

El espacio de la biotecnología en el control del cáncer: oportunidades y desafíos en Cuba

The place of biotechnology in the control of cancer: opportunities and challenges in Cuba

Agustín Lage Dávila

Académico Titular. Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba.

MEDICINA POBLACIONAL Y BIOTECNOLOGÍA

Los sistemas de salud que han alcanzado determinado nivel de desarrollo y resultados deben enfrentar hoy dos cambios importantes: el que deriva del envejecimiento de la población y la extensión de la vida posreproductiva; y el que deriva del impacto de la biotecnología en la industria farmacéutica. Este artículo intentará explorar las relaciones entre ambos procesos.

Más de la mitad de la vida humana transcurre hoy después del periodo reproductivo. Esto no ocurre así en otras especies de mamíferos. La selección natural, que opera por reproducción diferencial de los individuos más aptos para traspasar sus genes a la siguiente generación, no ha fijado genes que nos protejan de las enfermedades crónicas del adulto mayor.¹ Más aun, los mismos genes que son útiles para la defensa contra las infecciones en la juventud, condicionan un estado de inflamación crónica después, que es uno de los marcadores de la inmunosenescencia² y que se relaciona con la aterosclerosis, el cáncer y otras enfermedades de esta etapa de la vida.³ La extensión de la vida humana y la calidad de vida dependerán cada vez más de procesos sociales y de intervenciones intencionales e inteligentes. El control del cáncer es una de ellas.

En Cuba más del 84 % de la mortalidad se debe a enfermedades crónicas no trasmisibles, y más del 24 % a neoplasias malignas. La tasa cruda de mortalidad

por cáncer (por 100 000 habitantes) ha aumentado de 109,6 en 1981, a 197,5 en 2010; y la curva de la tasa ajustada por edades es esencialmente plana.⁴ Ello indica que los riesgos de incidencia y muerte por neoplasias dentro de cada grupo de edad no han cambiado en muchos años, y que la mayor proporción de personas de edad avanzada en la población cubana, condiciona la existencia de un mayor número de casos.

"Control del Cáncer" es un concepto más abarcador y un objetivo más difícil que una asistencia médica oncológica excelente. Se trata de modificar indicadores duros y objetivos, de incidencia, mortalidad y supervivencia, a escala poblacional.⁵ Las intervenciones de salud a escala poblacional comenzaron hace más de 100 años con el control de las enfermedades infecciosas y la salud materno-infantil, pero en esos campos existen causas protagónicas identificables de los problemas de salud, que son vulnerables a intervenciones específicas de efecto rápido, como por ejemplo una campaña de vacunación, el control de un vector, la promoción del parto institucional y la lactancia materna. Las enfermedades crónicas, entre ellas el cáncer, son por el contrario multicausales y no son en general controlables mediante una intervención sencilla. La reducción del tabaquismo y la citología de cuello uterino son probablemente las dos únicas excepciones a esta afirmación, en las que una sola intervención puede producir un impacto grande, aunque diferido en el tiempo, en la morbilidad y mortalidad. Mas allá de esos casos, el control del cáncer requerirá intervenciones complejas que incluyen una diversidad de componentes que se aprecian como esenciales pero que son muy difíciles de evaluar por separado.

¿Es la mortalidad poblacional por cáncer "vulnerable" a la intervención humana? Evidencias recientemente publicadas indican que sí lo es. En algunos países, después de un pico de mortalidad hace una década, la tasa ajustada de mortalidad por cáncer ha comenzado ligeramente a disminuir.^{6,7} La evaluación del programa contra el cáncer en Europa demuestra aumentos en unos países y reducción en otros.⁸ Tratándose de países con niveles de desarrollo socioeconómico y hábitos de vida no muy diferentes, tal heterogeneidad sugiere diferencias en el impacto de la respuesta social organizada, en determinados estados.

La letalidad de las neoplasias malignas (estimada a través del cociente entre las tasas de mortalidad y las tasas de incidencia) muestra una relación inversa con el producto de la economía, siendo como promedio 0,75 para los países de bajos ingresos, 0,64 para los países de ingreso medio, y 0,46 para los países de altos ingresos,⁹ lo cual es otra indicación de la sensibilidad de la carga de mortalidad por cáncer a la intervención humana.

En Cuba la supervivencia a cinco años de varios tipos de neoplasia maligna muestra una tendencia a aumentar,¹⁰ incluso entre los pacientes con enfermedad diseminada. La reducción de las tasas de mortalidad por cáncer es difícil y compleja, pero se puede lograr.

LA OPORTUNIDAD DE LA BIOTECNOLOGÍA

La biotecnología, en su forma actual, surgió en la década de los 80 como una nueva rama de la industria, que transforma materias primas en productos finales utilizando como "fábrica" el metabolismo de las células. Su desarrollo acelerado se debe a la combinación de las tecnologías de cultivo en gran escala (fermentaciones), con la capacidad de modificar los genes de las células, la ingeniería genética.

La biotecnología moderna permitió darle a los fármacos biológicos niveles de pureza, reproducibilidad y escalabilidad similares a los que se obtienen por la química sintética. Más del 80 % de la biotecnología mundial se dirige hoy a aplicaciones farmacéuticas. La fracción de los productos biológicos dentro de la farmacopea no ha cesado de crecer desde los años 90. Hoy se estima que es el 18 %, y se pronostica que llegará al 23 % en el año 2016, y que ocupará en esa fecha el 48 % entre "los 100 fármacos de más ventas".¹¹ Esta entrada masiva de productos biológicos en la farmacopea tiene dos consecuencias mayores: la diversidad de los productos y la especificidad de las interacciones farmacológicas.

La biotecnología ha aportado hasta hoy 16 productos terapéuticos principales para cáncer: el interferón, la interleucina-2, la eritropoyetina, el factor estimulador de colonias, la vacuna de virus de Papiloma, la reciente vacuna celular para cáncer de próstata, y unos 10 anticuerpos monoclonales. No obstante, hay más de 600 productos en ensayo clínico.¹² Estimando conservadoramente que solo el 20 % de estos productos llegará exitosamente al Registro de Medicamentos, ello podría significar en dos décadas más de 100 productos biológicos diferentes en el arsenal terapéutico oncológico, una cifra superior a la de nuestros citostáticos actuales. La llamada "Revolución de la Biotecnología" permite hoy clonar virtualmente cualquier gen, expresarlo en una célula hospedero conveniente, y producir la proteína codificada en ese gen a escala industrial. El espacio de posibilidades es infinito. Los humanos tenemos más de 30 000 genes, y aproximadamente mil millones de moléculas de anticuerpo diferentes. Cada una de las más de 100 millones de especies de bacteria que hay en la biosfera tiene varios miles de genes diferentes. Todas esas moléculas podrían teóricamente ser exploradas como "fármacos". Por otra parte, los biológicos son moléculas más grandes que los fármacos de la química sintética (Fig. 1), y por tanto, sus interacciones moleculares son más específicas. Ello significa por una parte la ventaja de menor toxicidad y posibilidad de uso prolongado, pero significa también que la eficacia puede estar concentrada en subgrupos de pacientes con determinadas características moleculares del tumor y el hospedero.

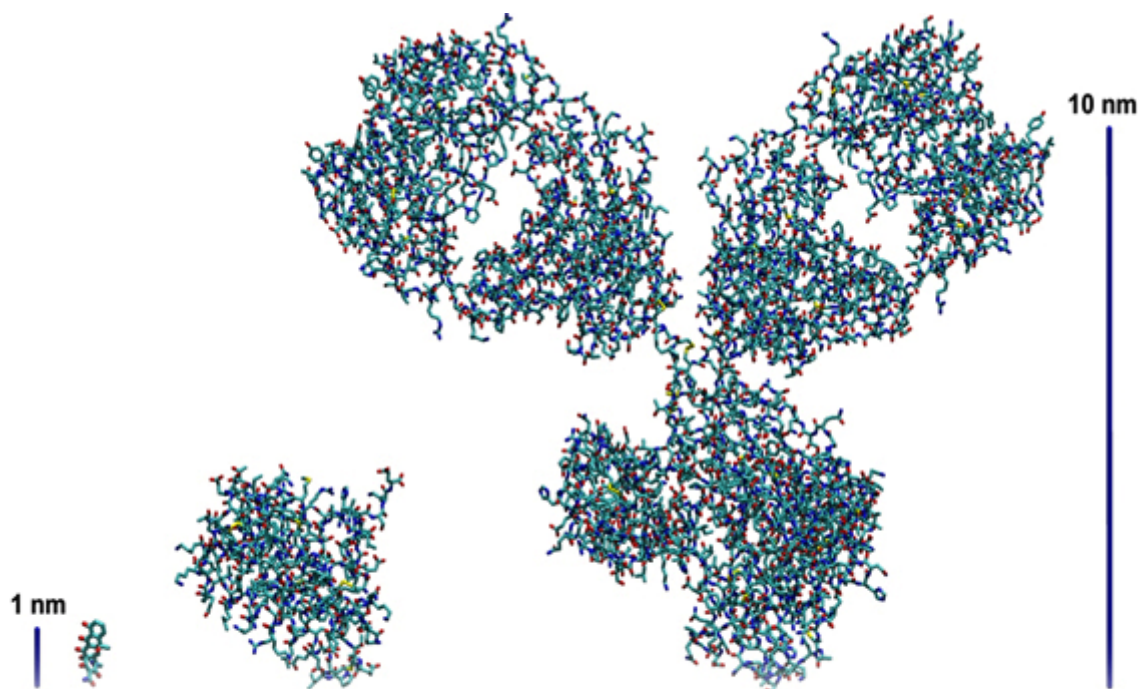


Fig. 1. El tamaño de las moléculas biológicas. Se compara en igual escala, de izquierda a derecha, el tamaño de la molécula de tetraciclina, de interferón alfa y de un anticuerpo monoclonal.

¿CON QUÉ CONTAMOS EN CUBA?

En Cuba surgieron a partir del inicio de los años 80 varias instituciones científicas y productivas que asimilaron y desarrollaron rápidamente la Biotecnología y que hoy conforman lo que se conoce como "Polo Científico de La Habana", un complejo de más de 20 instituciones donde laboran más de 10 000 trabajadores, entre ellos más de 4 000 científicos e ingenieros. Sus productos han beneficiado a cientos de miles de cubanos y se han exportado a más de 50 países.¹³

Precisamente los inicios de la biotecnología cubana estuvieron vinculados a la producción de interferón alfa,^{14,15} una molécula que tiene indicaciones oncológicas muy bien definidas en el tratamiento del melanoma, de la leucemia mieloblástica crónica, y del carcinoma de células renales, y cuyo uso sigue siendo investigado en otros tumores.¹⁶

La línea de productos oncológicos de la biotecnología cubana ha crecido, para incluir hoy como productos registrados, además del interferón:

- La vacuna recombinante de la hepatitis B, que es preventiva del hepatoma.
- La eritropoyetina recombinante, que tiene indicaciones como tratamiento de soporte en determinadas anemias asociadas al cáncer o a su terapéutica.
- El factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) para la recuperación de las neutropenias asociadas a la quimioterapia.
- El anticuerpo monoclonal humanizado Nimotuzumab,¹⁷⁻¹⁹ registrado para tumores de cerebro, cabeza y cuello y esófago; y en ensayo clínico en otras 11 localizaciones neoplásicas.
- La vacuna CIMAVAX-EGF,²⁰⁻²² para el tratamiento del cáncer del pulmón (y en ensayo clínico para cáncer prostático).

Adicionalmente hay otros seis anticuerpos monoclonales, ocho vacunas terapéuticas y tres polipéptidos antitumorales en desarrollo.

El Polo Científico también ha desarrollado la producción nacional de drogas antitumorales no biológicas, que actualmente incluye 13 productos registrados y otros 18 en desarrollo.

En lo concerniente a sistemas de diagnóstico, el Centro de Inmunoensayo produce un estuche para citología de cuello uterino, videocolposcopios para citología dirigida, y un sistema de inmunodiagnóstico para antígeno prostático específico (PSA). Tiene en desarrollo un sistema de detección de sangre oculta en heces para el diagnóstico de cáncer de colon y un mamógrafo digital.

La línea de productos oncológicos de la biotecnología continuará creciendo, pero además, su impacto no se limita a la disponibilidad de nuevos productos. Es también necesario identificar los nuevos conceptos sobre control del cáncer que vienen asociados a la reserva de estos productos. Ellos son esencialmente tres: la pesquisa activa, la transición a la cronicidad en el cáncer avanzado y el tratamiento de pacientes con comorbilidades.

La pesquisa activa

La existencia de métodos rápidos y relativamente baratos de diagnóstico plantea la posibilidad de buscar activamente a los pacientes dentro de la población asintomática. El impacto de la citología de cuello en la reducción de mortalidad es universalmente reconocido.²³ También hay ensayos poblacionales más recientemente publicados con certeza de reducción de mortalidad por cáncer de colon mediante el amplio uso de la prueba de sangre oculta en heces.²⁴ La información publicada sobre el impacto de la prueba de PSA para cáncer de próstata en personas asintomáticas es todavía polémica.^{25,26} Sin embargo, un estudio concentrado en pacientes con síntomas urinarios o con determinados factores de riesgo no ha sido todavía publicado. En un estudio piloto realizado por el Centro de Inmunoensayo en Santiago de Cuba, sobre 33 302 hombres mayores de 50 años asintomáticos, se detectaron 2 821 casos (8,5 %) de PSA elevado y 153 casos de cáncer prostático. La pesquisa activa concentrada sobre determinados grupos de riesgo tiene mayores posibilidades de impacto incluso mediante pruebas de no muy alta especificidad. La pesquisa activa se irá extendiendo paso a paso, integrando las pruebas de diagnóstico precoz dentro de las prácticas sociales de cuidado de la salud. La biotecnología diversificará y perfeccionará los métodos de medición; pero el éxito dependerá también de comprender (e implementar) que la pesquisa activa no es solamente la prueba de diagnóstico, sino todo el sistema de organización del pesquiseaje, de confirmación diagnóstica del sospechoso, y de tratamiento del verdadero positivo.

La transición a la cronicidad en el cáncer avanzado

Datos de otros países²⁷ y también de Cuba,¹⁰ indican que la supervivencia después de que la enfermedad es diseminada está aumentando. En Cuba se estima que en esos estadios avanzados la supervivencia a 5 años es de 30 % para cáncer de mama, 33 % para cáncer de útero, 25 % para cáncer de recto y 20 % para cáncer de colon. Esas cifras correspondientes a neoplasias con metástasis a distancia no contienen los probables efectos de acciones de prevención primaria ni de diagnóstico precoz. Ellas reflejan la evolución de la eficacia terapéutica. Esas cifras continuarán aumentando, y acercando el curso clínico del cáncer avanzado al de otras enfermedades crónicas compatibles con años de supervivencia y calidad de vida aceptable. Los productos de la biotecnología, usualmente de escasa toxicidad, permitirán tratamientos oncoespecíficos prolongados y catalizarán esa transición a la cronicidad.²⁸ Los primeros datos del Centro de Inmunología Molecular sobre el uso prolongado del anticuerpo monoclonal Nimotuzumab en cáncer de cabeza y cuello, están dando certeza de ventaja de supervivencia de estos pacientes, sobre aquellos que recibieron un curso corto de tratamiento.

El tratamiento de pacientes con comorbilidades

Una de las contradicciones de la investigación clínica de los últimos años ha sido la tendencia a evaluar nuevos tratamientos en ensayos con criterios de inclusión estrechos, buscando grupos de pacientes homogéneos en los que se obtenga más rápidamente la significación estadística de los posibles resultados, pero que no resultan representativos de la población real de pacientes. La edad promedio del diagnóstico de cáncer se está incrementando y el pronóstico es que más del 70 % de las neoplasias en el 2030 ocurrirá en individuos mayores de 65 años de edad. En estas edades hay una prevalencia de más de 40 % de hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares. El 25 % de los individuos entre 65 y 69 años de edad, y el 50 % de los individuos entre 80 y 84 años de edad tiene dos o más

enfermedades crónicas.²⁹ Ante el diagnóstico de neoplasia, la mayoría de estos pacientes no son elegibles para los tratamientos agresivos que constituyen "estado del arte" en oncología. Los productos biológicos abren la posibilidad de tratamientos oncoespecíficos en estas edades.

Una de las principales consecuencias de la implementación de estos conceptos es la posibilidad de que los mejores procedimientos de diagnóstico y tratamiento se traduzcan en modificación de los indicadores "duros" de supervivencia y mortalidad a escala poblacional, lo cual no puede extrapolarse automáticamente de un ensayo clínico.

En el campo del diagnóstico, si bien hay evidencia sólida de impacto en mortalidad de las acciones poblacionales de diagnóstico precoz de las neoplasias de cuello de útero, mama y colon,³⁰ también hay estudios en los que tal efecto no ha podido demostrarse, como consecuencia de limitaciones de la técnica en sí misma y de obstáculos prácticos en su implementación eficiente. La disponibilidad de técnicas baratas, masivas y de mejor desempeño puede modificar este panorama.

En el campo de la terapéutica, para que un incremento en supervivencia se traduzca en reducción de mortalidad es necesario que sea lo suficientemente grande para que el paciente se acerque a la esperanza de vida media poblacional, y entren en juego otras causas de mortalidad. Por ejemplo, un paciente de 65 años de edad en los que un tratamiento oncológico eficaz prolongue la supervivencia 5 años, aun no alcanzará las edades de alta mortalidad por otras causas, y tal resultado terapéutico, muy beneficioso para ese paciente en particular, no modificará la tasa de mortalidad por cáncer de la población (Fig.2).

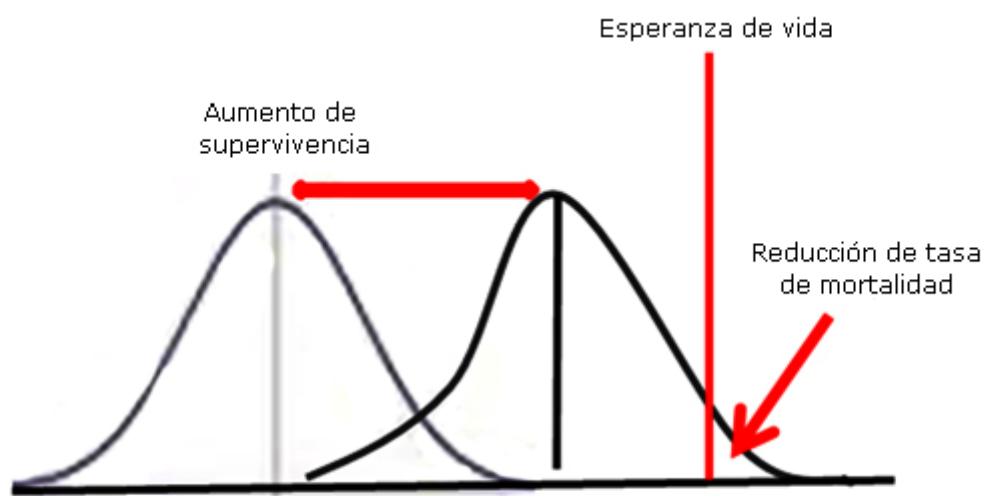


Fig. 2. Los efectos de un tratamiento en la supervivencia y en la tasa de mortalidad son diferentes. Se ilustra un caso supuesto de un tratamiento que incrementa la supervivencia media de un grupo de pacientes en relación con el grupo control. El aumento de la supervivencia es importante, pero al no llegar a la esperanza de vida general de la población, el impacto en la tasa de mortalidad es pequeño. Así, las evaluaciones de programas de control de cáncer basadas solamente en tasas de mortalidad, subestiman el impacto de los nuevos tratamientos.

Es por ello que las acciones de control de cáncer a escala poblacional se han concentrado principalmente en intervenciones de prevención primaria y diagnóstico precoz.

No obstante en la práctica de la salud pública han ido apareciendo ejemplos en los que el acceso poblacional a la terapéutica eficaz ha sido un componente protagónico de los programas de control. Tal es el caso del acceso a la terapia antirretroviral en sida y al tratamiento eficiente de la tuberculosis.

El ejemplo más ilustrativo de transición de una enfermedad mortal a corto plazo a una condición crónica compatible con muchos años de calidad de vida y menor mortalidad, como consecuencia del desarrollo terapéutico, es el de la diabetes mellitus. El descubrimiento de la insulina en 1921, seguido de una serie de mejoras terapéuticas (la insulina lenta, los hipoglicemiantes orales, y otros), permitieron intervenciones de escala poblacional que demostraron que el tratamiento intensivo puede evitar o retrasar notablemente la aparición de complicaciones a largo plazo.³¹

Siendo la diabetes una enfermedad escasamente susceptible de prevención primaria o de diagnóstico precoz, su evolución como consecuencia de mejores tratamientos ilustra lo que podría suceder con los tumores malignos si aparecen nuevos y más eficaces productos biológicos, de baja toxicidad, que puedan ser usados de forma continuada.

LOS DESAFÍOS QUE EXIGEN APROXIMACIÓN CIENTÍFICA

Los productos de la biotecnología para el tratamiento del cáncer están lejos aún de lograr el impacto que logró la insulina en el tratamiento de la diabetes; pero las evidencias científicas de que eso es posible comienzan a aparecer.

Ahora es imprescindible transformar la "prueba de concepto" en impacto poblacional, y ello suele ser difícil y demandar nueva investigación científica. No olvidemos que entre la prueba científica de la vacunación antivariólica (1798) y la erradicación de la enfermedad (1977) pasaron casi 200 años, y que entre el desarrollo de la vacuna inyectable de la poliomielitis (1955) y la declaración del continente americano como "Libre de Polio" (1994) transcurrieron casi 40 años.

Debemos identificar con claridad, y comunicar a los investigadores, cuales son las piezas de nueva información científica que necesitamos para posibilitar que los progresos demostrados en los estudios piloto o en los ensayos clínicos se traduzcan en modificaciones de indicadores poblacionales.

Se trata de implementar una estrategia de investigación científica que responda a la "demanda de conocimientos" que necesita la estrategia de la salud pública.

Tal "demanda de ciencia" incluirá, entre otros, los siguientes componentes:

- Nuevos y mejores productos. Los anticuerpos monoclonales, las vacunas terapéuticas y algunas citocinas tienen sin dudas acción antitumoral comprobada en ensayos clínicos que muestran ventaja de supervivencia estadísticamente significativa. Pero significación estadística no es equivalente a significación médica. Los productos registrados producen ventaja de supervivencia que se mide en meses, no en años. La inmunoterapia del cáncer está en una situación análoga a la que tenía la quimioterapia a mediados del siglo XX, cuando los primeros citostáticos producían respuestas parciales (validando así "el concepto"), pero raramente respuestas completas y ninguna curación. Sigue siendo necesario que aparezcan nuevos y mejores productos. En el mundo hay más de 600 productos biotecnológicos en desarrollo para tratamiento de cáncer.

En Cuba hay 20. Este desarrollo requerirá también de investigación básica que identifique nuevos blancos moleculares en las células neoplásicas y/o en el sistema inmune.

En la demanda de nuevos productos hay que incluir también el desarrollo de nuevos sistemas de diagnóstico que combinen sensibilidad y especificidad, con simplicidad para su uso masivo y bajo costo. Un desafío enorme en este campo estará en el uso de mediciones simultáneas de muchos parámetros y algoritmos de análisis multivariado. El Centro de Inmunoensayo tiene en desarrollo un robot para mediciones rápidas y simultáneas de cientos de moléculas en muchos pacientes.

- Nuevos y mejores biomarcadores para la estratificación de los pacientes. Bajo la denominación de "cáncer" hay más de 200 enfermedades, muchas de ellas con varios tipos histológicos. Las nuevas capacidades de medición de moléculas aportadas por la biotecnología están permitiendo identificar cada vez mas subgrupos de pacientes, sobre la base de la expresión o no de determinados receptores moleculares, o la existencia o ausencia de determinadas mutaciones o polimorfismos genéticos.³² Estas estratificaciones implican pronósticos diferentes y disímiles sensibilidades a los tratamientos. El ejemplo clásico es anterior a la era de la biotecnología y consiste en la medición de receptores de estrógenos y progesterona en el cáncer de mama, como predictores de probabilidad de recaída y de sensibilidad a la hormonoterapia. Hoy conocemos que los pacientes con determinadas mutaciones en el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico responden mejor a los inhibidores de tirosina-cinasa,³³ y que los pacientes con mutaciones del oncogén *ras* responden mal a los anticuerpos monoclonales.³⁴ La obtención de nuevos productos (algunos surgidos de la investigación científica cubana) requerirá también de la identificación de los marcadores que predicen (o que miden) su efecto en los pacientes.

- Un perfeccionamiento de los procesos productivos. El impacto poblacional de una nueva tecnología requiere uso masivo y este a su vez exige escalado productivo y bajo costo de producción. La situación actual en el mundo de productos biológicos cuyo precio excede los \$ 50 000 dólares por año de tratamiento es una barrera al impacto poblacional.³⁵ Es cierto que en tal situación influye la estructura socioeconómica y el interés de lucro de los productores privados en los países industrializados. El análisis de estos factores sociales es parte del contenido de otro artículo.³⁶ Pero en lo que concierne a la investigación científica, el objetivo es lograr procesos de producción más eficientes. El costo de producción de los anticuerpos monoclonales por ejemplo, se mantiene superior a los \$ 300 dólares/g, y la tendencia de los ensayos clínicos oncológicos es a aumentar la cantidad de gramos por paciente, y la duración de los tratamientos. La implementación del concepto de tratamiento crónico requerirá una modificación sustancial de esos costos.

- Un cambio de paradigma en el ensayo clínico. El paradigma clásico de la investigación clínica de citostáticos antitumorales presupone que estos deben producir una reducción rápida de la masa tumoral (respuesta objetiva), la cual es dependiente de dosis cercanas a la toxicidad, y que la progresión tumoral es equivalente a fracaso terapéutico e indicación de interrupción del tratamiento. Los ensayos clínicos se han diseñado y evaluado por décadas en función de estos conceptos. Sin embargo, recientemente se han ido acumulando evidencias de que la respuesta objetiva no es siempre un buen predictor de supervivencia,^{37,38} que la respuesta al tratamiento puede aparecer diferida en el tiempo, que puede existir estabilización de la enfermedad y aumento de supervivencia sin reducción de la masa tumoral, y que la continuación del tratamiento después de la progresión puede seguir incrementando la supervivencia.³⁹

Existe claramente una fracción de las neoplasias malignas que es curable con una buena combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante; y las nuevas tecnologías de diagnóstico temprano deben incrementar esta fracción. Pero existirá también en el futuro previsible una importante fracción de neoplasias avanzadas o recidivantes. Para estas, la terapéutica no sigue el paradigma de la antibioticoterapia de las infecciones de "curación o fracaso", sino el de las enfermedades crónicas de "control y calidad de vida a largo plazo". El diseño de los ensayos clínicos y sus criterios de evaluación deben basarse en estas realidades y ello presupone un cambio metodológico importante.^{40,41}

- Una aproximación científica a las combinaciones terapéuticas. Las capacidades técnicas de las últimas décadas para modificar los genes de una célula y estudiar interacciones moleculares han permitido una comprensión mucho mayor de los mecanismos de control de la proliferación de las células tumorales y de su interacción con el sistema inmunitario.^{42,43} El panorama que emerge es el de una red compleja de lazos redundantes de control, que sugiere la escasa probabilidad de poder modificar la conducta del sistema interactuando con un blanco molecular aislado, mediante un fármaco aislado. El tratamiento eficaz requerirá de acción simultánea sobre varios blancos, y mediante combinaciones terapéuticas.

También es cierto que la diversidad de agentes a combinar (y sus mecanismos de acción) será mucho mayor para los productos biotecnológicos que para las drogas citotóxicas. Si tenemos más de 50 productos biotecnológicos registrados para tratamiento de cáncer en los próximos años, la exploración por "ensayo y error" de sus combinaciones por pares requeriría más de 2 000 ensayos clínicos, que son simplemente imposibles de realizar. Se necesitará una teoría que guíe el diseño y la evaluación de combinaciones terapéuticas. Ya antes, en las últimas décadas del siglo xx cuando aparecieron decenas de citostáticos nuevos, se elaboraron bases teóricas sobre el control del ciclo celular que permitieron racionalizar el diseño de combinaciones. Fueron estas combinaciones inteligentes de drogas que ya existían las que permitieron por ejemplo cambiar el resultado del tratamiento de la leucemia linfoblástica que lograba supervivencias a 5 años en el 2 % de los pacientes en los años 50, a más de 50 % de supervivencia dos décadas después, y un porcentaje apreciable de curaciones en el momento actual.

Los conocimientos sobre la regulación del sistema inmune y su relación con los tumores, en los que podría basarse una teoría de las combinaciones para la inmunoterapia, ya comienzan a aparecer en la literatura,⁴⁴ así como los primeros ensayos clínicos de combinaciones de interferón, anticuerpos monoclonales, vacunas terapéuticas y quimioterapia.⁴⁵⁻⁴⁷ De ahí puede surgir la extensión del efecto en supervivencia que se necesita para que las nuevas terapéuticas puedan tener impacto en indicadores poblacionales.

- Una aproximación científica a las Intervenciones Complejas de Salud. La investigación preclínica y el ensayo clínico controlado nos llevan hasta la certeza de que un determinado producto tiene efecto antitumoral. El trayecto de ahí hacia la seguridad de que podemos obtener cambios en los indicadores de supervivencia y mortalidad a escala poblacional, requiere insertar convenientemente el nuevo tratamiento (o el nuevo procedimiento de diagnóstico) dentro de las tecnologías ya existentes; y evaluar "paquetes tecnológicos" completos, que pueden incluir, además de un nuevo producto, procedimientos y criterios de calidad de su aplicación, complementación con otros tratamientos, cambios en la organización de la asistencia médica en diferentes niveles de atención, intervenciones sobre la calidad de vida, e incluso cambios en las actitudes y comportamientos humanos. En tales intervenciones, conocidas como "Intervenciones Complejas en Salud",^{48,49} suele ser difícil

especificar cuál es el más activo entre sus múltiples componentes y suele ser imposible la utilización de diseños experimentales aleatorizados.

Sin embargo, no podemos renunciar a la evaluación objetiva de impacto, ya que la transición de un resultado científico a una política de salud no es un proceso automático (ni es siempre deseable). Tendremos que aprender a diseñar mejores Intervenciones Complejas con los nuevos productos que tenemos hoy a nuestro alcance (y los nuevos que surgirán) y a evaluarlas con objetividad científica. Tales evaluaciones no pueden limitarse al dato de supervivencia promedio o de tasa de mortalidad, sino que deben incluir mediciones de calidad de vida, y también de los indicadores operacionales del proceso de implementación y sus costos.

VISIÓN DEL 2020: LA POTENCIACIÓN ENTRE BIOTECNOLOGÍA Y ATENCIÓN PRIMARIA

El espacio de la biotecnología en el control del cáncer es potencialmente enorme. En el momento actual se concentra principalmente en los dos extremos del curso clínico de las neoplasias malignas: en el desarrollo de métodos de diagnóstico para las etapas iniciales, que puedan desplazar un porcentaje cada vez mayor de pacientes a la zona de curabilidad; y en el desarrollo de terapéuticas de uso prolongado y poco tóxicas para la enfermedad avanzada, que puedan transformarla en una enfermedad crónica.

Estos dos programas tienen expresiones concretas en los productos que emergen de la biotecnología cubana, la cual ya está en condiciones de plantearse "objetivos de impacto poblacional" en cáncer, tales como estos:

- Que toda la población reciba la vacunación de la hepatitis B.
- Que toda mujer entre 25 y 64 años de edad se estudie mediante citología de cuello uterino guiada por videocolposcopia cada 3 años.
- Que en toda persona mayor de 50 años de edad se realice una prueba anual de sangre oculta en heces fecales.
- Que en todo paciente masculino con síntomas urinarios (y asintomáticos que lo soliciten) se realicen las determinaciones de antígeno PSA total y libre. Que todo paciente de melanoma, cáncer renal o leucemia mieloide crónica con indicación de interferón, pueda recibirlo.
- Que todo paciente bajo quimioterapia con indicación de factor estimulador de colonias pueda recibirlo.
- Que todo paciente bajo radioterapia por neoplasias de cabeza y cuello, cerebro, y esófago, pueda recibir tratamiento con el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab concomitante con la radioterapia y de mantenimiento después.
- Que todo paciente de linfoma con indicación de anticuerpo monoclonal anti-CD20 pueda recibirlo.
- Que toda paciente de cáncer de mama con indicación de anticuerpo monoclonal anti-HER2 pueda recibirlo.
- Que todo paciente de cáncer del pulmón (no-células pequeñas) pueda tratarse con vacunas terapéuticas después de la quimioterapia de primera línea.
- Que más del 20 % de todos los pacientes con neoplasias avanzadas se traten en el contexto de un ensayo clínico.

Lograr estos objetivos (y los que vendrán después) requiere enfrentar importantes desafíos productivos, económicos y organizativos, pero se puede hacer.

Las dificultades, principalmente económicas, nadie las ignora, pero tenemos también en la salud pública cubana un contexto favorable dado por la coincidencia de los esfuerzos por el desarrollo del nivel primario de salud y por el desarrollo de la industria biotecnológica. En muy pocos países coinciden ambas direcciones de desarrollo. Ellas tienen una posibilidad enorme de potenciación mutua: el diagnóstico temprano de las neoplasias malignas ha sido siempre una tarea de atención primaria, que la biotecnología potenciará; pero ocurre ahora además que la existencia de nuevos fármacos de baja toxicidad, que pueden transformar el cáncer avanzado en una enfermedad crónica, desplazará también, paso a paso, el centro de gravedad de la terapéutica crónica hacia el nivel primario de salud, especialmente para situarlo en el contexto de intervenciones integrales y complejas.

En los próximos años debemos ver surgir de nuestros científicos piezas de conocimiento nuevo que no solamente aporten nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento, sino también evaluaciones sobre la viabilidad y formas concretas de inserción de esas nuevas opciones dentro de la política de salud en Cuba, y su impacto en el control del cáncer a escala poblacional. En esa integralidad y coherencia de la estrategia están las oportunidades; y también los desafíos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *Biosc Trends*. 2008;2(6):218-30.
2. Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna Romano G, Grimaldi MP, et al. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity [review]. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):83-91.
3. Vasto S, Carruba G, Lio D, Colonna Romano G, Di Bona D, Candore G, et al. Inflammation, ageing and cancer [review]. *Mech Ageing Dev*. 2009;130(1-2):40-5.
4. Anuario estadístico de Salud [Internet]. La Habana: MINSAP; 2010 [citado 18 Ago 2011]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/04 /anuario-2010-e-sin-graficos1.pdf>
5. Lage A. Transforming cancer indicators begs bold new strategies from biotechnology . *MEDICC Rev*. 2009;11(3):8-12.
6. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zuber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116(3):544-73.
7. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25 % in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet*. 2000;355(9217):1822.

8. Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P, Severi G, Robertson C, Tubiana M, et al. Measuring progress against cancer in Europe: has the 15 % decline targeted for 2000 come about? *Ann Oncol.* 2003;14:1312-25.
9. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, Shulman LN, Alleyne G, Armstrong L, et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action [review]. *Lancet.* 2010;376(9747):1186-93.
10. Garrote LF, Alvarez YG, Babie PT, Yi MG, Alvarez MG, Cicili ML. Chapter 10: Cancer survival in Cuba, 1994-1995. En: Sankaranarayanan R., Swaminathan R., Lucas E, editors. *Cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America (SurvCan)*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2011. p. 89-95.
11. World Preview 2016. Analysis Highlights. Evaluate Pharma. May 2010.
12. Medicines in Development Biotechnology Report [Internet]. 2008 [citado 18 Ago 2011]. Disponible en: <http://www.phrma.org/sites/default/files/422/biotech2008.pdf>
13. Lage A. La economía del conocimiento y el socialismo: Reflexiones a partir de la experiencia de la Biotecnología Cubana. *Revista Cuba Socialista.* 2004; 3ra Época (30):2-28.
14. Perez L, Vega J, Chuay C, Menendez A, Ubieta R, Montero M, et al. Production and characterization of human gamma interferon from *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 1990;33(4):429-34.
15. Deuñas L, Alcantud V, Álvarez F, Arteaga J, Benítez A, Bopuza M, et al. Use of interferon-alpha in laryngeal papillomatosis: eight years of the Cuban national programme. *J Laryngol Otol.* 1997;111(2):134-40.
16. Wang BX, Rahbar R, Fish EN. Interferon: current status and future prospects in cancer therapy. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(7):545-52.
17. Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, et al. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 2004;22:1646-54.
18. Talavera A, Friemann R, Gómez Puerta S, Martínez Fleites C, Garrido G, Rabasa A, et al. Nimotuzumab, an antitumor antibody that targets the epidermal growth factor receptor, blocks ligand binding while permitting the active receptor conformation. *Cancer Res.* 2009;69:5851-9.
19. Garrido G, Tikhomirov IA, Rabasa A, Yang E, Gracia E, Iznaga N, et al. Bivalent binding by intermediate affinity of nimotuzumab: A contribution to explain antibody clinical profile. *Cancer Biol Ther.* 2011;11:1-10.
20. Rodríguez G, González G, Crombet T, Lage A. Therapeutic vaccination with an EGF-based vaccine in lung cancer: a step in the transition to a chronic disease. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(3):337-42.
21. González G, Crombet T, Lage A. Chronic vaccination with a therapeutic EGF-based cancer vaccine: a review of patients receiving long lasting treatment. *Curr Cancer Drug Targets.* 2011;11(1):103-10.

22. García B, Neninger E, de la Torre A, Leonard I, Martínez R, Viada C, et al. Effective inhibition of the epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor binding by anti-epidermal growth factor antibodies is related to better survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with the epidermal growth factor cancer vaccine. *Clin Cancer Res.* 2008;14(3):840-6.
23. Hartmann KE, Hall SA, Nanda K, Boggess JF, Zolnoun D. Screening for Cervical Cancer. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002.
24. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149(9):638-58.
25. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
26. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;360(17):1797.
27. Datos de supervivencia en estadios avanzados en USA. *Cancer Statistics 2009.* *Cancer J Clinicians.* 2009;59:225-49.
28. Lage A, Crombet T. Control of advanced cancer: the road to chronicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(3):683-97.
29. The World Health Report 2008: Primary Health Care Now More Than Ever. Geneva: WHO; 2008.
30. Henley SJ, King JB, German RR, Richardson LC, Plescia M. Surveillance of screening-detected cancers (colon and rectum, breast, and cervix) - United States, 2004-2006. *MMWR Surveill Summ.* 2010;59(9):1-25.
31. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
32. Buyse M, Michiels S, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Integrating biomarkers in clinical trials [review]. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11(2):171-82.
33. Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M, Cortinovis D, Cappuzzo F, Mok T. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Implications for clinical practice and open issues. *Lung Cancer.* 2011;72:3-8.
34. Lièvre A, Bachet J, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile J, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66:3992-5.
35. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(15):1044-8.

36. Lage A. Global Pharmaceutical Development and Access: Critical Issues of Ethics and Equity. *Medic Review*. De próxima aparición.
37. Burzykowski T, Buyse M, Piccart Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1987-92.
38. Scher HI, Warren M, Heller G. The association between measures of progression and survival in castrate-metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1488-92.
39. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5326-34.
40. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A: Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics [review]. *J Immunother*. 2007;30(1):1-15.
41. Schlom J, Gulley JL, Arlen PM. Paradigm shifts in cancer vaccine therapy. *Exp Biol Med*. 2008;233(5):522-34.
42. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [review]. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
43. Cavallo F, De Giovanni C, Nanni P, Forni G, Lollini PL. The immune hallmarks of cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(3):319-26.
44. Emens LA. Chemoimmunotherapy [review]. *The Cancer J*. 2010;(16)4:1-9.
45. Ribas A, Comin Anduix B, Chmielowski B, Jalil J, de la Rocha P, McCannel TA, et al. Dendritic cell vaccination combined with CTLA4 blockade in patients with metastatic melanoma. *J Clin Cancer Res*. 2009;5(19):6267-76.
46. Maker AV, Phan GQ, Attia P, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, et al. Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1005-16.
47. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4550-7.
48. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ*. 2000;321(7262):694-6.
49. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Medical Research Council Guidance. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008;337:a1655.