



**MEDICINA
UNIVERSITARIA**

www.elsevier.com.mx



EDITORIAL

Balas de plata, el hombre lobo y los nuevos medicamentos

Silver bullets, a werewolf and the new drugs

El medicamento ideal es aquel que puede curar una enfermedad o ayudar al cuerpo a su combate, con el fin último de su erradicación y, en algunos casos, su prevención. Idealmente tiene que ser fácil de administrar (tomado por vía bucal u oral es lo ideal), muy eficaz, sin efectos tóxico relevantes y con un costo razonable, por no decir barato. Algunos antibióticos, como la misma penicilina y derivados, cumplen con estos requisitos. La aspirina es otro medicamento cuyo costo-beneficio y perfil de seguridad permite colocarlo entre los medicamentos ideales.

Los hematólogos y oncólogos por años hemos luchado contra enfermedades malignas como la leucemia, linfomas y tumores sólidos, utilizando quimioterapia antitumoral que incluye diversos medicamentos, muchos de ellos muy eficaces, empero, tóxicos y asociados a caída de pelo, náusea, vómito, baja de leucocitos y defensas. Por ello, el clamor popular no es favorable a la quimioterapia y el enfermo no sólo tiene temor a su cáncer; la quimioterapia y sus consecuencias en ocasiones producen un temor mayor al que inspira el propio tumor.

Desde las historias clásicas de Drácula, el famoso vampiro humano, inmortal y amante de la sangre, quien sólo muere si se le clava una estaca en el corazón o se expone a la luz del sol, los humanos hemos soñado con encontrar la debilidad de cada monstruo invencible. La literatura fantástica y el cine están repletos de casos similares. En lo personal me gusta la historia del famoso hombre lobo quien sólo puede morir con una bala de plata. Esta *silver bullet* y su concepto han sido utilizados para comparar el éxito de esta bala con el de un medicamento que muy específicamente se utiliza en la medicina con gran éxito y mínima o nula toxicidad. Los médicos que tratamos el cáncer siempre hemos soñado con medicamentos "mágicos", lógicos y precisos que curen el cáncer sin dañar al paciente. Este sueño es en la actualidad, en algunos casos por lo menos, una realidad.

Mencionaré por lo menos dos casos de leucemias, una aguda y otra crónica, en las cuales la aparición de nuevos medicamentos ha cambiado el destino de miles de pacientes. Ellos encontraron su "bala de plata".

La leucemia granulocítica crónica es una enfermedad de la sangre. Se caracteriza por la proliferación lenta y desordenada, aunque constante, de glóbulos blancos que aumentan el tamaño del bazo. Los enfermos suelen quejarse de sensación de plenitud o llenado de estómago (como una banda gástrica) por el crecimiento del bazo, debilidad, dolores ligeros de huesos. El diagnóstico se efectúa al encontrar aumento de leucocitos o glóbulos blancos y la presencia de una alteración en los cromosomas de estas células, un cromosoma, el 22, es pequeño y una parte de él va al cromosoma 9 y, a su vez, una parte del 9 va al 22 (translocación balanceada). Este cromosoma fue descubierto hace muchos años en la ciudad de Filadelfia y por ello lleva su nombre. Esta alteración cromosómica permite que genes que no deben estar en contacto, lo hagan y de esta manera tenemos genes anormales que cambian el destino de un grupo de células y hacen que éstas sean independientes y avancen sin control, se reproducen utilizando una ventaja proliferativa que una enzima (cinasa de tirosina) facilita. El aumento en la capacidad reproductiva de estas células anormales, tarde o temprano, mataba al paciente en un lapso de 2 a 4 años. Sólo un trasplante de médula ósea podía curar a una fracción de los enfermos.

Pero, la historia cambió..., aparece una "bala de plata". Los investigadores de la biología molecular al identificar a la dichosa enzima, clave para la viabilidad de esta leucemia, descubren como bloquearla y de esta manera muy selectiva, la ventaja proliferativa desaparece y esta "pandilla" de células rebeldes e independientes cancerosas, muere y el paciente recobra su salud. Al medicamento se le conoce como imatinib, se administra por vía oral y

casi siempre es atóxico. Sólo un defecto tiene este tratamiento: no es 100% perfecto; es decir, no todos responden al mismo y hasta ahora si el medicamento se suspende, la enfermedad se recupera en la mayoría de los casos, lo cual obliga a su administración crónica por muchos años. Por cierto, un defecto más: tiene un costo elevado.

Esta historia se ha repetido, afortunadamente. En otro tipo de leucemia, conocida como leucemia aguda promielocítica, se logró encontrar un medicamento similar: ácido holotransretinoico mejor conocido como ATRA. Esta es la leucemia más agresiva que se conoce y este medicamento en forma selectiva y con mínima toxicidad logra la diferenciación de la neoplasia. Esta leucemia se caracteriza por la presencia en el enfermo de una tendencia exagerada al sangrado, lo cual, antes del advenimiento de este medicamento producía la muerte en 95% de los pacientes mexicanos. El ATRA se une selectivamente a la célula leucémica, la cual se distingue por tener un "marcador" genético denominado PML-RAR el cual, a su vez, se deriva de una translocación de material genético de los cromosomas 15 y 17. Este medicamento rápidamente induce diferenciación celular y al cabo de 4 a 5 días y aun sin el uso de quimioterapia se inicia la mejoría rápida y casi espectacular del paciente. Sólo cuando el paciente acude tardíamente a consulta los resultados pueden ser

todavía fatales. Esta "bala de plata" produce curación en 75% de los casos de esta enfermedad antes terriblemente fatal. En el presente número de *Medicina Universitaria* se presentan dos estudios sobre esta leucemia, uno versa sobre alteraciones citogenéticas y moleculares y en el otro se analizan los resultados del tratamiento con ATRA y quimioterapia en pacientes mexicanos, quienes aun sin contar con recursos económicos suficientes, pudieron ser atendidos y curados con nuevos medicamentos desarrollados tomando como base a la biología molecular.

El reto para los médicos en México es el de buscar técnicas más amables de aplicación, disminuir costos y aumentar los beneficios. En el Hospital Universitario se cuenta con no menos de 10 proyectos de investigación para pacientes con linfoma, enfermedades autoinmunes y cáncer y estudios internacionales que proporcionan varias "balas de plata" a nuestra disposición. El hombre lobo está cerca de ser liquidado.

David Gómez Almaguer

Jefe del Servicio de Hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México