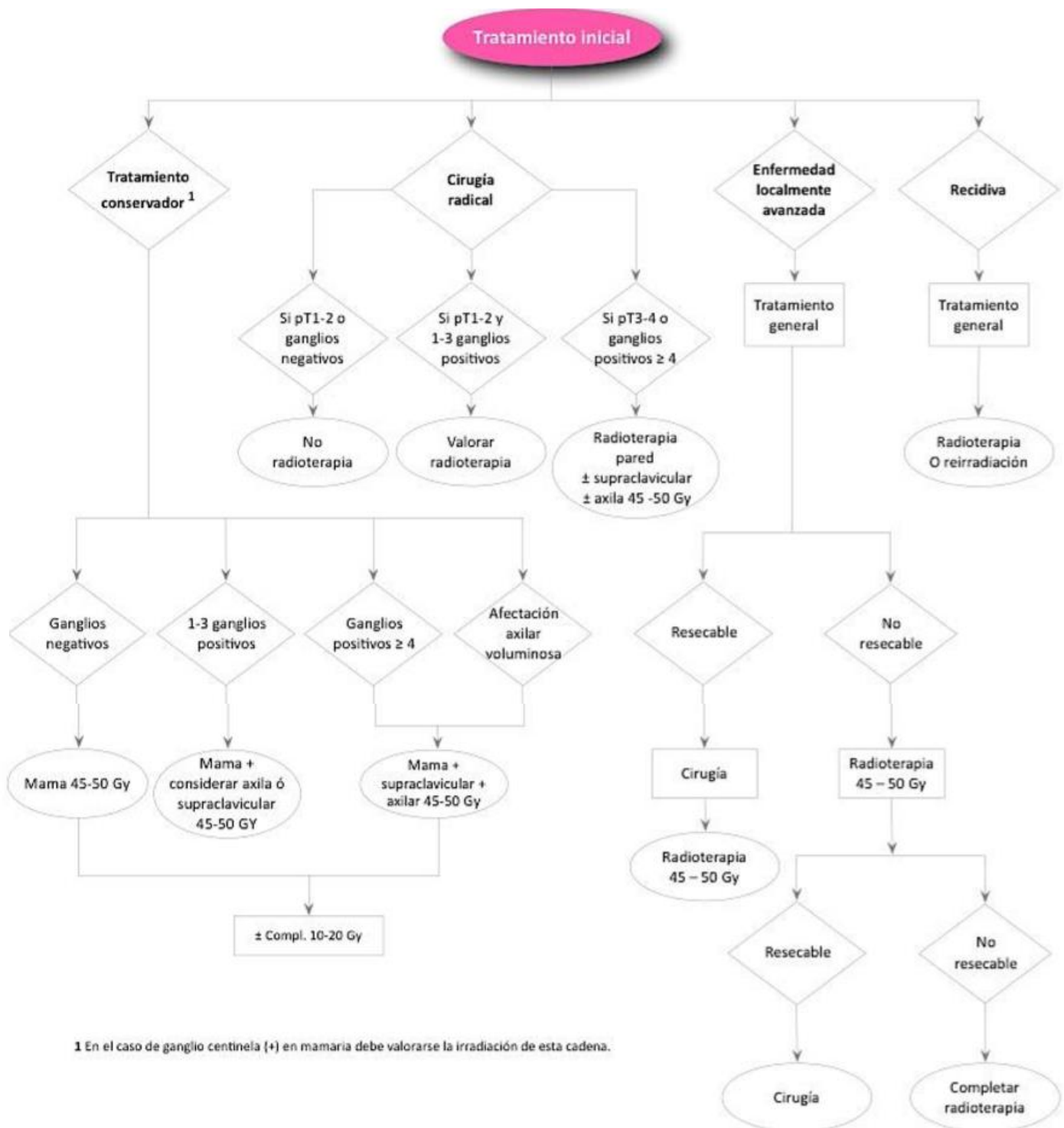
Nota: tomado de Guía de Práctica Clínica del Tratamiento para el Cáncer de Mama, CCSS (2012)

Figura 10. Cáncer de mama en estadio metastásico.



Nota: tomado de Guía de Práctica Clínica del Tratamiento para el Cáncer de Mama, CCSS (2012)

Figura 11. Radioterapia



Nota: tomado de Guía de Práctica Clínica del Tratamiento para el Cáncer de Mama, CCSS (2012)

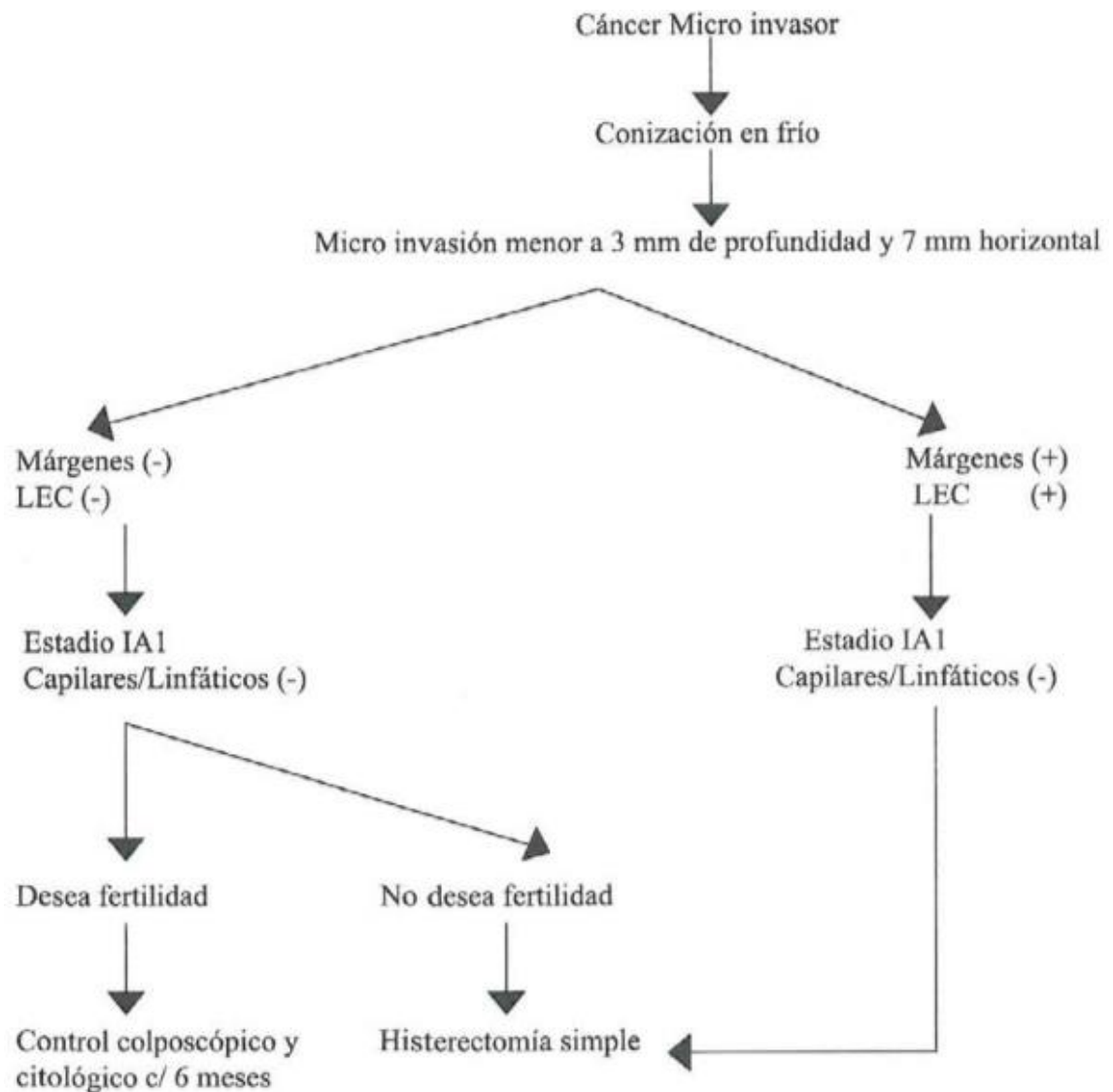
En el caso del cáncer de cuello uterino, cualquier mujer que presente síntomas, se le haya hecho citología y se demuestre la presencia de lesiones, debe ser referida al tercer nivel de atención. Después de ser recibida la referencia, la paciente puede ser atendida por ginecología u oncología antes de ocho días hábiles. Si es necesaria la referencia a quimioterapia, radioterapia o cirugía, se le debe brindar atención no después de veinte días hábiles. Si se le realizan colposcopia o biopsias para determinar el estado de las lesiones, los resultados, si son malignos, deben ser entregados en un plazo no mayor a ocho días. Si la biopsia es negativa para malignidad, entonces no debe sobrepasar los 30 días.

Tabla 6. Estadios de Cáncer de Cérvix.

Estadio	Descripción
0	Carcinoma in situ o neoplasia cervical intraepitelial.
I	Confinado al cérvix.
IA1	Microscópico menor a 3mm de profundidad y 7mm de ancho.
IA2	Profundidad entre 3-5mm y ancho no mayor de 7mm.
IB1	Microscópico limitado al cérvix, más de 5mm de profundidad, menos de 4cm de volumen.
IB2	Limitado al cuello, mayor de 4cm de volumen.
II	No limitado al cuello sin llegar a la pared pélvica o tercio inferior de la vagina.
IIA	Sin comprometer parametrios.
IIB	Compromiso de parametrios hasta tercio medio.
III	Extensión a la pared pélvica.
IIIA	Tercio inferior de vagina sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis.
IVA	Invasión a órganos pélvicos vecinos, vejiga o recto.
IVB	Metástasis a distancia.

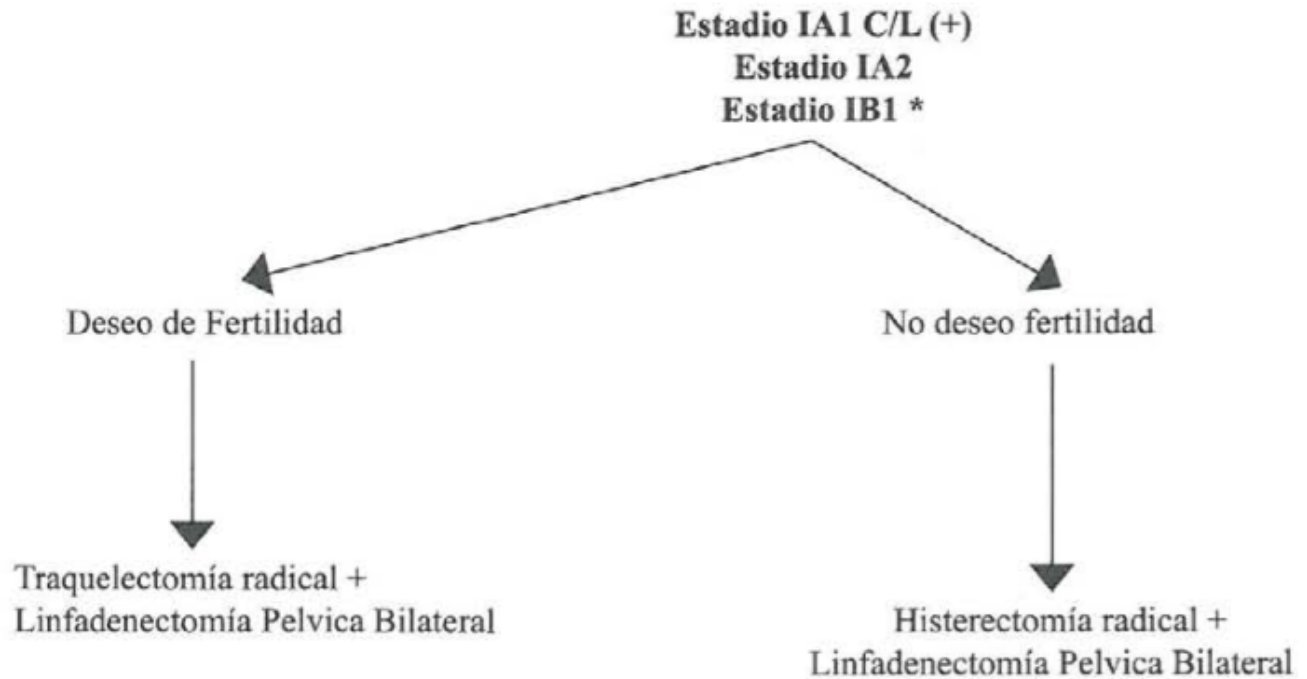
Nota: tomado de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello de Útero, para el I, II y III Nivel de Atención y Normas de Laboratorios de Citología, 2007.

Figura 12. Manejo de cáncer micro invasor.



Nota: tomado de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello de Útero, para el I, II y III Nivel de Atención y Normas de Laboratorios de Citología, 2007.

Figura 13. Tratamiento de estadio IA1-IB1

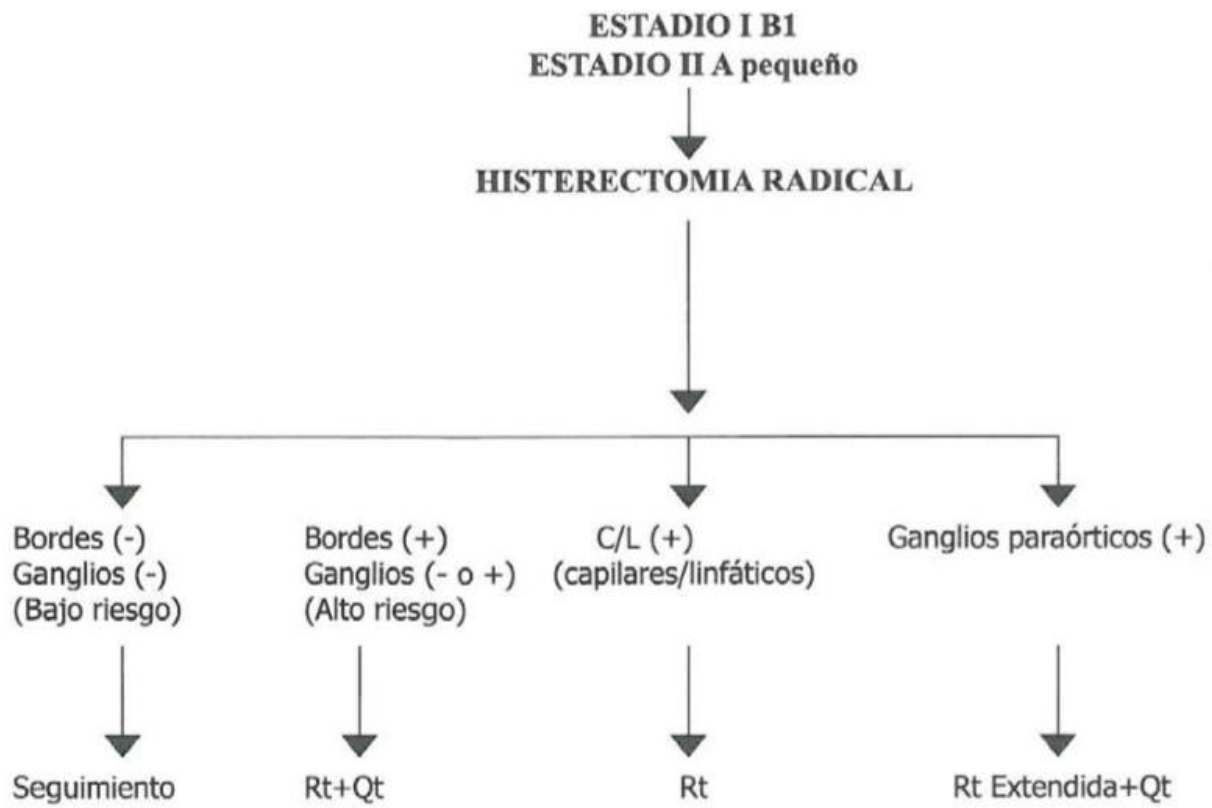


(*) La traquelectomía solo se podrá realizar si:

- Tumor mide menos de 2 cm.
- No hay evidencia de compromiso endocervical

Nota: tomado de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello de Útero, para el I, II y III Nivel de Atención y Normas de Laboratorios de Citología, 2007.

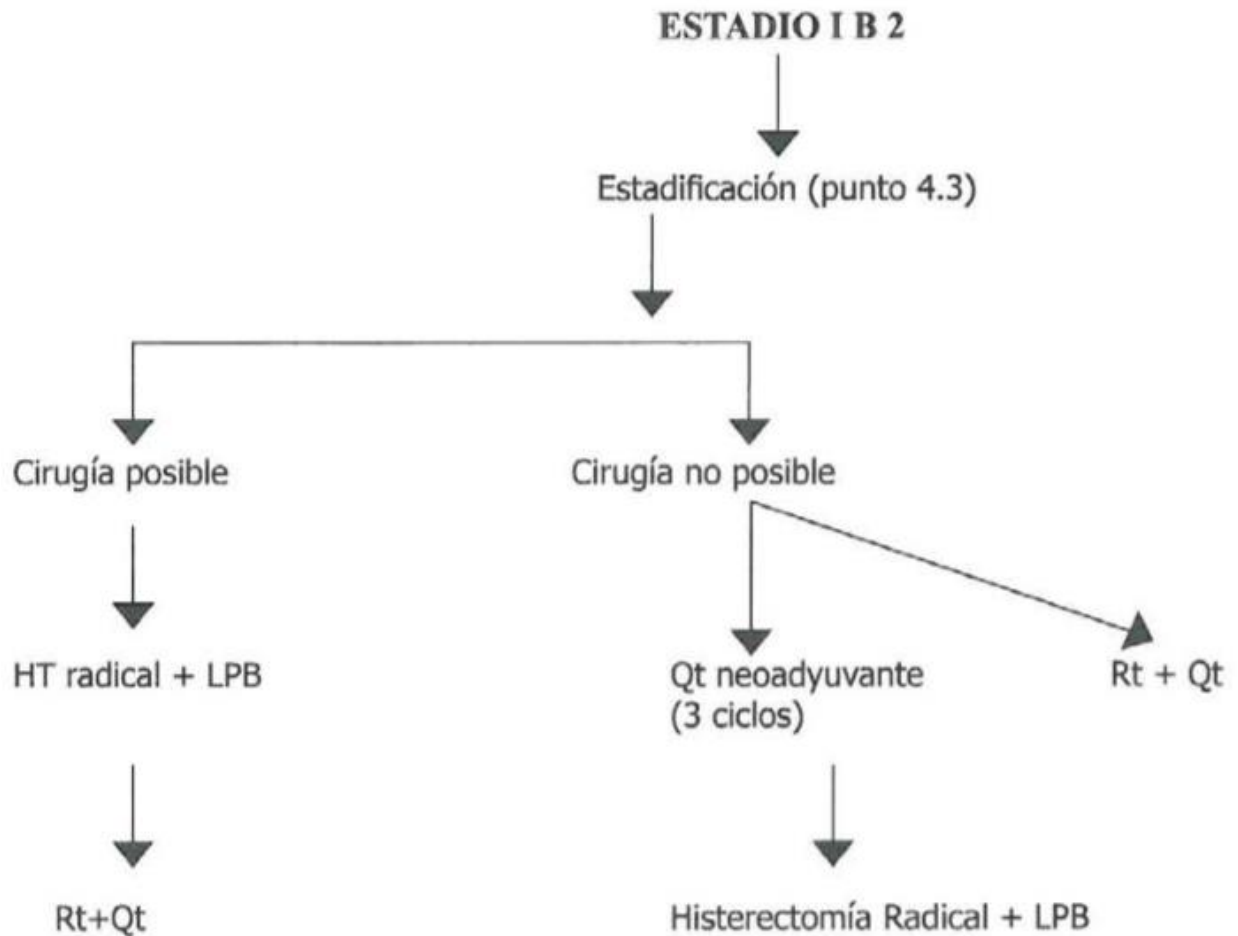
Figura 14. Estadio IB1-IIA



Nota: Las dosis para Rt y Qt son las establecidas en las Normas y Procedimientos para el Tratamiento del Cáncer en Costa Rica.

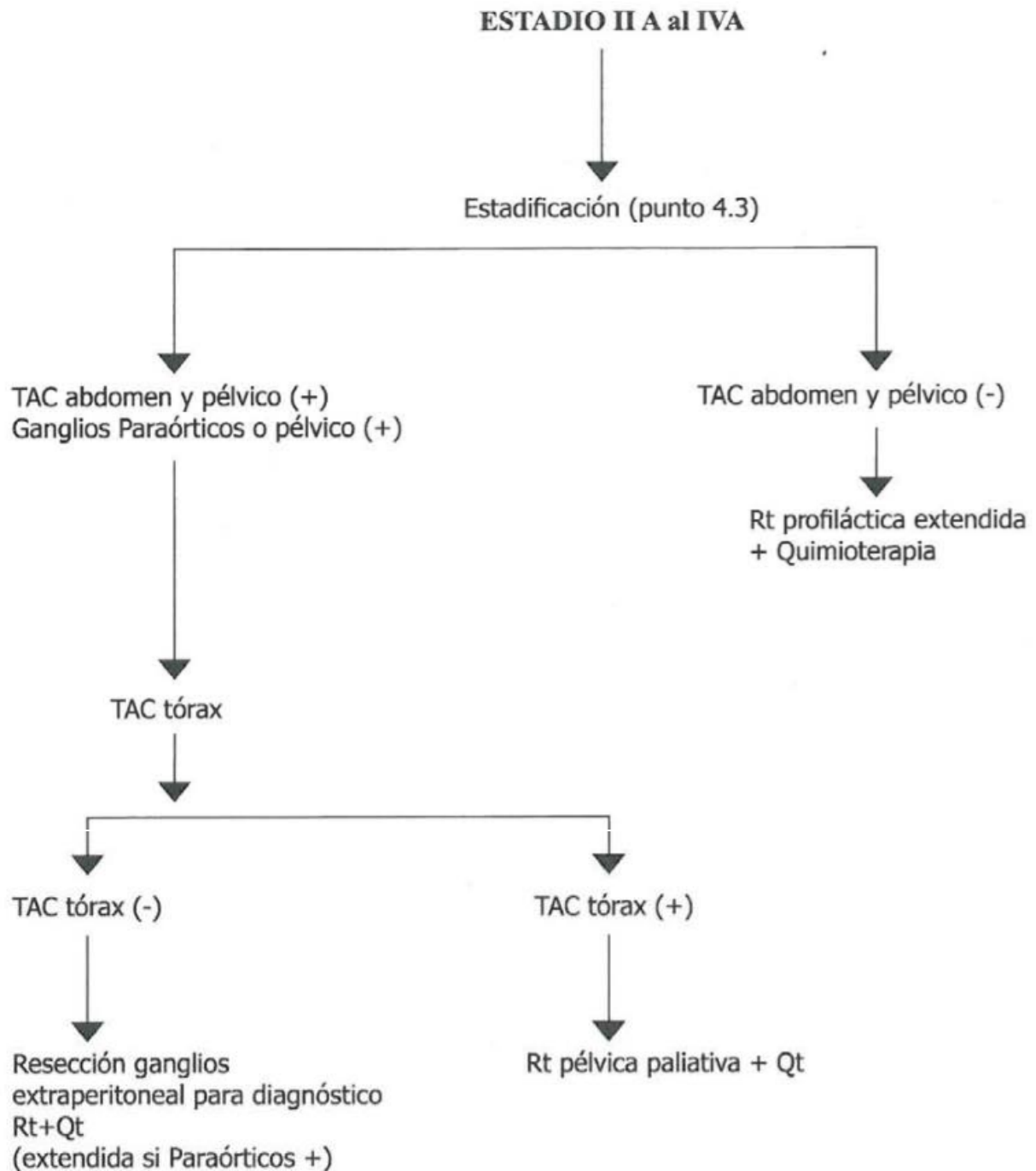
Nota: tomado de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello de Útero, para el I, II y III Nivel de Atención y Normas de Laboratorios de Citología, 2007.

Figura 15. Tratamiento IB2



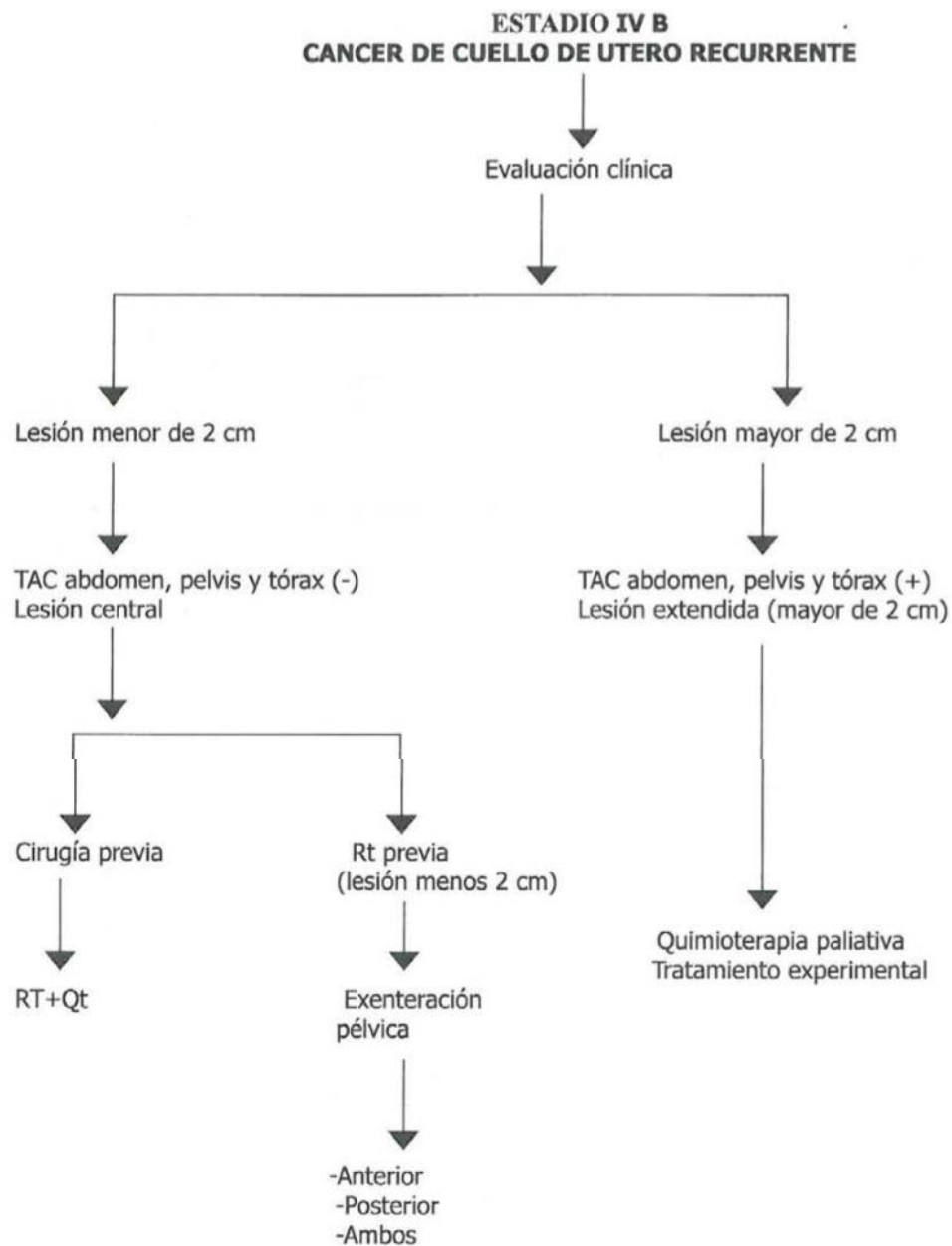
Nota: tomado de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello de Útero, para el I, II y III Nivel de Atención y Normas de Laboratorios de Citología, 2007.

Figura 16. Tratamiento IIA-IVA



Nota: tomado de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello de Útero, para el I, II y III Nivel de Atención y Normas de Laboratorios de Citología, 2007.

Figura 17. Estadio IVB



Nota: tomado de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello de Útero, para el I, II y III Nivel de Atención y Normas de Laboratorios de Citología, 2007.

Salud Pública en Costa Rica

Actualmente en Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) tiene el deber de fortalecer la atención de los cánceres prioritarios en el país. Esto debe lograrlo con estrategias de promoción, prevención, detección temprana, tratamiento, rehabilitación y cuidados paliativos oncológicos. Algunas de las estrategias planteadas son:

- 1) Proyecto de Fortalecimiento de la Atención Integral del Cáncer: Este tiene como objetivos la formación y capacitación del recurso humano; la mejora en la atención de los usuarios de la red de servicios y el buen manejo de los recursos; aumentar la oferta de servicios y la capacidad de pacientes que pueden ser atendidos en los centros médicos; así como, mejorar los métodos diagnósticos y los tratamientos. Por último, generar información para mejorar la calidad de atención del cáncer.
- 2) Declaratoria del cáncer como prioridad e interés institucional: La meta es la detección temprana del cáncer en el sector público. Para esto, se deben promover programas de diagnóstico temprano y para ello, se mejoró el presupuesto. Para este objetivo, se crearon los departamentos de Hemato-Oncología en los centros hospitalarios. El Consejo Oncológico Institucional y la Coordinación Técnica del Cáncer fueron creados para proponer estrategias y programas en materia de cáncer. (Ministerio de Salud, 2011-2017)

Además, se crearon distintas fuentes de información que se encargan de la vigilancia en materia de cáncer como el Registro Nacional de Tumores y Sistemas de Información, que vela por el registro de egresos, reingresos, procedimientos, incapacidades y medicamentos que recibe la población. De igual modo, se crean programas para fortalecer la educación, la detección temprana y la prevención de los factores de riesgo. (Ministerio de Salud, 2011-2017)

Se realizó un análisis sobre el contexto de la investigación del cáncer, para ello se obtuvo información de diecisiete empresas (tres universidades públicas, dos universidades privadas, seis compañías farmacéuticas, tres hospitales privados y tres instituciones públicas). Estas realizaron un total de 374 investigaciones, de las cuales once fueron en torno al cáncer. Además, solo el 4.4% del gasto institucional fue invertido en la investigación de

esta enfermedad. Finalmente, reveló que la principal causa de la falta de estudios enfocados en este tema fue la falta de recursos. (Ministerio de Salud, 2011-2017)

Por otro lado, se desarrolló un Sistema de Monitoreo y Evaluación que se encarga de velar el cumplimiento de los indicadores, evaluar el impacto de las acciones y generar información sobre el grado de ejecución del Plan Nacional de Prevención y Control del Cáncer. Este sistema está constituido por representantes del Ministerio de Salud, CCSS, Instituto Nacional de la Mujer, Ministerio de Agricultura y Ganadería, Universidad de Costa Rica, Instituto Costarricense de Deporte y Recreación, Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud y por el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social. (Ministerio de Salud, 2011-2017)

Algunos de los indicadores que fueron medidos de manera anual con cuestionarios, encuestas y bases de datos son:

1. Número de pacientes con papanicolau realizado y con resultados entregados en el primer nivel de atención.
2. Número de personas que replican conocimientos, actitudes y prácticas relacionadas con el cáncer de cérvix.
3. Cantidad total de fondos nacionales e internacionales desembolsados por sector como fuente de financiamiento para la prevención y control del cáncer.
4. Número de elementos cancerígenos identificados.
5. Agenda nacional de investigación preparada, divulgada y evaluada.
6. Documento con el perfil por competencias del recurso humano en salud, en el tema cáncer, definido por niveles de atención.
7. Número de organizaciones de cuidados paliativos trabajando en red.
8. Porcentaje de avance de la implementación de la estrategia nacional para disminuir las barreras de acceso.
9. Porcentaje del sistema de información diseñado y desarrollado.
10. 100% de los actores sociales claves desarrollando acciones para el autocuidado y la prevención del cáncer de sus trabajadores y de la población a la cual sirven.

11. Porcentaje de cumplimiento del Plan Nacional de Prevención Contra el Cáncer para el Ministerio de Salud.
12. Porcentaje de cumplimiento del Plan Nacional de Prevención Contra el Cáncer para la CCSS.
13. Porcentaje de cumplimiento del Plan Nacional de Prevención Contra el Cáncer. (Ministerio de Salud, 2011-2017)

Tipos de Tratamientos Contra el Cáncer

Cuando un paciente es referido al especialista por sospecha de cáncer, la cual es confirmada por diferentes exámenes, necesitará de un equipo multidisciplinario para crear un plan de tratamiento. En este equipo se encuentran diferentes profesionales de la salud, auxiliares médicos, enfermeros, oncólogos, farmacéuticos, nutricionistas, entre otros. Los tratamientos dependen del tipo de cáncer que se padece y algunos tratamientos pueden combinarse para obtener mejores resultados. Algunos de los tratamientos más utilizados son cirugías, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida y terapia con hormonas. (Instituto Nacional del Cáncer, 2015)

En términos generales, la cirugía se utiliza para extirpar o extraer el cáncer del cuerpo. Por su parte, la radioterapia utiliza altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y así reducir el tamaño del tumor. Por otro lado, la quimioterapia usa fármacos para destruir células cancerosas. La inmunoterapia se utiliza para potenciar el sistema inmunitario para que este combata el cáncer. Por último, la terapia hormonal es utilizada para enlentecer ciertos tipos de cáncer que involucran estas sustancias, como el cáncer de seno. (Instituto Nacional del Cáncer, 2015)

Además de estos métodos, existe el trasplante de células madre. Este método se utiliza para devolver las células madre formadoras de sangre a la médula ósea de pacientes que han recibido dosis altas de quimioterapia o radioterapia. Por otro lado, un ámbito que está siendo estudiado es la medicina de precisión, este término se refiere a la selección de medicamentos basándose en la genética del paciente y su enfermedad. Este tipo de tratamiento trata de individualizar más los tratamientos contra el cáncer. (Instituto Nacional del Cáncer, 2015)

Según Piedra (2014):

Los avances tecnológicos en el campo de las imágenes médicas y los sistemas de planificación cada vez más sofisticados, nos han permitido desarrollar técnicas de tratamiento de alta complejidad, ejemplo de ello es la planificación virtual en tres dimensiones para tratamientos de Radioterapia Conformacional y aún otros más complejos, como la Radioterapia de intensidad modulada, radioterapia estereotáxica, las cuales en los países desarrollados, ya están siendo utilizadas y son planificados mediante PET (Tomografía por Emisión Positrones). Todas estas novedosas técnicas están permitiendo depositar altas dosis de irradiación al volumen tumoral, con una dosis mínima a los tejidos sanos y por lo consiguiente nos permite poner en práctica el concepto de ESCALACION DE DOSIS; con lo que se ha podido obtener mejores tasas de curación, lo cual ha sido demostrado en forma contundentemente y con alto nivel de evidencia en cáncer de próstata, pulmón y tumores cerebrales. (p.297)

En el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica del 2014 se describe el tratamiento que se debe seguir para cada tipo de cáncer y su estadio según el grado, además, en este se explica la conservación de los antineoplásicos. Este apartado explica el uso de la radioterapia paliativa en emergencias oncológicas. Esta es utilizada porque se ha demostrado que prolonga la sobrevivida en unos 3-5 meses de vida. Por otro lado, se detalla que la radioterapia utilizada en pacientes pediátricos debe ser muy precisa y normalmente combinada con quimioterapia. (Piedra, 2014)

El manejo de los fármacos antineoplásicos en Costa Rica es responsabilidad del farmacéutico. Este debe encargarse de su elaboración y dispensación correcta. Estos medicamentos son administrados por vía intravenosa y es por este motivo que el personal debe tener especial cuidado a la hora de su preparación. Se debe prestar atención en la naturaleza del antineoplásico debido a que este puede ser alterado con facilidad, por ello es importante revisar la literatura, previo a la preparación de las soluciones. En la siguiente tabla (Tabla 7) se clasifican los fármacos antineoplásicos según su riesgo frente a una extravasación. (Piedra, 2014)

Tabla 7. Fármacos citotóxicos clasificados según el riesgo de extravasación.

VESICANTES	IRRITANTES	NO AGRESIVOS
Actinomicina D	Bleomicina	Asparginasa
Amsacrina	Carboplatino	Citarabina
Cisplatino	Carmustina	Cladribina
Dacarbacina	Ciclofosfamida	Fludarabina
Daunorrubicina	Docetaxel	Gemcitabina
Doxorrubicina	Fluouracilo	Metotrexate
Epirubicina	Ifosfamida	Pentostatina
Estramustina	Teniposido	Topotecán
Estreptozocina	Tiotepa	
Etopósido	Oxaliplatino	
Idarrubicina	Mitoxantrona	
Mitomicina	Irinotecán	
Mitramicina	Raltitrexed	
Melfalán		
Paclitaxel		
Vinblastina		
Vincristina		
Vindesina		
Vinorelbina		

Nota: tomado de Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica, 2014.

Inmunología

Se define como el estudio de los mecanismos utilizados por el cuerpo para evitar invasiones e infecciones por otros organismos. El sistema inmunitario es el encargado de combatir infecciones y enfermedades. Este está compuesto por glóbulos blancos, algunos órganos y tejidos del sistema linfático. Para poder llegar a desarrollar inmunidad, primero, el sistema inmunitario debe ser expuesto a los microorganismos, y luego este creará memoria de los antígenos presentes en la superficie de estos. (Parham, 2016)

La respuesta inmunitaria se divide en el reconocimiento de la presencia de un patógeno y sus células. Al ser reconocidos se llevan a cabo todos los mecanismos fisiológicos para que el cuerpo elimine estos patógenos. Las células efectoras son las que se encargan de fagocitar estos cuerpos extraños que están dentro del cuerpo. El sistema del complemento se encarga de marcar las células que deben ser destruidas para que las células efectoras puedan reconocerlas fácilmente. Las citocinas son proteínas mediadoras de este tipo de respuesta, se

encargan de producir inflamación en el área afectada para que se desencadene la respuesta inmunitaria, lo cual se conoce como “inmunidad innata”. (Parham, 2016)

Algunas veces la inmunidad innata no es suficientemente fuerte para atacar algunas infecciones. En estas ocasiones, los linfocitos deben participar (un tipo de glóbulo blanco), estos aumentan la fuerza del mecanismo inmunitario. A este mecanismo se le llama respuesta “inmunitaria adaptativa”. Se utilizan los receptores de superficie celular para reconocer los patógenos. Las diferencias entre la respuesta innata y la adaptativa es que la innata tarda poco tiempo, mientras que la adaptativa puede tardar semanas. La respuesta innata es poco específica y la adaptativa es altamente selectiva. Por último, la respuesta adaptativa mejora conforme pasa más tiempo de respuesta. (Parham, 2016)

Cuando se da la respuesta inmune adaptativa, se maduran gran cantidad de linfocitos y cada uno tiene un receptor único de superficie. Cuando se da una infección, los linfocitos reconocen el patógeno específico que codifica para su receptor y se activan. Al activarse estos tipos de linfocitos, se proliferan y generan células efectoras que se encargan de terminar la infección. Después de una infección, queda la memoria inmunitaria, esto es una ventaja porque si vuelve a ingresar el mismo patógeno, el cuerpo podrá inducir la respuesta inmunitaria de una manera intensa y rápida. (Parham, 2016)

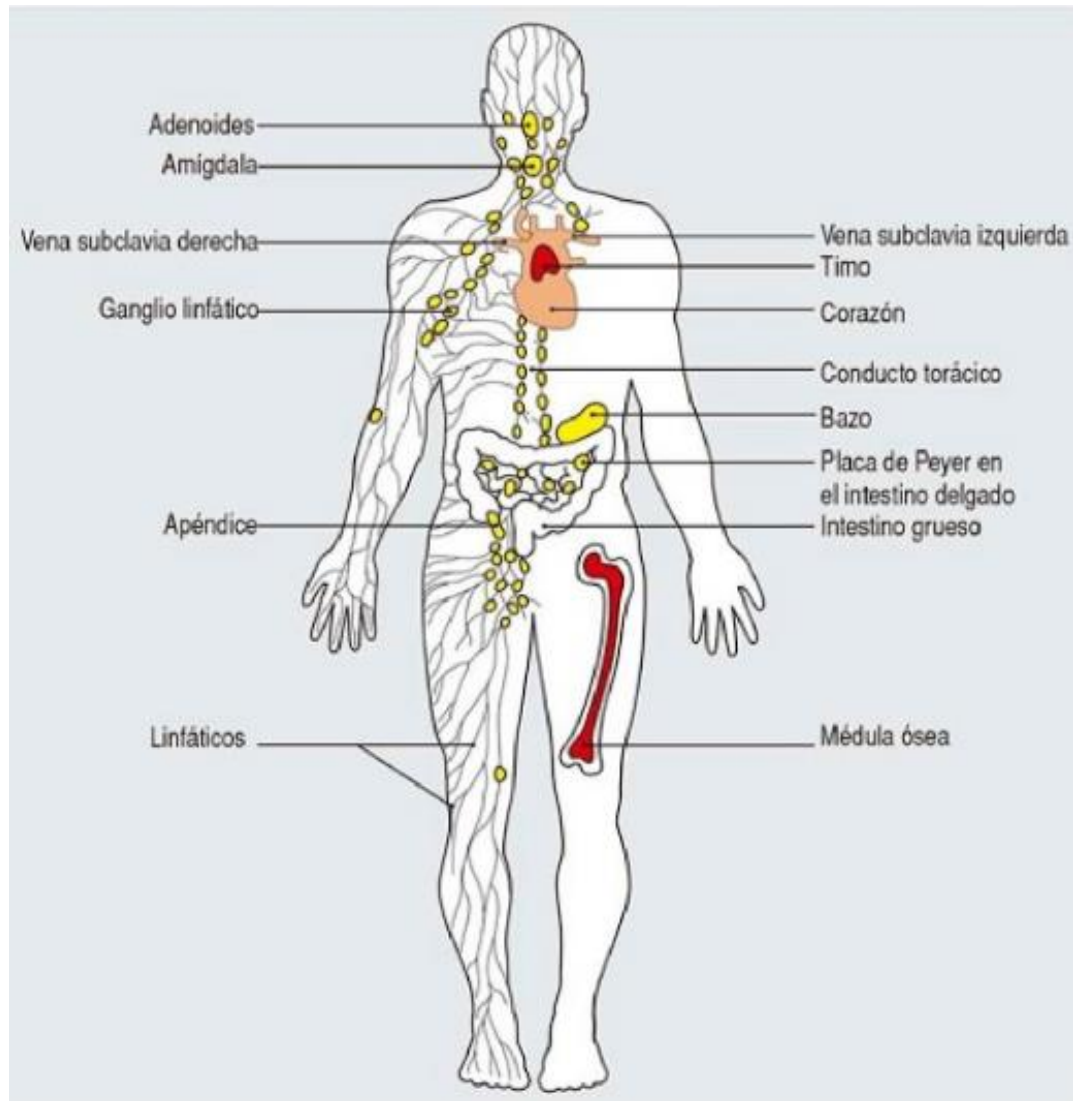
Elementos del Sistema Inmunitario

El sistema inmunitario está comprendido por los glóbulos blancos o también llamados leucocitos. De estas células derivan otras, por ejemplo, los neutrófilos que son especializados en la fagocitosis y destrucción de patógenos; los eosinófilos que son un tipo de granulocitos que se encargan de la protección contra infecciones parasitarias y los basófilos que participan en esta defensa; los monocitos son leucocitos que se encuentran en la sangre, estos dan lugar a los macrófagos que actúan en los tejidos eliminando células muertas y desechos por medio de la fagocitosis; por último, los macrófagos que secretan las citocinas que llaman a los neutrófilos a los tejidos afectados. (Parham, 2016)

Además de las células mencionadas, se encuentran las células dendríticas que son las que se encargan de convocar la respuesta inmune y las células T que se activan por los antígenos de los patógenos y se subdividen en dos: células T citotóxicas y células T cooperadoras. Las células T cooperadoras, por un lado, se encargan de activar otras células

del sistema inmunitario para que actúen mejor frente a la infección. Por otro, las células T reguladoras que se encargan de detener la respuesta inmune para que esta no sea perjudicial para el organismo. (Parham, 2016)

Figura 18. Órganos y tejidos del Sistema Inmunitario



Fuente: (Parham, 2016)

Inmunoterapia

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2018), la inmunoterapia es un tipo de terapia biológica que se utiliza para ayudar a que el sistema inmunitario combata el cáncer. Concretamente, una terapia biológica es aquella que utiliza sustancias producidas por el propio cuerpo y las reintroduce para tratar una enfermedad. En este caso, se utilizan las células y moléculas del sistema inmunitario y se reintroducen para fortalecer la acción contra las células malignas cancerosas.

Cada tumor tiene antígenos específicos, esta es la diana farmacológica que buscan los tratamientos anticancerosos en la inmunoterapia. Se toman las sustancias producidas por el cuerpo o se imitan sintéticamente para mejorarlas y restaurar su acción. Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (2018), pueden actuar de diferentes maneras: detener o retrasar el crecimiento de las células, impedir que se disemine o ayudar a que el sistema inmunitario las destruya de mejor manera. Algunas células cancerosas pueden esconderse del sistema inmunitario y es por esto que crecen sin ser destruidas.

La teoría de la inmunoedición se divide en tres fases. Primero, se da la eliminación, en la cual el sistema inmunitario reconoce y fagocita las células tumorales. Seguido por un equilibrio en el cual el sistema selecciona células tumorales que sobrevivan el proceso de fagocitosis; y, por último, el escape es cuando las mismas células tumorales desarrollan mecanismos de resistencia para evadir la respuesta inmunitaria. Estos mecanismos pueden variar, los más comunes son: presentación de antígenos inadecuados y producción de factores inmunosupresores. Además, producen sustancias que bloquean o inhiben las funciones de los linfocitos T. (Malvicini, Puchulo, Matar, & Mazzolini, 2010)

Los tipos de inmunoterapia utilizan distintas células del sistema inmune como anticuerpos monoclonales, inmunoterapias no específicas, terapia con virus oncolíticos, terapia con células T y vacunas contra el cáncer. (Sociedad Americana de Oncología, 2018) Según el Instituto Internacional del Cáncer (2018), los tipos de inmunoterapia que actúan directamente contra el cáncer son los inhibidores de punto de control, la transferencia adoptiva celular, anticuerpos monoclonales y vacunas de tratamiento. Estos métodos se explican en la siguiente tabla (Tabla 8).

Tabla 8. Tipos de inmunoterapia.

Terapia	Descripción
Inhibidores de Punto de Control	Ayudan al sistema inmunitario a responder con más fuerza. Evitan que se detengan las células T durante la destrucción de las células cancerosas. Además, interfieren con la capacidad adquirida por las células cancerosas que impide la destrucción por parte del sistema inmunitario.
Transferencia Adoptiva Celular (Terapia de células T y CAR)	Se extraen células T que están combatiendo in situ el tumor y se seleccionan las más activas para hacerlas crecer exponencialmente <i>in vitro</i> . Estas células T que han sido multiplicadas son reinsertadas al cuerpo humano por vía intravenosa.
Anticuerpos Monoclonales	Se crean las proteínas de membrana (anticuerpos) <i>in vitro</i> . Estas se unirán a blancos específicos de las células cancerosas con la finalidad de que sean más visible y el sistema inmunitario pueda encontrarlas y destruirlas, o que, al unirse con la célula cancerosa, se detenga su crecimiento o que se provoque apoptosis.
Vacunas de Tratamiento	Trabajan reforzando la reacción del sistema inmunitario.
Terapia con Citocinas	Los principales tipos de citocinas utilizadas con interferones y las interleucinas.
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Utilizado para tratar el cáncer de vejiga y tuberculosis, se insertan directamente en la vejiga y causa una reacción inmunitaria contra células cancerosas.

Nota: Elaboración Propia. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

Se han estudiado diferentes métodos de aplicación de inmunoterapia y estos son mejores explicados si se dividen por rutas de mecanismos debido a la gran cantidad de receptores, antígenos y moléculas que pueden ser de utilidad en este tipo de terapias. Las rutas más estudiadas son: PD-1 (inglés para muerte programada), CTLA-4 (antígeno de linfocitos T citotóxicos, SLAMF7, molécula de la activación de linfocitos de la familia

miembro 7), rutas adicionales de células NK, rutas adicionales de linfocitos T efectores y, por último, rutas de células no efectoras. (Bristol-Myers Squibb, 2018)

Además, existen macrófagos que se asocian a los tumores. Estos promueven la angiogénesis y suprimen la respuesta antitumoral. La presencia de angiogénesis en el área del tumor empeora el escenario debido a que facilita los mecanismos de metástasis. Se ha observado en estudios con ratones que el uso de anti-CTLA-4 (bloqueador de antígeno 4 de linfocito T citotóxico), anti-CD25 (daclizumab, bloqueador de una proteína codificada por el gen IL2RA) o anti-GITR (gen involucrado con la familia de los factores de necrosis tumoral) disminuye el crecimiento del tumor. Por otro lado, se ha documentado que la ciclofosfamida, que es un agente inmunomodulador, ha tenido efecto antitumoral e induce una regresión en los tumores y en la metástasis. (Malvicini, Puchulo, Matar, & Mazzolini, 2010)

Otra vía estudiada es la del gen LAG-3 (gen activador de linfocitos 3), pues se demostró que los tumores regulan la proliferación de linfocitos T de forma negativa, los cuales están exhaustos, esto significa que pierden su habilidad para inhibir las células tumorales. Debido a que se ha visto un incremento de este gen en las lesiones tumorales, su inhibición es un blanco terapéutico importante. (Bristol-Myers Squibb, 2018)

Por otro lado, se ha estudiado el CD137, el cual es un receptor activador de linfocitos T. Este se encarga de potenciar la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa. Cuando este se activa en los linfocitos T, alerta para que se dé la unión con los antígenos tumorales y se empiece la respuesta inmunitaria. Los estudios preclínicos muestran que, al potenciar este receptor, se activa la respuesta de linfocitos T y natural killer (NK) para que haya una reacción más duradera y se genere una memoria a largo plazo en estas células de los antígenos del tumor. (Bristol-Myers Squibb, 2018)

Otros receptores que se encargan de promover la actividad citotóxica de los linfocitos T y los NK son los ICOS (co-estimuladores de activación y proliferación de linfocitos T), OX40 (receptor activador de linfocitos T y células reguladoras de linfocitos T), inhibición de TIGIT (receptor de punto de control en la superficie de linfocitos T, B, NK y T reguladores), y la inhibición de TIM-3 (Inmunoglobulina y mucina de linfocitos T, receptor de punto de control inmunitario). (Bristol-Myers Squibb, 2018)

El uso de virus oncolíticos también ha sido estudiado debido a que ataca las células tumorales y estimula la actividad de linfocitos T. Se utilizan virus modificados genéticamente que atacan y destruyen las células tumorales por medio de la duplicación. Además, al hacer esto, se estimula la respuesta inmunitaria. Cuando el virus empieza a replicarse y producir proteínas virales, se da la lisis de las células tumorales, esto hace que los antígenos tumorales se liberen al espacio extracelular, lo cual facilita el reconocimiento de los antígenos por parte de los linfocitos T y así, podrán terminar de eliminar las células tumorales. (Bristol-Myers Squibb, 2018)

Muchos ensayos clínicos que utilizan inmunoterapia han sido llevados a cabo, sin embargo, no han tenido éxito, pues no fueron evaluados correctamente en su momento. Por esta razón, un objetivo para este tipo de investigación es la mejorar las herramientas de evaluación. Por otro lado, existen tres fases en estos estudios, primero, se proliferan las células T para activar el sistema inmunitario y se administran al paciente. Después de esto, se mide la respuesta del tumor ante la respuesta inmunitaria durante varios meses y, por último, se realiza una comparación con los agentes utilizados comúnmente que no utilizan activación inmunitaria. (Hoos, y otros, 2010)

Como recomendaciones se indica la armonización de los procedimientos para que estos sean reproducibles. Además, se debe sistematizar el criterio de observación de los resultados para que las nuevas respuestas dadas no sean esperadas. Por último, se recomienda utilizar modelos estadísticos para considerar cualquier efecto retardado que pueda aparecer. (Hoos, y otros, 2010)

Terapia de Transferencia de Células T

En este tipo de terapia se remueven células T del torrente sanguíneo del paciente y se modifican en el laboratorio para que tengan receptores específicos. Estos receptores son los que se unen concretamente al antígeno de las células cancerosas. Luego, estas se cultivan y se vuelven a administrar al paciente.

Esta terapia se conoce como “terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos” (CAR por sus siglas en inglés). (Sociedad Americana de Oncología, 2018) El objetivo es que, al ser introducidas al cuerpo, tengan la habilidad de detectar los sitios donde se encuentran las células neoplásicas y puedan destruirlas.

Vacunas Contra el Cáncer

Las primeras vacunas que se hicieron tenían células enteras cancerosas, estas le brindaban al cuerpo los antígenos de distintos cánceres para que el cuerpo creara anticuerpos. Las células tumorales expresan antígenos diferentes llamados neoantígenos, estas se forman debido a que, al haber una mutación en el ADN o darse la síntesis de proteínas, incluidas las proteínas de superficie (diferentes a las proteínas de la membrana de otras células), los linfocitos T reconocen estos péptidos como algo externo al cuerpo al igual que lo harían con una bacteria. (Romero , y otros, 2016)

Con las vacunas se pretende incorporar cargas de células T que respondan a esos neoantígenos. Se puede hacer una base de datos de antígenos para un tumor específico y de esa forma, predecir los neoantígenos que podrán producir esas células cancerosas y atacarlas desde antes que se formen.

Existen otras metodologías que se utilizan en las vacunas contra el cáncer. Algunas de ellas han utilizado vectores virales de adenovirus y viruela debido a producen una buena respuesta de los linfocitos T CD8. La vacuna “Prostvac” para cáncer de próstata utiliza estos vectores llenos de un antígeno específico de próstata junto a moléculas que estimulan la respuesta inmunitaria.

Por otro lado, como se mencionó antes, se han utilizado virus oncolíticos inyectados en tumores. Al acceder al tejido y darse la lisis, liberan grandes cantidades de antígenos para ser reconocidos por las células del sistema inmune. Además, se utilizan materiales sintéticos para producir nanopartículas con porosidad que liberan antígenos en lugares específicos a velocidades determinadas; y pueden no llenarse solo de antígenos, sino también de citoquinas, anticuerpos y receptores tipo Toll (peaje). Se ha utilizado este tipo de nanopartículas a partir de cápside viral y se ha obtenido una respuesta favorable de anticuerpos, por lo cual, también ha sido usado para profilaxis. Finalmente, las células dendríticas aún se siguen estudiando, sin embargo, no han sido tan eficaces como otros métodos. (Romero , y otros, 2016)

Efectos Secundarios

Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (2018), los efectos secundarios más comunes de la inmunoterapia son reacciones de piel como enrojecimiento, ampollas,

sequedad, agrietamiento, sensibilidad a la luz del sol, entre otros. Por otro lado, pueden presentarse síntomas similares a los de la gripe. Por último, se puede presentar fiebre, náuseas, dolor muscular, edema, dolor de cabeza, diarrea, tos y cambios hormonales.

MicroARN

Los microARNs son parte del ámbito de análisis de una disciplina emergente llamada RNómica, esta es el estudio del genoma de los ácidos ribonucleicos (ARN) no codificantes en una célula. Además, tiene subdisciplinas que se encargan de estudiar reguladores de ARN como el microARN. Esta biomolécula es un tipo de ARN no codificante de 18-24 nucleótidos que proviene de moléculas de ARN transcritas directamente del ADN y su función es regular la expresión génica en células eucariotas. (Altman & Ambros, 2008)

Por otro lado, Simoson y Das (2016) describen los miARNs como ARNs de cadena corta (18-25 nucleótidos) que se encargan de la regulación del ARN mensajero. Lo hacen por medio de la unión a la región no traducida del ARNm y esto lleva a la inhibición de la traducción o a la degradación de ese ARNm. Si el miARN tiene perfecta complementariedad con el ARNm entonces se da la degradación y si no la hay entonces se da la inhibición. Los procesos que están regulados por estas moléculas son proliferación celular, apoptosis, crecimiento y metabolismo; por lo tanto, cuando en una enfermedad estas están afectadas se puede relacionar con una falta de actividad o elevada actividad de miARN.

Historia

En 1993, Víctor Ambros fue quien por primera vez observó el microARN en una especie de nemátodo llamado *Caenorhabditis elegans*. Esta especie tiene aproximadamente 1mm de longitud y es ampliamente utilizada en estudios científicos. El descubrimiento se dio a partir de la molécula lin-4, después de varios intentos de lectura del fragmento, se dieron cuenta de que este era no codificante; sin embargo, era esencial en el desarrollo post embrionario de este gusano. Alrededor de la misma época, Gary Ruvkun identificó el primer gen diana de microARN; siete años después, Ruvkun y Horvitz identificaron el segundo microARN (lin-14) y al hacerse la comparación entre ambos se dieron cuenta que eran complementarios. (Díaz & Anton, 2010)

En el año 2000, fue descubierto y estudiado el miARN let-7. Además, se determinó que estaba presente en diferentes especies y que la diana de este, el let-41, también. Por otro

lado, en ese mismo momento, se estudiaban los ARNs de interferencia y luego, se encontró relación entre las rutas del microARN y este. En el año 2001, se logra la clonación de cientos de miARNs provenientes de *C. elegans*. Actualmente, se han descubierto cientos de tipos de miARN y su papel en el desarrollo celular, lo cual ha evidenciado que cuando existen mutaciones en estos, el resultado es una anormalidad genética como la proliferación descontrolada y sin diferenciación tisular en distintos tejidos. (Díaz & Anton, 2010)

En el año 1953, Watson y Crick descubrieron que el ADN tiene una estructura de doble hélice, se sabe que la información viaja desde el ADN al ARN por medio de la ruta de *transcripción* y luego, por el proceso de *traducción*, este último es llevado a cabo en los ribosomas que luego se convierte en una proteína. Por lo tanto, toda proteína tiene su origen en un gen codificado en el ADN. De igual modo, se determinó que el ARN puede subdividirse en distintas moléculas como el ARN de interferencia (ARNi) y el microARN (miARN). El ARNi, concretamente, silencia la expresión génica por un mecanismo de ARN de doble cadena, este actúa “bloqueando” los genes que van a ser silenciados y no quieren ser traducidos. A partir de estos ARN de doble cadena, se biosintetizan los siARNs, los cuales se encargan de degradar distintas dianas del ARN mensajero. (Díaz & Anton, 2010)

Los nuevos esfuerzos que deben realizarse giran en torno a la predicción bioinformática de los genes de miARN. Después de obtener los candidatos de miARN, se deben validar con métodos experimentales. Actualmente, se han empleado bases de datos de transcripción y secuenciación para obtener la posición de los genes que codifican para miARN en humanos y ratones, se obtuvo información de 232 miARNs y el 70% tienen posiciones definidas. Algunas de estas localizaciones son en los exones transcritos no codificantes, en intrones transcritos no codificantes y, por último, en intrones transcritos que codifican para proteínas. (Díaz & Anton, 2010)

La importancia de estas moléculas radica en que se estima que un solo miARN podría regular aproximadamente 200 diferentes transcriptos. Los miARNs tienen diversas funciones de regulación en las células humanas como los procesos de tumor génesis, inflamación, regulación del ciclo celular, respuesta a estrés, diferenciación, apoptosis e invasión. En tejidos donde hay células madre, estos tienen la función de regular hematopoyesis,

miogénesis, cardiogénesis, diferenciación osteogénica y de la piel. Debido a estas funciones se consideran blancos terapéuticos atractivos. (Pabón-Martínez, 2011)

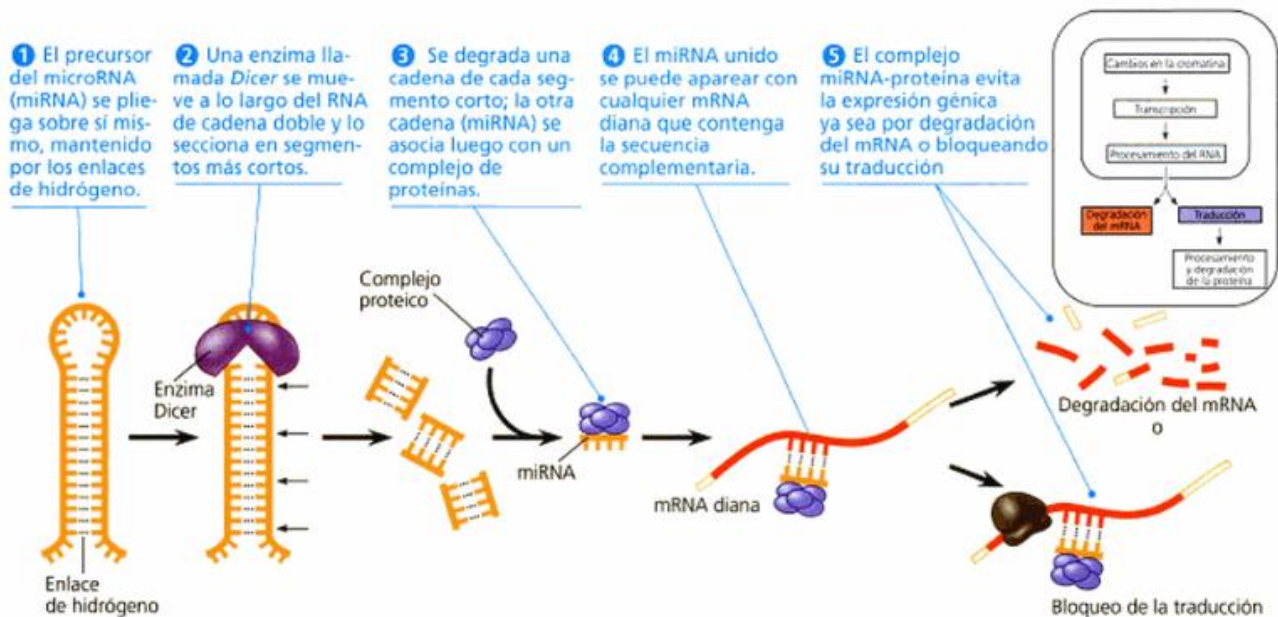
Biogénesis

Según Pabón-Martínez (2011), la biogénesis comienza en un transcrito primario largo, y luego pasa por un proceso secuencial guiado por Drosha y Dicer (enzimas que participan en la maduración del ARN y los que empiezan la síntesis de miARN). Es aquí donde inicia la vía canónica de biogénesis de los miARN. En esta vía, inicialmente, se transcriben del ADN, precursores largos de ARN llamados miRNA primarios, este proceso es mediado por la ARN polimerasa II y la III. Además, los que provienen de la ARN polimerasa II tienen forma de horquilla.

Primero, Drosha quiebra esta estructura larga y la forma en una horquilla que permite su liberación. Esto es realizado con la ayuda de la proteína DGCR8 y pasa de tener de treinta y tres pares de base a tener solo once. Después de esto, se exportan los pre-microARNs al citoplasma por medio de la exportina 5. Cuando ya está en el citoplasma, se une a un complejo formado por Dicer y por una proteína quinasa activadora dependiente de ARN de cadena doble inducible por interferón. Aquí se genera un dúplex de microARN de aproximadamente 22 nucleótido donde se unen dos pre-microARNs en uno solo. (Pabón-Martínez, 2011)

Luego de esto, se une este complejo con la proteína Argonauta 2 y a esta unión se le llama complejo silenciador inducido por microARNs (miRISC), la cual selecciona la cadena guía encargada del silenciamiento. Dependiendo de la complementariedad que existe con la cadena de miARN con su blanco, el complejo miRISC degrada o no al ARN mensajero e inhibe la transcripción. Esto es lo que permite que los miARN modulen la expresión génica. (Pabón-Martínez, 2011)

Figura 19. Regulación de la expresión génica por los miRNA.



Fuente: Biología, Neil A. Campbell, p.369.

Cuando se da una mutación, el cambio en la complementariedad de las bases de nucleótidos puede hacer que se altere la función de los miARNs. Esto se debe a que un solo error puede hacer que esta molécula no se una al ARN mensajero que debía regular y traducirse en proteínas que pueden ser no funcionales o dañar las células humanas. Se ha demostrado que existe una relación directa en la sobreexpresión de alguna proteína en una enfermedad cancerígena y la supresión de algún tipo de miARN. (Mohr & Mott, 2015)

Tecnología

Los avances tecnológicos que han permitido que se estudien más a fondo estas moléculas son la bioinformática y la NGS (inglés para *Next-Generation Sequencing*). Actualmente, se tiene una base de información de miARNs llamada miRBase. La NGS reduce los costos y tiene la ventaja de que reconoce miARNs poco abundantes también. Esta técnica es mucho más ventajosa que la clonación, micro matriz y la hibridación in situ. Se ha realizado las investigaciones de manera cruzada en diferentes especies, lo cual tiene la desventaja de no encontrar los miARNs específicos de cada especie, ya que no todos son compartidos. Es por esto que se deben realizar comparaciones entre los hallazgos. (Gomes, y otros, 2013)

Algunos de los métodos utilizados para la clasificación de los miARNs son ARN micro, MiR Finder, ProMiR y MiRRim, los cuales pueden ayudar a la identificación de los micro ARNs específicos para cada especie. El primero de estos, combina el análisis de las secuencias y predicción de estructuras para encontrar microARNs nuevos. El segundo, compara secuencias relacionadas entre especies e identifica candidatos de microARN, este crea posibles estructuras y luego, por medio de estadística, reduce los candidatos a los más funcionales. El ProMiR predice los micro ARNs por medio de secuenciación de homólogos cercanos y distantes y de los 23, que este método predijo, ya 9 fueron validados. (Gomes, y otros, 2013)

A pesar de que existen estas tecnologías, se necesita el perfeccionamiento de estas y de mejores métodos para encontrar nuevos miARNs y relacionarlos con sus posibles funciones. Esto debido a que todavía muchos de los métodos utilizados generan falsos positivos y no son métodos estandarizados. En el momento que se mejoren estos métodos, la cantidad de microARNs que se descubran va a incrementar exponencialmente. (Gomes, y otros, 2013)

Usos

Simonson y Das (2016) realizaron un resumen de la información existente sobre los microARNs (miARNs) hasta el momento, en esta revisión se explica que hay aproximadamente mil descubiertos y de esos, el 50% controla genes codificadores de proteínas. A grandes rasgos, existen dos tipos de terapia con los miARN: la inhibición y el remplazo de estas moléculas. Dependiendo de la enfermedad, los miARNs serán expresados en grandes cantidades que dañan las células o, por el contrario, pueden estar en pocas cantidades que no regulan las actividades celulares.

La inhibición es necesaria en enfermedades, pues evita la progresión y hasta puede revertirla. Un ejemplo de esta situación es que, en algunos tipos de cáncer, en los cuales el miR-21 está aumentado, se observa un incremento de ciclos celulares y de células sin control. En hepatitis C, el miR-122 permite el incremento de la replicación del virus y, por lo tanto, se deben buscar métodos para inhibirlo. En la hipertrofia cardiaca el aumento de miR-212/132 provoca el fenotipo de la enfermedad. Para inhibir este tipo de sobre expresión, se

están estudiando las esponjas de miARN, antagonistas de miARN e inhibidores de pequeño tamaño. (Simonson & Das , 2016)

Se busca el remplazo de miARN cuando esta molécula está reducida en una enfermedad, lo cual lleva a un descontrol en la proliferación celular. El miR-107 se encuentra disminuido en la enfermedad de Alzheimer, al igual que el miR-451 en cardiomiopatía hipertrófica. Sin embargo, es necesario encontrar formas de dirigir esta terapia directamente a los sitios de la enfermedad porque si se da una sobreexpresión de estas moléculas, se puede llevar a la toxicidad. Al reinsertar estas biomoléculas en el cuerpo se debe tener en cuenta que el sistema inmune podría degradarlas, por lo tanto, se necesitan vehículos que faciliten la llegada a las dianas. (Simonson & Das , 2016)

El miARN es una molécula polar, por ende, se deben estudiar métodos de llegada de la molécula al sitio correcto sin que antes se degraden en la sangre o se excreten por la orina. Además, se debe estudiar el sitio al que se quiere llegar y con esta información, escoger el vehículo, por ejemplo: los liposomas se acumulan en los pulmones y si se quiere tratar alguna afección en estos órganos se pueden utilizar estos como vectores para llevar microARNs. (Simonson & Das , 2016)

Speratum CR

En el año 2018, el periódico *La Nación* publicó “Tico gana premio internacional por innovador tratamiento contra cáncer de páncreas” y en esta publicación se explica que el costarricense Cristian Marín-Müller realiza una investigación en conjunto con las empresas Speratum, el CENIBiot y Lanotec, laboratorios de alta tecnología en Costa Rica. El premio que obtuvo se llama *Innovadores de América 2018* y fue entregado en la categoría de Ciencia y Tecnología. (Vargas, 2018)

Este estudio para el tratamiento del cáncer de páncreas ha combinado nanotecnología y biotecnología. Marín empezó esta investigación cuando cursaba su doctorado en Baylor College of Medicine en Texas, Estados Unidos. Fue allí donde Marín reconoció una molécula de micro ARN: el miR-198, la cual actúa como un supresor de tumores debido a que regula el crecimiento celular. Citando a Marín: “En los tumores, la molécula desaparece y esto genera una deficiencia que da vía libre al cáncer para crecer. Esta molécula también actúa como un regulador central en el cáncer; cuando no está presente, se produce invasión y

migración celular y esto trae como resultado metástasis y tumores resistentes a la quimioterapia”. (Vargas, 2018)

Gracias a este hallazgo, la empresa empezó a realizar una molécula sintética que asemeje este miR-198. Esto para reintroducirla al cuerpo con una nanopartícula como vehículo. Estas se van a inyectar y llegar por la vía sanguínea a los tumores para que ahí liberen el contenido y reemplacen las moléculas faltantes. Desde la primera dosis introducida en ratones, se evidenció un congelamiento en el crecimiento del tumor, luego empezó a encogerse y todo esto sin efectos secundarios tóxicos como sí produce la quimioterapia. Estas moléculas ya se han patentado antes en terapias contra el cáncer de ovario e hígado. (Vargas, 2018)

Speratum ha completado varios estudios preclínicos utilizando esta molécula innovadora y los resultados han sido positivos, pues han validado la eficacia y seguridad del tratamiento. A partir de febrero del 2018, empezaron a trabajar con un laboratorio en Holanda, en este país ganaron el *Axon Innovation for Health Award* y desean empezar estudios de fase clínica en el 2019. Uno de los retos para este equipo fue cómo llevar la droga a las células tumorales, pero descubrieron un nano polímero que ha cumplido con la función a perfección. (Mickey, 2018)

Según Mickey (2018), en palabras de Marín:

Estamos increíblemente emocionados por la oportunidad de codesarrollar estas dos tecnologías complementarias. La sinergia entre esta tecnología tan poderosa para llevar el medicamento y el supresor de tumores potente que tenemos significa que tenemos un potencial ilimitado para tratar tipos de cáncer devastadores. En adición, ahora podemos explotar todo el potencial de transporte de medicamentos para un sin número de aplicaciones. Todo esto ha sido logrado por un equipo dedicado de científicos que trabajan con el Dr. Chen y el Dr. Yao para poder avanzar en nuestro proyecto.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Se procederá a describir la metodología a utilizar para esta investigación. En este capítulo, se describirá el método que se le aplica al trabajo y las fuentes de información usadas.

Enfoque

El enfoque de esta investigación es cualitativo. Se utilizan estudios cualitativos para coleccionar información que será utilizada para describir un fenómeno. Según Sampieri, Fernández y Baptista (2004), citando a Grinell (1997), este tipo de estudios utiliza cinco fases:

- a) Observación y evaluación de fenómenos.
- b) Se realizan hipótesis a partir de esta información que fue observada.
- c) Se hace la prueba que demuestre si las hipótesis son o no correctas.
- d) Se revisan los resultados a base de pruebas y análisis.
- e) Se realizan nuevas observaciones que fundamenten la hipótesis o para generar una nueva hipótesis.

La parte cualitativa nace cuando se necesita la comprensión del análisis realizado. En este enfoque se describe el fenómeno utilizando significados y definiciones. Este se utiliza primero para definir conceptos y entender mejor la investigación. Además, los datos recolectados no tienen medición numérica, por ello, se da la descripción y la observación. El objetivo de este enfoque es reconstruir la realidad observada por varios autores. (Sampieri, Fernández, & Baptista, 2004)

Según Sampieri, Fernández y Baptista (2004):

El enfoque cualitativo, por su parte se basa en un esquema inductivo, es expansivo y por lo común no busca generar preguntas de investigación de antemano ni probar hipótesis preconcebidas, sino que éstas surgen durante el desarrollo del estudio. Es individual, no mide numéricamente los fenómenos estudiados ni tampoco tiene como finalidad generalizar los resultados de su investigación; no lleva a cabo análisis estadístico; su método de análisis es interpretativo, contextual y etnográfico.

Asimismo, se preocupa por capturar experiencias en el lenguaje de los propios individuos y estudia ambientes naturales. (p.26)

Este enfoque añade más profundidad al estudio, pues exige de la descripción de las variables y los resultados para poder discutir de una manera comparativa y numérica. Además, esta investigación reúne datos recolectados de estudios cualitativos y también cuantitativos. De igual modo, se utilizarán descripciones de ambas terapias por el lado cualitativo y de sus estudios y definiciones. Finalmente, se utilizarán resultados de estudios cualitativos que serán comparados por medio de cuadros y estadísticas de resultados.

Diseño Metodológico

Sampieri (2004) divide el tipo de diseño de una investigación según el tiempo durante el cual se da la recolección de datos, este puede ser transversal o longitudinal. En el diseño transversal se recolectan datos en un solo momento de la historia y no se recolecta toda la información que existe a través del tiempo. Además, describe variables y su incidencia en un momento determinado del tiempo. Por otro lado, el diseño longitudinal se encarga de recolectar datos a través del tiempo.

Debido a lo anterior, el diseño de la presente investigación se denomina transversal, pues se utilizarán estudios recientes y resultados de estos para hacer comparaciones de los estudios preclínicos. Se utilizará, además, un tiempo delimitado y se excluirán aquellos que no entren dentro de este periodo. Por último, el estudio no busca describir y compara todos los tratamientos antineoplásicos que han existido a través de la historia, sino que compara dos métodos muy recientes en estudio y esto delimita el tiempo también.

Por otro lado, este estudio se clasifica como analítico. Un estudio analítico es aquel que pretende “descubrir una hipotética relación entre algún factor de riesgo y un determinado efecto, es decir, pretenden establecer una relación causal entre dos fenómenos naturales.” (Veiga , de la Fuente, & Zimmermann , 2008) En la presente investigación, se evaluarán resultados, pero se relacionarán con sus causas y se analizará la relación que existe entre estos. Además, se debe tener cuidado porque los grupos de pacientes a los que se les aplicaron las terapias no son exactamente iguales, por lo tanto, se debe evaluar cada grupo individualmente y luego analizar los estudios de manera conjunta.

Según Polanco (s.f.), un estudio retrospectivo tiene como objetivo comprobar una hipótesis y se dedica al análisis de una pregunta. Estos utilizan la observación de estudios y comparan los resultados obtenidos. Después, se utiliza la estadística para determinar las causas y efectos, se utiliza los datos que ya fueron recolectados y se comparan. Sin embargo, se debe recopilar información sobre diferentes datos que fueron discutidos en las distintas referencias.

Este estudio es considerado retrospectivo debido a que se recopila información de estudios preclínicos que ya han sido realizados, se analiza el método y los resultados obtenidos y luego, al tener una base de datos, se administrará la información en cuadros comparativos para concluir sobre esos resultados y determinar cuál tiene mejores pronósticos y cuál ha tenido mejores resultados. Por tanto, en concreto, este estudio se clasifica como cuali-cuantitativo, transversal, analítico y retrospectivo.

Tabla de Operacionalización de Variables

Objetivo	Categorías	Definición Conceptual	Definición Operacional	Definición Instrumental
Analizar las principales características de ambos métodos y sus estudios preclínicos, realizados a nivel nacional y en el extranjero.	Características de terapias.	Advertencias y precauciones especiales de empleo para especialidades farmacéuticas. Trata de dar o reforzar información sobre el uso adecuado de medicamentos. (Pastor, Alberola, Álvarez, Fernández, & Solá, 2008)	Se utilizarán características de las terapias farmacológicas como definiciones e información relevante, datos de los prospectos y formulaciones utilizadas.	Cuadros comparativos.

	Estudios preclínicos.	Un estudio preclínico es el conjunto de estudios que se efectúan <i>in vitro</i> o en animales de experimentación y que se diseñan para obtener la información necesaria para decidir si se amplían en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados. (Arias, 1999)	Se definirá el tipo de estudio que se llevó a cabo, duración, metodología, población y tipo de animales, y resultados de los estudios preclínicos y de toxicidad.	
Comparar los estudios preclínicos de ambos fármacos analizando los resultados con respecto a disminución del tamaño tumoral y metástasis.	Tamaño tumoral	El grado de un tumor es la descripción de un tumor que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio. Este es una indicación de la rapidez con la que crecerá probablemente y	Se presentarán los diferentes tipos de tumores que se han estudiado y el tipo de cáncer del cual provienen. Además, se clasificarán en diferenciados e indiferenciados. Dependiendo del grado y de los resultados de la terapia, por tal razón,	Tablas comparativas

		se extenderá. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013)	ambas terapias también serán comparadas.	
	Metástasis	La metástasis es la diseminación del cáncer de una parte del cuerpo en donde se formó originalmente a otra parte del cuerpo. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013)	Se comparará, en las diferentes terapias, el grado de metástasis que existía antes de aplicadas y después de aplicadas para determinar si se detiene o si no ocurre.	
Determinar cuál de los dos tratamientos presenta mayor viabilidad y los retos que estos presentan basándose en la comparación de los estudios preclínicos.	Viabilidad	La viabilidad de un fármaco es la planificación estratégica que este debe tener para asegurar su utilidad, sostenibilidad y pervivencia en un futuro estable dentro de la sanidad. (Serra & Atmetla, 2015)	Se valorará la efectividad en los estudios preclínicos, idoneidad de procedimientos y recursos necesarios para llevar a cabo el desarrollo del fármaco.	Para esto se realizarán tablas y se considerará la opinión de expertos en el tema.
	Retos	Un reto es un desafío, algo que	Se evaluarán los retos de cada una de las	

		provoca duelo o lucha. (Word Reference, 2005)	terapias que se desarrollan. Dentro de estos retos están los costos, dificultades, tiempo y competencia en el mercado de otros productos con las mismas indicaciones. Algunos conceptos que pueden evaluarse son: efectos a largo plazo, calidad de vida del paciente, seguridad a largo plazo y precios.	
--	--	---	---	--

Instrumentos

Para esta revisión, se utilizarán cuadros comparativos, los cuales permitirán que la información sea organizada de una mejor manera. Esto ayudará a identificar las semejanzas y diferencias entre diferentes estudios preclínicos. Los cuadros se dividirán en todas las características necesarias para la comparación en cada columna, por ejemplo: población, muestreo, metodología, resultados, observaciones, entre otros aspectos importantes de cada artículo.

Por otro lado, se considerará la opinión de expertos por medio de entrevistas a diferentes profesionales de la salud, entre ellos, médicos y farmacéuticos que laboran con medicamentos oncológicos o que tengan conocimiento de estos. Por otro lado, se realizará una entrevista en *Spartatum*, donde se encuentra en estudio preclínico el desarrollo de un fármaco a partir de microARN-198 para el tratamiento de cáncer. Este centro, concretamente, combina la biotecnología y nanotecnología para la obtención de este fármaco.

Estas entrevistas serán utilizadas para las últimas dos categorías de análisis: retos y viabilidad que perciben los profesionales de la salud. Sus opiniones son subjetivas, pero al

ser profesionales y expertos en este campo, son fuente de información importante para elaborar un mejor criterio. Por último, se elaboró una guía con las preguntas, la cuales están destinadas a los siguientes profesionales.

-El Dr. Christian Marín-Müller, CEO de la compañía Speratum, doctorado en Virología Molecular y Microbiología.

-Dra. Tatiana Araya, farmacéutica, regente de Laboratorios Raven.

-Dra. Mónica Soto, farmacéutica, labora en el Hospital San Juan de Dios en el área de oncología.

-Dr. Mario Sibaja, médico especialista, labora en el Hospital San Juan de Dios.

Por último, las entrevistas serán grabadas bajo un consentimiento informado previo. Además, las transcripciones de estas entrevistas están incluidas en la sección de Anexos de la presente investigación. Los aportes de estos expertos serán los datos de mayor relevancia para realizar el tercer objetivo.

Criterios de Inclusión

En la elaboración de esta investigación se utilizaron tres artículos principales para realizar el análisis de resultados. Estos artículos son de un periodo no mayor a 10 años del presente año, el de mayor antigüedad es del 2013. Se revisan bases de datos como Pubmed, Google académico y Science Direct. Los estudios seleccionados estaban en idioma inglés y eran estudios preclínicos. Tres de estos artículos son internacionales, realizados en Estados Unidos. Dos de estos en Texas y el otro en Tennessee; sin embargo, uno de estos fue continuado en Costa Rica.

Los tres estudios usados son en cáncer de páncreas. Esto debido a que este tipo de cáncer es el utilizado en los estudios realizados en el país. Se usaron estudios in vitro e in vivo. Los estudios in vitro fueron realizados sobre las líneas celulares principales del cáncer de páncreas y los estudios in vivo en ratones con sistemas inmunológicos deprimidos.

Criterios de Exclusión

Se excluyen del estudio artículos de más de 10 años de antigüedad. Además de esto se excluyen estudios que sean clínicos y no preclínicos. Por otro lado, solo se toman en cuenta

estudios en inglés. Se excluyen estudios en diferentes tipos de cáncer que no fueran cáncer de páncreas, esto debido a la limitación de tiempo.

Fuentes de Información

Nombre del Artículo	Resumen
2013. Marin-Muller, Li, Bharadwaj, Li, & Chen, <i>A Tumorigenic Factor Interactome Connected through Tumor Suppressor MicroRNA-198 in Human Pancreatic Cancer</i> . Estados Unidos.	Este es un estudio realizado por un científico costarricense que trata de la re inserción de miR-198 para combatir el cáncer de páncreas. Este debe ser reintroducido por medio de un vehículo. Esta molécula se encarga de controlar la expresión de algunas proteínas que propician el aumento de células cancerosas.
2016. Setua et al, <i>Restitution of Tumor Suppressor MicroRNA-145 Using Magnetic Nano formulation for Pancreatic Cancer Therapy</i> . Estados Unidos.	Este es un estudio in vitro de dos diferentes líneas celulares cancerosas de páncreas para observar si la introducción del miR-145 disminuye la proliferación celular y la migración de estas células.
2016. Mohammed et al, <i>improving chimeric antigen receptor-modified T cell function by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment of Pancreatic Cancer</i> . Estados Unidos.	En este estudio se utiliza el tipo de terapia con linfocitos T con CAR y se les adiciona un receptor extra para que luche contra el microambiente tumoral.

Recolección y Análisis de Información

Para el primer objetivo, las variables estudiadas son características de las terapias y estudios preclínicos. Además, se explican la primera variable de ambas terapias por medio de cuadros que incluyen el mecanismo de acción, efectos secundarios, farmacodinamia, farmacocinética y otras características comparables que se encuentre. Luego, se analizará la información de ambas por medio de una comparación. Seguidamente, se estudiará la segunda variable: los estudios preclínicos, esto se hará también por medio de tablas comparativas que deben incluir las metodologías y población de ambas terapias.

El segundo objetivo consiste en comparar la disminución de tamaño tumoral y metástasis de ambas terapias, ambas serán diferentes categorías, pero se compararán de manera simultánea. Para esto, se realizarán tablas comparativas de los resultados de ambas metodologías y así, analizar cuál de las dos tiene mejores resultados.

Finalmente, el tercer objetivo trata de determinar la viabilidad y retos que presentan ambas terapias. Para este objetivo, se tomará la opinión de expertos y se harán entrevistas sobre el tema que permitirá el análisis de la promesa de estos métodos en el sistema de salud costarricense. Además, se compararán las opiniones de los autores más recientes en el tema y así, llegar a una conclusión.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se presenta la información y resultados recolectados de distintos estudios en relación con cada uno de los objetivos específicos descritos anteriormente. Cada uno de estos objetivos posee una categoría de análisis que permite la comparación entre estudios de ambos tipos de terapia, por ello, se dividirán los resultados en diferentes categorías de análisis. A continuación, se explicará cada una de estas para un mejor entendimiento.

El primero objetivo de esta investigación es analizar las principales características de ambos métodos y sus estudios preclínicos nacionales e internaciones. De aquí se extraen dos categorías principales: las características de ambos tipos de terapias y las características de los dos estudios preclínicos. Para la primera categoría de análisis, se compararán los estudios realizados contra el cáncer de páncreas. La segunda categoría comparará los usos de estas terapias, en otras palabras, el mecanismo de acción propuesto, las precauciones, efectos secundarios y su la eficacia.

Categoría 1. Comparación de microARN e inmunoterapia con linfocitos T CAR, tipos de estudio llevados a cabo.

La primera categoría de este objetivo trata de explicar los tipos de estudios llevados a cabo para poder compararlos de forma objetiva. Se explicará la metodología, duración, población y resultado de cada uno de ellos para los diferentes tipos de cáncer estudiados.

Tabla 9. Comparación de estudios utilizando microARN y linfocitos T CAR en cáncer de páncreas.

Estudio	Metodología
<p><i>Restitution of Tumor Suppressor MicroRNA-145 Using Magnetic Nano formulation for Pancreatic Cancer Therapy.</i> (Setua, y otros, 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Cultivo de células pancreáticas. -Preparación y caracterización de nanopartículas. -Tratamiento de células con grupo control y con miR-MNPF. -Ensayo de captación de la nanopartícula. -Ensayo de proliferación celular. -Ensayo de colonización celular. -Ensayo de motilidad y migración celular. -Ensayo de invasión celular. -Utilización del sistema xCelligence para capturar en tiempo real los ensayos de proliferación, migración e invasión. -Ensayos de hemo compatibilidad. -Análisis estadístico por la prueba T de Student.
Duración	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento de células: 48 horas. -Captación de la nanopartícula: 24 horas. -Proliferación celular: 48 horas. -Colonización celular: 2 semanas. -Migración y motilidad celular: 24 horas y 3 días. -Invasión celular: 48 horas. -Ensayo de hemocompatibilidad: 2horas.
Población	Células HPAF-II y AsPC-1.
Estudio	Metodología
<p><i>Improving chimeric antigen receptor-modified T cell function by reversing the immunosuppressive tumor</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> -Se obtuvieron células CAPAN-1 y K562. -Generación de CAR retroviral. -Producción de células CAPAN-1 y K562 que sobre expresaran PSCA y produjeran IL-4. -Estimulación de linfocitos T con CAR-PSCA semanal.

<i>microenvironment of Pancreatic Cancer</i> (Mohammed, y otros, 2016)	-Ensayo de liberación de cromo. -Experimento de co-cultivo. -Modelo <i>in vivo</i> . -Método estadístico: prueba T de Student.
Duración	-Experimento de co-cultivo: se analizaron cada 3 días.
Población	-Células CAPAN-1 y K562. -Sangre de voluntarios sanos. -Ratones MSG de 4-5 semanas de edad divididos en 3 grupos: Solo tumor, linfocitos T CAR y linfocitos T CAR/ICR.
Estudio	Metodología
<i>A Tumorigenic Factor Interactome Connected through Tumor Suppressor MicroRNA-198 in Human Pancreatic Cancer.</i> (Marin-Muller, Li, Bharadwaj, Li, & Chen, 2013)	-Cultivo y selección de tipos de célula. -Recolección de tejidos de pacientes. -Diseño de modelos subcutáneos y orto tópicos de ratones. -Tamaño tumoral. -Metástasis. -Análisis estadístico: prueba T de Student.
Duración	Modelo <i>in vivo</i> : 4 semanas.
Población	Ratones desnudos machos de 5-6 semanas de edad.

Nota: Elaboración propia.

En el estudio de miR-145, la primera parte del procedimiento consistió en el cultivo de células pancreáticas (HPAF-II y AsPC-1) esto se realizó en medios de cultivo F12/DMEM y RPMI. Las células se cultivaron con soluciones antimicóticas y antibióticas para evitar el crecimiento microbiológico y se realizaron pruebas cada 6 meses para comprobar que no se desarrollara micoplasma. Todo esto debido a que son variables que pueden llegar a afectar los resultados del proyecto. Luego, se prepararon las nanopartículas (MNPF) utilizando hierro, ciclodextrina beta, pluronic F-127 y PEI (como polímero). Después se efectuaron pruebas de caracterización a estas nanopartículas para ver su tamaño y contenido de miR.

Posteriormente, se trataron las células en dos distintos grupos uno control que solo contenía las nanopartículas y otro con el complejo miR-MNPF. Además, se realizó un ensayo para determinar la captura de MNPF por parte de la célula. Este procedimiento se llevó a cabo con tinción de azul de Prusia para capturar imágenes y utilizar microscopía de contraste con el fin de observar si estas se encontraban dentro de la célula.

Luego, se realizó un ensayo de proliferación celular con kits de conteo celular. Para esto se cultivaron células, las cuales fueron divididas en 3 grupos: MNPF, NC-MNPF y miR-145-MNPF. Por último, se calculó el porcentaje de crecimiento celular en cada grupo para determinar el efecto anti proliferativo de cada tratamiento en comparación con el control que era el NC-MNPF.

Los ensayos de formación de colonias se realizaron por dos semanas, las células se contaron manualmente. Además, se efectuaron estudios de migración celular de la misma forma, esta vez dejando un espacio entre las capas y se tomaron fotos a las 0h y luego al a las 24h para ver qué tanto se habían movido las células. Además de esto, se realizó un ensayo de invasión celular utilizando cámaras de invasión por 48h y luego se fijaron las células con metanol, las cuales se tiñeron con cristal violeta. Estas células invasoras fueron contadas y comparadas con el control.

Por otro lado, se utilizó el sistema xCelligence para evaluar la proliferación, migración e invasión celular. Este es un sistema que monitorea las características de las células en tiempo real sin someter la prueba a interrupciones. Luego, se realizó un ensayo de hemo compatibilidad con diferentes concentraciones de MNPF para determinar la toxicidad que este podría presentar en la sangre. Para esto se midió el grado de hemólisis que sufrieron los glóbulos rojos.

Se puede observar que este estudio fue realizado solamente a nivel *in vitro*. Esta es una metodología que facilita la observación de una respuesta celular a menor escala y se pueden estudiar fenómenos sin necesidad de utilizar seres vivos. Sin embargo, son condiciones que no están sujetas a los cambios que sufre un organismo. Es por este motivo que no son considerados métodos exactos ni predecibles o extrapolables a un ser vivo. Esta clase de estudios es más apropiada para deducir mecanismos de acción antes de poder utilizar estos en un ser vivo.

Si bien no es el método más exacto, en este estudio se realizan múltiples pruebas de caracterización y de evaluación intentando simular en la mayoría de lo posible las condiciones reales de un carcinoma pancreático. En un estudio *in vivo* existen varios parámetros que no se pueden controlar y también, así como la variabilidad de cada ser vivo, debido a que no todos estos funcionan de la misma forma ni su genética es la misma.

Este estudio utiliza sangre del cuerpo humano para analizar la lisis o efectos secundarios que podrían existir al utilizar el vehículo propuesto. No es totalmente extrapolable, pero a este nivel no hubo ningún problema, lo cual abre las puertas a empezar la investigación en seres vivos como ratones.

Por otro lado, en el estudio de miR-198 se realizaron estudios celulares *in vitro*, los cuales fueron utilizados *in vivo* luego. Debido a ello, el enfoque de este estudio abarca la experimentación con ratones. El desarrollo del experimento *in vivo* constó de cultivo celular de células que sobre expresaran mesotelina: MIA PaCa-2 y HPDE. Estas fueron divididas en grupos control y experimentales, el segundo incluía células de estos tipos y, además, el miR-198.

En este estudio se hicieron dos grupos principales. Uno de ellos fue en ratones, estos fueron inyectados con células cancerosas de manera subcutánea y en el otro, se implantó el tumor de manera orto tópica en el páncreas de los ratones. En estos estudios se utilizaron ratones de 5-6 (ratones desnuda). Luego, estos grupos se subdividieron en dos, el primero fue de control y en el segundo, se aplicó el tratamiento de interés. Para poder obtener resultados se recurrió a la eutanasia de los animales para pesar y medir los tumores. Finalmente, se observó la metástasis en la cavidad abdominal por medio fluorescencia.

El estudio *in vivo* brinda mayor información sobre el comportamiento del cuerpo ante una molécula “extraña” que está siendo introducida. Por otro lado, no es totalmente extrapolable debido a que cada organismo tiene su propia genética y, por lo tanto, reacciona de distintas maneras. Además, después de esto, se necesita realizar estudios en animales más grandes, luego en primates debido a que son los animales que más podrían asemejarse a los humanos; y, por último, se realizan estudios clínicos en humanos.

Por último, en el caso de linfocitos T CAR se puede observar ambos tipos de estudio: *in vivo* e *in vitro*. Primero, se obtuvieron células que expresaran PSCA, CAPAN-1 y K562. Después de esto, se procedió a generar la primera generación de linfocitos T CAR que iba a dar origen a la segunda generación y se les añadió un dominio (formado por receptores de IL-4 y de IL-7) capaz de luchar contra el microambiente dañino producido por interleuquinas secretadas por las células cancerosas.

Luego, se realizaron estudios a estos linfocitos T generados para observar sus propiedades. El primero fue de expansión y selectividad, esto se realizó estimulándolos con células que expresaban el antígeno de superficie PSCA y también las interleuquinas. Para terminar con el estudio *in vitro*, se realizó un cultivo celular de células que sobreexpresaban este antígeno para ser expuestas a estos linfocitos T CAR/ICR. Después, se recolectó información referente a cantidad de linfocitos T y cantidad de células tumorales.

Por último, se realiza una parte del estudio *in vivo* en ratones inmunodeficientes (NSG) de 4-5 semanas, los cuales fueron inyectados de manera subcutánea con células tumorales que expresaran PSCA. Cuando ya el tumor estaba de un tamaño medible, 150 mm³, se procedió a inyectar los linfocitos T CAR. Finalmente, se monitoreó la expansión y persistencia de estos utilizando un sistema de luminiscencia.

Se puede observar que entre los tres estudios existen diferencias en la metodología, además, los tipos de células y el objetivo terapéutico son distintos. Las terapias están dirigidas a células y antígenos diferentes. Por otro lado, son llevados a cabo en tiempo distinto. Sobresale que en los estudios *in vivo* no se utilizan los mismos tipos de ratones, pues uno utiliza ratones NSG y el otro, de tipo desnudo, ambos son especies inmunodeficientes, pero al no ser la misma se crea una mayor brecha entre los resultados.

Sin embargo, se determina que los tres estudios tuvieron resultados exitosos y atacaron los objetivos que propusieron de manera selectiva. Como se mencionó antes, un modelo *in vivo* es ideal y no contempla la realidad de los seres vivos. El objetivo de estos fue describir un mecanismo de acción y posibles usos terapéuticos de estas moléculas únicamente.

Al comparar los estudios *in vivo*, se puede observar una gran diferencia en la metodología. En el de inmunoterapia se espera la existencia de un tumor y luego se trata de disminuirlo o atacar sus células. Mientras que en el uso de miR-198 se trata de evitar desde un inicio que este tumor se desarrolle. Por lo tanto, es un método más preventivo que agresivo.

Categoría 2. Comparación de microARN e inmunoterapia con linfocitos T, mecanismos de acción, precauciones, efectos secundarios y eficacia.

Tabla 10. Información de mecanismos de acción y eficacia de terapia con microARN-145 y 198 e inmunoterapia con linfocitos T CAR en tratamiento de cáncer de páncreas.

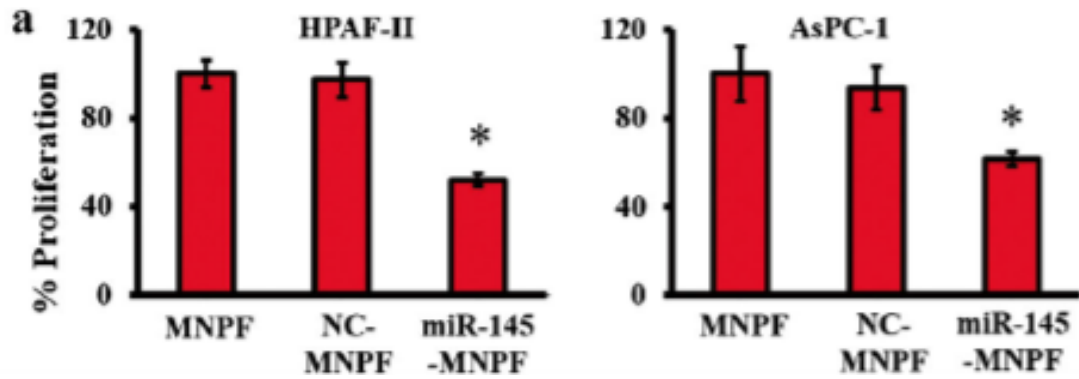
Estudio	Mecanismo de Acción Propuesto
Restitution of Tumor Suppressor MicroRNA-145 Using Magnetic Nano formulation for Pancreatic Cancer Therapy. (Setua, y otros, 2016)	Se estudió la presencia de la expresión del gen MUC 13 en las células cancerosas pancreáticas y se definió que este era el objetivo del miR-145. El mecanismo de acción de esta terapia se enfoca en las dos rutas que dan lugar por el MUC13, una de estas es la síntesis de oncogenes como p53 y el HER2. La otra ruta inhibe un gen supresor de tumores que es el p53. Al administrarse el miR-145 en la nanopartícula diseñada, este se encarga de inhibir este gen y por lo tanto, no se da la producción de oncogenes y se da la proliferación del p53.
Efectos Secundarios u Observaciones	
El estudio fue realizado en colonias celulares cultivadas <i>in vitro</i> , por lo tanto, no se observan efectos secundarios. Sin embargo, se tomaron glóbulos rojos de un donador para observar la hemo compatibilidad y se determinó que no había riesgos de toxicidad.	
Eficacia	
La eficacia de este tratamiento se comprobó en estudios de proliferación, formación de colonias, migración celular y ensayos de invasión celular.	

Proliferación	Inhibida
Formación de Colonias	Tipo de célula HPAFF-II: Disminuyó 77% Tipo de célula AsPC-1: Disminuyó 59%
Migración Celular	Inhibición HPAF-II: 80% AsPC-1: 76%
Estudio	Mecanismo de Acción Propuesto
Improving chimeric antigen receptor-modified T cell function by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment of Pancreatic Cancer (Mohammed, y otros, 2016)	Las células presentes en el cáncer pancreático expresan un antígeno de superficie llamado Antígeno Prostático de Célula Madre (PSCA por sus siglas en inglés), por esta razón, la molécula sintetizada CAR-PSCA-ICR actúa de forma directa sobre este antígeno; y se le añadió un receptor invertido de IL-4 fusionado con IL-7 que se encarga de invertir el microambiente celular que es responsable de la resistencia de las células cancerosas a los linfocitos T.
Efectos Secundarios u Observaciones	
<p>El antígeno PSCA está presente en niveles bajos en otros tejidos, en este estudio se reveló que el efecto anti tumoral del CAR-PSCA-ICR solo se da ante presencia de la citoquina IL-4 con el antígeno.</p> <p>En el modelo animal se observó que conforme se eliminaban las células tumorales, se disminuía la cantidad de linfocitos T.</p>	
Eficacia	
Se observó un 100% de supervivencia en modelos animales de ratones al día 28. Además, se notó 70% de disminución del tamaño tumoral <i>in vivo</i> y el mismo porcentaje de disminución de colonias celulares <i>in vitro</i> en 12 días.	
Estudio	Mecanismo de Acción Propuesto

<p>A Tumorigenic Factor Interactome Connected through Tumor Suppressor MicroRNA-198 in Human Pancreatic Cancer. (Marin-Muller, Li, Bharadwaj, Li, & Chen, 2013)</p>	<p>Se ha encontrado en el cáncer pancreático que existe un aumento de expresión de mesotelina, una proteína de superficie. Esta inhibe la producción de microARN-198, el cual se encarga de bloquear la producción de ciertas proteínas que incrementan la hostilidad en el microambiente celular. El mecanismo propuesto por este estudio es la reinserción de microARN-198 para que se dé la regulación de la sobre expresión de mesotelina y de PBX-1 y VCP debido a que estos factores causan mayor tumorigenicidad. Esto llevó a la disminución del tamaño tumoral, de la metástasis y al aumento de supervivencia.</p>
Efectos Secundarios u Observaciones	
<p>No se observó, en los ratones a los que se les administró miR-198, signos de pérdida de peso, escorbuto ni fluidos intraabdominales.</p>	
Eficacia	
<p>Las células cancerosas expuestas a miR-198 tuvieron entre un 60% y 90% de apoptosis, en cambio, las células que tenían una sobreexpresión de mesotelina, fue de un 1.2-11%. Se observó en el estudio <i>in vitro</i> que se disminuye la proliferación, migración e invasión. Además, se notó, en el estudio <i>in vivo</i> en ratones que a los que no se les inyectó miR-198 tuvieron tumores de 2000mm³ aproximadamente al día 7. En cambio, a los que se les administró miR-198, los tumores fueron medibles hasta el día 45 con un tamaño de 37 mm³.</p> <p>Ratones sin miR-198: metástasis a hígado, bazo, intestinos y el tumor creció. Ratones con miR-198: poca metástasis y disminución del tamaño tumoral.</p>	

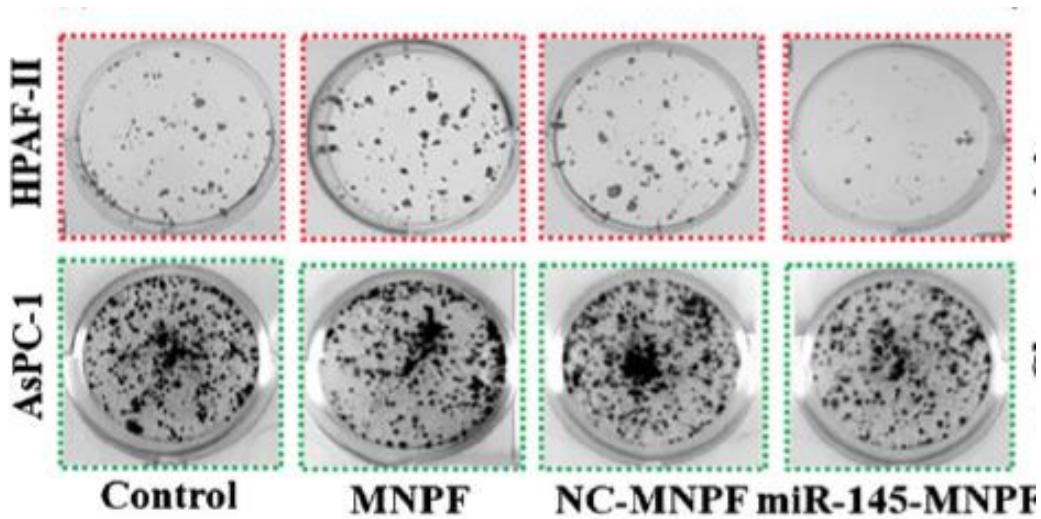
Nota: Elaboración propia.

Figura 20. Resultados de proliferación celular en células de cáncer pancreático en terapia con microARN 145.



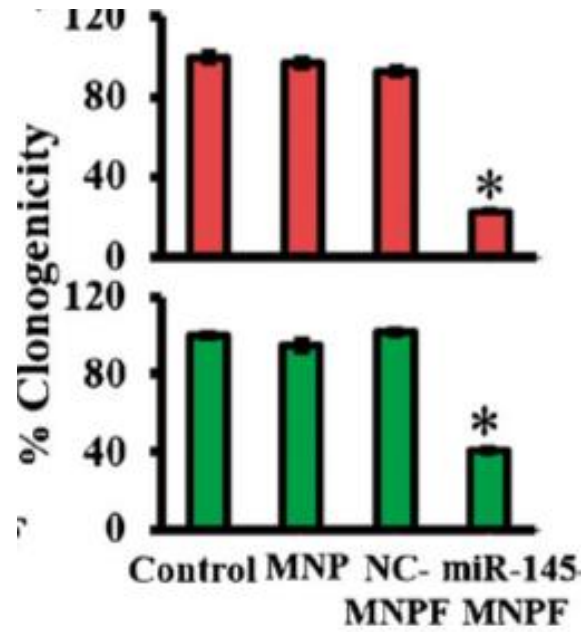
Nota: tomado de (Setua, y otros, 2016)

Figura 21. Comparación de las diferentes líneas celulares en su habilidad formadora de colonias en terapia con microARN-145.



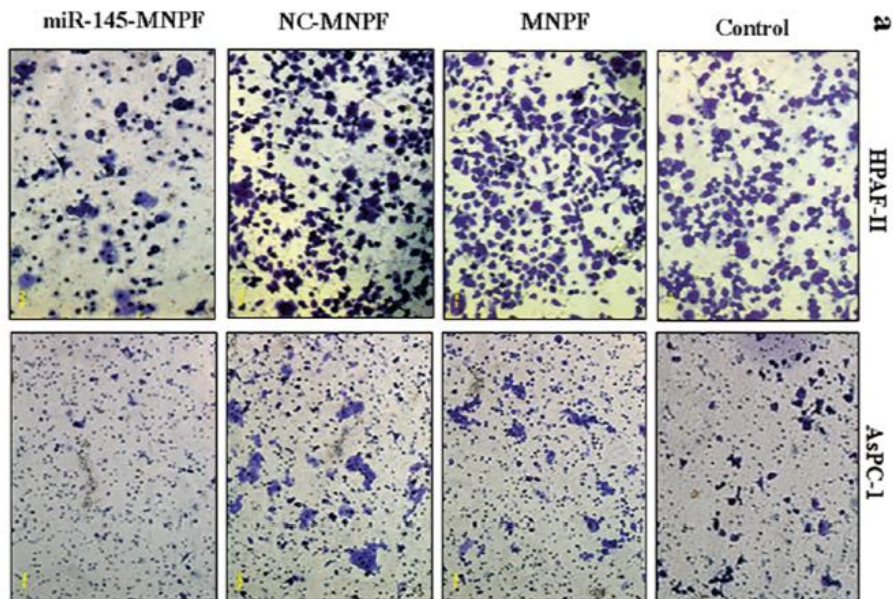
Nota: obtenida de (Setua, y otros, 2016)

Figura 22. Comparación de la habilidad formadora de colonias en células tratadas con microARN 145.



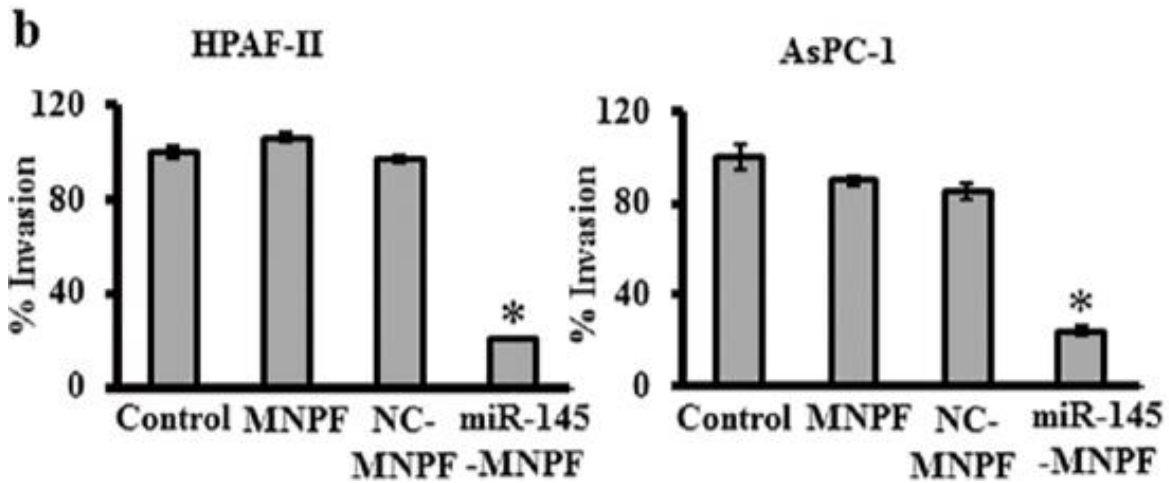
Nota: obtenida de (Setua, y otros, 2016)

Figura 23. Análisis de migración celular de las células sometidas a controles y variables en terapia con microARN-145.



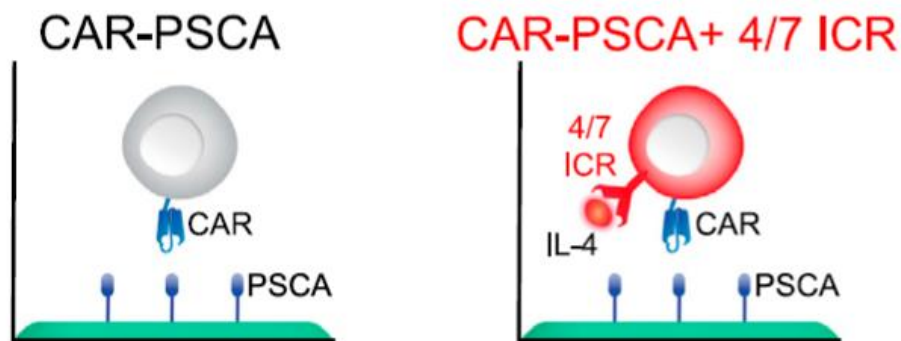
Nota: obtenido de (Setua, y otros, 2016)

Figura 24. Porcentaje de migración celular en células sometidas al uso de miR-145.



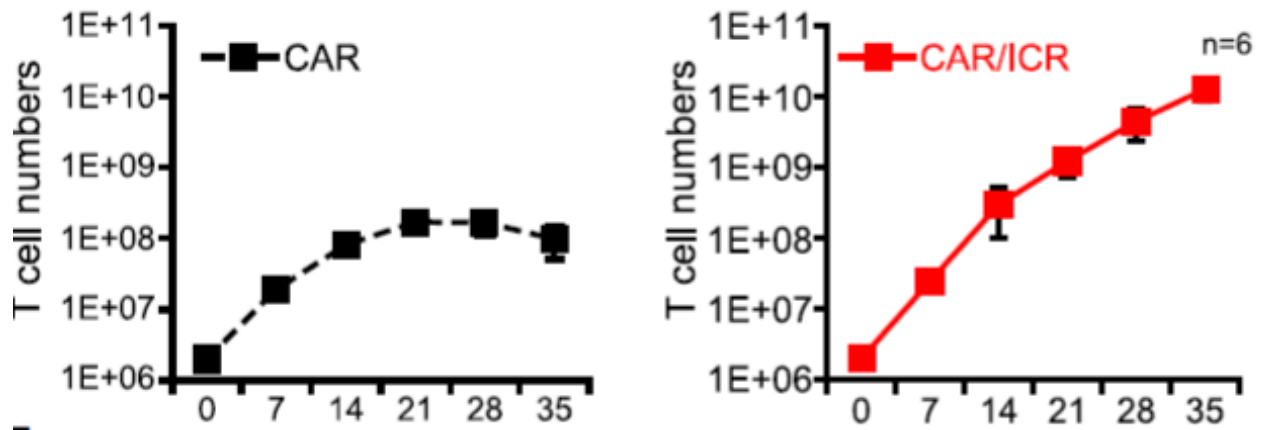
Nota: tomado de (Setua, y otros, 2016)

Figura 25. Comparación de primera generación de terapia con linfocitos T CAR y de estos mismos utilizando ICR como inhibidor del microambiente negativo celular.



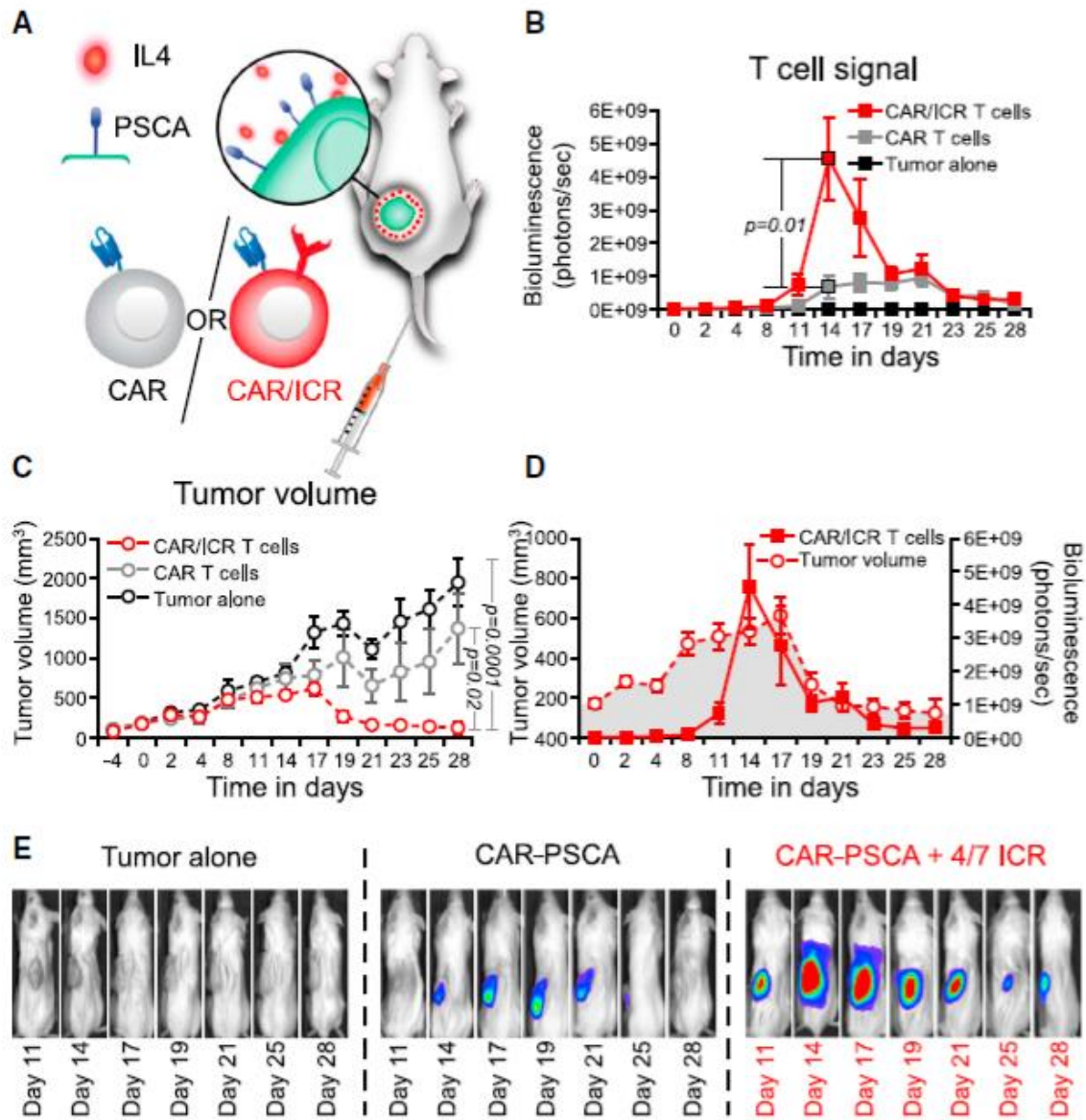
Nota: tomado de (Mohammed, y otros, 2016)

Figura 26. Comparación de la proliferación celular de linfocitos T utilizando solo CAR vs. la utilización de CAR/ICR.



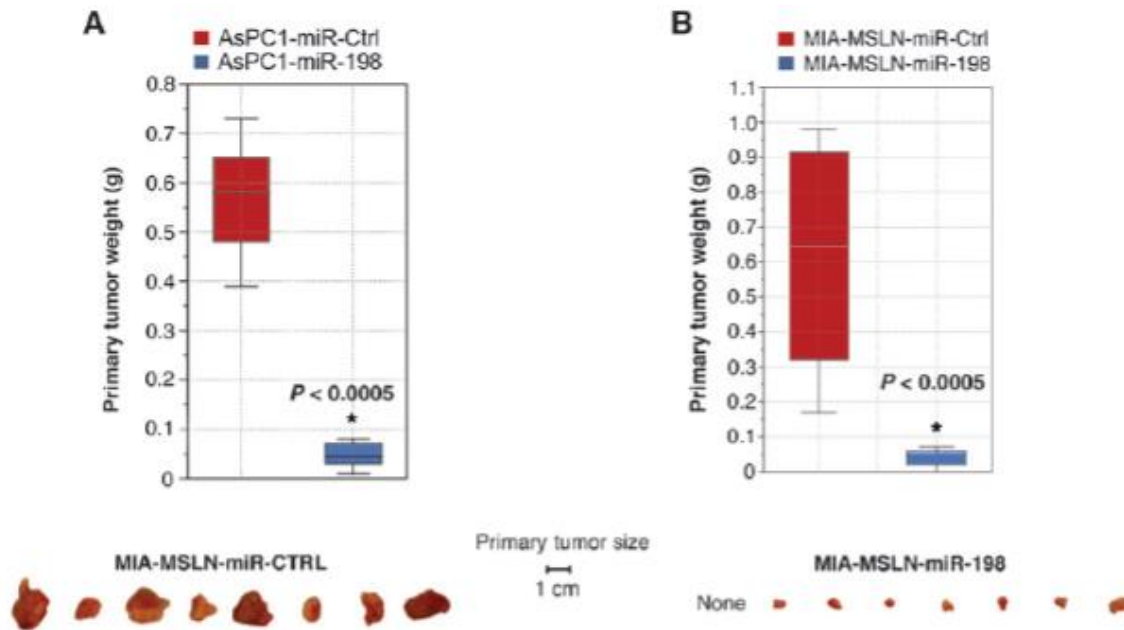
Nota: tomado de (Mohammed, y otros, 2016)

Figura 27. Actividad *in vivo* demostrada por las células T CAR con ICR.



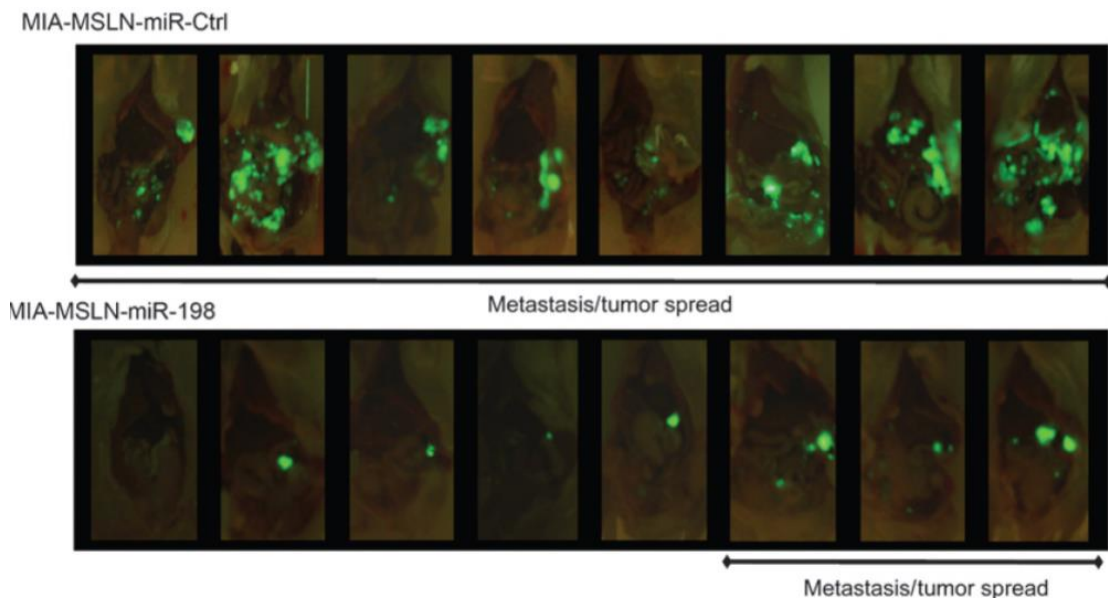
Tomado de: (Mohammed, y otros, 2016)

Figura 28. a) Peso en gramos de tumores de ratones con células AsPC1 de cáncer pancreático control vs. Uso de microARN-198. b) Comparación de peso tumoral de ratones con cáncer de páncreas por células MIA control vs. uso de microARN-198.



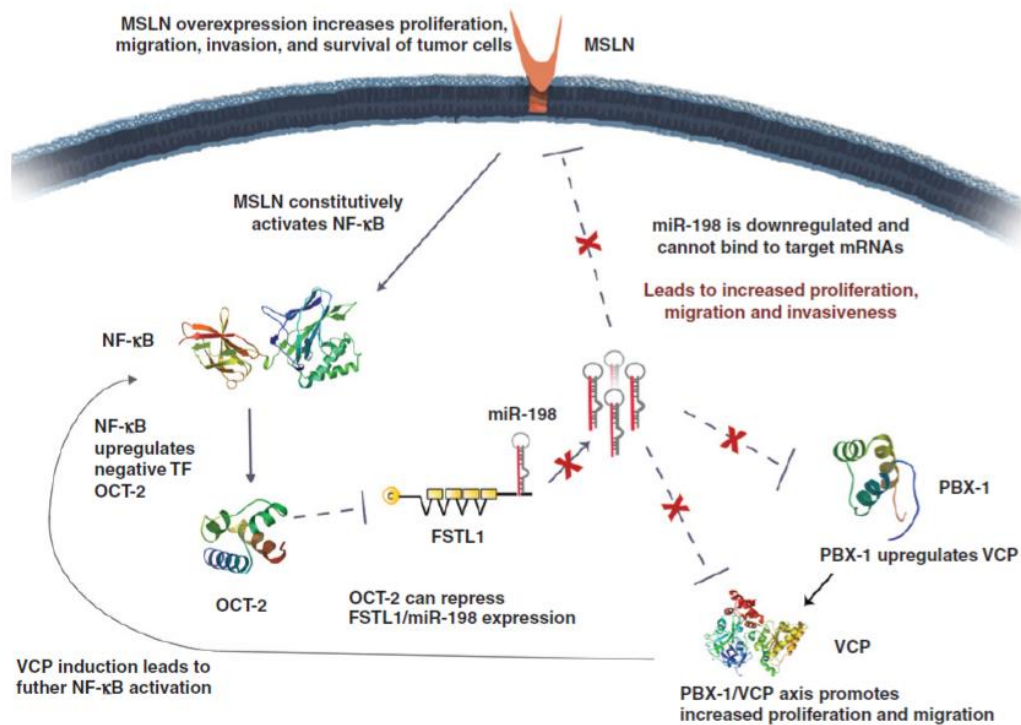
Nota: tomado de (Marin-Muller, Li, Bharadwaj, Li, & Chen, 2013)

Figura 29. Comparación de metástasis y tamaños tumorales en ratones con cáncer pancreático por células MIA, control vs. uso de miR-198 (tiempo: 4 semanas).



Nota: tomado de (Marin-Muller, Li, Bharadwaj, Li, & Chen, 2013)

Figura 30. Mecanismo de acción propuesto para tratamiento de cáncer de páncreas con miR-198.



Nota: tomado de (Marin-Muller, Li, Bharadwaj , Li, & Chen, 2013)

Se puede observar en el caso del uso de microARN-145 para tratar el cáncer de páncreas, que el estudio de la compatibilidad de cada microARN con el gen objetivo es determinante para el correcto direccionamiento de una terapia de este tipo. En este estudio se pone en práctica este concepto, donde el microARN-145 actúa suprimiendo el gen MUC13. Este gen codifica para una mucina epitelial que se encarga de dos rutas directamente relacionadas con el cáncer. La proliferación de la proteína pAkt, la cual en la fisiología normal del cuerpo humano se encarga de procesos de proliferación, metabolismo y apoptosis.

Por lo tanto, si esta proteína tiene una sobreexpresión, habrá una proliferación celular incontrolada como se explicó en el marco teórico: “el cáncer es una condición del cuerpo en el cual se da un crecimiento y diseminación de células descontrolado.” Por este motivo, se justifica que el objetivo sea el MUC13. Por otro lado, este gen se encarga de la expresión de HER2, este es un factor de crecimiento epidérmico humano. Su función es controlar una

proteína que ayuda a las células crecer, pero si este cambia puede darse la formación de un tumor.

Es entonces aquí donde se justifica el ataque del MUC13. Si este se ve disminuido, entonces no se dará la proliferación incontrolada de células y no se deberían entonces, formar tumores de una manera descontrolada. De igual modo, al disminuir el MUC13 se da el aumento de la expresión del gen supresor de tumores p53, el cual se encarga de regular el ciclo celular.

Cuando existe un daño en el ADN, las células deben ser capaces de actuar ante este daño, reparándolo y previniendo la división celular, pues esto estimularía la aparición de más células dañadas. La proteína p53 es clave en esta respuesta, pues tiene tres mecanismos distintos para ser el “guardián del genoma” que le permite detener el ciclo celular activando la producción de proteínas inhibidoras Cdk. Por otro lado, también pueden activar enzimas de reparación de ADN; por último, si este daño no es reparable, el p53 se encarga de activar la muerte celular programada o apoptosis para que este ADN dañado no siga replicándose.

La eficacia de este mecanismo de acción se comprobó gracias a diferentes estudios con cultivos celulares de dos tipos de células encontradas en los tejidos cancerosos del páncreas. Estos dos tipos de células son HPAF-II y AsPC-1, a estas células se les administraron un control y dos variables. El control fue solo la nanopartícula MNP sin ninguna molécula; una variable era el NC-MNP (*non targeting experimental control*) y la otra era la nanopartícula con el microARN (mir-145-MNPF). Además, los estudios celulares que se hicieron para demostrar eficacia fueron: proliferación, formación de colonias y migración celular.

En la Figura 20 se puede observar el porcentaje de proliferación celular para el control y las dos variables utilizadas. Se evidencia una pequeña disminución del crecimiento celular y la división entre MNPF y NC-MNPF, pero la diferencia de las células tratadas con miR-145-MNPF es mucho mayor; para HPAF-11 es de un 72% menos y para AsPC-1 la disminución es de un 26%. La diferencia que existe entre una línea celular y otra radica en que los tumores celulares y células en sí de AsPC-1 son mucho más pequeños que los tumores formados por HPAF-II.

En las Figuras 20 y 21 se puede observar reducida significativamente la formación de colonias celulares para el tratamiento de las células con cáncer. Además, el gráfico de la Figura 22 muestra una reducción considerable de la clonación de las células cancerosas. Esto se explica con el mecanismo de acción del fármaco debido a que son disminuidos los oncogenes y se da la expresión de genes supresores de tumores que se encargan de regular el ciclo celular. Por lo tanto, si estos encuentran incongruencias y tumores en las células no permitirán que se repliquen de manera incontrolada.

La Figura 23 detalla las imágenes microscópicas de los cultivos sometidos al estudio de migración celular. Aunado a esto, les añade tinción y las que se observan de color cristal violeta son las distintas colonias celulares formadas a partir de otras células que migraron. Como se puede observar en ambas células, existe una disminuida migración al utilizar el miR-145 en la nanopartícula.

La disminución de migración celular para las células HPAF-II fue de un 80% y para AsPC-1, de un 76%. Es por esta razón que se plantea que con el uso de este tipo de terapia se podría dar fin a la metástasis, principal complicación del cáncer. La metástasis según descrito en el marco teórico es “Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo donde se formó originalmente a otra parte del cuerpo. Cuando ocurre una metástasis, las células cancerosas se separan del tumor original (primario), viajan a través del sistema sanguíneo o linfático y forman un tumor nuevo en otros órganos o tejidos del cuerpo”, definición obtenida del Instituto Nacional del Cáncer (s.f.).

Por otro lado, se observa otro estudio de tratamiento de cáncer de páncreas utilizando la Inmunoterapia con Linfocitos T CAR. Este estudio agrega una molécula más a la cadena como mecanismo de defensa ante la resistencia de las células cancerosas. En la Figura 25, se puede observar la diferencia entre la molécula sintetizada solo utilizando linfocitos T CAR y la utilización de linfocitos T CAR más el ICR, que es un complejo de dos receptores de IL-4 y de IL-7, las cuales son sustancias encontradas en el microambiente celular canceroso que vuelven hostil para los linfocitos T y su supervivencia.

El uso de este dominio extra posibilita a la molécula defenderse de estas citoquinas, además, hace que los linfocitos T se puedan proliferar y así, atacar con mayor volumen las células tumorales. Esto se puede observar en la Figura 26, donde, al lado izquierdo, se

muestra la caída que sufren los linfocitos T cuando son combinados nada más con CAR, pero cuando tienen el ICR, se desarrollan sin ser destruidos por las citoquinas.

Además de esto, les confiere alta selectividad a los linfocitos T, ya que estos, según el estudio, solo actúan cuando el antígeno de superficie PSCA esté presente. De igual modo, debe existir la presencia de las interleuquinas. Esto sobresale porque el PSCA también forma parte de la superficie de otras células del cuerpo humano, pero en menor cantidad. Entonces, al incluir el ICR, se aseguran de solo atacar las células que presentan el antígeno y de aquellas que están rodeadas por ese microambiente celular.

Por otro lado, en la figura 27 se puede observar cómo, ante la presencia de PSCA, se disminuyen las células tumorales, pero, además, al reducir el tumor, decrecen los linfocitos T CAR-PSCA-ICR. Esto es sumamente importante debido a que se previene toxicidad o efectos secundarios por la permanencia de linfocitos T puedan atacar a las células sanas.

En el Gráfico D de la Figura 27, se describe cómo el volumen del tumor alcanza un poco más de 600mm^3 y cómo en el momento de la proliferación y alta concentración de los linfocitos T se da el decrecimiento del tumor entre los días 17 y 28. Al día 28, el tumor tenía un volumen menos de 200mm^3 ; esto equivale a una disminución de más del 70%. Este método comprueba que este tipo de terapia es selectiva, tiene efectiva actividad antitumoral y además, el ICR actúa efectivamente contra el microambiente que crean las células cancerosas como mecanismo de resistencia.

En la Figura 30 se puede observar el mecanismo propuesto por Marín-Müller, el cual utiliza miR-198. En este estudio se evidenció cómo hay una sobreexpresión de mesotelina y aumento de expresión de factores como PBX-1 y VCP. El PBX1 es un gen que codifica para una proteína nuclear de factores de transcripción y se han asociado sobreexpresiones de esta en distintos tipos de cáncer. La VCP es la proteína que contiene valosina y su sobreexpresión está relacionada con la invasión celular y metástasis. De igual modo, se estudiaron tumores de pacientes y un común denominador fue que, al haber altos niveles de estas biomoléculas, existía menos miR-198, lo cual provocó un peor pronóstico de la enfermedad y mayor tasa de metástasis y crecimiento tumoral.

Por otro lado, en la Figura 28, se evidencia que los ratones tratados con miR-198 tuvieron un crecimiento tumoral mucho menor que los grupos control. El tamaño de los tumores tratados con miR-198 era un 98% más pequeño, además de que tardó mucho más tiempo en tener tamaño evidente. En la Figura 29 se detallan las cavidades abdominales de estos ratones, los de arriba, eran el grupo control y gracias a la fluorescencia se puede ver cómo la metástasis se dio por toda la cavidad abdominal y, además, el tamaño de los tumores fue mucho mayor. Los de abajo son los tratados con miR-198 y en estos, el tamaño y metástasis fue muy pequeño o casi nulo.

Se puede observar que ambos tipos de terapia han tenido excelentes resultados contra el cáncer de páncreas. Los dos estudios fueron realizados en las células más comunes de los tumores, los cuales, a nivel *in vitro*, tuvieron resultados exitosos. El estudio de microARN mostró disminución del 59-77% de las células tumorales en aproximadamente dos días, además, el estudio de linfocitos T se redujo un 70% en doce días. Por tanto, la rapidez de acción de la terapia con microARN-145 fue mucho mayor que la que utilizó linfocitos T CAR.

Por otro lado, en el estudio de linfocitos T CAR se obtiene información *in vivo* que no fue posible obtener del estudio de microARN-145, debido a que este último fue realizado solamente *in vitro*. Es por este motivo que se toma otro estudio de miR-198 y así, continuar la comparación con el estudio de T CAR *in vivo*. En el último, la disminución es de un 70% del tamaño tumoral, mientras que en el estudio de miR-198 es de un 98%. Ambas terapias muestran compatibilidad con el cuerpo humano, pero el miR actúa en un menor tiempo y con un mayor porcentaje de disminución del tamaño tumoral que la otra terapia, sin embargo, las dos tienen buenos resultados.

Esta diferencia, no es evidencia para afirmar que uno sea más efectivo que el otro, debido a que ambos estudios son diferentes y fueron realizados en momentos y poblaciones distintas. Sería un método comparable si se utilizaran las mismas especies, los tiempos y metodologías para que existan controles. Además de esto, como el estudio de miR-198 fue realizado en el 2013 y el de miR-145 en el 2016, no es factible comparar tecnologías utilizadas en distintas épocas y países.

El segundo objetivo consiste en comparar la disminución de tamaño tumoral y metástasis que se da en ambas terapias. La primera categoría es la de tamaño tumoral y la segunda es la de la metástasis, pero ambas serán comparadas al mismo tiempo debido a que son complementarias.

Categoría 3 y 4. Tamaño tumoral y metástasis de cáncer de páncreas en distintos modelos utilizando dos distintas terapias: Micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T CAR.

Tabla 9. Resultados de uso de miR-145 *in vitro* contra cáncer de páncreas.

Prueba	Resultado
Tratamiento de células en dos grupos. Control, utilizando solo la nanopartícula vacía y experimental y la nanopartícula con miR-195.	Efectivamente, se restituyó el miR-145 dentro de las células cancerosas pancreáticas utilizando la nanopartícula. Se valora la expresión de gen MUC13, HER2, pAKT y p53 en presencia del miR-145. Además, aumentó la expresión de p53 y disminuyó la de MUC13.
Ensayo de captación de la nanopartícula.	Hubo captación celular y se almacenó en la mitocondria, lo cual indica que se evitó la lisis por parte de lisosomas o endosomas.
Ensayo de proliferación celular.	Se dio la inhibición de la proliferación celular. Disminución de la viabilidad celular.
Ensayo de colonización celular.	Disminución de un 59-77%.
Ensayo de motilidad y migración celular.	Inhibición de potencial migratorio.
Ensayo de invasión celular.	Inhibición de la habilidad invasora de un 76-80%.
Utilización del sistema xCelligence para capturar en tiempo real los ensayos de proliferación, migración e invasión.	Se observaron efectos inhibitorios de migración e invasión celular.
Ensayos de hemo compatibilidad.	No se observa toxicidad.

Nota: elaboración propia.

Tabla 10. Resultados de uso de inmunoterapia T CAR *in vitro* e *in vivo* contra cáncer de páncreas.

Prueba	Resultado
Se obtuvieron células CAPAN-1 y K562.	Se dio la eliminación específica de células con antígeno PSCA.
Generación de CAR retroviral.	Se generaron linfocitos T específicos con ICR que tiene la habilidad de invertir los efectos inhibitorios de IL-4.
Producción de células CAPAN-1 y K562 que sobre expresaran PSCA y produjeran IL-4.	En la presencia de PSCA y de IL2, se dio un crecimiento exponencial de linfocitos T PSCA. Aumento de 2×10^6 a 1.3×10^{10} en 35 días. En cambio, en la presencia de IL4, se inhibía la expansión de linfocitos T. (2×10^6 a 4.3×10^7)
Experimento de co-cultivo.	Ataque de células y lisis de CAPAN-1-PSCA y K562-PSCA fue de 74% y 73% respectivamente.
Modelo <i>in vivo</i> .	Al utilizar linfocitos T CAR/ICR se dio una disminución de 150 mm^3 a 72 mm^3 y en el grupo control, se observó un tamaño de 441 mm^3 . Dosis de estrés: 100% de supervivencia y al disminuir el tumor, también disminuyó la cantidad de linfocitos T.

Nota: Elaboración propia.

Tabla 11. Resultados de uso de miR-198 *in vivo* contra cáncer de páncreas.

Prueba	Resultado
Cultivo y selección de tipos de célula.	Se utilizaron células MIA-PaCa-2 o HPDE. Se dividieron en diferentes grupos: -AsPC-1 (con miR-198 vs. Control)

	<p>-MIA-MSLN (con miR-198 vs. Control) -HPDE (con miR-198 vs. Control)</p> <p>Después de varios estudios <i>in vitro</i> se observó que había una falta de miR-198 en las células donde la mesotelina estaba aumentada y el gen OCT-2 también. Esto debido a la presencia de sitios de unión en la proteína formadora de miR-198, FSTL-1, en estos sitios se unen factores inhibitorios producidos por la mesotelina.</p>
Pruebas <i>in vitro</i>	<p>La presencia de miR-198 se vio afectada por la sobreexpresión de mesotelina, la cual lleva a mayor expresión de PBX-1, VCP y OCT-2.</p> <p>Se observó un aumento en la apoptosis de células con miR-198 al someterlas a TNF-α comparado con células control sin miR-198.</p>
<p>Diseño de modelos subcutáneos. Tamaño tumoral.</p>	<p style="text-align: center;">Células AsPC-1</p> <p>El total de los ratones, ocho de ocho, inyectados de manera subcutánea con el control desarrollaron el tumor en tres días. (Volumen: 1500 mm³ a los 24 días)</p> <p>Ninguno de los ratones inyectados con miR-198 (8) desarrolló el tumor después de 35 días.</p> <p style="text-align: center;">Células MIA</p> <p>El total de los ratones, nueve de nueve, desarrollaron tumores después de 7 días. (Volumen: 2000 mm³ a los 25 días)</p> <p>Tres de los nueve ratones inyectados con miR-198 desarrollaron tumores pequeños,</p>

	medibles hasta los 45 días. (Volumen: 37 mm ³) Seis de los nueve estaban libres de tumores.
Diseño de modelos orto tópicos. Tamaño tumoral.	AsPC-1 Seis ratones con peso promedio de tumor de 0.568 g y los inyectados con miR-198 de 0.047g. MIA Ocho ratones con peso promedio de tumor de 0.6 g y los inyectado con miR-198 de 0.06g.
Apariencia y sintomatología	Control: ictericia, pérdida de peso, presencia de líquido ascítico. miR-198: ninguno de estos síntomas.
Metástasis.	Control: Se encontró metástasis en hígado, pulmón, bazo, intestinos y cavidad abdominal. miR-198 en células MIA: Poca metástasis y disminución del tamaño tumoral primario. Cinco de ocho ratones no desarrollaron metástasis y el primero, no tenía ningún tumor.
Estudio en pacientes con disección de tumores pancreáticos.	Se observó en el 78% de los casos que el miR-198 era escaso. En 71% de los tumores, al haber menos miR-198, se evidenció un aumento de los factores: MSLN, OCT-2, PBX-1 y VCP.
Pacientes con cáncer pancreático y miR-198 en alta concentración (mayor a 0.01)	Supervivencia promedio: 35.75 meses, 80% de los pacientes seguían con vida después de 40 meses y el 64% después de 60 meses.

Pacientes con cáncer pancreático y miR-198 en baja concentración (menor a 0.001)	Supervivencia promedio: 15.5 meses, 11% de los pacientes seguían vivos después de 40 meses.
--	---

Nota: elaboración propia.

En el estudio de miR-145 contra cáncer de páncreas no se obtuvieron resultados de metástasis y crecimiento tumoral, esto debido a que se realizó solamente un estudio *in vitro*. Sin embargo, si se supone que este modelo *in vitro* simula uno *in vivo* se pueden plantear varios resultados que resultan interesantes, para luego ser aplicados en modelos *in vivo*. Primero, se logró demostrar el mecanismo de acción de la molécula propuesta, se puso en evidencia que al haber un aumento de miR-145, también se da un aumento del gen p53 y una disminución considerable del gen MUC-13.

Por otro lado, se da una disminución de proliferación celular de las células cancerosas y una reducción de la colonización de un 59-77%. Si esto se extrapolara a un modelo *in vivo* sería posible observar si se traduce en una disminución del tamaño tumoral. Además, se realizó un ensayo de migración celular y de invasión, donde se comprobó que se inhibían. Si se pensara en estas características para un modelo *in vivo*, la disminución de metástasis podría ser evidente. Por último, todas estas pruebas fueron respaldadas por el sistema xCelligence que se utilizó para analizar estos estudios en tiempo real.

Se pueden suponer estas condiciones, sin embargo, no es lo ideal porque un estudio *in vitro* no es extrapolable a uno *in vivo* debido a la variabilidad genética que presenta un organismo vivo y su respuesta ante la introducción de estas moléculas no será la misma que la de una célula que tiene todas las condiciones controladas. Sin embargo, son buenos indicios de que es una terapia de interés, pero deben realizarse mayores estudios para llegar a una conclusión válida.

Es por esto que se recurre a dos estudios realizados *in vivo*, uno con miR-198 y el otro con linfocitos T CAR. Ambos fueron realizados contra cáncer de páncreas y se escogieron por tener un control. Sin embargo, como se mencionó antes, al no ser las mismas dianas terapéuticas, mismas especies de ratones, mismo método y condiciones, no es conveniente llegar a una conclusión de si una terapia es mejor que la otra. Concretamente se pueden plantear sus ventajas y comparar los datos que se tienen, pero sin escoger una sobre la otra.

Para el estudio de miR-198 *in vivo* contra el cáncer de páncreas, lo primero que se realizó fue la selección y agrupación de las células. En primera instancia, se realizaron estudios para observar cuál era la razón para esta falta de miR-198 en las células y se observó una relación indirectamente proporcional de mesotelina con el miR-198. Además, se relacionaron otras moléculas a este fenómeno: OCT-2, PBX-1 y VCP. Todas estas relacionadas con el mecanismo de inhibición del miR-198. Al reintroducirlas el miR-198, con su mecanismo de acción estaba relacionado con la inhibición de OCT-2, PBX-1 y VCP.

El estudio realizó dos tipos de modelos *in vivo*, como fue explicado anteriormente. Los resultados en el desarrollo del tumor en los ratones, utilizados para el modelo subcutáneo, fueron positivos. El tamaño tumoral de los ratones con el control fue de 2000 mm³ y el de los ratones tratados con miR-198 fue de aproximadamente 37mm³. Esto equivale a una diferencia del 98.35% entre el control y el grupo experimental. Desde el punto de vista de los modelos orto tópicos, se evidenció una diferencia en el peso de 0.521g. Los ratones del grupo control tenían un peso tumoral de 0.568g y los del grupo experimental de 0.047g. Esta es una diferencia de aproximadamente 92%.

Además de los ensayos de volumen y tamaño tumoral, se notó la metástasis en la cavidad abdominal de los ratones. El resultado de este ensayo fue que en los ratones del grupo control era observable metástasis en hígado, pulmones, bazo, intestinos y en la cavidad abdominal en general. Por otro lado, los ratones del grupo experimental tenían poca metástasis y más bien se observó una disminución del tamaño del tumor primario. De los ocho ratones totales del grupo experimental, cinco ni siquiera desarrollaron metástasis y un ratón no tenía tumor desarrollado.

Complementario a esto, en esta investigación se realizó un estudio estadístico de una población con cáncer de páncreas. Esto con el fin de vislumbrar las características extrapolables entre pacientes con el mismo tipo de cáncer y determinar si realmente el miR-198 es la diana terapéutica que se quiere restablecer. En pacientes que tenían concentraciones altas de miR-198 había un mejor pronóstico de la enfermedad. La supervivencia de estos en promedio era de 35.75 meses, mientras que la de pacientes con baja concentración era de 15.5 meses, menos de la mitad. Se mantuvo el monitoreo de estos pacientes por 40 meses y se observó que de los que tenían baja concentración, solo seguían el 11% con vida. Del grupo

que tenía mayor concentración, a los 40 meses, el 80% seguía con vida y a los 60 meses que se volvieron a monitorear, 64% permanecían con vida.

Finalmente, se puede decir que este es un estudio muy completo que se enfoca en los modelos *in vitro*, *in vivo*, y, además, realiza estudios estadísticos en la población para tener más evidencia de la utilidad de este tratamiento. Los resultados que fueron demostrados en cada una de estas etapas de la investigación son positivos y brindan interés especial en este tipo de terapias. Debido a esto, la investigación de estas moléculas se encuentra en apogeo actualmente.

Por otro parte, en el estudio de inmunoterapia con linfocitos T CAR contra cáncer de páncreas, también se realizaron estudios *in vitro* para llegar a un acuerdo de cuál sería el mecanismo de acción de la terapia propuesta. Era necesario restablecer los linfocitos T para que estos atacaran el antígeno de superficie PSCA, también se evidenció la necesidad de brindar un tipo de defensa ante el microambiente generado por las células cancerosas que les confiere esa resistencia ante el sistema inmunológico del cuerpo humano. Al diseñar esta molécula se realizaron primero pruebas *in vitro* para observar si era lo que se necesitaba, y se registró un aumento de linfocitos T en el tejido de 2×10^6 a 1.3×10^{10} en 35 días.

Luego, se realizó un co-cultivo de células cancerosas con estas células T con ICR (la defensa ante el microambiente tumoral) y se observó una lisis de estas de un 73-74%. Al tener estos resultados, el siguiente paso fue el modelo *in vivo*. En esta parte del estudio se mostró una disminución del tamaño del tumor de un 83 a un 66%. El grupo control tenía un tamaño de 441 mm^3 , mientras que los grupos experimentales de un $72\text{-}150 \text{ mm}^3$. Por último, se sometió un grupo de ratones a dosis de estrés y se observó un 100% de supervivencia. Cabe resaltar que al verse una disminución de células tumorales cancerosas también se expresó un decrecimiento de los linfocitos T.

A simple vista se podría decir que ambos estudios tienen buenos resultados, pero que los estudios con micro ARN tienen porcentajes más altos de disminución en el tamaño tumoral y de metástasis. Sin embargo, no es una comparación fácil de realizar debido a que los estudios no son realizados bajo las mismas condiciones ni parámetros. Además, los estudios y resultados son diferentes, sin embargo, cabe resaltar que los resultados para los tres son exitosos.

Si se quisiera realizar una comparación de estos más objetiva, se debe realizar otro estudio bajo las mismas condiciones, dianas moleculares y tipos de modelos *in vivo*. Se puede resaltar que el estudio de miR-198 tiene muy buenos resultados durante la comparación con el estudio de inmunoterapia, sino porque este cuenta con muchos otros análisis de respaldo.

Categoría 5. Viabilidad de los fármacos propuestos.

La viabilidad de un fármaco es la planificación estratégica que este debe tener para asegurar su utilidad, sostenibilidad y pervivencia en un futuro estable dentro de la sanidad. (Serra & Atmetla, 2015) Para esta variable se plantearon tres preguntas en las entrevistas a profesionales de la salud.

La primera pregunta indagaba en la aceptación que se le puede dar a nuevas terapias en el país: “¿Ante el creciente número de pacientes con cáncer en el país y en el mundo, considera viable la aceptación de una nueva terapia contra el cáncer que está en estudio como lo es el uso de microARN, por qué?”

La segunda pregunta tenía como tema principal el beneficio de los pacientes; esta fue planteada así: “¿Qué brindaría mayor beneficio a los pacientes: el desarrollo más avanzado de terapias tradicionales como lo es la inmunoterapia, o la inversión y estudios clínicos en pacientes con cáncer, ¿utilizando terapias innovadoras como el microARN?”

Por último, la tercera pregunta para la categoría de análisis: “¿Cuáles son los aspectos positivos y negativos que puede observar de ambos tipos de terapia?” Con esta pregunta se pretende no solamente comparar una terapia con la otra en términos de viabilidad, sino dar a conocer qué tanto se ha escuchado de estas terapias a nivel nacional y saber el nivel de información que se maneja por parte de los profesionales de la salud.

Tabla 12. Opinión de los profesionales acerca de la aceptación de nuevas terapias en el país.

Profesional	Respuesta
Dr. Christian Marín-Müller	<i>“Claro, falta mucho por venir, pero en este momento no hemos llegado a ese objetivo, en nuestro caso aún no se han desarrollado ese tipo de terapias. Aunque a nivel mundial ya existen terapias con microARN que se utilizan y funcionan.”</i>

<p>Dra. Mónica Soto</p>	<p><i>“Si esa es la tendencia mundial, y si llegan especialistas a capacitar a especialistas en nuestro país pues sería muy ventajoso que tengamos personal capacitado y se les den esas terapias a los pacientes. Si es algo que inclusive tal vez no requiera de depender de un laboratorio farmacéutico si no que sean ya farmacéuticos o especialistas en la materia que pertenezcan a la Caja y podría ayudar mucho y ser más económico.”</i></p> <p><i>Sin embargo, con los anticuerpos monoclonales que son altamente caros siempre ha habido mucha diferencia en cuanto a criterios... Es Farmacoterapia Central el que nos da esos lineamientos. Qué te digo, un medicamento como un bevacizumab o los que se usan en cáncer de mama, casi que todos son por recursos de amparo y cada caso se individualiza y se ve en el comité local. No tiene que ver con nosotros como farmacéuticos, lo ve el Comité Local de Farmacoterapia y esto va al Comité Central de Farmacoterapia.”</i></p>
<p>Dra. Tatiana Araya</p>	<p><i>“Sí, es necesario que la estrategia terapéutica se enfoque también la revertir la inmunosupresión de las células.”</i></p>
<p>Dr. Mario Sibaja</p>	<p><i>“En la batalla contra el cáncer debe existir la apertura suficiente para garantizar la investigación en los diferentes procesos biológicos relacionados con el desarrollo de neoplasias, esto incluye la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis, etc. Esto porque conforme se identifiquen precursores o inhibidores de estos procesos se podrán crear terapias cada vez más específicas para cada tipo y subtipo de cáncer, según su biología celular, mutaciones genéticas o como en los casos de los microARN que son capaces de modificar la expresión de genes diana, haciendo el tratamiento más personalizado, dirigido y menos tóxicos.”</i></p>

Nota: elaboración propia.

En relación a la aceptación de este tipo de terapia en el país, el Dr. Christian Marín-Müller opina que será aceptada en el momento que esté completamente desarrollada y

probada. Debido a que, en este momento, ya son tendencias mundiales. Sin embargo, como aún ellos están trabajando esta molécula puede llevar años para que ingrese al país.

Por otro lado, la Dra. Mónica Soto, brinda una opinión positiva, menciona que al ser una tendencia mundial sería ventajoso si se diera la capacitación a los profesionales del país. Sin embargo, opina que no sería conveniente que se dependa de un laboratorio farmacéutico para esto debido a que los costos serían mayores. La doctora hace la objeción de que puede llegar a ser una traba el precio, porque con otras terapias que son altamente costosas es necesario llegar a utilizar recursos de amparo para que se puedan utilizar.

La Dra. Tatiana Araya menciona la importancia de utilizar nuevas estrategias terapéuticas que se enfoquen en revertir la inmunosupresión de las células. Esto se refiere al decaimiento del sistema inmunitario, lo cual puede hacerlo incapaz de detectar y destruir células cancerosas o de combatir infecciones que causan la aparición de cáncer. Según Levy (2012), a veces, gracias a una interacción entre el sistema inmunitario y el tumor, este puede responder de una forma agresiva y crear mayor resistencia a la destrucción. Esto sucede porque las células que logran resistir a este ataque inmunitario son las que se continúan replicando, creando más células resistentes con un microambiente mucho más difícil.

El Dr. Mario Sibaja explica que el desarrollo del cáncer se da por distintos procesos biológicos y que debe existir una apertura para estudiar la relación entre estos procesos y el inicio de una neoplasia. Según lo que explica el doctor, entre más rápido se identifiquen estos precursores o inhibidores se podrá estar más cerca de encontrar la terapia adecuada para cada tipo de cáncer. Por este motivo, el uso de estas terapias hace el tratamiento más personalizado, dirigido y menos tóxico.

Lo mencionado anteriormente por el doctor, se respalda con lo explicado en el marco teórico. Según Simoson y Das (2016), los miR regulan la proliferación celular, apoptosis, crecimiento y metabolismo; por lo tanto, cuando en una enfermedad las células están afectadas se puede relacionar con una falta de actividad o elevada actividad de miARN. Además, “En los tumores, la molécula desaparece y esto genera una deficiencia que da vía libre al cáncer para crecer. Esta molécula también actúa como un regulador central en el cáncer, cuando no está presente se produce invasión y migración celular y esto trae como resultado metástasis y tumores resistentes a la quimioterapia”. (Vargas, 2018)

Al analizar los datos recolectados de las cuatro entrevistas se puede observar que los cuatro profesionales consultados tienen la misma opinión acerca de la aceptación de estas terapias. Todos concuerdan en que si son terapias que brindarían beneficios a los pacientes (menos efectos secundarios y terapias más dirigidas) serían aceptados. Sin embargo, son tratamientos que aún están desarrollándose y no se estima que se incluyan pronto. Por otro lado, un factor de mucho peso es el costo de las terapias.

Los anticuerpos monoclonales, antes mencionados por la Dra. Soto, son glicoproteínas especializadas que se producen a partir de células B y reconocen antígenos específicos. En Costa Rica, la inversión para comprar estos tratamientos es considerable. En la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) se manejan basiliximab, rituximab, trastuzumab, adalimumab y tocilizumab. En el año 2015, se invirtieron más de 15 millones de dólares en la compra de anticuerpos monoclonales para uso en el tratamiento de cáncer. (Bermúdez, y otros, 2019)

La información antes brindada respalda la explicación de la Dra. Mónica Soto, además, nos ofrece información de los recursos que invierte la CCSS en este tipo de terapias. Esto resulta esperanzador, pues cuando los estudios clínicos estén aprobados, como lo dijo el Dr. Christian Marín-Müller, estos podrán tener una buena aceptación por parte de la Salud Pública del país. Como dijo la Dra. Soto, los recursos existen, pero para llegar a utilizarlos tiene que existir un respaldo.

Tabla 13. Punto de vista de los profesionales acerca del beneficio que brindaría a los pacientes el uso de nuevas terapias vs. terapias que se usan actualmente.

Profesional	Respuesta
Dr. Christian Marín-Müller	<i>“Descubrir terapias nuevas porque uno solo puede optimizar hasta cierto punto, hay que cambiar los moldes de cómo se hacen las cosas.”</i>
Dra. Mónica Soto	<i>“Sí, se requieren terapias nuevas cada vez más dirigidas y menos agresivas para el paciente y con menos efectos secundarios. Es lo ideal y es la tendencia, porque si hemos visto que a través de los años que un paciente oncológico que recibe tratamientos muy prolongados y agresivos al final siempre generan que el paciente fallezca por los</i>

	<i>efectos secundarios y por el mismo avance de la enfermedad. Si se logra encontrar terapias que sean más selectivas, esto generaría menos efectos secundarios y ojalá se detecte el origen de la enfermedad y se detenga directamente. Y que haya, ojalá, una remisión de la enfermedad y que puedan curarse de cáncer.</i>
Dra. Tatiana Araya	<i>“A mi parecer, las terapias tradicionales tienen mucho tiempo en el mercado, por lo que su uso es un efecto más al conocimiento del tratamiento y sus implicaciones. Sin embargo, es necesario ir evolucionando en drogas más novedosas y específicas con la finalidad de tratamientos menos agresivos para los pacientes.”</i>
Dr. Mario Sibaja	<i>“El mayor beneficio para los pacientes estará en desarrollar investigación en terapias donde actualmente no exista una opción real. Muchas neoplasias responden adecuadamente con el uso de inmunoterapia, en esa clase de neoplasias la investigación puede ir dirigida a encontrar targets más específicos para disminuir toxicidad y efectos secundarios, acortar ciclos de tratamiento y prevenir recidivas. En neoplasias altamente agresivas a pesar de quimioterapias y/o inmunoterapias convencionales, respuestas parciales, inmunoterapias de mantenimiento no curativas, inmunoterapias asociadas a aparición de mutaciones de resistencia o aquellas que no previenen la progresión o metástasis debe considerarse ampliar la investigación a terapias innovadoras como las que consideran el microARN.”</i>

Nota: elaboración propia.

Con respecto a la segunda pregunta referente a la viabilidad de incorporación de estas terapias en Costa Rica, los entrevistados brindan su opinión acerca del beneficio que podrían ofrecer estas terapias a los pacientes versus al uso u optimización de las terapias tradicionales. El Dr. Christian Marín-Müller expresa la importancia del descubrimiento de terapias nuevas, esto debido a que las terapias usadas actualmente pueden ser optimizadas solo hasta cierto punto. No se puede esperar que estas lleguen a ser selectivas, si no que como lo dice él “hay que cambiar los moldes de cómo se hacen las cosas”.

Por otro lado, la Dra. Mónica Soto expresa la importancia de que se apliquen terapias cada vez más dirigidas y menos agresivas para el paciente. Esto se debe a que las terapias que se usan actualmente causan muchos efectos secundarios. Expresa, también, que muchas veces el paciente no se cura, si no que pasa, al exponer a su cuerpo bajo estrés, sufrimiento por estos tratamientos agresivos y prolongados, y al final, termina falleciendo ya sea por los efectos o porque no se pudo detener el avance de la enfermedad. Por lo tanto, la doctora opina que el desarrollo de estas terapias brindaría más beneficio a los pacientes.

La Dra. Tatiana Araya expresa que en este momento están bien establecidas las terapias tradicionales porque llevan mucho tiempo en el mercado. Entonces no se da la aceptación de estas por ser eficaces únicamente, sino por el conocimiento que ya se tiene de ellas; en palabras sencillas, se sabe qué esperar. Por otro lado, sí concuerda en que es necesario evolucionar y buscar el uso de drogas más novedosas que sean específicas para que se den menos efectos secundarios en los pacientes.

La opinión del Dr. Mario Sibaja es que brindaría mayor beneficio a los pacientes el desarrollo de nuevas terapias que tengan targets más específicos para que se vea disminuida la toxicidad y efectos secundarios de los tratamientos actuales. En la opinión del médico, existen neoplasias muy agresivas que por los métodos convencionales no pueden ser tratadas, no se previene la progresión o metástasis; en estos casos, es necesario que se investiguen terapias innovadoras como el uso de microARN.

Se puede observar que los cuatro entrevistados concuerdan en que el desarrollo de terapias nuevas, más específicas y que ocasionen menos efectos secundarios sería más beneficioso para los pacientes. Si bien es cierto que las terapias tradicionales están bien establecidas porque se sabe qué esperar de ellas, las emergentes tendrán una buena aceptación si se comprueba que pueden detener el progreso de la enfermedad, y, además, evitar la incomodidad del paciente ante tantos efectos secundarios.

El Instituto Nacional del Cáncer realizó una compilación de los posibles efectos secundarios al utilizar tratamientos del cáncer. Entre estos se encuentran: anemia, alopecia, cambios en piel y uñas, cambios de fecundidad en hombres y mujeres, delirio, diarrea, dolor, edema, estreñimiento, falta de apetito, fatiga, infecciones y neutropenia, linfedema, náuseas y vómitos, neuropatías periféricas, problemas de memoria y concentración, problemas de

boca y garganta, problemas para dormir, problemas urinarios y de vejiga, sangrado y moretones, etc. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

La Sociedad Americana del Cáncer contiene información sobre los efectos secundarios de la quimioterapia. En este documento se explica que este tipo de terapia elimina las células cancerígenas, pero por su poca especificidad, daña las células normales y sanas también. Los efectos secundarios son provocados por el daño de estas células sanas. Este tratamiento puede atacar células en la médula ósea, folículos pilosos, células en la boca, tracto digestivo y órganos del sistema reproductor. Otros medicamentos pueden dañar células del corazón, riñones, vejiga, pulmones y sistema nervioso. (Sociedad Americana del Cáncer, 2016)

Lo anterior es coherente a la información brindada por los profesionales de la salud, los efectos secundarios de los tratamientos tradicionales son debidos a falta de especificidad. Esto quiere decir que estos no actúan directamente sobre las células cancerígenas, sino que dañan células sanas también. Las terapias propuestas son específicas debido a que sus dianas moleculares son antígenos que solo están presentes en las células cancerosas, en el caso de la inmunoterapia. En el caso del microARN, estas moléculas actúan directamente restableciendo el orden en el ciclo celular y en regular la síntesis de proteínas.

Los cuatro entrevistados concuerdan en que se ofrecería mayor beneficio a los pacientes debido a que son moléculas más específicas. Esto disminuiría los efectos secundarios que afectan a los pacientes y, además, pueden dar una solución a este tipo de enfermedades.

Tabla 14. Información brindada por los profesionales acerca de pros y contras de las terapias.

Profesional	Respuesta
Dr. Christian Marín-Müller	<i>“En general, las terapias de microARN tienen varias ventajas entre estas: son moléculas pequeñas, sintetizables, modulables en el sentido de que se puede cambiar mucho de su función y estructura, se sabe su secuencia específica, son muy rentables desde el punto de vista de generación de medicamentos.</i>

	<p><i>Problemáticas o negativas: se degradan, no son muy estables, pueden tener efectos secundarios como cualquier medicamento, no entendemos 100% su biogénesis ni su biología por lo tanto es difícil predecir con exactitud todos los efectos que pueda tener. Se necesita una forma de introducirlos en el cuerpo (vehículo), que es la parte más compleja, una vez dentro de la célula estas tienen que funcionar correctamente, entonces eso estamos tratando de hacer, reducir esas posibles negativas para que sea viable.</i></p> <p><i>Existe una serie de pasos que se deben seguir:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>-insílico</i> <i>-invitro</i> <i>-ratones</i> <i>-ratas</i> <i>-perros</i> <i>-cerdos</i> <p><i>Generalmente la FDA pide una especie pequeña y una grande como mínimo, un roedor siendo comúnmente ratas y una especie grande siendo cerdos, en casos específicos debe ser un mono, pero depende de la droga. Los microARN tienen que ser en primates porque se dan ciertas respuestas inmunológicas que no se dan en los cerdos. Distribuciones, duración de la molécula en la sangre, etc. Tiene que definirse lo más cercano posible a la respuesta inmune de un humano. Por el momento lo que se busca es optimizar lo más que sea posible para evitar costos y maltrato animal.”</i></p>
<p>Dra. Mónica Soto</p>	<p><i>“Es tan reciente que no estamos capacitados y ni siquiera se maneja aún.”</i></p>
<p>Dra. Tatiana Araya</p>	<p><i>“En la terapia tradicional es el conocimiento de lo “esperable”, eso lo veo como algo positivo. En el caso de las terapias de innovación, son más focalizadas en su forma de acción, más selectiva en el momento de afectar directamente y de forma natural las células tumorales. Lo negativo</i></p>

	<i>de las nuevas terapias, es que es necesario más análisis clínicos en población enferma para ver la mejora de su reacción.”</i>
Dr. Mario Sibaja	<p><i>“Los aspectos positivos en la inmunoterapia es que se tiene amplia experiencia en su uso, desde su introducción como terapia sus costos han ido disminuyendo. La desventaja es que existen muchos tipos de cáncer que no responden o que responden parcialmente.</i></p> <p><i>Con los microARN la desventaja son los costos relacionados con la inversión necesaria para investigar y desarrollar fármacos con potencial uso clínico. La ventaja es que la investigación en estas moléculas puede identificar microARN con potencial para funcionar como biomarcadores para diagnóstico, pronóstico y tratamiento.”</i></p>

Nota: elaboración propia.

Se le pidió a los entrevistados que brindaran su opinión acerca de los pros y contras que se podían observar de ambos tipos de terapia. El Dr. Christian Marín-Müller se especializa en el desarrollo del uso de miR-198 para tratamiento de cáncer. Por este motivo, su respuesta ante esta pregunta está más dirigida a microARN. La principal ventaja que se detalló es que son moléculas pequeñas, sintetizables, modulables, tienen secuencias específicas y son muy rentables.

Una de las problemáticas es que son moléculas tan pequeñas que son degradables y poco estables. Además, aún no se comprende el 100% de su biogénesis, entonces no se puede predecir exactamente los efectos que pueden tener. Otro inconveniente es que se necesita desarrollar un vehículo para transportarlas en el cuerpo. Por otra parte, el proceso es lento y se deben seguir muchos pasos para declararlas utilizables. Por último, los costos aumentan debido a que, para su aprobación, la FDA pide que se utilicen primates para observar la respuesta inmunológica. Por tal razón, se tienen que repetir los ensayos muchas veces para optimizar los resultados y no gastar recursos en vano.

Cuando se entrevistó a la Dra. Mónica Soto acerca de esta pregunta, ella respondió con sinceridad, explicando que en estas terapias aún no hay personal capacitados. No se había escuchado hablar de ellas y no sabían que estaban siendo investigadas en el país. Por lo tanto, no pudo brindar información acerca de pros y contras de ambas terapias.

La Dra. Tatiana Araya, da su punto de vista al comparar las terapias tradicionales con el uso de terapias nuevas. Explica que con las tradicionales se sabe que es lo que se puede esperar, ya están estudiadas. Mientras que en las innovadoras no, sin embargo, son más focalizadas y selectivas. Lo negativo de las nuevas terapias, para la doctora, es que se necesitan más estudios clínicos en la población enferma para ver su reacción ante el tratamiento.

Por último, el Dr. Mario Sibaja expresó que la inmunoterapia ya está siendo utilizada, por lo tanto, la experiencia brinda mayor confianza. Además, ya sus costos han ido disminuyendo. Como desventaja, se ha observado que algunos tipos de cáncer no responden a la inmunoterapia o responden parcialmente. Los microARNs tienen la desventaja de que son más costosos, esto porque aún se tiene que invertir en investigación. La ventaja es que durante el proceso de estudio se puede identificar alguna molécula con potencial para funcionar como un biomarcador para diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Se puede observar que los tres profesionales que brindaron su opinión consideran que el beneficio de estudiar nuevas terapias es la esperanza de encontrar una molécula que tenga mayor utilidad que terapias tradicionales. De igual modo, de las terapias tradicionales se pueden encontrar aspectos positivos, pues se conocen sus efectos y ya están aceptadas, por otro lado, lo negativo es que no se pueden utilizar en todos los tipos de cáncer por igual y que no brindan una cura, solamente una solución temporal.

Los aspectos negativos de las terapias innovadoras mencionados por los entrevistados son los costos que se requieren para su desarrollo. Aún no se tiene conocimiento de sus efectos en humanos, entonces todavía hace falta optimizar los estudios para poder seguir progresando. Los microARNs al ser moléculas pequeñas y sintetizables son moldeables a los usos que se les necesite dar, solo se debe encontrar el vehículo adecuado para persistir en el cuerpo humano.

Anteriormente se analizaron tres preguntas que subrayaron tres aspectos importantes para considerar la viabilidad de un fármaco: la aceptación de la población y profesionales de las terapias nuevas, los beneficios que pueden brindar a los pacientes y, por último, los pros y contras observados. Por otro lado, se consideró el nivel de conocimiento que tienen los

profesionales a cerca de estas terapias, pues la aceptación depende de conocimiento y actualización de los encargados de este ámbito.

Al iniciar las entrevistas, los profesionales consultados se expresaron en términos generales debido a la falta de información sobre estas terapias. Una de las entrevistadas inclusive afirmó no haber escuchado nada de estas y que no se daban actualizaciones de este tipo en el sector público. Por ello, es fundamental la actualización en estos temas para poder saber si una terapia es viable en nuestro país.

Categoría 6. Retos de los fármacos propuestos.

Anteriormente se analizó la primera parte del tercer objetivo que era la viabilidad de las terapias seleccionadas. En esta última categoría, se analizará la variable de retos de los fármacos innovadores. Este objetivo se logrará por medio de la consulta de cuatro profesionales de la salud.

La primera pregunta es: “¿Qué tan retador es para estas terapias el presupuesto que se invierte en investigaciones y terapias anti cancerígenas?” . La segunda pregunta fue: “¿Cree usted que es un reto para estas terapias el desarrollo tecnológico que hay en el país y considera que es más viable para su desarrollo exteriorizar los estudios? ¿Cuáles son los mayores retos a nivel tecnológico?” Por último: “¿Considera que se podrá aceptar fácilmente la realización de estudios clínicos en el país, utilizando terapias que involucren microARN para el tratamiento de cáncer?”

Con estas tres preguntas se toman en cuenta tres variables: el presupuesto, el desarrollo tecnológico y la realización de estudios clínicos en el país. Estas tres variables son importantes para obtener información acerca de los retos que puedan surgir en el desarrollo de estas terapias innovadoras. A continuación, se analizarán las respuestas de los entrevistados.

Tabla 15. Información obtenida de los profesionales acerca de su opinión sobre el presupuesto brindado a estos estudios.

Profesional	Respuesta
Dr. Christian Marín-Müller	<p><i>“Es muy retador, es la parte más compleja de mi trabajo, mantener la empresa caminando porque no es barato. Entonces buscamos inversión, si hubiese dinero del gobierno sería genial, pero no existen programas que financien este tipo de estudios.”</i></p>
Dra. Mónica Soto	<p><i>“Presupuestos es a un nivel más alto, nosotros no manejamos presupuestos porque no tenemos esas competencias. Revisamos lo que se prescribe, revisar que el medicamento con base a las normas de procedimientos que tenemos y de las funciones del farmacéutico. Revisar que la receta venga con medicamentos correctos, que pertenezca al esquema de ese tratamiento de ese tipo de cáncer, el estadio y todo eso puede revisarse; y las dosis de acuerdo al peso y área corporal. Ya estando autorizados se preparan. Estamos hablando de distintos medicamentos, no todos son anticuerpos monoclonales, sino que también citotóxicos. Hay una variedad de tratamientos diferente para cada tipo de cáncer. Este tipo de terapia no ha sido introducida; y, aunque estoy en la comisión no se habla de presupuestos, eso está a otro nivel.</i></p> <p><i>Tal vez para esa información sería con el Comité Central de Farmacoterapia porque ellos tienen farmacoeconomistas que pueden darte más información. Supongo que deben ser muy costosos porque son terapias muy nuevas. Tan nuevas que, si estamos hablando que con anticuerpos monoclonales cada paciente puede rondar hasta los 100 millones el tratamiento, con estos podría andar el presupuesto muy alto, que la caja no es que no disponga, si no que habría que ver que tan ventajosos sería aplicarlos y le den vida y salud mucho más larga que en lugar de algo paliativo.”</i></p>
Dra. Tatiana Araya	<p><i>“Toda investigación científica requiere de una inversión económica, de la cual se desconoce cuándo y cuál será el retorno de la inversión. Si se tiene la capacidad, en todos los sentidos, es bastante</i></p>

	<i>interesante, tomando en consideración que lo que se busca en la mejora en la calidad de vida de los pacientes.”</i>
Dr. Mario Sibaja	<i>“El reto es muy grande porque los costos son enormes, se hace casi prohibitivo en sistemas de salud públicos particularmente de países de bajo y mediano ingreso.”</i>

Nota: Elaboración propia.

La primera pregunta para ahondar en los retos que se le presentan a las terapias innovadoras es sobre el presupuesto que invierte el país en investigación. El Dr. Christian Marín-Müller explica que es un gran reto y que su trabajo trata de eso y de mantener su empresa caminando porque no es barato. Se busca inversión, pero si el gobierno se involucrara sería mucho mejor. En este momento no existen programas que financien estos estudios.

La Dra. Mónica Soto explica que los presupuestos no están dentro de sus competencias. Los farmacéuticos a nivel de la CCSS solo se encargan de las funciones habituales: revisar, preparar los medicamentos, y dispensar, por ello la doctora no habla de presupuestos, sino que recomienda acudir al Comité Central de Farmacoterapia para consultar a cerca del presupuesto destinado a estos estudios. Explica que para terapias con anticuerpos monoclonales el gasto de la CCSS es de aproximadamente 100 millones. Entonces, la CCSS si cuenta con los recursos, pero estos deben gastarse de manera correcta en terapias ventajosas.

Por otro lado, la Dra. Tatiana Araya explica que las investigaciones científicas requieren inversiones y no se sabe si esta inversión será perdida o si esta retornará. En opinión de la entrevistadas, estas terapias son interesantes y valdría la pena la inversión si esto promueve una mejor calidad de vida de los pacientes. En coherencia a esto, el Dr. Mario Sibaja opina que el reto que presenta el presupuesto es muy grande, debido a que en los sistemas de salud públicos de países de bajos y medianos ingresos como el caso de Costa Rica es muy difícil este tipo de investigaciones.

Al analizar la información brindada, se puede detallar que los cuatro entrevistados concuerdan en que el factor del presupuesto es un gran reto para el desarrollo de nuevas terapias. No es algo imposible debido a que, como se mencionó en el marco teórico, la

empresa Speratum se encuentra trabajando en el país en el desarrollo de una de estas terapias (microARN); sin embargo, lo hacen con recursos de la empresa privada. El sector público del país no invierte en estudios preclínicos y clínicos debido a que se encuentran limitados y deben brindar atención a toda la población; por tal razón, no pueden “mal gastar” los recursos sin tener certeza del buen resultado de estos.

Es importante la opinión de la Dra. Soto, si este desarrollo fuera obra del sector público y tuviera éxito sería una ventaja en cuestiones de costos para la población. Esto debido a que no se dependería de laboratorios farmacéuticos que den capacitación y pongan los precios de los medicamentos. Esto se vuelve particularmente difícil porque no se invierte en esto. Por otro lado, si se invierte en comprar los tratamientos una vez que estos han sido probados, cuando estos tratamientos sean aprobados y los estudios clínicos demuestren eficiencia, no será imposible su adquisición. El reto, en tal caso, es el presupuesto que se invierte en la investigación a nivel nacional.

Según la Universidad de Costa Rica, un 1.5% del presupuesto interno bruto del país se invierte en la educación pública. Este presupuesto se invierte en investigación y en acción social. Las Universidades Públicas se encuentran entre las diez instituciones con más publicaciones en Centroamérica en la última década. La UCR cuenta con 66 unidades de investigación científica, estas generan conocimientos que son luego transmitidas al sector público y privado. Es por este motivo que esta universidad cumple con una gran labor científica en diferentes áreas de farmacia, medicina, nutrición, tecnología de alimentos, etc. (Universidad de Costa Rica, 2016-2020)

Según el MICITT, la inversión que se hace en universidades públicas en el país es de aproximadamente 631 millones de dólares y de estos, el 44.5% se destina a investigación básica, 40.7% en investigación aplicada y 4.6% en desarrollo experimental. Además, invierten constantemente en infraestructura y equipo. (Universidad de Costa Rica, 2016-2020)

En concreto, en palabras de la Universidad de Costa Rica (2016-2020):

UCR es una institución pionera en estudios científicos en cáncer, los inició hace 35 años el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y desde 1990 ha salvado más

de 1 000 vidas con el Programa de Detección Temprana del Cáncer Gástrico, que ha logrado reducir al 50% la mortalidad por esta causa.

Con las pacientes con cáncer de mama se implementan pruebas de quimio sensibilidad con los diferentes medicamentos disponibles, gracias a un acuerdo con la CCSS. El objetivo es identificar el producto que le funciona mejor a cada paciente para implementar la terapia personalizada.

Por lo anterior es que cobra especial importancia el uso de las universidades públicas para las investigaciones de las terapias innovadoras. Una de las ventajas de la investigación en este sector es que los recursos vendrían del Estado y serían investigaciones realizadas a nivel del sector público. De igual modo, estas universidades se mantienen en constante mejora y renovación de tecnologías, lo cual puede ser ventajoso para estos estudios. Otra facilidad es la capacitación de futuros profesionales de la salud, si se utilizan como investigadores del país a los estudiantes que son futuros profesionales, se asegura la formación de estos desde su etapa como estudiantes.

En síntesis, sí, el presupuesto es una limitante para las terapias nuevas, pero una vez que se encuentre la manera de involucrar más al sector público, este podría otorgar mayor aporte monetario y de mano de obra de profesionales en formación. Esto brindaría mayor actualización del personal del país y mayor amplitud del conocimiento, lo cual puede llevar incluso, a mejores terapias y se formarían mejores profesionales, pues se capacitan desde que son estudiantes.

Tabla 16. Opinión de los profesionales a cerca del desarrollo tecnológico del país y los retos del desarrollo de nuevas terapias.

Profesional	Respuesta
Dr. Christian Marín- Müller	<i>“Pues yo creo que es un reto desarrollar tecnologías en cualquier lado, aquí tiene sus dificultades: la burocracia, los recursos son limitados. Sin embargo, nosotros hemos podido avanzar y lograr mucho. Entonces, yo creo que todo se puede lograr desde Costa Rica, es nada más que las oportunidades aquí no van a ser las mismas que en el centro médico de Texas por ejemplo y tener todos los equipos, sino más bien cómo hago para</i>

	<p><i>buscar entre lo que tenemos y cómo hago el mejor acople para poder hacer lo que se pueda hacer, hay algunas cosas que definitivamente no se pueden hacer acá, pero muchas otras sí.</i></p> <p><i>El CENIBiot está sumamente bien equipado y por dicha podemos trabajar ahí con ellos y nosotros también hemos comprado bastante equipo para poder hacer las cosas, lo que no existía como el bioterio, hubo que diseñarlo, construirlo de cero y certificarlo. Todo se puede, algunas veces hay limitantes, pero me parece que con creatividad esas limitantes se pueden sobrepasar en muchos casos.</i></p> <p><i>Tenemos muchos asesores en Holanda y la idea es eventualmente lanzar una parte del ensayo clínico en Holanda, entonces estamos en proceso de abrir un laboratorio allá. Cuando ya lleguemos a ese punto de terminar los animales, pasaremos a esa fase, la idea es que como allá tenemos accesos a expertos a nivel mundial, nos van a ayudar a diseñar bien los experimentos en humanos.”</i></p>
<p>Dra. Mónica Soto</p>	<p>No se maneja esta información por falta de capacitación.</p>
<p>Dra. Tatiana Araya</p>	<p><i>“Costa Rica aún no se encuentra capacitado para la realización de estudios clínicos que nos permitan dar seguimiento a terapias innovadoras, no solo en tratamientos de cáncer, sino en general. Es necesaria la inversión tecnológica y en especialistas en el área para poder ser fructíferos en la misma. Así como el apoyo gubernamental requerido. Tomando eso en consideración, lo ideal sería exteriorizar los estudios.”</i></p>
<p>Dr. Mario Sibaja</p>	<p><i>“El desarrollo tecnológico influye particularmente en la investigación en fase preclínica donde se requieren laboratorios con tecnología de punta y altos presupuestos para costear gastos operativos, además de la importancia de cumplir requisitos para tener certificación internacional. Este tipo de laboratorio puede ser costado por grandes compañías farmacéuticas y Universidades de prestigio internacional. En</i></p>

	<i>nuestro país este tipo de investigación podría ser factible mediante alianzas público-privadas.”</i>
--	---

Nota: Elaboración propia.

La segunda variable importante para valorar los retos que presentan estas terapias es el desarrollo tecnológico del país. Se consideró la opinión de los cuatro entrevistados de igual forma.

El Dr. Christian Marín-Müller explica que el país ha tenido sus dificultades por la burocracia y los recursos limitados. Sin embargo, esto no los ha detenido y han logrado muchas cosas. Por lo tanto, él explica que sí, es algo que se puede lograr desde Costa Rica, con más dificultades que en otros lugares, pero no imposible. Él explica que dentro de la empresa deben ingeniárselas y sacarles el máximo provecho a sus recursos.

Por otro lado, el doctor explica que en el centro donde se encuentran trabajando, el CENIBiot, está muy bien equipado. Se ha invertido en la compra de equipo y lo que no existía, se ha diseñado. Ante su criterio, con creatividad, las limitantes se pueden sobrepasar. Además, se encuentran asesorados por profesionales holandeses y la idea es lanzar una parte del ensayo clínico en ese país. Actualmente se encuentra en proceso la apertura de un laboratorio allá, la idea es apoyarse de los expertos de ese país para diseñar bien los experimentos en humanos.

Cuando se le planteó a la Dra. Mónica Soto esta pregunta, ella expresó que no manejaba información del tema por falta de capacitaciones o de actualización. La Dra. Tatiana Araya expresa que Costa Rica aún no está preparada para realizar estudios clínicos, lo cual concuerda con lo expresado por el Dr. Christian Marín-Müller, pues se necesita la ayuda de los expertos de otros países para poder diseñar bien los experimentos en humanos porque en Costa Rica no se han realizado estudios de esta índole. Según la doctora, es fundamental invertir más en tecnología y en especialistas en el área. Esto sería ideal si proviniera del gobierno, por eso la opinión de la doctora es que se deben exteriorizar los estudios.

El Dr. Mario Sibaja explica que el desarrollo tecnológico es algo que influye mucho en una investigación de fase preclínica porque se requiere de tecnología de punta y altos

presupuestos para costear los gastos operativos. Estos laboratorios podrían ser costeados por grandes compañías farmacéuticas y por universidades de prestigio internacional. En opinión del médico, este tipo de investigaciones serían óptimas si se realizaran alianzas público-privadas.

En síntesis, el desarrollo tecnológico va de la mano del presupuesto. Se necesita más inversión para tener la tecnología necesaria y el personal capacitado para estas investigaciones. Como lo mencionó el Dr. Sibaja, sería ideal tener alianzas entre el sector público y privado para poder llevar a cabo estas investigaciones con el mejor financiamiento y la mejor tecnología que brinde datos fidedignos. Por último, se necesita la capacitación de los profesionales del país por parte de países más desarrollados.

Tabla 17. Punto de vista de los profesionales a cerca de la realización de estudios clínicos en el país.

Profesional	Respuesta
Dr. Christian Marín-Müller	<p><i>“No se pueden hacer ensayos clínicos sin que se esté completamente aprobada en ensayos preclínicos, por ejemplo, no hacemos mucho alarde clínico porque aún no hemos llegado, cuando llegemos veremos que oportunidades hay para que se abra en Costa Rica. Pero si existen ensayos clínicos en Costa Rica, aunque solo nosotros hacemos este tipo de ensayo con esta terapia en toda la región.</i></p> <p><i>De momento no se pueden hacer este tipo de ensayos en Costa Rica (fase I), yo espero que a futuro se logre esto. Soy parte del comité ético científico del ministerio de salud que está desarrollando el reglamento para que se puedan hacer, entonces yo confío que en algún momento se puedan hacer y no sé si vayamos a ser nosotros.</i></p> <p><i>Esperamos que sea en Costa Rica, pero con ensayos clínicos se necesitan diversos parámetros específicos para realizarlo, entonces puede que haya mucha gente que no sea incluida en el estudio, duraríamos demasiado tiempo, la idea con esto es hacerlo en varios lugares al mismo tiempo y nos gustaría que Costa Rica fuera uno de esos.</i></p>

	<p><i>Se empezó en cáncer de páncreas porque fue donde se descubrió el mecanismo y casi no hay nada para cáncer de páncreas.”</i></p>
<p>Dra. Mónica Soto</p>	<p><i>“Dentro de la Caja no se hacen estudios clínicos porque tienen que pasar por el Comité de Bioética del Hospital y de la Caja en sí. Y si realmente si hay estudios clínicos en algunas otras cosas, por lo menos en cáncer que yo sepa no se está haciendo ninguno.</i></p> <p><i>Yo tuve la oportunidad de ir a España hace 11 años a hacer una pasantía y ahí si se hacen estudios clínicos, montones. Digamos llega una persona con un frasco no rotulado y se sabe para qué tipo de paciente es y el paciente no sabe lo que se le está aplicando. En cambio, aquí se tiene que saber lo que se está aplicando, los miligramos que aplica y la terapia. Todo es muy rígido y no hay en cuanto a eso.</i></p> <p><i>Se utilizan protocolos internacionales para cada tipo de cáncer o la parte de hematología si son enfermedades malignas en general. Todo eso se maneja aquí en la farmacia oncológica pero no hay nada tan novedoso como que estemos hablando de estudios, de uso de microARN por el momento no se maneja.”</i></p>
<p>Dra. Tatiana Araya</p>	<p><i>“No es una cuestión de aceptación, como de regulación. Es un cambio de paradigmas a nivel país.”</i></p>
<p>Dr. Mario Sibaja</p>	<p><i>“Los estudios clínicos a nivel privado serían ampliamente aceptados porque existe un marco normativo establecido por la Ley Reguladora de Investigación Biomédica (Ley 9234) y su Reglamento.</i></p> <p><i>Actualmente a nivel público en la Caja Costarricense del Seguro Social, como principal prestador de servicios de salud, existen muchas limitaciones ya que a la fecha no se ha aprobado el reglamento que regule la investigación biomédica dentro de la institución, por lo que los estudios intervencionales y/o patrocinados por compañías farmacéuticas, no se están aprobando.”</i></p>

Nota: Elaboración propia.

Por último, se tomó la opinión de los profesionales entrevistados a cerca de la realización de los estudios clínicos en el país. El Dr. Christian Marín-Müller opina que en este momento no se está cerca de realizarlos. Esto debido a que no se encuentran aún aprobados los ensayos preclínicos, pues no están en ese punto aún. De momento, este tipo de ensayos, no se pueden realizar a nivel nacional y se espera que en un futuro se logre. El doctor es parte del Comité Ético Científico del Ministerio de Salud, y actualmente, están desarrollando la normativa para que se puedan realizar en el país.

En opinión de él, se quisiera que los estudios se realicen en Costa Rica, pero primero necesitan establecer parámetros específicos y no podría incluirse a todo el mundo en el estudio. Por otro lado, la idea es realizarlo en varios lugares y al mismo tiempo, no solo en Costa Rica.

La Dra. Mónica Soto expresa que dentro de la CCSS no se realizan estudios clínicos. Esto debido a que tienen que pasar por el Comité de Bioética del Hospital y de la CCSS. Explica que ella, al realizar su pasantía en España, tuvo la oportunidad de observar los estudios clínicos realizados en ese país. Los pacientes no saben que se les administra, lo cual sería un problema en Costa Rica porque el paciente debe saber en todo momento lo que se le está aplicando. El sistema es muy rígido y solo utiliza protocolos ya establecidos internacionalmente para tratar cada tipo de cáncer.

Algunos de estos esquemas, se pueden observar en el marco teórico. Todos los pasos a seguir están establecidos y la terapia se vuelve generalizada en lugar de personalizada. En estos momentos, es lo funcional, pero si llegaran tratamientos más específicos y con menos efectos negativos en la salud de los pacientes, serían bien aceptados.

La Dra. Tatiana Araya opina, al igual que los doctores anteriormente mencionados, que no es cuestión de aceptación si no de la regulación. El Dr. Mario Sibaja explica que a nivel privado podrían ser ampliamente aceptados debido a que ya existe un marco normativo, la Ley Reguladora de Investigación Biomédica (Ley 9234). Sin embargo, en el sector público, en la CCSS existen muchas limitaciones porque hasta la fecha no se tiene un reglamento que vele por estas investigaciones dentro de la institución, por ello, este tipo de estudio no está aprobado en esta institución.

En síntesis, lo necesario para que se dé el visto bueno de los estudios clínicos en el país es la reglamentación de los procedimientos para llevar a cabo una investigación biomédica. Actualmente, si esto sucede, podría considerarse su aceptación en el sector público. Como lo menciona el Dr. Sibaja, esto ya es avalado en el sector privado porque ya está debidamente regulado. Por otro lado, la regulación de los estudios preclínicos está en proceso como lo mencionó el Dr. Marín-Müller. Por el momento, lo importante es continuar con los estudios preclínicos y con la lucha para que se establezcan normativa. De esta forma, cuando el tratamiento esté listo para ser aplicado a nivel humano, ya el reglamento esté aprobado.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

El presente estudio ha permitido resumir información sobre dos terapias innovadoras como lo son el uso de microARN y el uso de inmunoterapia con linfocitos T CAR como tratamiento de cáncer. En síntesis, se puede decir que la terapia con miR busca reestablecer una biomolécula del cuerpo que está desregulada en la presencia de mutaciones cancerígenas. Esto se debe a que el cáncer es una división descontrolada de células que presentan mutaciones y al no existir microARNs, no se da la regulación correcta del ciclo celular.

Por otro lado, la inmunoterapia utiliza linfocitos T con modificaciones en sus proteínas de superficie para que estas se unan a antígenos específicos seleccionados cuidadosamente para evitar efectos en otras células del cuerpo que los posean. Estos linfocitos T CAR producen anticuerpos específicos ante las células cancerosas y provocan un ataque inmunitario y su posterior apoptosis.

Al revisar los estudios sobre estas dos terapias contra cáncer de páncreas, se pudo observar que con el uso de miR se dio una disminución de un 59-77% de células tumorales y una disminución de un 76-80% de migración celular en las diferentes líneas celulares probadas *in vitro*. Mientras que, en los estudios de diferentes líneas celulares *in vivo*, utilizando linfocitos T CAR, se observó una disminución del tamaño tumoral de un 70%. A pesar de que los porcentajes son más altos para un tipo de terapia, estos no son indicativos de que una sea mejor que la otra porque ambos estudios responden a contextos diferentes.

Coherente a lo anterior, los estudios también tienen metodologías totalmente diferentes. Por este motivo, ambos estudios no son comparables, pues no tienen las mismas dianas terapéuticas, las mismas células cancerígenas, los mismos tipos de ratones, no fueron realizados al mismo tiempo, no son realizadas por los mismos investigadores, ni en el mismo país, y las condiciones en general son distintas.

El estudio de miR-145 fue realizado en el 2016 y el de miR-198 en el 2013, mientras que el estudio de inmunoterapia fue realizado en el 2016. Entre los estudios de miR-198 e inmunoterapia existen tres años de diferencia, y estos años son significativos debido a las diferencias de los recursos tecnológicos utilizados en cada uno. Por otro lado, el lugar de realización también era distinto, el estudio de miR-198 y el de inmunoterapia fueron

realizados en Houston, Texas, Estados Unidos; y el de miR-145 en Memphis, Tennessee, Estados Unidos. Por este motivo, no se usan las mismas herramientas, o tecnologías, porque no están bajo las mismas condiciones y el nivel de actualización es distinto.

Por otro lado, en lo que concierne a los resultados de los estudios consultados, los estudios de micro ARN tienen mejores hallazgos en la disminución del tamaño tumoral y metástasis. El volumen tumoral observado en los estudios *in vivo* de miR-198 disminuyó en un 98.35% comparado con los grupos control. En el caso de inmunoterapia con linfocitos T CAR, se notó una disminución de un 66-83%, por eso, se plantea que el miR actúa de forma exitosa y en menor tiempo que la inmunoterapia. Además, este tipo de terapia a diferencia de la inmunoterapia actúa desde antes que se forme el tumor, es decir, tiene una función preventiva.

Consecuentemente, la inmunoterapia tiene buenos resultados, pues actúa al atacar el tumor que ya está formado. Las dos terapias tienen muy buenos resultados y son prometedoras, sin embargo, solo por estos datos y sin tomar en cuenta la diferencia de metodologías mencionada anteriormente, se podría decir que los microARNs llevan a una mayor disminución del tamaño y del peso tumoral.

Además de esto, se observa que los estudios de miR cuentan con más análisis de respaldo que el estudio de inmunoterapia utilizado. Por este detalle, se puede decir que el miR va por muy buen camino debido a que estos análisis realizados fueron positivos y si pudieran ser extrapolables al cuerpo humano, sería un tratamiento realmente exitoso. Sin embargo, no se puede saber con certeza hasta realizar estudios en animales más grandes y en seres humanos.

Se pretendía con el tercer objetivo, evaluar la viabilidad y retos que presentan estas terapias innovadoras en el país. Esto se realizó por medio de entrevistas y con preguntas directamente relacionadas a estas variables. En términos de viabilidad, los cuatro entrevistados concuerdan en que es necesario llevar a cabo los estudios clínicos y que estos sean exitosos, solo así, estos fármacos tendrán buena aceptación. Esto se debe a que la tendencia mundial es que los medicamentos sean más dirigidos y específicos. Por esta razón, los cuatro entrevistados concuerdan en que un tratamiento más específico brindaría mayor

beneficio a los pacientes debido a la disminución de efectos secundarios. Esto indica que es viable el uso de estas terapias debido al beneficio que brinda a los pacientes.

Por último, en términos de viabilidad, todos los entrevistados concuerdan en que el beneficio de estos medicamentos es su especificidad y que, en su desarrollo, puede encontrarse una cura. Por otro lado, de forma negativa, se puede observar que aún no se sabe con certeza su efecto en el cuerpo humano y por esto, se necesitan abordar ampliamente los estudios clínicos. Por este motivo, se necesita expandir la información que se tiene acerca de estas terapias, no solamente con estudios clínicos, sino con la formación de los profesionales para que se mantengan actualizados en este ámbito.

Al evaluar los retos que presentan estas terapias se tomaron en cuenta las variables de presupuesto, desarrollo tecnológico y el desarrollo de estudios clínicos en el país. En cuanto al presupuesto, se considera una limitante de las terapias innovadoras porque no hay inversión por parte del sector público, volviendo más difícil la búsqueda de financiamiento por parte del sector privado y aumentando los costos futuros del medicamento. Por este motivo, se debe encontrar la forma en la que el sector público pueda tener mayor participación en estas investigaciones científicas y puedan ser llevadas a cabo en las universidades públicas que cuentan con aporte estatal para este tipo de estudio.

En cuanto a la tecnología, para este tipo de estudios son necesarios recursos con tecnología de punta y esto también incluye personal capacitado que pueda utilizarlos para el diseño de estudios preclínicos y clínicos que brinden resultados fidedignos y eficientes. Por ende, se debe encontrar la forma de realizar alianzas público-privadas para equipar los laboratorios de investigación de terapias innovadoras. Por último, los estudios clínicos pueden y se desean realizar en el país, pero se necesita una correcta reglamentación de la investigación biomédica; sin embargo, se deben establecer normas y continuar la lucha para que estas investigaciones se lleven a cabo en el país.

Recomendaciones

Se invita a futuros investigadores a realizar estudios a mayor profundidad utilizando los mismos métodos y análisis. Esto debido a que para que dos terapias sean comparables deben existir controles y variables, pero en igualdad de condiciones. Por este motivo, se recomienda realizar un estudio mucho más controlado donde exista aproximación de

categorías para poder comparar un método con el otro. Especialmente, se deben considerar que ambos métodos utilicen los mismos tipos de ratones, las mismas células, las mismas dianas moleculares, etc. Todo esto para poder determinar cuál de las dos terapias es verdaderamente más efectiva.

Los futuros profesionales deben revisar más estudios sobre estas dos terapias, no solamente en cáncer de páncreas, sino también otros tipos que no fueron usados en este estudio por limitantes externas y que pueden enriquecer la investigación en este ámbito. Esto con el objetivo de observar más datos en otros tipos de cáncer.

Por otro lado, los investigadores pueden interesarse en el uso en conjunto de ambas terapias, debido a que las dos presentan resultados exitosos. Se recomienda utilizar mayor respaldo para llegar a una conclusión, además de estudios que involucren las mismas condiciones y tecnologías.

Las futuras investigaciones pueden observar más estudios preclínicos que se lleven a cabo en animales de mayor tamaño para poder determinar si estos datos son o no extrapolables. Debido a que las ratas son solo el primer paso y por este medio, no puede determinarse si será o no igual de eficaz en el cuerpo humano, pues este es mucho más complejo.

Se invita al Ministerio de Salud y a las instituciones de salud pública del país, involucrarse más en los estudios preclínicos y clínicos, para que sean los profesionales del sector público los que brinden información y capacitación, y no dependan del sector privado y así, reducir los costos. Por otro lado, también es importante que el personal y los colegios profesionales de médicos y farmacéuticos que realicen más actualizaciones sobre estas terapias emergentes, especialmente, porque una de estas terapias se está desarrollando en el país y algunos no manejan tal información.

A los investigadores se les insta a involucrar más a los estudiantes de las universidades públicas con el fin de obtener mayor apoyo del sector público. Mantener a los estudiantes en actualización constante para despertar su curiosidad y ampliar sus conocimientos mediante su participación y capacitación en estos ensayos.

Por último, se incita a las empresas investigadoras continuar en la misma línea e involucrarse como lo han hecho hasta ahora en la reglamentación para este tipo de estudios. Así, cuando se dé el visto bueno para realizar estudios clínicos, ya no tengan problemas pues tienen una reglamentación que los apadrina y su investigación podrá ser exitosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Academia Europea de Pacientes. (2015). *Principios Básicos de Farmacología*.
- Altman, S., & Ambros, V. (2008). *MicroRNAs: From Basic Science to Disease Biology*. (C. U. Press, Ed.) Obtenido de https://books.google.co.cr/books?id=H_W8rqYyc9MC&dq=microRNA&source=gb_s_navlinks_s
- Anastasiadou, E., Jacob, L., & Slack, F. (2017). Non-coding RNA networks in cancer. *Springer Nature*, 1-14.
- Arias, T. (1999). *Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso*. (P. A. Org, Ed.) Obtenido de https://books.google.co.cr/books?id=x_jv0LZeJ0cC&pg=PA112&dq=definicion+estudio+precl%C3%ADnico&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiM2oG0tfPgAhVps1kKHTHkAXYQ6AEIJjAA#v=onepage&q=definicion%20estudio%20precl%C3%ADnico&f=true
- Arnaiz, J.-A. (Febrero de 2015). *Farmacología Clínica*. Obtenido de Hospital Clínic Barcelona: https://www.hospitalclinic.org/files/ElClinic/docencia/itineraris-formatius/if_farmacologia_clinica.pdf
- Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica. (2014). Ley Reguladora de Investigación Biomédica. #9234. San José.
- BBC Salud. (24 de abril de 2017). ¿Por qué el cáncer de páncreas es tan agresivo? *BBC Mundo*.
- Bermúdez, K., Hidalgo, G., Mora, R., Rodríguez, K., Ysmael-Acle, B., & Mora, J. (2019). Anticuerpos Monoclonales Biespecíficos: Desarrollo, Producción y Uso como Terapia Anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 13, 11-26.
- Betés, M. (2008). *Farmacología para Fisioterapeutas*. (E. M. Panamericana, Ed.) Madrid. Obtenido de

https://books.google.co.cr/books?id=vP_lwaVKrz4C&pg=PA8&dq=v%C3%ADas+de+administraci%C3%B3n+de+medicamentos&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjyz6fD4sjgAhVrpVkKHY4qBRoQ6AEILTAB#v=onepage&q=v%C3%ADas%20de%20administraci%C3%B3n%20de%20medicamentos&f=true

Bosch, J. C. (s.f.).

Bristol-Myers Squibb. (2018). *Immuno-Oncology*. Obtenido de Immuno-Oncology: <https://www.immunooncologyhcp.bmsinformation.com/antitumor-immunity/pathways/additional-effector-NK-cell-pathways>

CCSS. (2013). *Epidemiología del Cáncer*. San José.

Chabner, B. (2013). *Diagnóstico de Cáncer*. Obtenido de MSD Manual: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/rese%C3%B1a-sobre-c%C3%A1ncer/diagn%C3%B3stico-de-c%C3%A1ncer>

Davis, M., Chen, Z., & Shin, D. (2009). Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. En *Nanoscience and Technology* (págs. 239-250). doi:https://doi.org/10.1142/9789814287005_0025

Díaz, S., & Anton, L. (2010). *El Papel de los MicroARNs en el Cáncer*. (E. M. Panamericana, Ed.) Obtenido de https://books.google.co.cr/books?id=mZEltUHafEMC&dq=capitulo+1+el+descubrimiento+de+los+microRNAs&source=gbs_navlinks_s

Domínguez-Gil, A., & Martín, A. (2019). Avances en Tecnología Farmacéutica. *Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica*, 57-114. doi:<http://dx.doi.org/ES/monoranf.v0i0.532>

Dotti, G., & Brenner, M. (2018). *T-cell Therapy of Hematologic Diseases* (7 ed.). New York: Elsevier.

Escuín, J. S. (2017). Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. *Archivos de Bronconeumología*, 682-687.

Farías, E. F. (s.f.). *Farmacología Clínica*.

Food and Drug Administration. (2018). *FDA*. Obtenido de Development and approval Process: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/default.htm>

García-Acero, P., & Díaz-Gimeno, P. (2018). *Farmacología de sistemas: estudio de las bases moleculares de respuesta a fármacos*. *Revista Genética Médica*, 0, 1-15. Obtenido de <https://revistageneticamedica.com/wp-content/uploads/2018/06/GMG-Rev7-García-Acero-P-web.pdf>

Gomes, C., Franco, O., Cho, J.-H., Pereira, R., Hood, L., & Wang, K. (2013). A Review of Computational Tools in microRNA Discovery. *Frontiers in Genetics*, 4. doi:10.3389/fgene.2013.00081

Hernández, G., Moreno, A., Porras, A., & Zaragoza, F. (2010). *Desarrollo Clínico de Medicamentos*. (E. M. Panamericana, Ed.) Obtenido de <https://books.google.co.cr/books?id=pmjl6putQMYC&pg=PA186&dq=nuevas+v%C3%ADas+de+administraci%C3%B3n+de+medicamentos&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjUvYvNiM7gAhXwhOAKHYt8B48Q6AEIJjAA#v=onepage&q=nuevas%20v%C3%ADas%20de%20administraci%C3%B3n%20de%20medicamentos>

Ho, R. J. (2013). *Biotechnology and Biopharmaceuticals*. (J. W. Sons, Ed.) Obtenido de https://books.google.co.cr/books?id=UZfHAAAQBAJ&dq=biotechnology+advances+in+clinical+pharmacology&lr=&source=gbs_navlinks_s

Hoos, A., Eggermont, A., Janetzki, S., Hodi, S., Ibrahim, R., Anderson, A., . . . Wolchok, J. (2010). Improved Endpoints for Cancer Immunotherapy Trials. *Global Clinical Research*, 1388-1397.

Hospital Clínica Bíblica. (2019). *Clínica Bíblica*. Obtenido de Oncología: <https://www.clinicabiblica.com/es/servicios/especialidadesmedicas/177-oncologia>

Instituto Nacional del Cáncer. (3 de Mayo de 2013). *Cancer*. Obtenido de Grado de Tumor: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/pronostico/hoja-informativa-grado-tumor#q1>

- Instituto Nacional del Cáncer. (2013). *Grado de un tumor*. Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/pronostico/hoja-informativa-grado-tumor>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2015). *Tratamiento del Cáncer*. Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2018). *Efectos Secundarios del Tratamiento del Cáncer*. Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2018). *Inmunoterapia para Tratar el Cáncer*. Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
- Jiang, H., Shi, Z., Wang, P., Wang, C., Yang Linlin, & Du, G. (2018). Claudin18.2-Specific Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cells for the Treatment of Gastric Cancer. *Oxford University Press, 111*. doi:doi: 10.1093/jnci/djy134
- Levy, E. (2012). Cancer e Inmunosupresión. *Oncología Molecular Médica*, (págs. 1-5).
- Malvicini, M., Puchulo, G., Matar, P., & Mazzolini, G. (2010). Inmunoterapia del Cáncer: Importancia de Controlar la Inmunosupresión. *Medicina, 70*, 565-570. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/262614618_Inmunoterapia_del_cancer_Importancia_de_controlar_la_inmunosupresion
- Marin-Müller, C., Li, D., Bharadwaj, U., Li, M., & Chen, C. (2013). A Tumorigenic Factor Interactome Connected through Tumor Suppressor MicroRNA-198 in Human Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research, 19*, 5901-5913. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3776
- Mendoza, N. (2008). *Desarrollo histórico de los conceptos básicos de la farmacología*. (E. M. Panamericana, Ed.)
- Mickey, A. (16 de abril de 2018). Baylor CM graduate starts Speratum CR to bring his own discovery to cancer patients. *EurekAlert*. Obtenido de https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-04/bcom-bcg041618.php

- Ministerio de Salud. (2011-2017). *Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017*. Obtenido de https://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/consejo_nacional_cancer/D_M_plan_nacional_para_la_prevencion_y_control_del_cancer.pdf
- Ministerio de Salud. (2012). *Ministerio de Salud*. Obtenido de Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer: https://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/consejo_nacional_cancer/D_M_plan_nacional_para_la_prevencion_y_control_del_cancer.pdf
- Ministerio de Salud. (2014). *Expertos evaluaron capacidades del país en materia de cáncer*. Obtenido de Ministerio de Salud: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/noticias/noticias-2014/730-expertos-evaluaron-capacidades-y-necesidades-del-pais-en-materia-de-cancer>
- Mohammed, S., Sukumaran, S., Bajgain, P., Watanabe, N., Heslop, H., Rooney, C., . . . Vera, J. (2016). Improving chimeric antigen receptor-modified T cell function by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment of Pancreatic Cancer. *American Society of Gene and Cell Therapy*, 25, 249-258.
- Mohr , A., & Mott, J. (2015). Overview of MicroRNA Biology. *Seminars in Liver Disease*, 35. doi:<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1397344>
- Mudshinge, S., Deore, A., Patil, S., & Bhalgat, C. (2011). Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19, 129-141. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.04.001>
- OMS. (12 de setiembre de 2018). *World Health Organization*. Obtenido de Cáncer: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Oreiro, C. D. (2010). Actividad anticáncer: implementación de un laboratorio de bioensayos en la búsqueda de actividad biológica en compuestos de origen sintético y de plantas de la flora costarricense. *Kerwá*.
- Organización Mundial de la Salud. (2018). *Cáncer: Datos y Cifras*. Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

- Organización Panamericana de la Salud. (2008). *Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas*. Obtenido de World Health Organization: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
- Pabón-Martínez, V. (2011). MicroARNs: una visión molecular. *Revista de la Universidad Industrial de Santander*, 43, 289-297. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072011000300010
- Parham, P. (2016). *Inmunología*. Editorial El Manual Moderno.
- Pastor, R., Alberola, C., Álvarez, F., Fernández, N., & Solá, N. (2008). *Clasificación de Derivaciones Fármaco-terapéuticas*. (I. M. Communications, Ed.) Madrid, España: Medafar.
- Piedra, V. (2014). *Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica*. San José. Obtenido de https://www.imprentanacional.go.cr/editorialdigital/libros/textos%20juridicos/manual_contra_el_cancer_edincr.pdf
- Polanco, A. (s.f.). *Monografías*. Obtenido de Estudio Prospectivo y Retrospectivo: <https://www.monografias.com/trabajos5/retropros/retropros.shtml>
- Quirós, S. (2014). Análisis del papel de la respuesta celular al daño al ADN en la proliferación de células con quimioterapéuticos y el destino de sus progenies en términos de muerte celular o supervivencia. *Kerwá*.
- Rangel-Sosa, M., Aguilar-Córdova, E., & Rojas-Martínez, A. (2017). Immunotherapy and gene therapy as novel treatments for cancer. *Colombia Médica*, 48. doi:<http://dx.doi.org/10.25100/cm.v48i3.2997>
- Rodríguez, R. M. (2014). Nano-Natura: Nanomedicinas para la prevención-tratamiento del cáncer basadas en conjugados poliméricos naturales. *Boletín N 115*.
- Rodríguez, I. (2016 de Setiembre de 2016). Científicos ticos patentaron molécula para tratar el cáncer de ovario. *La Nación*.

- Romero , P., Banchereau, J., Bhardwaj, N., Cockett, M., Disis, M., Dranoff, G., . . . Coukos, G. (2016). The Human Vaccines Project: A roadmap for cancer vaccine development. *Science Translational Medicine*, 8, 334. doi:DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf0685
- Sampieri, R., Fernández, C., & Baptista , P. (2004). *Metodología de la Investigación*. México: McGraw-Hill Interamericana. Obtenido de <https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38911499/Sampieri.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1551376949&Signature=9uEsArBMBwxOMcGQ1vtaSxETAp%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DSampieri.pdf>
- Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553-562. doi:[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
- Sánchez, C. (2013). Conociendo y Comprendiendo la Célula Cancerosa: Fisiopatología del Cáncer. *Revista Médica Clínica las Condes*, 4, 553-562. doi:[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
- Serra, J., & Atmetla, E. (2015). *Todo lo que debe saber sobre gestión de la farmacia. Marketing*. (P. Editorial, Ed.) Barcelona. Obtenido de https://books.google.co.cr/books?id=BzPYCQAAQBAJ&dq=viabilidad+farmacia&source=gbs_navlinks_s
- Setua, S., Khan, S., Yallapu, M., Behrman, S., Sikander , M., Shabir, S., . . . Chauhan, S. (2016). Restitution of Tumor Suppressor MicroRNA-145 Using Magnetic Nanoformulation for Pancreatic Cancer Therapy. *The Society for Surgery of the Alimentary Tract*. doi:10.1007/s11605-016-3222-z
- Simonson, B., & Das , S. (2016). MicroRNA Therapeutics: the Next Magic Bullet? *Mini Rev Med Chem*, 6, 467-474.
- Sociedad Americana de Oncología. (Mayo de 2018). *Cancer.Net*. Obtenido de Qué es la inmunoterapia: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/inmunoterapia/qué-es-la-inmunoterapia>

- Sociedad Americana de Oncología Clínica. (2018). Inmunoterapia de células T con CAR: el Avance del año 2018. *Clinical Cancer Advances 2018*.
- Sociedad Americana del Cáncer. (2016). *Efectos secundarios de la quimioterapia*. Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia.html>
- Sociedad Española de Farmacología Clínica. (2019). *Información General de Ensayo Clínico*. Obtenido de Sociedad Española de Farmacología Clínica: <http://www.sefc.org/index.php/formacion/ensayos-clinicos/informacion-general>
- Stasi, A. D., Tey, S.-K., Dotti, G., & Fujita, Y. (2011). Inducible Apoptosis as a Safety Switch for Adoptive Cell Therapy. *The New England Journal of Medicine*, 1673-1683.
- Stegg, P. S. (2016). Targeting Metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 4, 201-218. doi:10.1038/nrc.2016.25
- Tripathi, K. (2013). *Essentials of Medical Pharmacology*. (J. M. Ltd, Ed.) New Delhi. Obtenido de https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=FfG8AQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=pharmacology&ots=OEvgEjZ08s&sig=UaC8RTpYZq_n9m7VFPw3G1qkaC8&redir_esc=y#v=onepage&q=pharmacology&f=false
- Universidad de Costa Rica. (2016-2020). *Fondo Estatal para Educación Superior*. Obtenido de Universidad de Costa Rica: <https://www.ucr.ac.cr/presupuesto-universitario.html>
- Valastyan, & Weinberg. (2011). *Cell* (Vol. 147).
- Valdés , G., Armas , R., & Reyes, H. (2012). Principales características de la investigación biomédica actual, en Chile. *Revista Médica de Chile*, 140, 484-492. doi:<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000400009>
- Vargas, M. (26 de agosto de 2018). Tico gana premio internacional por innovador tratamiento contra cáncer de páncreas. *La Nación*. Obtenido de <https://www.nacion.com/ciencia/aplicaciones-cientificas/tico-gana-premio-internacional-por-innovador/FEXWXE42ZNGKNE2GZ4VWHULLAA/story/>

Veiga, J., de la Fuente, E., & Zimmermann, M. (2008). Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 54. Obtenido de scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011

Word Reference. (2005). *Word Reference*. Obtenido de Diccionario de la lengua española: <http://www.wordreference.com/definicion/reto>

ANEXOS

Anexo 1. Entrevista sobre la opinión de los profesionales de la salud sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer.

Cuestionario realizado por la estudiante de la carrera de Farmacia, Andrea Guerra Arauz forma parte de un proceso de investigación para obtener el grado de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. El fin de utilizar este cuestionario radica en conocer la opinión de distintos profesionales de la salud en Costa Rica sobre nuevas terapias que están en estudio para determinar la viabilidad y retos a percepción de ellos.

Esta entrevista será grabada para posteriormente ser transcrita. La información obtenida de esta entrevista será meramente utilizada para fines investigativos.

Variabes: Las variables a evaluar con esta entrevista son viabilidad y retos de estos fármacos. Para esto se formulan 6 preguntas, 3 para cada variable. En la variable de viabilidad se tocan temas de: aceptación de nuevas terapias, beneficio de los pacientes, aspectos positivos y negativos de ambas terapias. Por otro lado, para la variable de retos las 3 preguntas formuladas giran en torno de: presupuesto, desarrollo tecnológico del país y realización de estudios clínicos en el país.

Guía de Preguntas

1. ¿Ante el creciente número de pacientes con cáncer en el país y en el mundo, considera viable la aceptación de una nueva terapia contra el cáncer que está en estudio como lo es el uso de microARN, por qué?
2. ¿Qué brindaría mayor beneficio a los pacientes: el desarrollo más avanzado de terapias tradicionales como lo es la inmunoterapia, o la inversión y estudios clínicos en pacientes con cáncer, ¿utilizando terapias innovadoras como el microARN?
3. ¿Cuáles son los aspectos positivos y negativos que puede observar de ambos tipos de terapia?

4. ¿Qué tan retador es para estas terapias el presupuesto que se invierte en investigaciones y terapias anti cancerígenas?

5. ¿Cree usted que es un reto para estas terapias el desarrollo tecnológico que hay en el país y considera que es más viable para su desarrollo exteriorizar los estudios?
¿Cuáles son los mayores retos a nivel tecnológico?

6. ¿Considera que se podrá aceptar fácilmente la realización de estudios clínicos en el país, utilizando terapias que involucren microARN para el tratamiento de cáncer?

Anexo 2. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Christian Marín-Müller sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer.

- 1. ¿Ante el creciente número de pacientes con cáncer en el país y en el mundo, considera viable la aceptación de una nueva terapia contra el cáncer que está en estudio como lo es el uso de microARN, por qué?**

“Claro, falta mucho por venir, pero en este momento no hemos llegado a ese objetivo, en nuestro caso aún no se han desarrollado ese tipo de terapias. Aunque a nivel mundial ya existen terapias con microARN que se utilizan y funcionan.”

- 2. ¿Qué brindaría mayor beneficio a los pacientes: el desarrollo más avanzado de terapias tradicionales como lo es la inmunoterapia, o la inversión y estudios clínicos en pacientes con cáncer, ¿utilizando terapias innovadoras como el microARN?**

“Descubrir terapias nuevas porque uno solo puede optimizar hasta cierto punto, hay que cambiar los moldes de cómo se hacen las cosas.”

- 3. ¿Cuáles son los aspectos positivos y negativos que puede observar de ambos tipos de terapia?**

“En general las terapias de microARN tienen varias ventajas entre estas: son moléculas pequeñas, sintetizables, modulables en el sentido de que se puede cambiar mucho de su función y estructura, se sabe su secuencia específica, son muy rentables desde el punto de vista de generación de medicamentos.

Problemáticas o negativas: se degradan, no son muy estables, pueden tener efectos secundarios como cualquier medicamento, no entendemos 100% su biogénesis ni su biología por lo tanto es difícil predecir con exactitud todos los efectos que pueda tener. Se necesita una forma de introducirlos en el cuerpo (vehículo), que es la parte más compleja, una vez dentro de la célula estas tienen que funcionar correctamente, entonces eso estamos tratando de hacer, reducir esas posibles negativas para que sea viable.

Existe una serie de pasos que se deben seguir:

-in sílico

-in vitro

-ratones

-ratas

-perros

-cerdos

Generalmente la FDA pide una especie pequeña y una grande como mínimo, un roedor siendo comúnmente ratas y una especie grande siendo cerdos, en casos específicos debe ser un mono, pero depende de la droga. Los microARN tienen que ser en primates porque se dan ciertas respuestas inmunológicas que no se dan en los cerdos. Distribuciones, duración de la molécula en la sangre, etc. Tiene que definirse lo más cercano posible a la respuesta inmune de un humano. Por el momento lo que se busca es optimizar lo más que sea posible para evitar costos y maltrato animal.”

4. ¿Qué tan retador es para estas terapias el presupuesto que se invierte en investigaciones y terapias anti cancerígenas?

“Es muy retador, es la parte más compleja de mi trabajo, mantener la empresa caminando porque no es barato. Entonces buscamos inversión, si hubiese dinero del gobierno sería genial pero no existen programas que financien este tipo de estudios.”

5. ¿Cree usted que es un reto para estas terapias el desarrollo tecnológico que hay en el país y considera que es más viable para su desarrollo exteriorizar los estudios? ¿Cuáles son los mayores retos a nivel tecnológico?

“Pues yo creo que es un reto desarrollar tecnologías en cualquier lado, aquí tiene sus dificultades: la burocracia, los recursos son limitados. Sin embargo, nosotros hemos podido avanzar y lograr mucho. Entonces, yo creo que todo se puede lograr desde Costa Rica, es nada más que las oportunidades aquí no van a ser las mismas que en el centro médico de Texas por ejemplo y tener todos los equipos, sino más bien cómo hago para buscar

entre lo que tenemos y cómo hago el mejor acople para poder hacer lo que se pueda hacer, hay algunas cosas que definitivamente no se pueden hacer acá pero muchas otras sí.

El CENIBiot está sumamente bien equipado y por dicha podemos trabajar ahí con ellos y nosotros también hemos comprado bastante equipo para poder hacer las cosas, lo que no existía como el bioterio, hubo que diseñarlo, construirlo de cero y certificarlo. Todo se puede, algunas veces hay limitantes, pero me parece que con creatividad esas limitantes se pueden sobrepasar en muchos casos.

Tenemos muchos asesores en Holanda y la idea es eventualmente lanzar una parte del ensayo clínico en Holanda, entonces estamos en proceso de abrir un laboratorio allá. Cuando ya lleguemos a ese punto de terminar los animales, pasaremos a esa fase, la idea es que como allá tenemos accesos a expertos a nivel mundial, nos van a ayudar a diseñar bien los experimentos en humanos.”

6. ¿Considera que se podrá aceptar fácilmente la realización de estudios clínicos en el país, utilizando terapias que involucren microARN para el tratamiento de cáncer?

“No se pueden hacer ensayos clínicos sin que se esté completamente aprobada en ensayos preclínicos, por ejemplo, no hacemos mucho alarde clínico porque aún no hemos llegado, cuando lleguemos veremos que oportunidades hay para que se abra en Costa Rica. Pero si existen ensayos clínicos en Costa Rica, aunque solo nosotros hacemos este tipo de ensayo con esta terapia en toda la región.

De momento no se pueden hacer este tipo de ensayos en Costa Rica (fase 1), yo espero que a futuro se logre esto. Soy parte del comité ético científico del ministerio de salud que está desarrollando el reglamento para que se puedan hacer, entonces yo confío que en algún momento se puedan hacer y no sé si vayamos a ser nosotros.

Esperamos que sea en Costa Rica, pero con ensayos clínicos se necesitan diversos parámetros específicos para realizarlo, entonces puede que haya mucha gente que no sea incluida en el estudio, duraríamos demasiado tiempo, la idea con esto es hacerlo en varios lugares al mismo tiempo y nos gustaría que Costa Rica fuera uno de esos.

Se empezó en cáncer de páncreas porque fue donde se descubrió el mecanismo y casi no hay nada para cáncer de páncreas.”

Anexo 3. Respuestas de la entrevista realizada a la Dra. Mónica Soto sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer.

- 1. ¿Ante el creciente número de pacientes con cáncer en el país y en el mundo, considera viable la aceptación de una nueva terapia contra el cáncer que está en estudio como lo es el uso de microARN, por qué?**

“Si esa es la tendencia mundial, y si llegan especialistas a capacitar a especialistas en nuestro país pues sería muy ventajoso que tengamos personal capacitado y se les den esas terapias a los pacientes. Si es algo que inclusive tal vez no requiera de depender de un laboratorio farmacéutico si no que sean ya farmacéuticos o especialistas en la materia que pertenezcan a la Caja y podría ayudar mucho y ser más económico.

Sin embargo, con los anticuerpos monoclonales que son altamente caros siempre ha habido mucha diferencia en cuanto a criterios... Es Farmacoterapia Central el que nos da esos lineamientos. Que te digo, un medicamento como un bevacizumab o los que se usan en cáncer de mama, casi que todos son por recursos de amparo y cada caso se individualiza y se ve en el comité local. No tiene que ver con nosotros como farmacéuticos, lo ve el Comité Local de Farmacoterapia y esto va al Comité Central de Farmacoterapia.”

- 2. ¿Qué brindaría mayor beneficio a los pacientes: el desarrollo más avanzado de terapias tradicionales como lo es la inmunoterapia, o la inversión y estudios clínicos en pacientes con cáncer, ¿utilizando terapias innovadoras como el microARN?**

“Si, se requieren terapias nuevas cada vez más dirigidas y menos agresivas para el paciente y con menos efectos secundarios. Es lo ideal y es la tendencia, porque si hemos visto que a través de los años que un paciente oncológico que recibe tratamientos muy prolongados y agresivos al final siempre generan que el paciente fallezca por los efectos secundarios y por el mismo avance de la enfermedad. Si se logra encontrar terapias que sean más selectivas, esto generaría menos efectos secundarios y ojalá se detecte el origen de la enfermedad y se detenga directamente. Y que haya ojalá una remisión de la enfermedad y que puedan curarse de cáncer.

Hasta la fecha, como el cáncer de páncreas y pulmón son casi que incurables aun que se detectan a tiempo, se prolonga la vida del paciente, pero no se logra curar del todo. Si este tipo de terapias logra esto, para la humanidad en general sería muy valioso.”

3. ¿Cuáles son los aspectos positivos y negativos que puede observar de ambos tipos de terapia?

“Es tan reciente que no estamos capacitados y ni siquiera se maneja aún.”

4. ¿Qué tan retador es para estas terapias el presupuesto que se invierte en investigaciones y terapias anti cancerígenas?

“Presupuestos es a un nivel más alto, nosotros no manejamos presupuestos porque no tenemos esas competencias. Revisamos lo que se prescribe, revisar que el medicamento con base a las normas de procedimientos que tenemos y de las funciones del farmacéutico. Revisar que la receta venga con medicamentos correctos, que pertenezca al esquema de ese tratamiento de ese tipo de cáncer, el estadio y todo eso puede revisarse; y las dosis de acuerdo al peso y área corporal. Ya estando autorizados se preparan. Estamos hablando de distintos medicamentos, no todos son anticuerpos monoclonales, sino que también citotóxicos. Hay una variedad de tratamientos diferente para cada tipo de cáncer. Este tipo de terapia no ha sido introducida; y, aunque estoy en la comisión no se habla de presupuestos, eso está a otro nivel.

Tal vez para esa información sería con el Comité Central de Farmacoterapia porque ellos tienen farmacoeconomistas que pueden darte más información. Supongo que deben ser muy costosos porque son terapias muy nuevas. Tan nuevas que, si estamos hablando que con anticuerpos monoclonales cada paciente puede rondar hasta los 100 millones el tratamiento, con estos podría andar el presupuesto muy alto, que la caja no es que no disponga, si no que habría que ver que tan ventajosos sería aplicarlos y le den vida y salud mucho más larga que en lugar de algo paliativo.”

5. ¿Cree usted que es un reto para estas terapias el desarrollo tecnológico que hay en el país y considera que es más viable para su desarrollo exteriorizar los estudios? ¿Cuáles son los mayores retos a nivel tecnológico?

No se maneja esta información por falta de capacitación.

6. ¿Considera que se podrá aceptar fácilmente la realización de estudios clínicos en el país, utilizando terapias que involucren microARN para el tratamiento de cáncer?

“Dentro de la Caja no se hacen estudios clínicos porque tienen que pasar por el Comité de Bioética del hospital y de la Caja en sí. Y si realmente si hay estudios clínicos en algunas otras cosas, por lo menos en cáncer que yo sepa no se está haciendo ninguno.

Yo tuve la oportunidad de ir a España hace 11 años a hacer una pasantía y ahí si se hacen estudios clínicos, montones. Digamos llega una persona con un frasco no rotulado y se sabe para qué tipo de paciente es y el paciente no sabe lo que se le está aplicando. En cambio, aquí se tiene que saber lo que se está aplicando, los miligramos que aplica y la terapia. Todo es muy rígido y no hay en cuanto a eso.

Se utilizan protocolos internacionales para cada tipo de cáncer o la parte de hematología si son enfermedades malignas en general. Todo eso se maneja aquí en la farmacia oncológica pero no hay nada tan novedoso como que estemos hablando de estudios, de uso de microARN por el momento no se maneja.”

Anexo 4. Respuestas de la entrevista realizada a la Dra. Tatiana Araya sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer.

- 1. ¿Ante el creciente número de pacientes con cáncer en el país y en el mundo, considera viable la aceptación de una nueva terapia contra el cáncer que está en estudio como lo es el uso de microARN, por qué?**

“Sí, es necesario que la estrategia terapéutica se enfoque también la revertir la inmunosupresión de las células.”

- 2. ¿Qué brindaría mayor beneficio a los pacientes: el desarrollo más avanzado de terapias tradicionales como lo es la inmunoterapia, o la inversión y estudios clínicos en pacientes con cáncer, ¿utilizando terapias innovadoras como el microARN?**

“A mi parecer, las terapias tradicionales tienen mucho tiempo en el mercado, por lo que su uso es un efecto más al conocimiento del tratamiento y sus implicaciones. Sin embargo, es necesario ir evolucionando en drogas más novedosas y específicas con la finalidad de tratamientos menos agresivos para los pacientes.”

- 3. ¿Cuáles son los aspectos positivos y negativos que puede observar de ambos tipos de terapia?**

“En la terapia tradicional es el conocimiento de lo “esperable”, eso lo veo como algo positivo. En el caso de las terapias de innovación, son más focalizadas en su forma de acción, más selectiva en el momento de afectar directamente y de forma natural las células tumorales. Lo negativo de las nuevas terapias, es que es necesario más análisis clínicos en población enferma para ver la mejora de su reacción.”

- 4. ¿Qué tan retador es para estas terapias el presupuesto que se invierte en investigaciones y terapias anti cancerígenas?**

“Toda investigación científica requiere de una inversión económica, de la cual se desconoce cuándo y cuál será el retorno de la inversión. Si se tiene la capacidad, en todos

los sentidos, es bastante interesante, tomando en consideración que lo que se busca en la mejora en la calidad de vida de los pacientes.”

- 5. ¿Cree usted que es un reto para estas terapias el desarrollo tecnológico que hay en el país y considera que es más viable para su desarrollo exteriorizar los estudios? ¿Cuáles son los mayores retos a nivel tecnológico?**

“Costa Rica aún no se encuentra capacitado para la realización de estudios clínicos que nos permitan dar seguimiento a terapias innovadoras, no solo en tratamientos de cáncer, sino en general. Es necesaria la inversión tecnológica y en especialistas en el área para poder ser fructíferos en la misma. Así como el apoyo gubernamental requerido. Tomando eso en consideración, lo ideal sería exteriorizar los estudios.”

- 6. ¿Considera que se podrá aceptar fácilmente la realización de estudios clínicos en el país, utilizando terapias que involucren microARN para el tratamiento de cáncer?**

“No es una cuestión de aceptación, como de regulación. Es un cambio de paradigmas a nivel país.”

Anexo 5. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Mario Sibaja sobre la viabilidad y retos que presentan terapias innovadoras como el uso de micro ARN e Inmunoterapia con linfocitos T para el tratamiento de cáncer.

- 1. ¿Ante el creciente número de pacientes con cáncer en el país y en el mundo, considera viable la aceptación de una nueva terapia contra el cáncer que está en estudio como lo es el uso de microARN, por qué?**

“En la batalla contra el cáncer debe existir la apertura suficiente para garantizar la investigación en los diferentes procesos biológicos relacionados con el desarrollo de neoplasias, esto incluye la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis, etc. Esto porque conforme se identifiquen precursores o inhibidores de estos procesos se podrán crear terapias cada vez más específicas para cada tipo y subtipo de cáncer, según su biología celular, mutaciones genéticas o como en los casos de los microARN que son capaces de modificar la expresión de genes diana, haciendo el tratamiento más personalizado, dirigido y menos tóxicos.”

- 2. ¿Qué brindaría mayor beneficio a los pacientes: el desarrollo más avanzado de terapias tradicionales como lo es la inmunoterapia, o la inversión y estudios clínicos en pacientes con cáncer, ¿utilizando terapias innovadoras como el microARN?**

“El mayor beneficio para los pacientes estará en desarrollar investigación en terapias donde actualmente no exista una opción real.”

Muchas neoplasias responden adecuadamente con el uso de inmunoterapia, en esa clase de neoplasias la investigación puede ir dirigida a encontrar targets más específicos para disminuir toxicidad y efectos secundarios, acortar ciclos de tratamiento y prevenir recidivas.

En neoplasias altamente agresivas a pesar de quimioterapias y/o inmunoterapias convencionales, respuestas parciales, inmunoterapias de mantenimiento no curativas, inmunoterapias asociadas a aparición de mutaciones de resistencia o aquellas que no previenen la progresión o metástasis debe considerarse ampliar la investigación a terapias innovadoras como las que consideran el microARN.”

3. ¿Cuáles son los aspectos positivos y negativos que puede observar de ambos tipos de terapia?

“Los aspectos positivos en la inmunoterapia es que se tiene amplia experiencia en su uso, desde su introducción como terapia sus costos han ido disminuyendo. La desventaja es que existen muchos tipos de cáncer que no responden o que responden parcialmente.

Con los microARN la desventaja son los costos relacionados con la inversión necesaria para investigar y desarrollar fármacos con potencial uso clínico. La ventaja es que la investigación en estas moléculas puede identificar microARN con potencial para funcionar como biomarcadores para diagnóstico, pronóstico y tratamiento.”

4. ¿Qué tan retador es para estas terapias el presupuesto que se invierte en investigaciones y terapias anti cancerígenas?

“El reto es muy grande porque los costos son enormes, se hace casi prohibitivo en sistemas de salud públicos particularmente de países de bajo y mediano ingreso.”

5. ¿Cree usted que es un reto para estas terapias el desarrollo tecnológico que hay en el país y considera que es más viable para su desarrollo exteriorizar los estudios? ¿Cuáles son los mayores retos a nivel tecnológico?

“El desarrollo tecnológico influye particularmente en la investigación en fase preclínica donde se requieren laboratorios con tecnología de punta y altos presupuestos para costear gastos operativos, además de la importancia de cumplir requisitos para tener certificación internacional. Este tipo de laboratorio puede ser costado por grandes compañías farmacéuticas y Universidades de prestigio internacional. En nuestro país este tipo de investigación podría ser factible mediante alianzas público-privadas.”

6. ¿Considera que se podrá aceptar fácilmente la realización de estudios clínicos en el país, utilizando terapias que involucren microARN para el tratamiento de cáncer?

“Los estudios clínicos a nivel privado serían ampliamente aceptados porque existe un marco normativo establecido por la Ley Reguladora de Investigación Biomédica (Ley 9234) y su Reglamento.

Actualmente a nivel público en la Caja Costarricense del Seguro Social, como principal prestador de servicios de salud, existen muchas limitaciones ya que a la fecha no se ha aprobado el reglamento que regule la investigación biomédica dentro de la Institución, por lo que los estudios intervencionales y/o patrocinados por compañías farmacéuticas, no se están aprobando.”