



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Simposio

Fronteras en el tratamiento de urgencia Oncológicas: Nuevas dimensiones en el manejo de urgencias oncológicas

Siendo las 17:00 horas del día 6 de marzo de 2024, se da por iniciada la sesión correspondiente en las instalaciones de la Academia Nacional de Medicina.

En el Presidium:

- **Presidente:** Dr. Germán Fajardo Dolci
- **Vicepresidente:** Dr. Raúl Carrillo Esper
- **Tesorera:** Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
- **Secretario Adjunto:** Dr. Enrique O. Graue Hernández
- **Coordinador:** Dra. Lourdes Andrea Arriaga Pizano

El Dr. Fajardo Dolci da la bienvenida a los asistentes y cede la palabra a la Dra. Laura Alicia Palomares Aguilera, quien presentará el trabajo de ingreso.

Presentación de trabajo de ingreso

Desarrollo y validación de un método serológico para detectar IgG e IgM contra SARS-CoV-2

Dra. Laura Alicia Palomares Aguilera

Comentarista: Dra. Gloria Soberón Chávez

La Dra. Palomares inicia diciendo que, para enfrentar una pandemia, es necesario conocer al patógeno, hacer investigación básica, prevenir la enfermedad con el desarrollo de vacunas y medidas de control, seguir al patógeno a través del diagnóstico y la caracterización, y, por supuesto, tratar la enfermedad. El mayor aprendizaje durante la pandemia fue que no se puede enfrentarla solos; en el trabajo que hoy se presenta colaboraron muchas personas de Biotecnología de la UNAM, el IMSS y otras instituciones. Se realizó investigación básica y se hablará sobre el diagnóstico serológico.

Lo primero que se necesitaba en 2020 era un fragmento del RBD de la proteína S del virus SARS-CoV-2. Se recibió primero el RBD de Wuhan y se realizaron una serie de mutaciones para obtener también las variantes Alfa, Delta, Ómicron y otras, utilizando células CHO-S para finalmente tener clones productores del RBD. Esto permitió obtener proteína suficiente para abastecer a varias



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

instituciones. Con este método se obtuvieron distintos lotes de proteína liofilizada con buenas prácticas de laboratorio y métodos documentados que permitieron reproducir la proteína adecuada para el desarrollo de material para pruebas clínicas.

La importancia del método serológico radica en que permite dar seguimiento a la enfermedad. En el instituto se utilizó el RBD para la creación de vacunas y para la validación de kits de diagnóstico comerciales. Se procedió a la validación del método analítico a través de tres fases: implementación del método, validación en campo y validación analítica (parámetros de desempeño, verificación del sistema, especificidad, selectividad y robustez). En el estado de Hidalgo se procesaron más de 300,000 muestras a partir del RBD que se les abasteció. Para la validación de campo se recibieron del INDRE 553 muestras, 17 muestras del Instituto Nacional de Salud Pública (algunas pre-pandémicas y de pacientes convalecientes) y del IMSS 157 muestras positivas a IgM e IgG, y 5 pre-pandémicas.

El método serológico fue utilizado para determinar la relación de IgG e IgM y se estableció el cutoff de IgG. Se documentaron con registros de fabricación los distintos procesos, se hicieron certificados de análisis, procedimientos normalizados de operación y especificaciones para cada lote de antígeno. También se analizó a la población no vacunada entre abril de 2020 y abril de 2021 y se determinaron los títulos de IgG en personas vacunadas con diferentes vacunas, observando cambios en los títulos.

En el Instituto de Biotecnología ya se tiene un tiempo trabajando con el estado de Hidalgo para establecer una planta de material para pruebas clínicas, en particular vacunas, y se esperan buenas noticias sobre este proyecto. El laboratorio del instituto forma parte de los laboratorios de la coalición para la preparación de pandemias, siendo el único en América Latina que trabaja con este método. Se trabaja con algunas instituciones de Canadá, Europa y Reino Unido.

Comentarios

A continuación, la Dra. Gloria Soberón Chávez comenta el trabajo presentado. Este proyecto parte de la necesidad de contar con un método confiable para conocer la incidencia de las infecciones por este virus y su evolución a nivel comunitario. Los resultados obtenidos son similares a los de otros países que utilizan la misma metodología, la cual se plantea usar en el estudio de otras variantes. Una de las conclusiones más importantes de este trabajo es el desarrollo e implementación de esta prueba serológica en países de ingreso medio y bajo, utilizando material de bajo costo y producción local del antígeno. Esto establece las bases para el montaje de ensayos que mejoren los tiempos de respuesta en futuras epidemias. En México, los resultados catastróficos con un alto costo de vidas entre profesionales de la salud destacan la importancia del trabajo de la Dra. Palomares, quien ha hecho importantes aportaciones en el desarrollo de vacunas y otras tecnologías, incluyendo la vacuna contra el SARS-CoV-2.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Simposio

Abordajes disruptivos para mejorar la atención de la leucemia infantil

La Dra. Lourdes Andrea Arriaga Pizano comenta que en México existen varios programas enfocados en la atención de la leucemia infantil y que hay un gran grupo de personas comprometidas en proyectos multidisciplinarios y transdisciplinarios. En esta ocasión, se presentan cuatro temas al respecto.

Citómica de la leucemia infantil: Medicina de precisión en práctica Dra. Rosana Pelayo Camacho

Febrero es el mes de la lucha global contra el cáncer infantil, cuyo objetivo es concientizar, reconocer y atender, globalizar la detección, profundizar en el conocimiento, acercarlo y trasladarlo, transformar los efectos sistémicos, intensificar la investigación y coordinar políticas públicas. Atender con mayor calidad a todos los pacientes y las familias que enfrentan esta enfermedad es responsabilidad de todos. El problema del cáncer no ha sido resuelto y las cifras indican que seguimos en aumento en la incidencia de nuevos casos, sumando casi 20 millones para todas las edades, con casi 10 millones de decesos, 275 mil casos en grupos pediátricos y 105 mil decesos en todo el mundo. México está en el grupo de Latinoamérica que presenta las mayores incidencias y tasas de mortalidad, por lo que es imperativo que la investigación se enfoque en buscar soluciones.

La leucemia implica efectos biológicos sobre la producción de células sanguíneas en la médula ósea, donde las células malignas crecen a expensas de las hematopoyéticas. Después del tratamiento (quimioterapias), debe haber una remisión, pero esto no siempre sucede, ya que depende de la respuesta individual. El rezago en la atención, diagnóstico y tratamiento disminuyen la supervivencia, por lo que la primera acción de este proyecto nacional fue la elaboración de una ruta de atención que asegure que en menos de 72 horas el médico en las unidades de atención tenga el diagnóstico para iniciar el tratamiento. Este se orienta a la biología y el entorno ambiental de la persona con cáncer, y a lo largo de esta ruta hay un manejo acompañado y estandarizado de las muestras bajo protocolos de bioseguridad y bio-custodia. Se ha piloteado en tres estados de la República: Tlaxcala, Puebla y Oaxaca, con tiempos de 48 a 72 horas para recibir el diagnóstico.

La segunda acción disruptiva fue el establecimiento del laboratorio de Citómica de cáncer infantil, el primero en Latinoamérica, equipado con alta tecnología que incluye citometría de masas y espectrometría, ubicado en una zona rural para llevar la salud a zonas rezagadas. Este laboratorio proporciona un diagnóstico paramétrico de alta precisión con un análisis completo del sistema tumoral. En año y medio ha tenido un impacto significativo en la atención integral: diagnóstico, atención de más de 17,000 solicitudes de estudios, 780 inmunofenotipos extendidos, 1,018



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

seguimientos de enfermedad medible residual; estratificación de riesgo; monitoreo de respuesta al tratamiento; identificación de leucemias atípicas; identificación de menores candidatos a trasplante y reducción de la mortalidad temprana, aumentando la supervivencia libre de enfermedad. Al estudiar el nicho completo donde se desarrollan las enfermedades malignas, se considera la genética tumoral, el contexto inmunológico y microambiental que pueden influir en la patobiología de la enfermedad y el entorno ambiental en el que se desarrolla un individuo.

Nuevos biomarcadores para predecir el riesgo de recaída en leucemia linfoblástica **Dr. Michael Schnoor**

El Dr. Michael Schnoor trata el tema de nuevos biomarcadores para predecir el riesgo de recaída en leucemia linfoblástica. El 32% de todos los casos de cáncer en niños son leucemias agudas, y México tiene altas tasas de mortalidad debido a muchos casos de pronóstico desfavorable y de recaídas. El 20-30% de los casos de leucemia linfoblástica aguda infantil sufre recaídas en médula ósea o en sitios extramedulares como el sistema nervioso central, testículos o pulmón. Es indispensable identificar nuevos biomarcadores para mejorar la identificación de los pacientes de alto riesgo.

Proteínas de unión a actina, como la cortactina, y enzimas que regulan sus funciones pueden ser blancos importantes para evitar recaídas, ya que regulan la migración celular. Las células leucémicas se establecen en la médula ósea, donde pueden evadir los medicamentos y crear una enfermedad residual. También pueden movilizarse y llegar a la circulación, viajando por todo el cuerpo y estableciéndose en órganos periféricos como el sistema nervioso central, hígado y testículos, o recircular y regresar a la médula ósea. Todos estos son procesos migratorios. Los estudios en laboratorio con ratones y microscopía intravital o confocal, y un software que permite analizar imágenes en 4 dimensiones, han demostrado que altos niveles de cortactina se correlacionan con resistencia a drogas, adenomegalía y recaídas. Las células deficientes en cortactina migran mucho menos a la médula ósea y causan menos infiltración en el hígado y el cerebro. La acetilación de la cortactina reduce su afinidad por la actina, lo que podría utilizarse como tratamiento. Estudios en ratones han mostrado resultados alentadores. Bloquear las funciones de la cortactina previene la infiltración y la recaída, prolongando la supervivencia de pacientes con mal pronóstico. Proponen checar los niveles de cortactina y HDAC6 en los pacientes al debut para iniciar tratamientos personalizados inhibiendo la HDAC6 y la cortactina para evitar la reactivación de clonas.

Retos en la implementación en México de las terapias CAR T en pacientes con leucemia en **edad** **pediátrica**

Dr. Alberto Olaya



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

El Dr. Alberto Olaya aborda los retos en la implementación de terapias CAR T en pacientes pediátricos con leucemia en México. En países de economía elevada, la supervivencia al cáncer supera el 80%, y algunos tipos de cáncer alcanzan el 90%. En México, la supervivencia de pacientes pediátricos con cáncer en atención de primera línea es del 52 al 65%, dependiendo de la región. Cuando una leucemia recae en México, entre el 35 y el 40% de los casos, las expectativas de curación disminuyen drásticamente. Desde 1863, cuando Virchow describió la leucemia, se ha hablado de la participación del sistema inmune como estrategia de defensa del organismo. Hasta 2018, las terapias inmunológicamente específicas a través de células CAR T fueron aceptadas por la FDA.

Las terapias CAR T utilizan los propios linfocitos T del paciente, modificados genéticamente para expresar una molécula que presenta el antígeno CD19 al linfocito tipo C linfotóxico. Estas terapias han demostrado ser eficaces en pacientes que no logran remisiones profundas y que recaen. La principal limitante es el costo y la accesibilidad. En colaboración con el Instituto Nacional de Pediatría, el CONAHCYT y la Fundación, se está desarrollando un CAR T mexicano para uso clínico con fines académicos y no comerciales. Se está trabajando en la creación de un plásmido y se desarrolló un CAR T de segunda generación humanizado con modificaciones para aumentar la sensibilidad y disminuir la antigenicidad. Parte de los resultados se han presentado en foros internacionales y se están por presentar los primeros resultados clínicos.

En el Instituto Nacional de Pediatría se ha trabajado por casi 7 años para acreditar la Unidad de Terapia Celular por los criterios de FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy), obteniendo la acreditación en febrero de este año tanto en la fase de laboratorio (procesamiento) como en la fase clínica. Ya se tienen los equipos instalados, la técnica y el lugar en el Hospital ABC. Los retos a superar incluyen la falta de interés y de cultura de colaboración en México, la falta de regulación para el uso de terapia génica y celular en clínica, y la regulación de COFEPRIS en cuanto a la importación de plásmidos y del ensayo clínico en niños.

ASI leucemia infantil: una plataforma colaborativa para armonizar el reporte de inmunofenotipos

Dra. Lourdes Andrea Arriaga Pizano

La Dra. Lourdes Andrea Arriaga Pizano presenta el tema "ASI leucemia infantil: una plataforma colaborativa para armonizar el reporte de inmunofenotipos". Este programa, parte del Proyecto Nacional de Investigación e Incidencia en Leucemia Infantil, busca identificar y caracterizar células a través de inmunofenotipos para un diagnóstico preciso, pronóstico y tratamiento. El proceso incluye tres fases: preanalítica, analítica y post-analítica. Existen divergencias en la fase de reporte debido a variaciones técnicas y la falta de personal capacitado.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

El objetivo del programa es tener reportes unificados y confiables que sean útiles y efectivos, lo que requiere una comunicación eficiente entre especialistas y la aplicación de métodos estandarizados en todas las fases. La estrategia es un modelo colaborativo que utilice todos los laboratorios establecidos con métodos validados, armonizando el reporte. Actualmente, se ha formado un grupo transdisciplinario de asesores expertos y se ha incluido a instituciones públicas y privadas, nacionales e internacionales. Se han implementado mesas de trabajo para discutir guías, recomendaciones y consensos, así como para evaluar y dirigir la educación continua de los involucrados y los medios de divulgación.

La Academia Nacional de Medicina ha sido esencial para fortalecer este programa, facilitando la plataforma de divulgación "Su Médico" del periódico El Universal. Se agradece a las personas e instituciones que han apoyado la primera fase de este diseño.

Después de las presentaciones, se procedió a la sesión de preguntas y comentarios.

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández
Secretario Adjunto