

**ALGUNOS AVANCES SIGNIFICATIVOS EN 2015****Biopsias líquidas**

El cáncer es responsable de la muerte de unos ocho millones de personas por año y su detección temprana ha estimulado la creación de numerosos métodos para diagnosticarlo. Dentro de la controversia existente por el valor de los *screening* preventivos (Saqib et al, 2015), un nuevo método, la biopsia líquida, está captando la atención mundial. Detecta en la sangre periférica células tumorales circulantes, ADN de células enfermas y micro ARN, información acerca del tipo de tumor y su progresión. Producto de la tecnología, los equipos secuenciadores, por ejemplo, -son un poco más grandes que un teléfono celular- y podrían convertirse en los “nuevos estetoscopios” de la medicina. Una prueba de su interés es que en 2010 (Lianidu et al, 2010) se publicó un trabajo con ese término y esa cifra trepó a 142 el año pasado.



Lianidou ES, Mavroudis D, Sotiropoulou G, Agelaki S, Pantel K. What's new on circulating tumor cells? Barcat JA. Biopsia líquida. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 187-9. A meeting report. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 307. Buder A, Tomuta C, Filipits M. The potential of liquid biopsies. *Curr Opin Oncol* 2016, Jan 4. [Epub ahead of print]. Saqib N, Saqib J, Ioannidis JP. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 264-77.

**Tratamiento para la forma más común de fibrosis quística**

La fibrosis quística es la enfermedad monogénica de carácter multisistémico más frecuente en la población mundial (1/3000). Se hereda de manera autosómica recesiva y consiste en mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR, un canal aniónico. Un nuevo fármaco desarrollado por el laboratorio *Vertex Pharmaceuticals* de los EE.UU. y la *Cystic Fibrosis Foundation* promete ser la primera terapéutica efectiva para la forma más común de la fibrosis quística, dF508, combinando un potenciador (ivacaftor) que aumenta la actividad del canal defectuoso y un corrector (lumacaftor) que disminuye su degradación. Una advertencia, el costo anual del tratamiento asciende a USD 249 000.

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe-508del CFTR. *NEJM* 2015; 373: 220-31.

**Una nueva técnica de edición del genoma, el CRISPR**

La técnica para editar el genoma, CRISPR (*Clustered regularly-interspaced short palindromic repeats*), una herramienta novedosa en biología molecular, puede ser una posibilidad terapéutica. El sistema CRISPR-Cas se utiliza para la edición de secuencias de genes específicos permitiendo cortar el genoma de una célula en lugares con secuencias complementarias a los ARN guías utilizados. Esto permite la eliminación funcional de genes o la introducción de mutaciones. En el año pasado varios estudios han utilizado el sistema CRISPR-Ca9 en enfermedades monogénicas como fibrosis quística, anemia de células falciformes y en enfermedades infecciosas como HIV/Sida. Como suele decirse, estos son los frutos que penden de las ramas más bajas de los árboles, pero es muy probable que en el futuro muy próximo su aplicación sea en enfermedades como la de Huntington o en hepáticas, oftálmicas y de la sangre. La técnica fue empleada además en editar genes de embriones humanos como el de la  $\beta$ -globina, revelación que despertó en la comunidad científica intensos comentarios a favor y en contra, aunque su prosecución es un tema establecido y, como era de esperar ya existen emprendimientos comerciales que desarrollan la inactivación de genes dañinos para el organismo.

Amitai G, Sorek R. CRISPR-Cas adaptation: insights into the mechanism of action. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 67-76. Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 2015; 6: 363-72.

### Tratamiento intensivo de la hipertensión arterial

El estudio SPRINT fue el trabajo más consultado en el *NEJM* y realizado en 105 centros de los EE.UU. con 9300 hipertensos de 50 o más años, con valores de tensión sistólica de 130-180 mm Hg, sin diabetes y con riesgo cardiovascular (con enfermedad renal crónica exceptuando la poliquistosis o con enfermedad cardíaca, exceptuando el accidente cerebro vascular). El objetivo fue llevar la tensión sistólica a 120 mm Hg (tratamiento intensivo) o 140 mm Hg (tratamiento estándar). Los resultados (mediana de seguimiento 3.3 años) fueron que la mortalidad fue menor en el grupo intensivo pero más frecuentes los casos de hipotensión, síncope, falla renal aguda y trastornos hidroelectrolíticos en comparación con el grupo estándar.

SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.

### Vacuna para el ébola

A mediados del año pasado se probó la eficacia de una vacuna recombinante basada en la cepa Zaire Ebolavirus (rVSV-ZEBOV). El estudio fue promovido por la OMS, Médicos sin Fronteras y varias agencias de gobierno y consistió en la aplicación de la vacuna en más de 7000 personas de Guinea, África Occidental. Desde entonces no ha habido nuevos casos de la enfermedad en la región. De acuerdo a la OMS, a fines de octubre no se registraban más casos en Sierra Leona aunque sí hubo un rebrote en Liberia.

Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* 2015; 386: 857-66.

### Una vieja idea: La inmunoterapia en el cáncer

La idea de utilizar el sistema inmunológico en el cáncer no es nueva, pero los trabajos de JP Allison y su grupo del *MD Anderson Cancer Center* en Houston, Texas, apuntan a que no solo se trata de investigación básica sino que podrían convertirse en una poderosa terapéutica humana. La estrategia general se basa en el bloqueo de la proteína CTLA-4 que inhibe la activación de las células T y que de esta manera podrían actuar contra las células cancerosas. Allison fue uno de los ganadores del premio Lasker-DeBakey del año 2015, antecesor en numerosas oportunidades del premio Nobel.

Allison JP. Immune checkpoint blockade in cancer therapy: The 2015 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. *JAMA* 2015 15; 314: 1113-4.

### Reanálisis de un trabajo sobre la seguridad y eficacia de la paroxetina en adolescentes

En el 2001 se publicó un trabajo demostrando la eficacia y la seguridad de la paroxetina e imipramina en adolescentes con depresión mayor, un trabajo que con el correr de los años motivó un debate sobre las conclusiones. En el 2015 se reanalizaron los datos de ese trabajo obtenido en clínicas de los EE.UU. desde 1994 hasta 1998. Se excluyeron otras comorbilidades e ideas suicidas. La conclusión es que las drogas no son efectivas para el tratamiento de la depresión mayor en los adolescentes, al mismo tiempo que se evidenciaron efectos adversos como ideas suicidas y cardiovasculares en los tratados con imipramina. Los autores del nuevo trabajo aclaran que no obtuvieron respuesta de los autores del trabajo original y de los editores ni de las instituciones o laboratorio involucrado.

Keller MB1, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 762-72. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; 351:h4320. doi: 10.1136/bmj.h4320.