



«CON LA PARTICIPACIÓN DE TODOS VAMOS A VENCER» Miguel Díaz Canel Bermúdez, 29 de agosto del 2020.

Editorial

La figuras del oponente y del doctorante

Por: **Julio César Hernández Perera** .

La palabra oponente deriva del verbo oponer, que a su vez proviene del latín 'oponēre'. Sin embargo, su significado es mucho más amplio que lo que se expresa por los diccionarios: 'que opone, se opone o está en contra'.

En el proceso de evaluación de una tesis de doctorado, el oponente trasciende como un elemento capital. Su selección y participación en un acto de defensa lleva patentizada una probada experiencia, calidad, capacidad, ética y compromiso con las ciencias y la Academia.

Sus funciones en estos ejercicios comprenden su capacidad para efectuar un estudio profundo y minucioso de la tesis de grado a evaluar, los trabajos publicados por el doctorante en el tema de la tesis, expresar claramente sus puntos de vista relacionadas con la actualidad, la novedad y el valor científico de las conclusiones y recomendaciones realizadas por el pretendiente acerca de su investigación, el uso crítico de la bibliografía científica, su opinión sobre el trabajo científico del aspirante y su suficiencia para considerar

si la tesis mostrada cumple con los requisitos formales normados para su elaboración.

Por estas razones las preguntas que son elaboradas en una oponentencia pueden generar respuestas de los doctorantes que en muchas ocasiones trascienden cuando se encumbra el nivel, el conocimiento y la actualidad científicos. A pesar de ser generalmente públicos, esta sapiencia habitualmente es presenciada por unos pocos que tienen la posibilidad y el interés de asistir a estos ejercicios.

La importancia del encuentro entre un doctorante y un oponente materializa algo que siempre se debe aludir en la ciencias: Su naturaleza controversial, donde la crítica y las discrepancias son instrumentos claves en la conformación colectiva de los asertos científicos.

Esta es una de las razones que han motivado la creación de la «Respuesta al oponente». Una sección del Boletín Científico que esperamos sean de sumo interés para muchos y una fuente adicional de compartir conocimientos de una manera diferente...

BOLETÍN CIENTÍFICO DEL CIMEQ

30 de octubre del 2020

EN ESTE NÚMERO

- Las figuras del oponente y del doctorante (página 1).
- Intervencionismo percutáneo en la enfermedad coronaria compleja. Seguimiento a largo plazo [Resumen de tesis doctoral] (página 2).
- La vigencia de la puntuación SYNTAX como herramienta de estratificación angiográfica de las arterias coronarias (páginas 2 y 4).
- Otro vínculo confirmado: Deporte y memoria (página 4).
- El primer estudio que muestra resultados de un Programa de uso compasivo con el CIGB-247 (página 5).
- Resultados del seguimiento a largo plazo de pacientes cubanos con hepatitis autoinmune en el Instituto de Gastroenterología (página 6).
- Uso del SUMA en la determinación de albúmina en muestras de orina (páginas 6-7).
- Estudios sugieren efectos beneficiosos de las estatinas frente a la COVID-19 (página 7).
- Promisorios hallazgos de la melitina contra el cáncer de mama (página 8)



Resumen de Tesis doctoral

Intervencionismo percutáneo en la enfermedad coronaria compleja. Seguimiento a largo plazo

Por: Lázaro Iralys Aldama Pérez

Introducción: La enfermedad arterial coronaria compleja, es un diagnóstico frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica, caracterizada por lesiones de tronco o lesiones de múltiples vasos, del árbol vascular coronario. El intervencionismo coronario percutáneo es un método de revascularización usado en esta afección.

Propósito: Determinar la evolución de los pacientes con enfermedad coronaria compleja tratados por intervencionismo percutáneo.

Método: Se desarrolló un estudio observacional, longitudinal y prospectivo, en 175 pacientes de ambos sexos con enfermedad arterial coronaria compleja, revascularizados por intervencionismo

percutáneo, con un período de seguimiento de dos años.

Resultados: Se obtuvo un 90,8 % de éxito en la revascularización, con un 84,0 % de pacientes libres de complicaciones. La puntuación SYNTAX ≥ 33 y la revascularización inmediata, se asociaron a menor supervivencia libre de eventos cardíacos mayores. El 83 % de los pacientes, no mostraron angina a los seis meses de seguimiento. El stent metálico convencional, el sexo femenino, la enfermedad renal crónica y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 30% resultaron predictores independientes de mortalidad.

Conclusiones: Los pacientes con enfermedad coronaria compleja tratados por intervencionismo percutáneo, en el Cimeq, mostraron una evolución favorable con baja incidencia de complicaciones y pocos eventos cardíacos mayores durante el seguimiento.

Bibliografía

Aldama Pérez LI. Intervencionismo percutáneo en la enfermedad arteria coronaria compleja [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas]. [La Habana]: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2019.

Respuesta al oponente

La vigencia de la puntuación SYNTAX como herramienta de estratificación angiográfica de las arterias coronarias

Por: Lázaro Iralys Aldama Pérez

En el acto de defensa de la tesis doctoral «Intervencionismo percutáneo en la enfermedad coronaria compleja. Seguimiento a largo plazo» uno de los oponentes efectuó la siguiente pregunta:

«El sistema de puntuación SYNTAX ha sufrido críticas en diversas comunicaciones publicadas durante el transcurso de los últimos años. Como alternativa se han propuesto sistemas de puntuación como el NERS (New Risk Stratification) y el Acuity-PCI que integran amplios perfiles de variables pero necesitan ser validados por el paso del tiempo. No obstante, la aplicación de SYNTAX permanece en la preferencia de la comunidad cardiológica.

«¿Podría ser desplazada la puntuación SYNTAX por otro sistema evaluativo a corto o mediano plazo?»

«¿Cuáles son sus consideraciones al respecto?»

Respuesta:

Durante las últimas cuatro décadas de intervención coronaria percutánea, la evolución en técnicas y dispositivos ha sido (y sigue siendo) inmensa. Aún así, perdura un debate: ¿Cuál es el mejor enfoque para tratar la enfermedad arterial coronaria compleja?^(1,2)

La revascularización miocárdica constituye un pilar en el tratamiento de la enfermedad de tronco y la enfermedad coronaria multiarterial. Para su realización existen dos técnicas:

- El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con la implantación de stent
- La cirugía de revascularización miocárdica con el empleo de bypass aortocoronario.

Se califica un método apropiado cuando los beneficios esperados, en términos de supervivencia y resultados clínicos, son superiores a las consecuencias negativas esperadas del procedimiento. Bajo esta premisa, la valoración de riesgo en la práctica médica actual constituye un

condición ineludible para la toma de decisiones terapéuticas.

Con el advenimiento de stent farmacoactivos, se hizo necesario el desarrollo de estudios comparativos entre la cirugía y la nueva generación de stent, ahora impregnados en sustancias para prevenir la reestenosis.

La inmensa mayoría de los estudios prospectivos y aleatorizados sufrieron críticas, por la inclusión en los mismos de solo un 5 % de los pacientes susceptibles de asignación al azar. Las investigaciones tenían serias limitantes por incluir escasos pacientes con lesión de tres vasos y lesión crítica descendente anterior proximal. Estos estudios, además, excluyeron a pacientes con lesión de tronco coronario izquierdo.⁽³⁾

Un hecho trascendental que marcó pautas en el tratamiento de las lesiones de tronco coronario y enfermos con lesiones coronarias múltiples fue la realización del estudio SYNTAX (término que deriva de Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) —llevado a cabo hace poco más de un lustro—. Este tuvo el propósito de identificar



el método más apropiado de revascularización.⁽³⁾

La puntuación SYNTAX, ulteriormente validada, ofreció dos posibilidades: Estandarizar la complejidad de las lesiones anatómicas y predecir los resultados de la revascularización según la técnica terapéutica empleada (angioplastia coronaria percutánea vs cirugía de revascularización coronaria).

Los resultados de su aplicación sugirieron que en los pacientes que presentaban una puntuación ≥ 33 (riesgo elevado), la cirugía coronaria se imponía como tratamiento de elección sobre el intervencionismo coronario percutáneo con *stent* farmacológico de primera generación. Un resultado que se asoció a mayor supervivencia a los cinco años de seguimiento.⁽⁴⁾

En los pacientes que presentan una puntuación SYNTAX ≤ 22 (bajo riesgo), el intervencionismo coronario percutáneo se emplaza como estrategia terapéutica revascularizadora más apropiada (de elección); pero a expensas de mayores tasas de reintervención respecto a la cirugía.⁽⁴⁾

Una puntuación SYNTAX entre 23 y 32 se considera como de riesgo intermedio.⁽⁴⁾

Hasta el momento de la realización del estudio SYNTAX, ninguna de las escalas precedentes para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, había evaluado la gravedad y la complejidad anatómica de la enfermedad.

Con posterioridad se diseñaron varios sistemas de puntuación como el NERS (New Risk Stratification) y el Acuity-PCI, ambos en contextos clínicos diferentes. Estos mostraron mayor utilidad en las poblaciones donde fueron validados.⁽⁵⁾

El SYNTAX se aprobó en pacientes con angina estable crónica, no obstante, según los datos del estudio ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), en el síndrome coronario agudo mostró mayor capacidad predictiva relacionada con los resultados de la intervención coronaria, en relación con el puntaje Acuity-PCI.⁽⁶⁾

El puntaje NERS (New Risk Stratification) fue validado para predecir mortalidad a largo plazo, no para elegir la estrategia de revascularización óptima para el paciente. El 85 % de la población estudiada para evaluar la puntuación fueron pacientes con indicación de cirugía según las guías actuales de revascularización, y de este modo se limitó su aplicación en el «mundo real».⁽⁷⁾

El modelo SYNTAX II, posteriormente desarrollado, es una combinación de variables clínicas y anatómicas que permite predecir la mortalidad a largo plazo de los pacientes con enfermedad coronaria compleja.⁽⁸⁾ En el estudio SYNTAX II se demostró superioridad respecto a la puntuación SYNTAX convencional para la toma de decisiones entre intervencionismo coronario percutáneo y cirugía, validada posteriormente en el registro DELTA.

Su ineficacia para predecir los resultados del estudio EXCEL en pacientes con enfermedad de tronco coronario, invalida su recomendación en las guías de revascularización miocárdica, donde prevalece el empleo del SYNTAX convencional para la elección del tratamiento apropiado.⁽⁹⁾

En la actualidad se encuentra en desarrollo el estudio SYNTAX III Revolution, que emplean,

además, la tomografía axial computarizada y la reserva fraccional de flujo como medios diagnósticos de la enfermedad coronaria.⁽¹⁰⁾ Se espera que en el futuro esta nueva puntuación (SYNTAX III) logre ser validado para la decisión de cirugía o intervencionismo coronario en la enfermedad de tronco o en pacientes multiarteriales.

Una mayor discriminación y calibración obtenida con el nuevo puntaje en relación con el SYNTAX convencional, pudiera convertirlo en alternativa para la toma de decisiones terapéuticas, sin embargo, su introducción en la práctica médica habitual tardaría varios años debido al costo elevado de la tecnología empleada en su aplicación.

A manera de conclusión se puede aludir que de los modelos de puntuación existentes solo SYNTAX evalúa la complejidad de la enfermedad coronaria y establece el riesgo para la intervención coronaria percutánea. La determinación final del tratamiento corresponde al equipo médico multidisciplinario («Heart Team»), donde la estratificación de riesgo constituye una guía en la toma de decisiones.

Bibliografía

1. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 1 de octubre de 2014;35(37):2541-619. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278)
2. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 5 de marzo de 2009;360(10):961-72. DOI: [10.1056/NEJMo0804626](https://doi.org/10.1056/NEJMo0804626)
3. Jatene FB. A visão de um cirurgião sobre o estudo SYNTAX. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva [Internet]*. 2008;16(3):265-7. DOI: [10.1590/S2179-83972008000300003](https://doi.org/10.1590/S2179-83972008000300003)
4. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.

5. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *European Heart Journal* [Internet]. 2 de octubre de 2014 [citado 22 de enero de 2019]; 35(40):2821-30. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu213>

6. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 14 de junio de 2011;57(24):2389-97. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.02.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.032)

7. Chen S-L, Han Y-L, Zhang Y-J, Ye F, Liu H-W, Zhang J-J, et al. The anatomic- and clinical-based NERS (new risk stratification) score II to predict clinical outcomes after stenting unprotected left main coronary artery disease: results from a multicenter, prospective, registry study. *JACC Cardiovasc Interv*. diciembre de 2013;6(12):1233-41. DOI: [10.1016/j.jcin.2013.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.08.006).

8. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 23 de febrero de 2013;381(9867):639-50. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60108-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60108-7).

9. Kappetein AP, Serruys PW, Sabik JF, Leon MB, Taggart DP, Morice M-C, et al. Design and rationale for a randomised comparison of everolimus-eluting stents and coronary artery bypass graft surgery in selected patients with left main coronary artery disease: the EXCEL trial. *EuroIntervention*. 18 de septiembre de 2016;12(7):861-72. DOI: [10.4244/EIJV12I7A141](https://doi.org/10.4244/EIJV12I7A141).

10. Andreini D, Modolo R, Katagiri Y, Mushtaq S, Sonck J, Collet C. Syntax III Revolution Investigators. Impact of Fractional Flow Reserve Derived from Computed Tomography Angiography on heart team treatment decision making in patients with multivessel coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Dec; 12(12):e007607. doi:[10.1161/CIRINTERVENTIONS.118.007607](https://doi.org/10.1161/CIRINTERVENTIONS.118.007607) pub 2019Dec13.

Revisión

Otro vínculo confirmado: Deporte y memoria

Por: **Julio César Hernández Perera** 

La salud y el bienestar del individuo se asienta fundamentalmente en tres pilares: la alimentación equilibrada, la ausencia de hábitos perjudiciales (como el tabaquismo, el alcoholismo y el consumo de drogas), y... la práctica de ejercicio físico. Relacionado con esta última actividad es bien conocida sus ventajas.

Entre estas se pueden citar las relacionadas con la mejora de la función cardiovascular, la reducción del riesgo a las enfermedades cerebrovasculares, la diabetes mellitus, la osteoporosis y algunos tipos de cáncer, ayuda a mantener el peso corporal y alcanzar una buena imagen corporal, mejora la condición aeróbica, el alivio del estrés y la mejora el sistema inmunológico, entre otros.

Relacionados con las funciones cerebrales, en una reciente investigación se pudo demostrar los beneficios de la práctica de deportes con el rendimiento de la memoria. ¿Cómo se logra esto?

Neurocientíficos de la Universidad de Ginebra (UNIGE) señalan que una sesión de ejercicio físico intenso de tan solo 15 minutos en bicicleta mejora la memoria, incluida la adquisición de nuevas habilidades motoras. Esta relación se logra mediante la acción de los endocannabinoides.

El estudio, publicado recientemente en la revista *Scientific Reports*, destaca las virtudes del deporte tanto para la salud como para la educación. Los programas y estrategias escolares dirigidos a reducir los efectos de la neurodegeneración en la memoria podrían beneficiarse de ello.

Al evaluar el rendimiento de la memoria después de una sesión deportiva, los neurocientíficos expusieron cómo este proceso se alcanza a través del sistema endocannabinoide. El llamado sistema endocannabinoide está constituido por lípidos neuromoduladores y sus receptores y está involucrado en una variedad de procesos fisiológicos que incluyen el apetito, la sensación al dolor, el humor y mejoran la plasticidad sináptica.

Para probar el efecto del deporte en el aprendizaje, los científicos pidieron a un grupo de 15 hombres jóvenes y sanos, que no eran atletas, que realizaran una prueba de memoria en tres condiciones de ejercicio físico: después de 30 minutos de ciclismo moderado, después de 15 minutos de ejercicio intenso en bicicleta (definido como el 80 % de su frecuencia cardíaca

máxima) o después de un período de descanso.

Los científicos observaron, además, cambios en la activación de las estructuras cerebrales mediante estudios con resonancia magnética funcional y realizaron análisis de sangre para medir los niveles de endocannabinoides.

Los diferentes análisis llevaron a establecer una relación: Cuanto más rápidos son los individuos, más activan su hipocampo (el área cerebral de la memoria) y el núcleo caudado (una estructura cerebral involucrada en los procesos motores).

Los niveles de endocannabinoides siguen la misma curva: Cuanto más alto es el nivel después de un esfuerzo físico intenso, más se activa el cerebro y mejor el rendimiento del cerebro.

Estudios previos habían demostrado el efecto positivo del deporte sobre otro tipo de memoria, la memoria asociativa. Sin embargo, en esta nueva investigación se observó cómo una sesión deportiva de intensidad moderada producía mejores resultados. Por tanto, se puede llegar a la conclusión que aunque todas las formas de memoria utilizan los mismos mecanismos cerebrales relacionados con el ejercicio físico, no todas las intensidades de esta actividad tienen los mismos efectos. Cabe subrayar que en todos los casos el ejercicio físico mejora la memoria más que la inacción.

Nuevas perspectivas e intereses investigativos se abren camino a partir de este nuevo conocimiento, como: ¿Hasta qué



punto la práctica deportiva podría ayudar a la evolución de la enfermedad de Alzheimer?

De igual manera, ayuda a justificar la aplicación de estrategias como proyectar en los centros escolares un momento de deporte al final de una mañana con el fin de consolidar los aprendizajes escolares.

Hasta el presente son cada vez mayores las evidencias a favor de la práctica habitual de ejercicios físicos dentro de un mundo cada vez más sedentario. Con el incentivo de que la actividad deportiva puede ser una intervención fácil de implementar, no invasiva y económica que siempre hay que tener en cuenta cuando se habla de alcanzar mejores estado de salud.

Revisión

El primer estudio que muestra resultados de un Programa de uso compasivo con el CIGB-247

Por: **Julio César Hernández Perera** 

El CIGB-247 es una vacuna terapéutica contra el cáncer desarrollada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). El producto biotecnológico utiliza como antígeno una variante del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano mezclado con el adyuvante VSSP derivado de bacterias.

El VEGF ha sido ampliamente estudiado a nivel internacional debido a su papel relevante en la angiogénesis fisiológica y patológica. Durante el desarrollo y la progresión del tumor maligno, las células cancerosas producen VEGF, junto a otros factores proangiogénicos.

Desde el punto de vista fisiopatogénico, el VEGF permite que las células cancerígenas logren compensar la hipoxia y promueven, además, la proliferación y diseminación de las células malignas. Otro fenómeno añadido al VEGF es su capacidad para generar en las células tumorales resistencia a una respuesta inmune natural.

La actividad biológica de VEGF está mediada por su unión al receptor 2 de VEGFR (VEGFR₂) o al receptor 1 de VEGF (VEGFR₁). Ambas interacciones han estado implicadas en la angiogénesis e inmunosupresión inducidas por tumores.

El CIGB-247 (también conocido como HeberSavax) ya ha sido evaluado en dos ensayos clínicos fase I (CENTAURO y CENTAURO-2) y demostró ser un producto seguro e inmunogénico en pacientes con cáncer avanzado (seleccionados bajo condiciones clínicas bien definidas y controladas). Los pacientes supervivientes de estos estudios han sido sometidos a reinmunizaciones mensuales y algunos de ellos mostraron beneficios clínicos objetivos considerados como trascendentes.

Con base en estos resultados, se autorizó por la autoridad reguladora cubana (CECMED), el

inicio de un programa de uso compasivo (PUC) con el CIGB-247 para pacientes que no cumplían con los estrictos criterios de ingreso aplicados para los ensayos clínicos CENTAURO y CENTAURO-2, pero que podrían beneficiarse potencialmente de la aplicación de esta terapia anticancerígena.

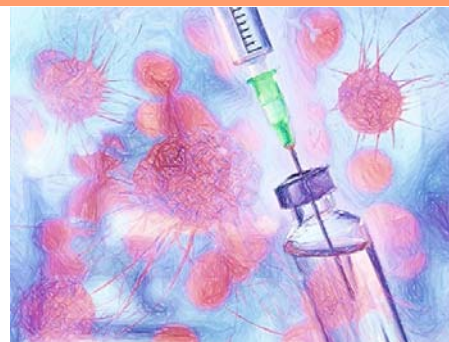
Los resultados de este PUC fueron publicados recientemente en la revista *BMC Immunology*. En el mismo se han manifestado los siguientes elementos esenciales:

- Los anticuerpos policlonales IgM, IgA e IgG específicos para VEGF se detectaron mediante ELISA en muestras de suero de pacientes vacunados con 400 µg de antígeno combinado con 200 µg de VSSP.
- La respuesta de anticuerpos policlonales no mostró reactividad cruzada para otras moléculas miembros de la familia VEGF como VEGF-C y VEGF-D.
- El suero de individuos inmunizados pudo bloquear la unión de VEGF a sus receptores VEGFR₂ y VEGFR₁.
- La fracción de IgG purificada a partir de sueros inmunes compartió las características antes mencionadas y también inhibió la interacción entre VEGF y el anticuerpo recombinante terapéutico bevacizumab, un fármaco antiangiogénico aprobado para el tratamiento de diferentes tumores.
- Al igual que en estudios precedentes con el CIGB-247, en los pacientes estudiados no se documentaron eventos adversos graves atribuibles al candidato vacunal.

La citada publicación constituye el primer informe de los hallazgos sobre la respuesta

Bibliografía

Marin Bosch B, Bringard A, Logrieco MG, Lauer E, Imobersteg N, Thomas A, et al. Effect of acute physical exercise on motor sequence memory. *Sci Rep.* 18 de septiembre de 2020;10(1):15322. DOI: [10.1038/s41598-020-72108-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-72108-1)



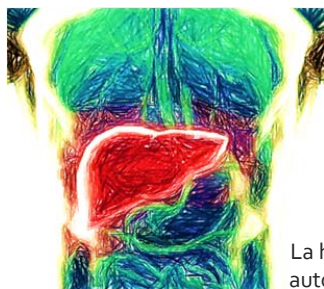
humoral y las características de seguridad en pacientes con cáncer CIGB-247 tratados en un PUC.

Otro de los elementos a resaltar en el estudio referido es que brindó la oportunidad de evidenciar las potencialidades del uso del CIGB-247 en un grupo de enfermos cubanos con cáncer avanzado con un espectro clínico más amplio que impidió su inclusión en los ensayos clínicos previos (CENTAURO y CENTAURO-2). Esto permite asumir la idea que los enfermos incluidos en este PUC son representativos de un contexto de práctica clínica más real.

Se concluyó que la inmunización y el seguimiento de disímiles pacientes con cáncer tratados con el CIGB-247 en un PUC demostró que la inmunización y el seguimiento de estos enfermos en las condiciones de la práctica clínica diaria en varias instituciones médicas cubanas, replican nuestros hallazgos previos en ensayos clínicos: CIGB-247 es seguro e inmunogénico.

Bibliografía

Sánchez Ramírez J, Morera Díaz Y, Bequet-Romero M, Hernández-Bernal F, Martín Bauta Y, Selman-Housein Bernal K-H, et al. Specific humoral response in cancer patients treated with a VEGF-specific active immunotherapy procedure within a compassionate use program. *BMC Immunol* [Internet]. 14 de marzo de 2020 [citado 22 de septiembre de 2020];21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071683/>



Revisión

Resultados del seguimiento a largo plazo de pacientes cubanos con hepatitis autoinmune en el Instituto de Gastroenterología

Por: **Marcia Samada Suárez** 

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica hepática relacionada con una reacción inmunitaria dirigida contra los hepatocitos. Caracterizada por una intensa actividad necroticoinflamatoria del hígado, fue descrita por primera vez en 1950 por Waldeström.

En la actualidad se distinguen tres tipos (I, II y III) asociados a la presencia de ciertos autoanticuerpos. Desde el punto de vista epidemiológico se ha descrito en todos los grupos étnicos y continentes. Su prevalencia e incidencia es generalmente baja a nivel global.

Debido a que con frecuencia tiene un carácter subclínico se puede asumir que su prevalencia real esté subestimada. Afecta predominantemente al sexo femenino (con una proporción de 3:1, con respecto al sexo masculino).

Las primeras manifestaciones de la HAI pueden observarse entre el año de edad y la octava década, pero, al igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, la mediana y el promedio de edad se sitúan en la cuarta década, con dos picos de frecuencia en mujeres jóvenes menores de 20 años y en las mayores de 60 años.

En la zona del Caribe son muy limitados los estudios poblacionales sobre el curso clínico y el pronóstico de la HAI.

En un artículo publicado el 13 de agosto del 2020 en la revista *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*,

investigadores del Instituto de Gastroenterología, Cuba, realizaron un estudio que proporcionó información sobre los hallazgos clínicos y de laboratorio, el perfil histológico, los tratamientos y la evolución de los pacientes con HAI con seguimiento a largo plazo vistos en ese centro hospitalario.

Para ello, se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 82 pacientes con un curso clínico a largo plazo bien documentado de HAI. Los principales resultados fueron:

- El 73 (89 %) pacientes tenían HAI tipo 1 al momento del diagnóstico.
- El 84,1 % eran mujeres.
- La mediana de edad fue de 46,5 años (rango, 17 a 79 años).
- La mediana del período de seguimiento fue de 84 meses (rango intercuartílico, 12 a 276 meses).
- El inicio clínico fue leve o subclínico en el 72 % de los pacientes y asintomático en el 12,2 %.
- Al momento del diagnóstico, la puntuación media de Hennes fue de 6 (rango, 3-8).
- Se observaron complicaciones en 44 (53,6 %) pacientes, 42 (51,2 %) con complicaciones hepáticas y 9 (10,9 %) sin complicaciones hepáticas.
- La cirrosis estaba presente en el momento del diagnóstico en 32 (39 %) pacientes. Posteriormente se diagnosticó cirrosis en los otros 28 pacientes durante una mediana de seguimiento de 12 (IQR, 2-84) meses.
- Durante el seguimiento fallecieron 6 pacientes (7,3 %).

- La supervivencia acumulada a los 5 y 10 años fue del 98,4 % y 89 %, respectivamente.
- En el 79 % de los pacientes se pudo alcanzar una respuesta bioquímica completa en una media de 11,7 meses.
- Se informaron efectos secundarios debidos al tratamiento en 76 (92,7 %) pacientes y no se encontraron factores previos al tratamiento para predecir la respuesta al tratamiento.

Este estudio realizado en una población cubana permitió concluir que estos pacientes tuvieron una tasa de remisión de la enfermedad aceptable (comparable a lo que se reporta a nivel internacional) y una rápida respuesta al tratamiento.

Aunque la mayoría de los pacientes tenían enfermedad hepática en estadio avanzado en el momento del diagnóstico o se desarrollaron durante el seguimiento, la tasa de supervivencia acumulada fue alta cuando los pacientes estaban recibiendo y cumpliendo con el tratamiento.

Bibliografía

Castellanos Fernández MI, Cepeda Mullo ME, la Rosa Hernández D, Vega Sánchez H, González Fabian L, Gish RG, et al. Autoimmune Hepatitis in Cuban Patients: A Retrospective Analysis of Clinical and Histological Profiles, Treatments, and Outcomes. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 13 de agosto de 2020 [citado 22 de septiembre de 2020];93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476064/>

Revisión

Uso del SUMA en la determinación de albúmina en muestras de orina

Por: **Julio César Hernández Perera** 

Desde la segunda mitad del siglo XX se demostró como la identificación de la proteinuria (basada en la determinación mediante tiras reactivas) era marcador de la afectación renal en enfermedades como la diabetes mellitus. Con posterioridad se pudo comprobar cómo la presencia de lesiones

histológicas tenía lugar antes de la aparición de una proteinuria (clínica). Por eso existió un interés marcado en el desarrollo de técnicas más sensibles de determinación de la albuminuria con el empleo inicial de la radioinmunología



En la actualidad las técnicas utilizadas no emplean la radiactividad, sino que se basan siempre en la identificación específica de la albúmina por anticuerpos dirigidos contra ella. A continuación, la precipitación de los complejos inmunitarios puede medirse mediante nefelometría o turbidimetría.

Esta concentración baja de albúmina en orina es conocida generalmente como microalbuminuria y tiene gran trascendencia por ser un marcador inicial de daño renal: cuando aún con el control de los factores que la generan pueden prevenir el daño acelerado de la función renal en el tiempo.

Recientemente se ha publicado en la revista *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* la validación de Sistema Ultramicroanalítico (SUMA) cubano para la determinación de microalbuminuria. El sistema emplea un método de ultramicroELISA de tipo sándwich simple (UMELISA) para la medición de albúmina en muestras de orina humana.

Las tiras recubiertas con un anticuerpo monoclonal de alta afinidad dirigido contra la albúmina se utilizan como fase sólida, para asegurar la especificidad del ensayo. El ensayo de albúmina se completó en 1 hora y 30 minutos, con un rango de medición de 1,44-200 ng/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 3,98-4,35 % y 7,59-8,92 %, respectivamente, dependiendo de las concentraciones de albúmina evaluadas.

El análisis mostró una buena correlación con la prueba turbidimétrica cuantitativa comercial Microalbúmina-turbilatex ($n = 240$, $r = 0,994$, $p < 0,01$). Las características de rendimiento analítico de nuestra UMELISA MICROALBUMINA avalan su uso para la cuantificación de albúmina en muestras de orina humana.

Esta prueba hace que un kit de diagnóstico rentable sea accesible para países de bajos ingresos como los países de América Latina y ahora está disponible en el Sistema de Salud Pública de Cuba: Un paso más en aras de la soberanía tecnológica al servicio de toda la población cubana.

Bibliografía

Valle RD, Mora JMC, Martín NLCS, Pérez LH, Torres MEL, Cisneros RL, et al. An enzyme immunoassay for determining albumin in human urine samples using an ultramicroanalytical system. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* [Internet]. 2020;41(5):896-912. Disponible en:

<https://doi.org/10.1080/15321819.2020.1807357>

57



Revisión

Estudios sugieren efectos beneficiosos de las estatinas frente a la COVID-19

Por: Julio César Hernández Perera 

Investigadores de Universidad Médica de San Diego, Estados Unidos, informaron recientemente que las estatinas se han asociado con una reducción del riesgo de desarrollo de las formas graves de la COVID-19.

Dos publicaciones coinciden con este hallazgo. EL primero publicado el 15 de septiembre de 2020 en la revista *American Journal of Cardiology*, y el segundo el 18 de septiembre de 2020 en *The EMBO Journal*.

Al comienzo de la actual pandemia se creó en la comunidad científica internacional mucha incertidumbre con ciertos fármacos que actuaban sobre estos receptores, incluidas las estatinas, e influir en la mala evolución de la enfermedad viral.

Un estudio retrospectivo practicado en 170 enfermos con la COVID-19 entre febrero y junio del 2020 logró demostrar cómo los pacientes que tomaban estatinas durante al menos 30 días antes del ingreso hospitalario se asoció a una reducción en cerca de la mitad del riesgo de desarrollar formas graves de la COVID-19. También se asoció a una recuperación más rápida de la enfermedad.

De esta forma se especifica que las estatinas no solo son seguras sino que pueden tener un efecto protector contra una infección por el SARS-CoV-2.

Las estatinas parecen inhibir específicamente la infección por el SARS-CoV-2 a través de sus conocidos efectos antiinflamatorios y capacidades de unión, ya que podrían detener potencialmente la progresión del virus, según manifiestan los científicos.

Este estudio inicial, relativamente pequeño, ha motivado a la American Heart Association a analizar en EE.UU. a pacientes en todo el país para corroborar estos hallazgos.

Otro estudio, el presentado en la revista *EMBO Journal*, nos acerca aún más a los elementos fisiológicos que pueden explicar esta relación entre las estatinas y el bajo riesgo de enfermedad grave de la COVID-19.

Todo hace indicar que está relacionado con el gen CH25H y que codifica una enzima que modifica el colesterol. Se conoce que este gen puede bloquear la capacidad del virus para ingresar a las células humanas.

La actividad del CH25H produce una forma modificada de colesterol llamada 25-hidroxicolesterol (25HC), que a su vez, activa otra enzima que agota el colesterol accesible en la membrana celular. Es un proceso que ocurre normalmente y que se puede acelerar en algunas infecciones virales.

De esta manera se puso ver, como la adición de 25HC inhibió la capacidad del virus para ingresar a las células casi por completo. Si bien el SARS-CoV-2 usa el receptor ACE2 para acoplarse inicialmente a una célula, se sugiere que el virus también necesita colesterol (que normalmente se encuentra en las membranas celulares) para fusionarse y entrar en la célula: El 25HC elimina gran parte del colesterol de la membrana, lo que evita la entrada de virus.

De manera similar, las estatinas probablemente sean beneficiosas para prevenir o reducir la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 porque, aunque están destinadas a eliminar el colesterol de los vasos sanguíneos, también eliminan el colesterol de las membranas celulares.

Aunque todavía se requieren pruebas, hasta el momento, con los estudios antes referidos, todo hace apuntar que las estatinas pudieran convertirse en el futuro como parte del arsenal disponible en la lucha contra la COVID-19

Bibliografía

Lori B. Daniels, Amy M. Sitapati, Jing Zhang, Jingjing Zou, Quan M. Bui, Junting Ren, Christopher A. Longhurst, Michael H. Criqui, Karen Messer. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *The American Journal of Cardiology*, 2020; DOI: [10.1016/j.amjcard.2020.09.012](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012)

Shaobo Wang, Wanyu Li, Hui Hui, Shashi Kant Tiwari, Qiong Zhang, Ben A. Croker, Stephen Rawlings, Davey Smith, Aaron F. Carlin, Tariq M. Rana. Cholesterol 25-Hydroxylase inhibits SARS-CoV-2 and coronaviruses by depleting membrane cholesterol. *The EMBO Journal*, 2020; DOI: [10.15252/embj.2020106057](https://doi.org/10.15252/embj.2020106057)

Revisión

Promisorios hallazgos de la melitina contra el cáncer de mamaPor: **Dania Piñeiro Pérez** 

Usando la apitoxina de 312 abejas y abejorros en Perth, Australia Occidental, Irlanda e Inglaterra, investigadores del Instituto de Investigación Médica Harry Perkins y la Universidad de Australia Occidental, probaron el efecto de la melitina (el principal componente de la apitoxina) en diferentes subtipos clínicos de cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama triple negativo (una estirpe que posee limitadas opciones de tratamiento).

Los resultados publicados en la revista *npj Precision Oncology* revelaron que la melitina, un oligopéptido que consta de 26 aminoácidos, destruyó rápidamente el cáncer de mama triple negativo y las células

de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2.

Nunca se había comparado previamente los efectos de la melitina en todos los diferentes subtipos de cáncer de mama y células normales. Una concentración específica de melitina puede inducir el 100 % de la muerte de las células cancerosas, y en poco tiempo, mientras que tiene efectos mínimos en las células normales.

Asociado a la melitina, se le asoció, además, otro efecto notable: en 20 minutos, la melitina afectan las vías de señalización de las células cancerígenas, esenciales para el crecimiento y diseminación de estas células.

En el futuro, se requerirán estudios para evaluar formalmente el método óptimo de administración de melitina, así como las toxicidades y las dosis máximas toleradas.

Bibliografía

Lori B. Daniels, Amy M. Sitapati, Jing Zhang, Jingjing Zou, Quan M. Bui, Junting Ren, Christopher A. Longhurst, Michael H. Criqui, Karen Messer. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *The American Journal of Cardiology*, 2020; DOI:

[10.1016/j.amjcard.2020.09.012](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012)

**AUTORES**

Aldama Pérez, Lázaro Isralys. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de 1^{er} Grado en Medicina General Integral y de 1^{er} Grado en Cardiología. Máster en Investigación en Aterosclerosis. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigador Auxiliar. Servicio de Cardiología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq). <https://orcid.org/0000-0001-5811-8368>

Hernández Perera, Julio César. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigador Titular. Servicio de Trasplante del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq). <https://orcid.org/0000-0002-8567-5642>

Piñeiro Pérez, Dania. Especialista de Cirugía General. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigadora agregada. Servicio de Cirugía del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq). <https://orcid.org/0000-0002-5150-2719>

Samada Suárez, Marcia. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de 2^{do} Grado en Gastroenterología. Profesora Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigadora Titular. Unidad de Profesores consultantes del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq). <https://orcid.org/0000-0003-3795-3801>