

Reconstrucción epistémica del cáncer pulmonar tabáquico

Dr. Felipe Martín Piñate

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo

RESUMEN

El cáncer pulmonar es la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo para ambos sexos. La epidemia es devastadora y sin esperanzas de solución debido al progresivo incremento del hábito tabáquico. Nuestro deber es contribuir a aliviar la realidad presente por medio de una más acorde interpretación de la articulación fenotipo-genotipo para reconstruir la episteme que sirve de fundamento al modelo biomédico, para el abordaje del cáncer pulmonar tabáquico. La metodología empleada está guiada por el paradigma de la complejidad: momentos cuantitativos, cualitativos y dialécticos, los cuales en este caso específico se complementan, emergiendo la estrategia como método durante la investigación. Los hallazgos resultantes de la exploración temática nos inducen a consideraciones preliminares que pueden servir de modelo para nuevas y mejores realizaciones.

Palabras clave: Epistemología. Cáncer pulmonar. Tabaco.

SUMMARY

Lung cancer is the leading cause of cancer related mortality in the world in both genders. The epidemic is devastating and there is not much hope to reach a solution because of the progressive increment in the tobacco smoking habit. Our duty is to contribute to alleviate the present reality by having a more appropriate interpretation of the phenotypic-genotypic relationship to reconstruct the episteme that serves as the basis of the biomedical model, which dictates the procedures of medical attentions related to the tobacco induced lung cancer. The methodology employed is guide by the complexity paradigm: quantitative, qualitative, and dialectics moments, which in this specific case complement each other, the strategy emerging as the method during the experience. The results obtained in this investigation lead to preliminary considerations that serve as model for new and better realizations.

Key words: Epistemology. Lung cancer. Tobacco.

INTRODUCCIÓN

El trabajo tiene como propósito plantear a la comunidad científica y a la sociedad en general, una más acorde interpretación de la relación fenotipo-genotipo para reconstruir la episteme que sirve de base para el abordaje del cáncer pulmonar tabáquico.

Para explorar el fenómeno de estudio se han revisado trabajos de investigación, incluyendo estudios previos del autor, así como de otras fuentes. La metodología empleada fue guiada por el paradigma de la complejidad: momentos cuantitativos, cualitativos y dialécticos, emergiendo la estrategia como método.

Los hallazgos de la investigación muestran una situación de crisis caracterizada por: cáncer pulmonar primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial para ambos sexos, cáncer pulmonar tabáquico; 90 % de los casos de carcinoma broncogénico, enfermedad avanzada locorregional y sistémica generalizada (exenta de tratamiento efectivo), en el 95 % de los casos y sobrevive a los cinco años entre 5 % y 16 %. En suma una enfermedad compleja, muy grave, epidémica, mortal aunque prevenible, causada por un negocio que requiere un enfoque complejo-dialógico a objeto de reconstruir una teoría que sirva de base a un modelo biosocial para un mejor estudio del cáncer pulmonar, más acorde con el problema y la posibilidad de generar estrategias efectivas de prevención.

Exploración temática

El cáncer pulmonar es la más frecuente y letal lesión maligna a nivel mundial y los avances en tratamientos no han mejorado la supervivencia a los cinco años (1). Es la causa más frecuente de mortalidad por cáncer para ambos sexos tanto en

países desarrollados como países en desarrollo, no tiene síntomas ni signos particulares que permitan el diagnóstico en el estadio temprano de la enfermedad (2). Para el año 2002 se registraron 4,83 millones de muertes por tabaco, incluyendo 850 000 casos de cáncer pulmonar (3).

En Estados Unidos de América (EE.UU) para el año 2002 se diagnosticaron 169 400 personas de cáncer pulmonar: 90 200 hombres y 79 200 mujeres, de los cuales fallecieron 89 200 hombres y 65 700 mujeres. En EE.UU el 25 % de las muertes por cáncer en mujeres corresponden a cáncer pulmonar y un 31 % a hombres. A nivel mundial la incidencia anual es de 38 nuevos casos por cada 100 000 hombres y 11 nuevos casos por cada 100 000 mujeres (4). EE.UU es líder en mortalidad por cáncer en hispanos varones, ocupando el primer lugar y es segundo en mujeres hispanas en comparación con otros grupos étnicos (5). La sobrevida a los cinco años está por debajo del 16 % y el cigarrillo está reconocido como factor causal entre el 85 %- 90 % (6). En el año 2003 se estima que en EE.UU, murieron 155 000 pacientes por cáncer pulmonar y la incidencia fue de 171 900 nuevos casos. Aproximadamente 1,3 millones de casos fueron diagnosticados en el mundo. La incidencia está muy cerca de la mortalidad debido a la pobre sobrevida. La incidencia global para el año 2000, fue de 82,4 nuevos casos por cada 100 000 hombres y 49,4 nuevos casos por cada 100 000 mujeres. La incidencia global es de 0,5 % o sea 1,2 millones de nuevos casos en todo el mundo, siendo la mortalidad anual global de 1,1 millones. La incidencia crece cada año a razón de 0,5 % liderando en EE.UU y Europa, la mortalidad con un 21 % de todos los casos de cáncer en hombres. En países en desarrollo la mortalidad por cáncer pulmonar fue de 15 % (7).

Desde el punto de vista etiopatogénico, el humo del cigarrillo se comporta como un potente oxidante incluyendo radicales libres y oxidantes no radicales que son responsables del daño sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas y lípidos contenidos en las moléculas de las células del epitelio respiratorio. En el humo del cigarrillo se encuentran aproximadamente 4 700 elementos químicos y de ellos 78 son carcinógenos humanos, según la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (8), entre los cuales se encuentran hidrocarburos aromáticos y nitrosamidas, responsables de la carcinogénesis pulmonar. La nicotina es adictiva y tóxica pero no es carcinogénica. Entre nosotros el

cigarrillo ocupa el primer lugar en el 86 % de nuestra serie para 1996 (9) y el 90 % para los momentos actuales (10).

El diagnóstico clínico se fundamenta en el diagnóstico histológico de valor pronóstico y en el diagnóstico por estadio (extensión) de valor terapéutico cuando se diseña la estrategia de la conducta a seguir (11). Los procedimientos diagnósticos de última generación están dirigidos a identificar lesiones incipientes y determinar la extensión locorregional y generalizada de la enfermedad pero no han mejorado la sobrevida a los 5 años en la población general afectada. Destacan: tomografía de tórax computarizada, tomografía helicoidal computarizada, tomografía por emisión de positrones (12). Además; ultrasonografía trans-bronquial, mediastinoscopia, broncoscopia autofluorescente, citometría cuántica automatizada, entre otros.

Los procedimientos terapéuticos continúan siendo los tradicionales y son fundamentalmente estadio-dependientes. La cirugía es el tratamiento de elección (13); la radioterapia y quimioterapia dan resultados marginales en cáncer pulmonar.

En los tratamientos alternativos para lesión incipiente (14) en los casos en los cuales hay contraindicación médica para tratamiento quirúrgico, se emplea láser y terapia fotodinámica (PDT), curativa en lesiones endobronquiales incipientes (*Ca in situ*).

Las resecciones pulmonares por toracoscopia están indicadas en casos de tumores periféricos en pacientes con limitaciones funcionales. Otros procedimientos innovados se usan como paliativos: braquiterapia, pleurodesis, láser-terapia, criocirugía y uso de *stents* (15).

Para el futuro y en fase de experimentación se encuentran la genoterapia e inmunoterapia pasiva y activa (14).

En general los tratamientos tradicionales e innovados diseñados para el cáncer pulmonar no han resuelto el problema de la alta mortalidad.

La investigación clínica está dirigida a las alteraciones moleculares del cáncer pulmonar y la misma está centrada en aspectos genéticos e inmunológicos de un proceso caracterizado por múltiples etapas y donde la producción de oncógenos resultan de mutaciones de los genes, supresores de tumor, factores de crecimiento tumoral y sus respectivos receptores así como la pérdida de

heterocigoticidad y lechos.

Los agentes de quimioprevención en cáncer pulmonar han sido focalizados en el uso de retinoides y betacarotenos, pero las pruebas clínicas arrojan resultados negativos o mixtos, con retinoides inhalados u orales. Algunos datos epidemiológicos hablan a favor de quimioprevención con betacarotenos pero al igual que lo que sucede con los retinoides las pruebas clínicas dan resultados controversiales en pacientes fumadores, incluso hay estudios aleatorios que demuestran aumento del riesgo entre fumadores y consumidores de betacarotenos, siendo los resultados diferentes en no-fumadores.

En animales de laboratorio se ha encontrado efectiva quimioprevención del cáncer pulmonar con el uso de glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos y té verde entre otros. Hechos que requieren más investigación.

El desarrollo de biomarcadores como las ribonucleoproteínas, ha resultado de gran valor predictivo en el desarrollo del cáncer pulmonar en fumadores, encontrando el hallazgo hasta dos años antes de la aparición de la lesión clínica. Igual ventaja ha mostrado en estudios prospectivos en el diagnóstico de segundo cáncer primario de vías respiratorias.

La genoterapia, no es comprendida en su totalidad, trata de controlar el crecimiento y división de la célula maligna actuando sobre su núcleo. El futuro está condicionado a una mejor respuesta del sistema inmunitario. El poder antigénico del cáncer pulmonar es muy heterogéneo, de pobre respuesta y pobre definición, dificultando la estrategia inmunoterapéutica. Eso explica el resultado mixto obtenido con pruebas clínicas usando vacunas. Los resultados varían mucho de paciente a paciente.

En el trabajo de campo realizado en la Unidad de Tórax del Hospital José Ignacio Baldó, El Algodonal, Caracas, en el período comprendido entre 1992-1996, se estudió una muestra aleatoria de 186 pacientes con cáncer pulmonar. Encontramos como hallazgos que un 86 % de los casos corresponden a cáncer pulmonar tabáquico (fumadores de más de 20 paquetes/año), bronquitis crónica presente en el 60,5 % de los casos y la forma clínica de enfermedad locorregional avanzada y sistémica-generalizada representaban el 95 % de los casos (no tributarios de tratamiento efectivo). En el período 2004-2005 (314 casos), los hallazgos fueron: cáncer pulmonar tabáquico: 90 %, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica en el 88,6 % de los casos y enfermedad locorregional avanzada y sistémica-generalizada en el 95 % de los casos (sin oportunidad de tratamiento curativo).

La investigación de campo aquí informada, nos confirma la evidencia de que estamos ante una enfermedad muy grave, progresiva, de incidencia epidémica, de comportamiento muy agresivo, mortal con sobrevida comprendida entre 5 % a 16 % a los 5 años, aunque evitable desde el punto de vista etiológico; se trata del cáncer pulmonar de origen tabáquico.

Por otra parte el estudio de mecanismos moleculares en carcinogénesis pulmonar y su aplicación clínica, busca entre sus objetivos específicos:

- * Actualizar mecanismos de la carcinogénesis pulmonar a través de experimentos *in vitro* y en modelos animales.
- * Identificar métodos para detectar agentes pre-malignos en vías aéreas y explicar los mecanismos de interacción gen-ambiente en la progresión del cáncer.
- * Describir el reciente desarrollo en terapia molecular y nuevas direcciones en tratamiento de cáncer pulmonar.

De gran importancia en tumorigénesis es el papel que juega la inflamación crónica (macrófago). En cáncer, la inflamación crónica a través de los mediadores inflamatorios alteran las respuestas celulares, dando origen a la activación de genes que han pasado del proceso agudo al proceso de desregulación. Procesos inflamatorios crónicos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica predispone al cáncer. No obstante quedan muchos interrogantes e incertidumbre en el entendimiento de cómo el proceso inflamatorio crónico induce a tumorigénesis pulmonar en animales de experimentación. Tampoco está clara la biología del cáncer pulmonar, sobre nuevos instrumentos de diagnóstico, prevención y estrategias de tratamiento. El proceso de los mediadores inflamatorios es extremadamente complicado en cáncer pulmonar de los humanos, por lo que amerita más y más estudios en el futuro con especial interés en prevención y tratamiento de la lesión maligna.

En la década pasada, la investigación científica se dedicó al estudio de la biología tumoral a través de los marcadores tumorales, indicadores de la

agresividad de la lesión, de la respuesta quimio-terapéutica y riesgo de recurrencia o metástasis. Actualmente el uso de biomarcadores es de rutina en la práctica clínica en el manejo de pacientes con cáncer pulmonar. Algunos estudios han identificado marcadores moleculares que han dado luz sobre la tumorigénesis pulmonar y su progresión.

En curso de posgrado efectuado el 20-05-05 en la ciudad de San Diego, California, en el marco del congreso centenario de la Sociedad Americana de Enfermedades del Tórax, sobre mecanismos moleculares en carcinogénesis pulmonar y su aplicación clínica, se destacó que la principal causa de cáncer pulmonar es el cigarrillo, sólo el 10 % de los pacientes no tienen historia de hábito tabáquico y se insistió que la supervivencia continúa siendo muy baja a pesar de las últimas estrategias terapéuticas con el desarrollo de nuevos agentes quimio-terapéuticos a diferencia de lo que ha sucedido con otros carcinomas (mama, colon, próstata). En la interacción geno-ambiente, quedó bien establecida la relación existente entre el cigarrillo y el cáncer pulmonar por efecto carcinogénico del humo del cigarrillo en pruebas químicas de laboratorio, demostrándose el daño al ADN que puede llegar hasta la muerte celular pasando por replicación (multiplicación) y formación de mutantes, amplificaciones y otras alteraciones del ADN, para generar genes que por intermedio de diferentes claves llegan a la formación del tumor.

Uno de cada nueve fumadores desarrollará cáncer pulmonar. Para los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica el cáncer pulmonar constituye la primera causa de mortalidad. Fumar cigarrillos sigue siendo condición líder en enfermedades respiratorias y cardiovasculares.

Los modelos experimentales en animales han permitido estudiar muchos aspectos de la biología tumoral: carcinogénesis (mapa de transformación maligna y tumor de células madres), tumorigénesis (la inflamación en el crecimiento tumoral y formación de metástasis, papel del micro-ambiente en la génesis del tumor) y además ha permitido probar nuevas terapias.

Hallazgos de la investigación

- * La realidad encontrada en el proceso de investigación nos permite redefinir el problema original y nos ayuda a buscar soluciones alternativas. Sobresalen las siguientes evidencias: cáncer pulmonar, primera causa de mortalidad por cáncer para ambos sexos a nivel mundial, de tendencia progresiva a partir de la segunda mitad del siglo XX hasta el presente; enfermedad epidémica, de comportamiento clínico agresivo, incurable, causada en el 90 % de los casos por un negocio (hábito tabáquico).
- * La enfermedad es diagnosticada muy tarde para tratamiento efectivo y la supervivencia a los cinco años muy pobre a pesar de haberse incrementado el conocimiento sobre cambios moleculares de las células malignas que conforman la carcinogénesis del cáncer pulmonar y de haberse producido por otra parte innovaciones en los esquemas terapéuticos tradicionales.
- * La enfermedad afecta, primordialmente al grupo etario comprendido entre 40 a 70 años de edad (activo-productivo).
- * Con respecto al género la relación sexo masculino-femenino es 2 a 1 con tendencia a 1 a 1, por el progresivo incremento del hábito tabáquico en las mujeres.
- * Desde el punto de vista etiopatogénico consideramos que el cigarrillo como factor causal es de tendencia progresiva. En la revisión que hicimos en el Hospital José Ignacio Baldó (Unidad de Tórax) para el año de 1996, la presencia del cigarrillo se encontró en el 86,5 % de los casos y para los momentos actuales es de 90 %, dejando clara evidencia que el fenómeno es progresivo. La relación causa-efecto está bien establecida aunque no así la relación problema-solución.
- * El diagnóstico se hace muy difícil en la etapa inicial de la enfermedad.
- * Es notorio el incremento del hábito tabáquico entre adolescentes. La prevalencia y mortalidad se incrementarán en años venideros habida cuenta que las estrategias diseñadas para el control del hábito tabáquico han fracasado.
- * El tratamiento en la mayoría de los casos sigue siendo primitivo y rudimentario y la tendencia actual como último paradigma es: quimioterapia neoadyuvante-cirugía-quimioterapia adyuvante, que en nada ha contribuido a la solución del problema. La relación costo beneficio está distorsionada.
- * No se aprecian programas efectivos de prevención dirigidos a la comunidad. La comunidad organizada y en general la sociedad no muestra

programas de orientación sobre todo en los sectores más pobres de la población, donde tabaco y pobreza forman un círculo vicioso. El tabaquismo es la antítesis del bien común y del bien particular. No hay participación de las ciencias sociales (Educación en programas de prevención).

- * El gremio médico, especialmente neumonólogos y oncólogos ejercen funciones de poca efectividad.
- * De los últimos programas experimentales se desprende que las células epiteliales del tejido respiratorio, expuestas al humo del cigarrillo se transforman en células mutantes, cambios que se relacionan con la tumorogénesis pulmonar. Se usan los biomarcadores tumorales para monitorear el proceso a manera de estudio epidemiológico molecular con la tendencia hacia el futuro de un mejor estudio del cáncer sobre una patogénesis molecular, alta tecnología reservada y exclusiva para países desarrollados.
- * La tendencia terapéutica para el futuro está focalizada en genoterapia e inmunoterapia, ambas en intensa fase de experimentación. En el presente la genoterapia es de baja eficacia clínica (*in vivo*), faltando mucho por andar. Sobresalen avances aparentes y fracasos evidentes, costos elevados y pobres resultados.
- * La industria tabacalera continúa su desarrollo en forma progresiva a base de producción y comercialización del tabaco como metas de su política empresarial. Crea múltiples barreras infranqueables.

En síntesis, evidencias de una situación de incertidumbre sin aparente posibilidades de solución.

Reconstrucción epistémica del modelo biomédico

Se trata de modificar o reconstruir la episteme que sirve de base teórica al modelo biomédico para el abordaje del cáncer pulmonar, guiado por un enfoque empírico-analítico cuyo fundamento epistemológico es el positivismo-lógico, que se ha convertido en el paradigma normativo de métodos cuantitativos, mensurables, comparables, que dan lugar a la cultura de la razón como razón técnica instrumental para dotar de rigor científico a todo tipo de conocimiento con un método universal de normas universales y de un lenguaje unificado válido para todas las disciplinas, prescindiendo de otros

aspectos de la cultura y del saber humano (16).

El modelo biomédico, mecanicista-reduccionista no ha podido mejorar el primer problema de salud pública mundial: epidemia tabáquica y en el caso específico del cáncer pulmonar la ciencia médica no ha detenido el progresivo incremento de la incidencia y mortalidad de dicha patología. Se corresponde con un abordaje tangible, fragmentable que busca la objetividad en el análisis cuantitativo, estructurado, prefijado, no admitiendo variaciones sustanciales en su desarrollo.

Estamos ante una situación de crisis a consecuencia del modelo de atención médica que ha manejado hasta el presente el abordaje del cáncer pulmonar sin esperanzas de solución, por tanto proponemos un abordaje complejo-dialógico enmarcado en el paradigma de la complejidad, cuya epistemología se corresponde con la incertidumbre de la situación motivo de estudio, con lo impreciso, ciencia que se construye. El enfoque se ubica dentro del paradigma de la complejidad y concibe la realidad en forma indeterminada. Las causas y los efectos presentan relaciones complicadas. Está presente la no linealidad. El investigador reconoce lo inacabado y lo incompleto del conocimiento. El método no precede a la experiencia, el método emerge durante la experiencia y se presenta al final. Una nueva teoría no es el conocimiento, permite el conocimiento. Una teoría no es una solución, es la posibilidad de tratar un problema. Una teoría no es la llegada es la posibilidad de una partida. En la complejidad el método y la teoría establecen una relación recursiva: el método generado por la teoría la regenera. Teoría y método son dos componentes indispensables del conocimiento complejo (17).

El observador en sus propias descripciones convertirá en criterio de referencia todo proceso de comunicación y de construcción del conocimiento (18) como ha sucedido en nuestra experiencia (articulación fenotipo-genotipo).

En el abordaje complejo dialógico el investigador es un sujeto activo que debe enfrentar un conjunto de opciones por lógica configuracional. La producción del conocimiento depende del problema a estudiar y de su contexto. La lógica configuracional está orientada a definir los complejos procesos intelectuales comprometidos con el desarrollo del conocimiento y se apoya en los procesos constructivos del investigador (19).

Con los descubrimientos logrados en el campo de la complejidad, muchas disciplinas científicas

han comenzado a hacer esfuerzos para enfrentar los nuevos retos que supone la situación que los afecta desde el punto de vista epistemológico. La medicina no escapa a esta corriente que emerge y ha comenzado a dar forma y contenido al conocimiento del siglo XXI y a la actuación del científico. La ciencia “normal” desarrolló leyes y ecuaciones deterministas y exactas e hizo creer que la totalidad de los fenómenos podrían ser descritos por ecuaciones lineales. El reduccionismo llevó a pensar que era posible la comprensión de la complejidad total del organismo humano y a nivel celular y molecular, en términos de física y química clásicas pero las propiedades esenciales de un sistema viviente son las del todo, que ninguna de sus partes individuales posee, un organismo es más que la simple suma de sus partes; es función y no sólo estructura, es patrón y no sólo forma y su función es cibernética al responder a los estímulos externos. Los sistemas biológicos son de carácter no lineal, son sistemas complejos o de alta organización, los cuales constituyen el sujeto de las nuevas disciplinas conocidas como caos y complejidad. La esencia de estos sistemas que es enteramente aplicable a la medicina como ciencia es que no ofrecen certeza sino posibilidades. Para la medicina que hoy contempla a la naturaleza, al hombre y la sociedad en forma integral bajo la óptica de la biología evolutiva, de la socio-biología de los sistemas y de la cibernética o sea bajo el concepto infomédico, su estudio y análisis se reconvierte en un algo obligatorio (20).

En otras palabras estamos ante la posibilidad de aplicar un modelo bio-social que funcione como alternativa y complementación de un paradigma simplificador, caracterizado por aislar, desunir y yuxtaponer (modelo biomédico). Proponemos un pensamiento complejo que religue, articule, comprenda y a la vez desarrolle su propia autocrítica. Educar en el pensamiento complejo nos ayuda a salir de la desarticulación y fragmentación del saber contemporáneo. La complejidad es un tejido de constituyentes heterogéneos inseparablemente asociados que representa la paradoja de lo uno y lo múltiple. La complejidad es un tejido de eventos, acciones, interacciones, retroacciones, determinaciones, azares que construyen nuestro mundo fenoménico. Implica lo enredado, el desorden, la ambigüedad y la incertidumbre. La complejidad engloba la ciencia. Es ciencia con conciencia (imperativo). Es un problema de pensamiento y de paradigma. En síntesis es un pensamiento especial (17).

El cáncer desde la teoría del caos es una entidad parasitaria de crecimiento no controlado resultante de alteraciones del ácido nucleico cromosómico de la célula afectada, dando lugar a la organización y crecimiento autónomo de su nuevo sistema biológico en el organismo del huésped. El cáncer visto desde la complejidad y el caos es un fenómeno aleatorio, es un organismo complejo, adaptativo de no equilibrio, es por tanto una estructura disipativa muy alejada del equilibrio. Resulta de la activación de un oncógeno, fenómeno que obedece a diversos eventos intracelulares. Los efectos oncogénicos son irreversibles, las células no pueden recuperarse de la acción de un agente carcinogénico, químico y su potencialidad es impredecible por métodos de análisis convencionales (20).

A continuación presento algunos constructos teóricos que me han surgido y en principio me han orientado en la investigación:

- * El ser humano desde el punto de vista holístico es multi-dimensional; biológico, psíquico, social, afectivo y racional, por tanto su problemática puede ser compleja debiendo ser estudiado tomando en cuenta todos y cada uno de sus componentes para ver su proceso relacional dentro del sistema y en función de ello si es posible y necesario modificar o mejorar uno o algunos de ellos, lo cual significa reconstruir el conocimiento epistémico en el cual se fundamenta la teoría, que servirá de matriz en la generación de estrategias para contribuir en la solución del problema.
- * Orientar para prevenir resulta más económico y eficaz que cubrir todos los gastos que ocasiona el cigarrillo en cuidados de salud en cada una de las enfermedades tabaco-dependientes.
- * Ningún paradigma está inmunizado de por siempre contra el error. Nuestra propuesta es para recontextualizar y globalizar.
- * La actitud holística propicia una comprensión amplia e integrada de los procesos, ofrece un modelo de análisis con más posibilidades de interpretación de la realidad y con una visión de complementación. Desafortunadamente nuestra cultura médica tradicional nos induce a tomar en cuenta lo estrictamente biológico.
- * Cuando en ciencia nos planteamos una revisión de paradigmas debido a que el paradigma vigente no puede resolver los problemas, la crisis resultante nos conduce a la búsqueda de un nuevo paradigma que posibilite la solución de la

situación planteada.

- * Consideramos de gran provecho la interdisciplinariedad de las ciencias habida cuenta de que la medicina no es una ciencia pura, se nutre de la cultura, la cual a su vez es producto de la sociedad, resultando entonces que la articulación entre ciencias biológicas y sociales puede generar un mejor abordaje en el específico caso del cáncer pulmonar tabáquico, porque incluye para un mejor estudio, el entorno socio-cultural en el cual la persona vive y se enferma. Debe imponerse el poder del saber biosocial.

Articulación fenotipo-genotipo

Hoy día hay consenso científico mundial que señala al cigarrillo como principal causa del cáncer pulmonar en humanos (7).

En el curso de posgrado sobre “Mecanismos moleculares en carcinogénesis pulmonar y su aplicación clínica”, dictado en el marco del Congreso Centenario de la American Thoracic Society (ATS), celebrado el 20-05-2005, fueron expuestos los más recientes avances para una mejor comprensión del sistema inmune especialmente en relación con la interacción e interdependencia de los componentes moleculares del sistema inmune. La temática fue ampliamente discutida sobre todo en lo relacionado con la inmunomodulación de la respuesta innata y en lo relativo con la interacción geno-ambiente quedando bien establecida la relación existente entre el cigarrillo y el cáncer pulmonar por efecto oncogénico del humo del cigarrillo sobre el ADN de las moléculas que forman el tejido respiratorio.

En la patogénesis del cáncer pulmonar tabáquico desde formas subclínicas hasta formas invasivas, se produce un efecto acumulativo por largo tiempo del fenotipo para producir alteración molecular específica, perdiéndose el control de la regulación normal de la división celular, con la aparición de apoptosis e invasión. La patogénesis encierra un largo período de tiempo, incluyendo acumulación de múltiples anormalidades moleculares que crean inestabilidad genómica como característica fundamental de la progresión tumoral (proliferación), cambios en la secuencia del ADN, segmentación y destrucción o ganancias o pérdidas de cromosomas de consecuencias funcionales. Una vez establecido los desequilibrios se genera una crítica regulación de la actividad genética repercutiendo en la formación de genes mutantes que toman la vía de la progresión del cáncer pulmonar, pues una vez

mutados pueden perder su actividad y otros genes mutados ganan funciones y en los casos de oncógenos la actividad es incrementada y dirigida a la proliferación celular. El humo del cigarrillo con aproximadamente más de 70 oncógenos a nivel del epitelio respiratorio, puede originar a partir de una o varias células un campo carcinogénico marcando los límites del riesgo para cáncer pulmonar. Esta hipótesis se sustenta con la presencia de lesiones pre-malignas (leucoplasia, metaplasia escamosa) y primarios múltiples encontrados en el campo. Este concepto fue propuesto en 1950 y hoy día los estudios moleculares lo confirman en vías aéreas de fumadores (21).

El fenotipo, productor de alteraciones (inflamación crónica) o inestabilidad genética en carcinogénesis es capaz de inducir a diferentes tipos de tumores, fenómeno que requiere más estudio en el futuro. En la actualidad se están empleando agentes quimio-preventivos con el propósito de inhibir los efectos de desregulación que produce el cigarrillo en el ciclo vital de las células respiratorias en pacientes fumadores, pero la experimentación clínica es incipiente (22).

Las mutaciones celulares encontradas en pacientes no fumadores se atribuyen al hecho de respirar en ambientes contaminados de humo de cigarrillos (23).

En modelos experimentales con ratones, se emplea el humo del cigarrillo como factor ambiental productor de cáncer pulmonar con las ventajas que proporciona el tejido del ratón, de idénticas características morfológicas e histológicas a las del humano, permitiendo un mejor entendimiento de las alteraciones moleculares que produce el carcinógeno con la consecuente progresión tumoral a partir del estímulo extrínseco (24). Esto ha permitido conocer mejor los pasos o etapas de la articulación fenotipo-genotipo: intrincada interacción entre factores ambientales y genéticos en la tumorigénesis del cáncer pulmonar que será de gran beneficio en la prevención de la enfermedad.

Consideraciones preliminares

La realidad de estudio, análisis e interpretación del material explorado, permite deducir que hay una situación de caos en el modelo de atención médica, para el abordaje del cáncer pulmonar tabáquico sin esperanzas de soluciones para el futuro. El modelo biomédico, mecanicista y reduccionista, no ha resuelto el problema planteado a pesar de evidencias

epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y experimentales del efecto carcinogénico del cigarrillo en vías respiratorias.

La situación clínica de la enfermedad es motivo de profunda preocupación y las tendencias que enmarcan la evolución natural de la patología, son de consideraciones epidémicas y globales: hábito tabáquico y enfermedades tabaco-dependientes como primer problema de salud pública mundial, cáncer pulmonar como causa de la tercera parte de mortalidad por cáncer en el mundo.

Hay incertidumbre en relación con los procedimientos diagnósticos tradicionales y de última generación. Tenemos que reconocer que los progresos en cáncer pulmonar son muy lentos, casi inexistentes, a pesar de los esfuerzos hechos por la ciencia médica, incluyendo los relacionados con la biología molecular y pruebas clínicas. La sobrevivencia a los cinco años es muy pobre y no puede haber progreso en ciencia y tecnología cuando más del 80 % de la población afectada no recibe los beneficios presupuestados.

La magnitud del reto nos ha conducido a la búsqueda del eslabón perdido: articulación fenotipo-genotipo, fenómeno resultante de la interacción entre ambiente de contenido tabáquico (humo del cigarrillo), factor cultural que representa al fenotipo y la estructura celular del tejido respiratorio que representa al genotipo, en carcinogénesis pulmonar.

Por lo antes expuesto consideramos posible y pertinente conjugar ciencias sociales con ciencias biológicas como alternativa de complementariedad interdisciplinaria cuyo fin último es abrir el círculo cerrado mecanicista del modelo biomédico con la inclusión del modelo bio-social con el propósito de articular la dimensión mecanicista-reduccionista con la dimensión de un sistema de apertura más amplia que nos permita un mejor y más sencillo entendimiento del fenómeno de estudio.

REFERENCIAS

- Bastarrica G, García-Velloso M.J, Lozano MD, Montes N, Torre W, Spiteri N, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(12):1378-1383.
- Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):523-529.
- Hansen HH, Bunn Jr. PA. Lung cancer therapy annual. 4ª edición. Londres: Taylor & Francis Group. 2005.
- Bach PB, Ginsberg RJ. Epidemiology of lung cancer. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung cancer.* Londres: BC Decker; 2002.p.1-9.
- Wisnivesky J P, Mc Ginn T, Henschke C, Herbert P, Iannuzzi M C, Halm E A. Ethnic disparities in the treatment of stage I non- small cell lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(10):1158-1163.
- Wong PW, White DA Prevention and screening of lung cancer. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung Cancer.* Londres: BC Decker; 2002.p.11-22.
- Schottenfeld D, Searle JG. Etiology and epidemiology of lung cancer. En: Pass Carbone-Johnson-Minna-Turrisi, editores. *Lung Cancer Principles and Practice.* 3ª edición. Filadelfia: LWW; 2005.p.3-24.
- Stone K, Prior W A. Role of cigarette radicals in damage to DNA and other biomolecules. En: Pass-Carbone-Johnson-Minna-Turrisi, editores. *Lung cancer principles and practices.* 3ª edición. Filadelfia: L W W; 2005.p.25-31.
- Martin F. Incertidumbre en cáncer pulmonar. *Gac Méd Caracas.* 1998;106(2):213-217.
- Martin F. Tratamiento preventivo del cáncer pulmonar tabáquico. *Gac Méd Caracas.* 2006;114(1):34-43.
- Korst RJ. Diagnosis and staging. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung Cancer.* Londres: B C Decker; 2002.p.57-69.
- Akhurst, Heelan R. Imaging work-up of lung cancer. Utility and comparison of computed tomography and FDG positron emission tomography. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung cancer.* Londres: B C Decker; 2002.p.71-93.
- Lourie S A, NG KK, Rosenzweig K, Ginsberg RJ. Treatment of local and locoregional non-small cell lung cancer. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung Cancer.* Londres: BC Decker; 2002.p.101-119.
- Korst RJ, Kris MG. The future in lung cancer. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung Cancer.* Londres: BC Decker; 2002.p.165-175.
- Rosenzweig K, Ginsberg RJ. Palliative and definitive local therapies in the treatment of recurrent or metastatic lung cancer. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung cancer.* Londres: BC Decker; 2002.p.145-152.
- Leal J. La autonomía del sujeto investigador y la metodología de investigación. Mérida: Centro Editorial Litorama; 2005.
- Morin E, Ciurana ER, Motta RD. Educar en la era planetaria. Barcelona (España): Edit. Gedisa; 2002.
- Cerruti M. El mito de la omnisciencia y el ojo del

- observador en Watzlawick y Krieg. *El Ojo del observador (Comps)* Barcelona (España): Edit. Gedisa; 2000:23-59.
19. Leal J. *Metodología de la Investigación*. Valencia: Universidad de Carabobo; 2004:62-63.
 20. Patiño J.F. *Oncología, caos, sistemas complejos adaptativos y estructuras disipativas*. En: Briceño MA, editor. *Desplazamiento de la base científica de la medicina*. Valencia: Universidad de Carabobo; 2003.p.179-182.
 21. Massion PP. *Genomic alterations in lung cancer*. En: Pass-Carbone-Johnson-Minna-Turrisi, editores. *Cancer principles and practice*. 3ª edición. Filadelfia: LWW; 2005.p.77-96.
 22. Leonardo F, Dean S. *Cell cycle gene alterations in lung cancer*. En: Pass-Carbone-Johnson-Minna-Turrisi, editores. *Lung cancer principles and practice*. 3ª edición. Filadelfia: LWW; 2005.p.135-146.
 23. Dowell J, Gazder AF, Shigemitsu H, Herz J, Minna JD. *Clinical and biologic implications of EGFR mutations in lung cancer*. En: Pass-Carbone-Johnson-Minna-Turrisi, editores. *Lung cancer principles and practice*. 3ª edición. Filadelfia: LWW; 2005.p.172-177.
 24. Pozzi A. *Mouse models of lung cancer*. En: Pass-Carbone-Johnson-Minna-Turrisi, editores. *Lung cancer principles and practice*. 3ª edición. Filadelfia: LWW; 2005.p.178-185.

El enigma de la antigua biblioteca de Alejandría (continuación)

Dr. Fernando Báez*

Aristófanos de Bizancio (257-180 a.C.) obtuvo el cargo de director de la biblioteca en el 195 a.C. Gramático respetado, constituyó la escuela analógica y editó a Homero; se ganó, además, el derecho a establecer los nombres de los clásicos obligatorios en toda Grecia. Sus léxicos de arcaísmos y revisión de las "Tablas" de Calímaco le garantizaron adeptos incondicionales.

Aristarco de Samotracia (220-143 a.C.) ascendió a la dirección de la biblioteca apoyado por su antecesor, para quien la continuación de los estudios gramaticales era un asunto de honor. En 800 libros, comentó a los principales poetas y delimitó importantes problemas propios de la obra de Homero. De él, como del resto de los mencionados (excepto Apolonio de Rodas), no ha sobrevivido siquiera un tratado íntegro.

El asesinato de Ptolomeo VII Neofilopátor, hacia el 144 a.C., desató una crisis. Aristarco y todo su grupo de seguidores, sin vacilaciones, huyeron de Alejandría. Ptolomeo VIII, a quien sus contemporáneos odiaban, designó como director de la biblioteca a un militar sobre quien desconocemos absolutamente todo. Desde ese momento, no se supo nada más de los bibliotecarios.

VI. La brillante labor de la biblioteca fue ensombrecida por una sucesión interminable de ataques. Julio César, en la guerra por el trono de Egipto, se inclinó a favor de Cleopatra. Como consecuencia de esta elección, sobrevino una guerra civil en diversas regiones, incluida Alejandría. El 9 de noviembre del 48 a.C., las tropas egipcias, comandadas por Aquila, asediaron a César en el palacio real de la ciudad e intentaron capturar las naves romanas en el puerto. En medio de los combates, César mandó lanzar teas incendiarias contra la flota egipcia, reduciéndola a las llamas en pocas horas. Dión Casio supuso que el incendio alcanzó unos depósitos en el puerto, donde se quemaron numerosos libros. Séneca, en efecto, confirmó la pérdida de 40 000 rollos en este hecho, y Orosio reiteró que «al invadir las llamas parte de la ciudad consumieron cuarenta mil libros depositados por casualidad en los edificios».

¿Estos 40 000 libros pertenecían a la biblioteca de Alejandría? Los eruditos aún discuten los pormenores. Por mi parte, me arriesgo a conjeturar que esos 40 000 libros estaban en ese depósito después de haber llegado a Alejandría en distintos barcos, es decir, eran adquisiciones recientes para la biblioteca del museo. Por desgracia, los conflictos impidieron la llegada de los textos a su destino final.

*Experto internacional en Bibliotecas, Barcelona España. Conferencia dictada el 24-01-05 en el auditorio de la Facultad de Humanidades, Universidad Central de Venezuela. Informe de la Fundación TALVEN.

Continúa en la pág. 131...