

## Virus de hepatitis y cáncer

---

AA Dr. Hermán Vildózola Gonzales

---

Buenas noches. Sr. Presidente de la Academia Nacional de Medicina Dr. Patrick Wagner, Académicos Honorarios, Eméritos, de Número, Asociados, público en general, buenas noches. Muchas gracias por la invitación.

Vamos a ver de una manera un poco rápida el rol de los virus de hepatitis y el cáncer. En el año 1969 en que se descubrió el antígeno de superficie en un aborigen australiano, al 1989 en que se pudo describir el genoma del virus C, han pasado muchas cosas no solamente en términos de los marcadores de hepatitis sino también en el conocimiento de la acción de estos virus frente al hígado porque son virus hepatotróficos.

Mostramos las diferentes células que componen el tejido hepático. Desde la célula hepática, el adenoma benigno y el carcinoma, los conductos biliares, el tejido conectivo y los vasos sanguíneos.

Pero lo que nos interesa a nosotros es situar un escenario con conceptos claves de los hepatocarcinomas en relación a los virus. Y podemos decir que el carcinoma hepatocelular, el derivado de las células primarias aparece cuando las mutaciones de los genes de las células hacen posible un crecimiento incontrolable. Estas mutaciones pueden ser causadas por agentes externos, principalmente el virus B y el virus C, o también por una excesiva multiplicación de células como se ve en la región de la hepatitis crónica con un incremento en el riesgo de errores en la replicación de los genes.

También hay factores de riesgo previsible. Eso es sumamente importante porque gran parte de la estrategia mundial para tratar de controlar este tipo de cánceres son los factores de riesgo previsible, como son la hepatitis B, C, el alcohol y el NASH o sea la externo hepatitis no alcohólica. Los factores de riesgo en los hombres es 2 a 4 veces más alta que en las mujeres según la OMS. La segunda causa de muerte en humanos tiene una alta incidencia en el Este, en áreas del África y Pacífico Oeste. Y ocurre aproximadamente en el 85% de los casos en estas dos áreas del mundo el Sudeste del Asia y África Subsahariana. Igualmente, los métodos de detección más específicos que tenemos ahora para el virus B y el virus C han disminuido drásticamente la incidencia de hepatitis postransfusional. La vacunación universal contra la hepatitis B en muchos países ha reducido marcadamente el número de casos de cáncer en niños como el caso de Taiwan, que bajó de 0.70 a 0.35 por cada 100,000 niños. Y la incidencia de cáncer también, por otra parte, ha aumentado en los países desarrollados en los últimos 20 años porque se presentan las complicaciones del virus C. Recuerden que el genoma del virus C fue descubierto en 1989 y a partir de allí hemos empezado a ver más casos y más casos de pacientes con cáncer relacionados al virus C.

El riesgo de cáncer en pacientes con hepatitis C es 25 veces mayor comparado con la población general no infectada. El tiempo de desarrollo del cáncer en estos pacientes infectados es entre 2 o más décadas infectados por el virus C. Y un hecho

muy importante es que la diabetes y la obesidad, ahora hay evidencias suficientemente sólidas para considerarlas como factores de riesgo de cáncer. Cuando se asocian a los virus la evolución es mucho más severa y más rápida. Incluso tiene problemas para el tratamiento.

La incidencia mundial de estos hepatocarcinomas es de un millón de casos al año, con una marcada variación en relación a las áreas endémicas del virus B. Por eso es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo. Porque en la China Continental que es un país con altísima prevalencia del virus B, hay una enorme cantidad de pacientes con cáncer. Posiblemente el tumor maligno más frecuente en hombres en el mundo sea el carcinoma hepatocelular. En el sudeste Asiático y en el África Subsahariana, la prevalencia es de más de 15/100 000 habitantes año y es el cuarto tumor más frecuente y representa más del 80% de los casos de cáncer. En Europa, Estados Unidos y Australia menos de 3/100 000 habitantes año. Y en el Perú la tasa es de 15.5/100 000 habitantes, la más alta del continente Americano, según una información del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. En Lima es la novena neoplasia más común en varones y la onceava neoplasia más común en mujeres.

Como vemos el Perú está en la escala de -9.3, igual los países del Sudeste Asiático y algunos países africanos son los que tienen las más altas tasas prevalencias en el mundo.

### **Factores de riesgo en general.**

En hepatitis crónica B, el riesgo relativo mayor es en los que tienen el antígeno de superficie y el antígeno B positivo, 60% de riesgo vs 9.6% en los que tienen el antígeno B negativo. Los portadores del antígeno de superficie tienen un riesgo 5 a 15 veces mayor que la población general de hacer cáncer de hígado. Otro factor de riesgo es la hepatitis crónica C o hepatitis delta, la hepatitis de cualquier etiología, la hemocromatosis con cirrosis y otras cirrosis, la historia familiar de cáncer

hepatocelular, exposiciones a aflatoxinas, uso de esteroides anabólicos, exposición a Thorotrast y, como digo anteriormente, diabetes mellitus y obesidad. Pueden aparecer cánceres en pacientes que no tienen factores de riesgo.

Pero concretándonos a los portadores del virus B, estos son otros los factores de riesgo. O sea, sexo masculino, edad mayor o duración mayor de la infección, historia familiar, raza asiática o africana, genotipo C. El virus B ahora se ha visto que tiene de la "A" a la "H" como genotipos, dentro de esos el más frecuente relacionado al cáncer del hígado es el genotipo "C". También la exposición a aflatoxinas, cirrosis de cualquier etiología, consumo de alcohol o tabaco, la coinfección con el virus "C" o Delta y pacientes con altos niveles de replicación. Ahora no solo nos interesa detectar a pacientes con hepatitis "B" sino ver cómo es su carga viral, pues en la medida en que la carga viral sea muy alta, como más de un millón de copias por mililitro que en los que tienen pocas copias el riesgo es mayor como vemos acá de 14.9% en estos pacientes con alta carga vs. 1.3% en pacientes con cargas bajas.

En el caso de los portadores del virus "C", la edad adulta en el momento de la infección, la "B" es la que se contrae a nivel infantil, sexo masculino, genotipo 1B. Ya está confirmado que los pacientes que tienen genotipo 1B tienen más riesgo de cáncer. La coinfección con el HIV, con el virus "B", diabetes mellitus y obesidad.

Muy bien, el riesgo en pacientes con cirrosis es muy importante, porque hay cirrosis de múltiples causas. El riesgo acumulado a los 5 años para cáncer de cirrosis varía entre 4-30%. El riesgo en Japón es de 30% y 17% en occidente para el virus "C", 21 para hemocromatosis, 15% para áreas de alta endemicidad y 10% en los países de menos endemicidad, 8% relacionados al alcohol, 4% en cirrosis biliar y en cirrosis compensada 3-4% de incidencia anual de cáncer. A si que los pacientes con cirrosis definitivamente tienen más riesgo.

En el estudio hecho en la década del 80 y el 90 en China Continental en 22 107 personas del sexo masculino entre 40-60 años se ve clarísimamente la relación antígeno de superficie positivo por el virus "B" y cirrosis tienen una tasa anual, una incidencia anual de 2.4%, frente al antígeno de superficie negativo y no cirrosis de solo 0.003%. O sea que este dato epidemiológico es de extraordinaria importancia porque se empezó a sospechar la relación virus-hepatitis "B" con cáncer de hígado.

La secuencia de todas las causas de cirrosis para llegar finalmente al cáncer metastásico avanzado, pasa por la hepatitis crónica, la cirrosis, la displasia y el cáncer temprano de hígado.

Epidemiológicamente la probabilidad de desarrollar cáncer de hígado en infectados por el virus "C" es 1-3% al año. Y en cirrosis una evolución en porcentaje anual de 1-4%. La terapia antiviral exitosa, esta es una de las cosas importantes que se ha obtenido no solamente para el virus "C" si no para el virus "B", cuando la terapia viral es exitosa en los pacientes cirróticos con virus "C" y en los pacientes con virus "B" se puede reducir el riesgo de cáncer porque se reduce drásticamente la carga viral que es lo que aparentemente es un factor importante para eso.

Los mecanismos de hepatocarcinogénesis en los pacientes con hepatitis "B" es la integración del ADN viral dentro del genoma del huésped induciendo inestabilidad cromosómica. Múltiples mutaciones genéticas por inserción que resultan en la integración del genoma "virus B" en lugares específicos que pueden activar genes endógenos, por ejemplo, el RAR (Receptor Ácido Retinoico) "B", Ciclina "A" y TRAP 1. Y finalmente, el otro gran mecanismo es la modulación de la proliferación de células por la proteína viral de expresión, particularmente la proteína X del virus "B". Esto se ha visto durante bastantes años, que los pacientes que evolucionaban a forma severa de cirrosis o a cáncer de hígado, tenían un alto porcentaje de la proteína X, o sea el antígeno X del virus que tiene 154 aminoácidos con un peso de 16.5 kiloD, y esto

puede activar o sobreexpresar una variedad de genes virales y celulares.

El virus B es un virus pequeño de DNA que codifica una envoltura de superficie, un nucleocápside, una polimerasa con actividad reversa, transcriptasa y una proteína X. El gen de superficie está dividido en 3 regiones continuas: pre-S1, pre-S2 y la región S. Las 3 regiones van a codificar la proteína grande de superficie en el virus B y esto es esencial para el ensamblaje del virus y su infectividad. Y aquí entra otra vez la proteína X y la proteína de superficie grande (LHBs) que son consideradas como oncoproteínas virales y promotores tumorales. Esta es una cosa muy importante que se ha podido ver en los últimos años, es descubrir cuáles son los que pueden inducir hasta el cáncer de hígado. El antígeno X y los pre-S mutantes van a ejercer un efecto importante sobre qué, sobre el ciclo celular, sobre el crecimiento celular y apoptosis porque interfiere las vías de señales celular y transcripciones de genes.

Y entonces, así se va construyendo las mutantes de pre-S y los hepatocitos en vidrio esmerilado que son las proteínas de superficie grande con delaciones que han sido relacionados con estadios avanzados de enfermedad hepática y con cáncer, indicando un rol en la tumorigénesis del virus B. La presencia de los pre-S mutantes en el suero ha sido reportado como un marcador predictivo de enfermedad hepática avanzada y cáncer hepato celular.

Los pre-S mutantes se encontraron acumulados en el retículo endoplasmático de los hepatocitos y causan el característico aspecto esmerilado de los hepatocitos. Los hepatocitos proliferados clonados en vidrio esmerilado o GGHs tipo 2, que contiene el pre-S2 mutante, se reúnen en grupos y ocurren en estados avanzados de la enfermedad hepática. El tipo 2 de los hepatocitos en vidrio esmerilado es ahora considerado lesión pre-neoplásica en el hígado. Cuando se encuentran estas muestras histológicas en los hepatocitos se considera que son las lesiones pre-neoplásicas en el hígado.

### Otros mecanismos de hepatocarcinogénesis

La inestabilidad genómica, requisito para la carcinogénesis en cualquier tipo de cáncer. Ya se ha demostrado que el estrés sostenido sobre el retículo endoplásmico en este caso por el pre-S 2 mutante y el LHBs induce un fuerte daño oxidativo en el DNA que se vio en la línea de cultivos celulares in vitro, en el tipo 2 de los hepatocitos también esmerilados de pacientes con cáncer y en el pre-S2 del ratón transgénico, sugiriendo que pre-S2 y LHBs mismo es genotóxico. El pre-S2 mutante es genotóxico.

Por lo tanto, esta proteína X han demostrado en muchos estudios que es capaz de co-activar el proceso de transcripción de alguna célula importante y de los genes virales y así coordina el balance entre la proliferación celular y la apoptosis. Los genes de células promotoras asociadas con proliferación tales como interleukina 8 (IL8), el factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento transformador beta 1, receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como los factores de transcripción son activados con la transactivación de HBx. Estos genes de células promotoras de neoplasia son activados cuando se produce la transcripción de la proteína X del virus B.

Igualmente, esta proteína X tan comprometida en la activación de las señales de cascada que incluyen las vías Ras/Raf/MAPK, contribuyendo a la desregulación del chequeo del ciclo celular. Es así como se van produciendo las alteraciones en la reproducción celular. Y así mismo en la activación de los varios oncogenes como el c-myc, c-jun y c-fos en el citoplasma de los hepatocitos. Otros estudios también han demostrado dos vías por las cuales la proteína X puede activar la vía Wnt/B catenina en colaboración con la proteína protooncogénica Wnt-1 a través de la estabilización de la beta-catenina en las células del cáncer, carcinoma, o por la activación de la kinasa-reguladora- de señal extracelular que lleva a la fosforilación y luego a la inactivación de la kinasa-3B de la síntesis de glucógeno, estabilizando la beta-catenina.

Como se dan cuenta, hay diversos de mecanismos que se están descubriendo que todavía nos tienen un poco confundidos para saber exactamente por donde es el camino. Yo aprendí del Dr. Arias Stella hace muchos años en una conferencia en el Hospital Naval, creo que no se acuerda, yo trabajaba en el Hospital Naval, y él me hizo entender que cuando en medicina hay muchos conceptos o muchas teorías o muchos conocimientos sobre un tema es que la cosa no está clara. En medicina las cosas simples son las que nos llevan finalmente a resolver los problemas. Bueno, ahora está esto muy complicado, muy confuso, pero finalmente vamos a poder concluir más adelante.

Este es un esquema para ver la hepatitis B, la hepatitis crónica, la cirrosis, la displasia de los hepatocitos y finalmente el cáncer. El tiempo que demora, 10-30 años en llegar a la displasia y 5 años más o menos para el carcinoma hepático celular. Y vean ustedes los GGHs son los hepatocitos del virus esmerilado.

Otro mecanismo alternativo de la proteína X de la activación del Wnt en el cáncer es la represión de la E-Cadherina por la proteína X en la transcripción a través de la hipermetilación de los promotores. Estos mecanismos demuestran la asociación de la proteína X con la reducida expresión de E-Cadherina y la acumulación de B-catenina en el citoplasma y/o en el núcleo, llevando a una activación incrementada de B-catenina. 20 a 90% de todo el cáncer hepatocelular tiene evidencia de la activación de B-catenina. A esa es la conclusión que se llega cuando se ve que hay una relación con la B-catenina es que el cáncer entre el 20-90% de todas las células cancerosas tienen evidencia de la activación de esta sustancia. Igualmente la proteína X puede ligarse a P53 formando complejos proteína-proteína, inactivando las actividades críticas dependientes de P53 como la apoptosis o aun conteniendo la transcripción del TP53. Todas estas sustancias o genes que se mencionan acá, son alterados ya sea inhibiéndolos o activándolos

cuando se produce la transcripción de la proteína X. Por eso es tan importante la proteína X y probablemente en el futuro vamos a tener alguna prueba que nos diga precozmente qué pacientes con hepatitis crónica tienen o ya tenemos algún indicio pueden llevar hacia el cáncer.

La proteína core del virus C induce a la formación de ROS a través de los radicales de oxígeno de la interacción con la proteína shock Hsp60 en relación a ligarse al P53, P73 y a la proteína Rb. Esta interacción con proteínas supresoras de tumor parece explicar el hecho de que la proteína está asociada con la inhibición p21 WAF21, llevando a la inhibición de la apoptosis y promoviendo el ciclo celular. Las vías Raf MAPK, son activadas por esta proteína core, igualmente la frecuencia de la mutación del gen B-catenina en pacientes con cáncer y que tienen hepatitis C es aproximadamente 2 veces más alto cuando se compara con otras causas.

Como ven ustedes sigue siendo complicado comprender que estos genes y estas sustancias están acá.

Es conocido por lo tanto que la infección y la inflamación crónica están frecuentemente asociadas, eso lo dijo el Dr. Arias Stella hace un rato, e incrementadas en cáncer. Más inflamación, más infección, probablemente más riesgo de cáncer. Las infecciones causadas por el virus B y C producen inflamación. Esta inflamación puede llevar a la producción de radicales libres citokinas, quemokinas resultando en daño del DNA y por lo tanto en la proliferación celular, fibrosis y angiogénesis, que son elementos fundamentales en un tumor canceroso.

Un ejemplo a una respuesta al stress inflamatorio es la misma vía P53. Radicales libres como el oxígeno reactivo o especie de nitrógeno pueden dañar directamente el DNA y las proteínas e indirectamente dañar esas macromoléculas a través de la peroxidación lipídica. Que es un poco lo que se ve en los pacientes con esta hepatitis no alcohólica. Una

creciente evidencia muestra que el óxido nítrico, otra vez el óxido nítrico, es un importante señalador y molécula de bioregulación catalizada por la familia de enzimas NOS y juega un importante rol en la carcinogénesis. Fíjense ustedes, a dónde nos ha llevado el famoso óxido nítrico, pues ya está también involucrado en la carcinogénesis.

En la hepatitis crónica la sobre expresión de citokinas pro-inflamatorias como la necrosis tumoral alfa, INF-gama, IL-1, llevan a una incrementada concentración de óxido nítrico en los hepatocitos. Este óxido nítrico puede dañar el DNA e induce a una respuesta al stress a través de una vía anticarcinogénica P53 o causa mutaciones en los genes relacionados a cánceres tales como TP53.

El cáncer hepatocelular tiene un alto grado de heterogeneidad genética, sugiriendo que múltiples vías moleculares pueden estar comprometidas en las génesis de los sub-grupos de cáncer hepatocelular. La comprensión de las bases celulares y moleculares de la transformación neoplásica que ocurre en el hígado permitirá el desarrollo de nuevas y mejores estrategias para la prevención y los tratamientos más efectivos. La comprensión de las bases moleculares, estamos en el siglo XXI, año 2014, todavía estamos pensando que cuando comprendamos bien las bases celulares y moleculares vamos a poder tener mejores estrategias. Por ahora, lo que nos queda muy claro son dos cosas en mi opinión. La primera, que tenemos una vacuna que puede prevenir el cáncer. La vacuna es contra la hepatitis B. La vacunación universal en los países que lo han aplicado ha reducido drásticamente la incidencia y la prevalencia del cáncer hepatocelular. Y dos, aún tenemos pocas esperanzas inmediatas para la vacuna contra la hepatitis C. No solamente porque es un virus extremadamente hiperogénico, inmunológicamente tiene 6 genotipos, más de 100 sub-tipos, porque los estudios están recién en etapa fase 1. En animales de experimentación aparentemente los resultados no son muy buenos. Sin embargo, el hecho que ahora podamos tener con mucha facilidad, hacer

screening en los donantes de sangre, que es la mejor preventiva de hepatitis C, para detectar a los que tienen el virus C y poderlos separar y evitar que contagien a otras personas, pueden ser dos medidas por ahora importantes y ojalá pronto tengamos la vacuna contra la hepatitis C que sería un gran avance. Hay 180 millones de personas infectadas con el virus B y 350 millones con el virus C. ¿Cuanto tiempo van a demorar? Allí no se puede hacer prácticamente nada. Allí tenemos que seguir monitoreando para saber en qué momento tienen una lesión temprana que puede ser tratada médica o quirúrgicamente. Muchas gracias.

Muchas gracias Dr. Vildózola González.

### Discusión del tema

Damos inicio al debate de este simposio. Invitamos al Dr. Arias Stela a moderar el tema.

Yo tengo dos comentarios y una pregunta en realidad. Comenzaré por la pregunta. Yo trabajo en enfermedades de transmisión sexual, soy infectóloga. Una de las preguntas que tengo es con respecto al estudio que presentó el Biólogo Iwasaki porque cuando uno presenta datos, especialmente datos de prevalencia es importante referirse al tipo de población de personas que se estudian. Es algo que no me quedó tan claro sobre todo con respecto a las prevalencias. Las tres grandes poblaciones que son importantes para estudiar prevalencia son la población general que representa cuál es el riesgo a nivel poblacional, la población que tiene algún tipo de sintomatología, alguna indicación para hacer una prueba y, la tercera, aquella que es la más reducida, aquella que ya tiene daño, personas con cáncer. Tengo la impresión que la prevalencia que has evaluado son aquellas que tenían una indicación para una prueba y eso puede demostrarte una prevalencia que está más elevada que la que realmente se espera. En el histórico yo conozco, por lo menos, 5 estudios que se han hecho de prevalencia sobre el virus del papiloma humano. Uno de los primeros lo trabajó Maribel Almonte y lo hizo en población urbana en el INEN

y encontró prevalencias alrededor del 5-7% que es más o menos lo que se espera en la población general. En población rural, eso fue en el año 2003. En el 2004 se hizo el primer estudio en mujeres de población rural, alrededor de 1200 mujeres del club de madres con una prevalencia de alrededor del 4%. Y así hay varios otros estudios, entonces creo que es importante aclarar eso de la población. Mi segundo comentario tiene que ver con el hecho de que sí existen estudios que han relacionado los tipos de HPV con enfermedad propiamente, y allí hay un estudio muy elegante que también lo hicieron en el INEN con la Dra. Nubia Muñoz del IAC, fue un caso control. En ese estudio caso control de pacientes con cáncer cervical y pacientes sin cáncer cervical, lo que estudiaron fue la presencia de virus del papiloma humano. Lo que encontraron claramente es que en aquellos que tienen cáncer cervical de manera estadísticamente significativa y realmente abrumadora la presencia del virus 16 y 18 como asociado al cáncer. Eso no quita que es interesante el estudio que planteas hacer, pero sí hay datos al respecto. Y mi último comentario tiene que ver con lo de hepatitis C. Como trabajo en enfermedades de transmisión sexual, tengo que decirlo. Hay una cosa que es sumamente importante y que ha quedado muy claro hoy en día también, que la hepatitis C, igual que el papiloma humano y la hepatitis B son enfermedades relacionadas y transmitidas sexualmente, y si bien no tenemos vacuna, tenemos estrategias de prevención como el uso del condón. Tenemos que trabajarlas y tenemos que empujarlas.

Con respecto al trabajo que se hizo en zona rural, la población digamos que fueron mujeres asintomáticas, fue una campaña que se hizo conjuntamente con Merk y el Instituto Arias Stella, se fue a los centros regionales y se empezó a tomar muestras de pacientes digamos que no se tenía concepto ni idea de la citología, pero aparentemente estaban en un estado normal. Nosotros paralelamente a ese trabajo del rural, se hizo biopsias a las que supuestamente tenían alguna lesión y citologías. No he mostrado el caso, porque no me llevo tiempo para adjuntar

los cuadros, la citología de estas pacientes de rurales que arrojó una tendencia de 19% fue baja o fue negativa, la mayoría. En el caso sí del otro, del urbano, como somos parte de, digamos, del diagnóstico molecular de rutina, la mayoría si va por consulta o control porque tiene una lesión previa, pero son unos datos que los tenemos pero no lo hemos publicado todavía. Nosotros manejamos unos históricos de cada paciente que llega, y en esos históricos aunque no lo crean, la mayoría y un grupo grande tenía citología negativa, por eso es que también nos llamó la atención asociarlo con estos otros PH de alto grado que no son 16 y 18. Ese es el tema, es que nos llama la atención aún. Si bien es cierto que hay estudios previos, no hay un estudio poblacional nacional sobre PVH en el Perú, a pesar de saben que el cáncer es alto, a pesar de se han hecho planes piloto algunos en San Martín, en Lima y seguramente van a seguir habiendo. Pero no hay un consenso además de que las técnicas son muy diferentes, han cambiado, yo imagino que en esa técnica del INEN han usado una técnica eferiada, o un FK PCR, FDA u In House. En ese resultado COBAS yo tengo entendido que la prevalencia salió 14% y ha sido esta última el año pasado me imagino, con 7000 muestras el COBAS es relativo, no sé si será ese que toman el tema. Por eso es importante saber qué técnica usaron allí. Nosotros hemos usado una técnica que puede tratarse de una copia. En cambio para el COBAS es una prueba que tiene sensibilidad química, es decir, no te va a tratar una copia porque no tiene validez clínica. Necesitamos un nivel de copias que puede tener un cáncer clínica. Bueno eso no está todavía consolidado entre todos los grupos. Sería bueno, y sería interesante reunir a todos los que hayan participado de PVH para ir a un consenso y tal vez hacer un programa nacional de tipificación de epidemiología del PVH.

Respecto a repetirse como enfermedades de trasmisión sexual, bueno no es precisamente el lado fuerte del virus C para transmitir la enfermedad. El virus C, por ejemplo en las madres gestantes portadores del virus C, solamente transmiten de

manera importante al feto o al niño cuando tienen VIH asociado. Porque al reducir la inmunidad aumenta la carga viral. El virus C tiene carga viral relativamente baja comparado con el B, por eso es que el B es mucho más contagioso, mucho más infectante que el C. Entonces si bien el condón se puede recomendar obviamente porque es un procedimiento universal, pero no es tanta la preocupación del C en la transmisión sexual, por lo menos de la experiencia y de lo que yo conozco.

Recientemente acabamos de estar en un Congreso internacional de ITC, y han encontrado que está más asociado a relaciones sexuales de lo que creíamos. Antes se pensaba que tenía que ver con transfusional, pero es que por eso es que lo estoy haciendo notar. Probablemente deberíamos hacer un poquito más de estrés con respecto a esa asociación. Hoy día se sabe que es más sexual de lo que creíamos.

Espero que no, pero en todo caso recomendaríamos el condón.

Dr. Vildózola: tengo entendido que en Perú tanto en la selva como en la sierra, hay zonas endémicas de hepatitis. Se ha hecho un estudio para ver si en esas zonas también aumenta el cáncer hepático.

Bueno, los mayores reportes de casos de cáncer hepático han sido en las zonas de selva alta más que en la selva baja. O sea la zona de la marginal de la selva que es selva alta, Tingo María, Tocache, toda esa zona es la que tiene mayor prevalencia de cáncer de hígado. El departamento que tiene a nivel del Ministerio de Salud más prevalencia de cáncer es Madre de Dios, que es una zona probablemente con poca cultura sanitaria entonces hay un alto porcentaje de pacientes portadores. Definitivamente sí. Lo que a mí me preocupó y les voy a contar como anécdota, porque yo pensaba que debería haber un, estoy hablando del año mil novecientos noventa y tantos, 92-93, cuando no conocíamos los genotipos del virus B. A mí me llamaba la atención que los pacientes que yo veía con hepatitis B y que hacían cáncer de hígado, casi todos provenían de

esa zona del Perú, de la selva alta. Entonces yo pensaba que debería haber una diferencia entre las hepatitis B de la costa digamos así o de la sierra y de las hepatitis B de la selva. Y ahora nos da la razón. El genotipo C, A, B hasta H del genotipo del B. El genotipo C está probado que es el que más se relaciona con el cáncer y ese es el que predomina por ahora de lo poco que sabemos en esas zonas del Perú. Entonces, sí hay una relación entre el genotipo y el área geográfica en donde se producen los casos de cáncer de hígado más frecuentemente que en el resto del Perú.

Gracias Dr. Un brevísimo comentario de percepción. Ahora estamos en la fase bioquímica de las enfermedades, maravillosa, pero nos falta entrar todavía a la fase molecular. Y cuando entramos a la fase molecular, te causa impresión ver que un solo aminoácido, uno, que tu cambies en el RNA te puede causar tanta variación en la bioquímica y en la simbología.

A parte de felicitar a los cuatro ponentes, yo quisiera plantear una pregunta ingenua. Si el *Helicobacter pylori* es un factor productor de cáncer a través de la secuencia que ha señalado el Dr. León Barúa, si en este momento el *Helicobacter pylori* tiene tratamiento digamos efectivo en un caso que haya llegado a displasia por ejemplo, y se elimine el *Helicobacter pylori*, se observan regresiones de las lesiones? o ya es definitivo que la displasia sigue acá. Y la segunda pregunta relacionada es si el cáncer difuso que mencionaste, cual sería entonces la etiología.

Con respecto al cáncer difuso falta hacer investigación. Cuando se mencionó antes por ejemplo los trabajos de Burkitt, cuando vino acá tuvimos la oportunidad de hacernos muy amigos de Burkitt, explicó cómo había llegado a aclarar que el linfoma que afectaba a niños era precipitado por el virus de Epstein Barr, pero en pacientes que también habían tenido contacto con malaria, entonces la combinación de los dos parece que producía esto. Y en el cáncer difuso ha surgido allí la posibilidad cuando hemos tenido como plan

estudiar eso un poco más, pero desgraciadamente nunca hemos terminado este tipo de estudios. Allí podía el virus de Epstein Barr también afecta el estómago. Entonces, una combinación de virus de Epstein Barr con el *Helicobacter pylori* combinados, de repente podría dar lugar al cáncer de tipo difuso. Eso es algo bien importante. La otra pregunta específicamente (el tratamiento del *Helicobacter*...) Si, si, efectivamente, cuando se han hecho estudios en este sentido sí, parece que se encuentra algo interesante. Por ejemplo, pacientes que han llegado a la metaplasia, la metaplasia tiende a quedar, pero sin embargo, cuando se trata la infección, todo el proceso inflamatorio retrocede bastante. Y nosotros hicimos un estudio también con Sixto Recavarren Arce, porque estábamos empleando sub-salicilato de bismuto como una de las sustancias que podían ser empleadas para tratar la infección por *Helicobacter pylori*, por supuesto, combinado con otros antibióticos todo, y en 10 casos en que había displasia en la mucosa gástrica, encontramos un retroceso completo de la displasia en 9 de los 10 y en el único en que no había habido una regresión de la displasia, allí en ese caso, se nos había escapado de inicio un cáncer gástrico temprano, que felizmente lo encontramos después. Entonces, se trató eso y el paciente evolucionó bien. O sea, yo pienso que eso lo hemos presentado en trabajos en el extranjero. Yo pienso que con un tratamiento bueno contra la infección, la displasia por ejemplo, que es la lesión pre-maligna ya, que está muy cerca de la aparición del cáncer gástrico de tipo intestinal que hemos estudiado, regresiona. Hemos encontrado que regresiona, o sea que esa es una pregunta interesante y siempre a los pacientes que tratamos por *Helicobacter pylori*, les hacemos sugerencias también para evitar que se re infecten. Con el Dr. Alberto Ramírez Ramos encontramos que el agua antes de la epidemia del cólera no era bien tratada en La Atarjea, había una altísima frecuencia de contaminación. En cambio en La Molina la gente tomaba agua de pozo que era agua filtrada, y en esa agua no había *Helicobacter pylori*. Entonces, siempre recomendamos a las personas tener mucho cuidado cuando comen por ejemplo lechuga,



tomate. El tomate partido en rebanadas, ese es un detalle. Hay una costumbre también de señoras en las casas que dicen, si les quitamos la cáscara y lo limpiamos, ya con eso hemos solucionado el problema. Con Eduardo Gotuzzo y con amigos de medicina tropical se ha encontrado, por ejemplo, la salmonela tífica penetra hasta el corazón del tomate. Entonces, el tomate hay que partirlo en rebanadas y las rebanadas de tomate colocarlas dentro de agua quilol por ejemplo, que elimina estas bacterias. Y hasta la lechuga también. Y la fresa que también es una fruta regada desgraciadamente con agua sucia contaminada, porque están a raíz del suelo, como la lechuga, el tomate, todo eso, también se contaminan. Entonces, les recomiendo que tomen la fresa bien cocida, o sea como un postre. Se siente mal porque dicen, me gusta mucho la fresa, pero yo cumplo con decirles que si ha habido una infección allí, puede la infección seguir. Es una cosa que hay que recomendar bastante.

Dr. Javier Arias Stella, usted que tiene tanta experiencia, lo he seguido en varios libros y revistas que usted ha publicado, su apreciación sobre el Sarcoma Kaposi, colocó usted en sus diapositivas iniciales, quisiera su opinión. El Sarcoma Kaposi se descubre en el año 1850 aproximadamente. Hoy en día sabemos que es el virus HHV-8. Entonces quisiera, ese es el primer punto, porque yo como dermatólogo tenemos la conclusión que todos los Sarcoma Kaposi debe tener el virus. En segundo lugar, hay unas cifras alarmantes del Perú y México sobre el virus HTDV1 y el virus de EBV, unos linfomas nasales destructivos, los mata muy rápidamente. Entonces, cuando ya nos damos cuenta el diagnóstico inmuno histoquímico con Eva y todo lo demás ya es muy tarde. Entonces yo creo que eso también es importante dar la voz de alarma, y usted tiene todo el prestigio ganado. Gracias Dr.

Bueno, respecto al virus HHV-8 ya desde que describió la asociación con Sarcoma de Kaposi, ya es un hecho conocido, y hoy más bien buscamos demostrar la presencia del virus a través de la marcación inmuno histoquímica para diagnosticar

el Sarcoma de Kaposi que morfológicamente, solo al microscopio puede ser difícil de diagnosticar sobre todo en las fases iniciales. Pero ahora con la marcación ya tenemos un elemento que nos permite diagnosticar y por ahora lo consideramos prueba diagnóstica. Eso en cuanto a Kaposi. La otra pregunta era... El virus de Epstein Barr se asoció primero, que describió Burkitt, el linfoma que lleva su nombre, asociado su tumor, y como también lo he señalado en el África Sub-sahariana eso es cierto, prácticamente todos los casos del linfoma de Burkitt, que tiene histológicamente una morfología particular, y bastante característica se asocian a este virus. Pero ese mismo virus puede producir otro tipo de cánceres en otras poblaciones, como en China del Sur provoca más bien cáncer nasofaríngeo. De tal manera que no hay una relación causa-efecto definida y definitiva para cada asociación de cáncer con un determinado virus. Por ahora el Sarcoma Kaposi es el HHV-8 pero no podemos saber si otros virus podrían ocasionalmente demostrarse, como se ha dicho en el pasado otros tipos de herpes virus. (lo combinado con malaria, Burkitt eso lo preciso bien, yo conversé...). Si claro lo de malaria es que la malaria provoca una reacción inmunológica muy específica y entonces esa reacción inmunológica sumada a la presencia del virus Epstein Barr estimula más la expansión linfocitaria.

Si eso me lo explicó bien, porque tuve oportunidad de cuando vino acá a hacer conferencia, de hacerme muy amigo de él y conversamos mucho sobre eso y había hecho un gran descubrimiento. Y adicionalmente tratamos mucho sobre fibra en la dieta. Era una cosa que había venido a tratar acá.

Otra contribución de Burkitt. Muy bien...

Muy brevemente felicitar a la mesa por su interesantísimo Simposio y hacer una pregunta muy concreta. El óxido nítrico, un comentario sobre el óxido nítrico. El óxido nítrico es realmente un radical libre de oxígeno y tiene una acción muy importante a nivel cardiovascular, bueno, es vaso dilatador y bueno es el famoso responsable del tono vasomotor, vasodilatador de reposo. Sin embargo

es tóxico a nivel hepático y es tóxico a nivel intestinal y a nivel digestivo en general. Nosotros hemos trabajado con las hormonas digestivas, las hormonas intestinales o gastrointestinales y muchas de ellas son hipotensoras, son anti hipertensivas. Y ellas liberan óxido nítrico y entonces, lógicamente protege al organismo contra la hipertensión arterial. Entonces la gran pregunta es, este óxido nítrico es el mismo a nivel digestivo que a nivel vascular o cardiaco. Es producido por la n-osintasa a partir de la deparquinina, o hay algún otro mecanismo que haga que el óxido nítrico sea distinto.

De repente la explicación que le doy, que le puedo dar Patrick soluciona esa duda de esta cosa. Cuando nosotros encontrábamos allí nitratos que venían del ácido nítrico de los alimentos, el nitrato solo no producía problemas, sino es cuando se combina con aminas y amidas, nitrosamina, nitrosamida, esas son cancerígenas. O sea que el óxido nítrico solo no creo, es cuando se combina con aminas y amidas para producir nitrosaminas y nitrosamidas. Todo eso lo estudiamos en contenido gástrico durante endoscopías. Inclusive podíamos hacer retroceder la producción de óxido nítrico allí enfriando por ejemplo con yodo tuvimos esto. Le sugería a Pretel que de repente estudiáramos bien el papel del yodo en relación con problemas digestivos, pero no llegamos a hacer un estudio completo sobre esto. Pero es como te digo, el pasaje a nitrosaninas y nitrosamidas, esas son sustancias cancerígenas.

Muchas gracias.

Agradecemos por sus excelentes presentaciones a los Sres. panelistas. Es grato invitarlos el día sábado 21, 11 de la mañana a la Tertulia Académica: "La construcción del inconsciente en el budismo, a cargo del profesor Rafael Flores Paz, investigador de culturas orientales de la Pontificia Universidad Católica del Perú. Invito al Presidente a cerrar la sesión.

### **Palabras del Presidente de la Academia Nacional de Medicina**

#### **AN. Dr. Patrick Wagner Grau**

Muy bien, realmente ha sido una fiesta del espíritu esta noche. Hemos tenido un Simposio extraordinariamente interesante, donde hemos podido participar en los diferentes elementos que hemos podido, digamos, ver, estudiar, analizar esta noche; que tienen que ver justamente con la carcinogénesis. Y el tema justamente de las infecciones tanto virales, como parasitarias, como bacterianas que pueden llegar a producir el cáncer, nos crean un gran desafío. Y es el desafío justamente de prevenir, prevenir el cáncer justamente a través del tratamiento de las infecciones microbianas, lógicamente como decían nuestros distinguidos expositores, a los cuales agradecemos enormemente realmente este extraordinario Simposio. Es un gran desafío el poder entonces bloquear infecciones, digamos, microbianas para poder entonces tener menos cáncer en el mundo.

Muchísimas gracias.