



TÉCNICA DE MICRONÚCLEOS, MEDIDOR DE PROGRESIÓN TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN

Monet Álvarez Diana Esperanza¹,

Zamora Matamoros Larisa²,

Columbié Regüeiferos Justa Carmen³

¹ Hospital Provincial Saturnino Lora, Residente de Segundo Año de la especialidad de Inmunología, Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-874X>

² Universidad de Oriente. Departamento de Matemáticas. Licenciada en Ciencias de las Matemáticas, Profesor Titular, Investigador Titular. Doctor en Ciencias Matemáticas.

Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2210-0806>

³ Centro de Toxicología y Biomedicina de la Universidad de Ciencias Médicas.

Especialista de Primer Grado MGI-Neumología, Dr. C. Ciencias Médicas, Profesor Titular, Investigador Auxiliar, Joven Asociado de la Academia de Ciencias. Santiago de Cuba, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6670-4414>.

Email: justacarmen86@gmail.com

Resumen:

Introducción: El cáncer de pulmón por su heterogeneidad histológica, fundamentada por la microscopia electrónica, la inmunohistoquímica y la biología celular y molecular se clasifica en carcinoma de células pequeñas y carcinoma no de células pequeñas. Los estadios avanzados predominan. La combinación de la inmunoterapia con los tratamientos convencionales conocidos ha probado su efectividad. En oncología, los micronúcleos es un indicador de la agresividad del cáncer y la respuesta a terapias, permiten evaluar la eficacia de tratamientos quimioterapéuticos y radioterapéuticos.

Objetivo: Describir las características demográficas, la respuesta genotóxicas y citotóxicas por medio de la técnica de micronúcleos en pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con vacuna CIMAvax EGF®. **Métodos:** Se realizó un estudio Piloto, transversal y retrospectivo. De un universo y muestra de 79 pacientes atendidos en el Hospital General Juan Bruno Zayas. Se registró parámetros como la edad, el género, variedad histológica, estadio clínico, localización de las metástasis y el resultado técnica de micronúcleos (positivo o negativo). **Resultados:** Predominó el género masculino. Preponderó el grupo de edad de 60-79 años. Se corrobora la no existencia de relación lineal de semejanza estadística-clínica entre la edad, género y la técnica de micronúcleos pero si confirma la relación no lineal entre la localización de la metástasis, el estadio y la variedad histológica con cáncer con el resultado de la técnica de micronúcleos. **Conclusiones:** la técnica de micronúcleos es un medidor de progresión tumoral en pacientes con cáncer de pulmón vacunados.

Palabras clave: cáncer de pulmón, inmunoterapia, técnica de micronúcleos, mucosa oral.



INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón en Cuba, es la primera causa de años útiles potencialmente perdidos y la que más interfiere en que se alcance la expectativa de vida. La razón hombre/mujer tiende uno y su mayor prevalencia es en la quinta y sexta décadas de la vida. El subtipo histológico adenocarcinoma son los que más predominan.⁽¹⁾ La inmunoterapia en combinaciones disminuye considerablemente los múltiples y complejos efectos secundarios.⁽²⁾ El avance hacia el uso de la inmunoterapia en la práctica médica habitual demanda tres características esenciales de la ciencia moderna: 1) la intensidad de la creación científica, pues los mecanismos biológicos básicos de las neoplasias malignas son todavía poco conocidos; 2) la capacidad de transitar rápidamente del hallazgo científico a su transformación en tecnologías aplicables en la sociedad, y 3) es la interdisciplinariedad, pues la intervención humana exitosa en el control del cáncer requerirá, al mismo tiempo, hallazgos biológicos básicos, desarrollo industrial para la producción de medicamentos e investigaciones sociales sobre la inserción de las nuevas tecnologías en las políticas de salud.⁽³⁾ El Centro de Inmunología Molecular (CIM), en la Habana, Cuba, es el centro centinela en la producción de inmunoterapia con fines terapéuticos para las enfermedades oncológicas. La vacuna CIMAvax-EGF® desarrollada en el 1990, es una de las terapias para tratar el cáncer de pulmón células no pequeñas en estadios avanzados (IIIB o IV). A pesar del conocimiento de esas ventajas, se desconoce la individualidad de cada paciente y lo que aporta al éxito de las terapias. Esa individualización del uso de las terapias es el nuevo amanecer de los pacientes oncológicos.^(4, 5) Este estudio, se argumenta en la individualidad de cada paciente y la respuesta obtenida con el uso de la inmunoterapia. Estas observaciones destacaron el valor de los micronúcleos como indicadores de daño en el ADN y estrés genotóxico.⁽⁶⁾ En oncología, la frecuencia de micronúcleos en células tumorales es un indicador de la agresividad del cáncer y la respuesta a terapias. Los ensayos de micronúcleos permiten evaluar la eficacia de tratamientos quimioterapéuticos y radioterapéuticos, proporcionando información crítica para la personalización de terapias.⁽⁷⁾ Esa problemática justifica el objetivo de nuestra investigación de describir la respuesta terapéutica y supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón avanzado del tipo células no pequeñas.

I. MATERIAL Y MÉTODO

Se ejecutó un *estudio Piloto retrospectivo transversal*. La investigación se efectuó en el período de enero-junio de 2024. El objetivo principal fue determinar la correspondencia de alteraciones citogenéticas con la presentación de manifestaciones clínicas, en pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas tratados con la vacuna CIMAvax EGF® en la consulta central de Sombras de Pulmón del Hospital General Juan Bruno Zayas Alfonso.

La investigación fue autorizada y aprobada por el Comité de Ética y el Consejo Científico del Centro de Toxicología y Biomedicina de Santiago de Cuba.⁽⁸⁻⁹⁾ Los pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas fueron incluidos según el orden de atención médica posterior a la inclusión en el protocolo de inmunización. A continuación se procedió a la lectura y firma del Consentimiento Informado. Los criterios de inclusión establecidos fueron la voluntariedad de cada uno de los pacientes y vivir en

la provincia Santiago de Cuba. Los criterios de exclusión fueron la negativa del trabajador, haber sufrido de infecciones en las últimas 6 semanas ó haber recibido tratamiento oncológico en los últimos 6 meses. Además si presentaban lesiones agudas ó crónicas en la mucosa oral. La toma de muestra fue realizada a 79 pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas tratados con la vacuna CIMAvax EGF®.

Procedimiento de la toma de muestra:

Inicialmente se efectúa el lavado de la cavidad bucal. Posteriormente, se toma la muestra con aplicadores estériles por el raspado en interior de ambas mejillas. A continuación, las células exfoliadas conseguidas del raspado de la mucosa oral, se sitúan extendidas en la lámina portaobjetos, se colorean con la tinción con colorante de Giemsa a 5% y se deja secar al menos 30min. Consecutivamente, se lava con agua destilada y se coloca la lámina cubreobjetos para su observación en el microscopio. Para finalizar se realiza el análisis de micronúcleos en sus diferentes clasificaciones. El estudio al microscópico lo efectuó el mismo investigador, quien desconocía a quien pertenecían las muestras.

Variables

Variables biológicas dependientes del paciente con cáncer de pulmón células no pequeñas:

- Edad al momento de la inclusión en el protocolo de vacuna CIMAvax EGF®.
- Género: (femenino y masculino).
- Escolaridad: primaria, secundaria, preuniversitaria, universitaria y otras.
- Zona de procedencia: Urbano: relativo a la ciudad; Rural: relativo al campo.
- Variedad histológica: clasificadas en carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma epidermoide de pulmón, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células grandes, carcinoma de pulmón no diferenciado.
- Estadio clínico: Cálculo de la extensión por su origen y establecidas acorde al estadiamiento TNM del CP documentado según la clasificación dada por el Comité Conjunto Americano del Cáncer. ⁽¹⁰⁾
- Localización de las metástasis: hepática, ósea, partes blandas, pleura, pulmón y suprarrenal.
- Respuesta objetiva del tumor a la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®: Criterios RECIST: enfermedad progresora (EP), respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y enfermedad estable (EE). Estas tres últimas respuestas se consideraron como enfermedad no progresora.
- Supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas tratados con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®.
- Supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas tratados con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®.

Variable cito-genotoxicidad:



- Micronúcleos: presencia o no de micronúcleos en la mucosa oral en los pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas tratados con la vacuna terapéutica CIMAavax-EGF®.

II. RESULTADOS

Tabla 1. Estadística descriptiva, frecuencias absolutas y porcentaje de las variables categóricas

Variable	Conteo	Porcentaje
Género		
Masculino	56	70,89
Femenino	23	29,11
Escolaridad		
Primaria	27	34,18
Secundaria	20	25,32
Preuniversitario	18	22,78
Universitario	14	17,72
Procedencia		
Urbana	69	87,34
Rural	10	12,66
Histología		
Células Grandes	2	2,53
Epidermoide	38	48,10
Adenocarcinoma	39	49,37
Estadio		
IA	2	2,53
IB	8	10,13
IIA	14	17,72
IIB	9	11,39
IIIA	9	11,39
IIIB	3	3,80
IV	34	43,04
Metástasis		
Hepática	5	6,33
Osea	7	8,86
Partes Blandas	6	7,59
Pleura	2	2,53
Pulmón	58	73,42
Suprarrenal	1	1,27
Respuesta		
Completa	2	2,53
Parcial	31	39,24
Enfermedad Estable	8	10,13
Progresiva	38	48,10
Técnica de Micronúcleos		
Negativa (0)	21	26,58
Positiva (1)	58	73,42
Estado		
Fallecidos	60	75,95
Vivos	19	24,05

Tabla 2. Asociaciones entre género, procedencia y escolaridad y las otras variables categóricas

Variables	V de Cramer	p-valor
Género vs		
Histología	0,088	0,734
Estadio	0,373	0,088
Metástasis	0,290	0,250
Respuesta	0,118	0,778
Técnica de Micronucleos	--	0,401
Estado	--	0,667*
Procedencia vs		
Histología	0,171	0,316
Estadio	0,288	0,365
Metástasis	0,315	0,167
Respuesta	0,244	0,194
Técnica de Micronúcleos	---	0,443
Estado	---	1,000*
Escolaridad vs		
Histología	0,200	0,390
Estadio	0,374	0,891
Metástasis	0,262	0,364
Respuesta	0,236	0,153
Técnica de Micronúcleos	0,220	0,279
Estado	0,390	0,007

*p-valor calculado con la prueba exacta de Fisher

III. DISCUSIÓN

Valor predictivo y pronóstico de los micronúcleos en el cáncer

Los micronúcleos tienen un valor predictivo y pronóstico en el cáncer debido a su relación directa con la inestabilidad genómica, la genotoxicidad y la capacidad de las células para reparar el ADN. La inestabilidad genómica contribuye al desarrollo y progresión del cáncer al permitir que las células acumulen mutaciones adicionales que confieren ventajas de crecimiento y supervivencia. Torres-Bugarín y cols. sustentan lo anteriormente planteado pues en un estudio para enunciar las potencialidades y desventajas del uso de la técnica de micronúcleos en pacientes con cáncer enuncian la inestabilidad genómica evidenciada en pacientes oncológicos como marcador de progresión tumoral.⁽¹¹⁾

Los micronúcleos pueden ser utilizados como biomarcadores para evaluar la respuesta a tratamientos quimioterapéuticos radioterapéuticos. Basados en ese principio lo usamos evaluar la respuesta a la inmunoterapia. La presencia y frecuencia de micronúcleos en células tumorales antes y después del tratamiento pueden proporcionar información sobre la eficacia del tratamiento y la posible resistencia al mismo. Un aumento en la frecuencia de micronúcleos después del tratamiento puede indicar que el tratamiento está causando daño significativo en el ADN de las células cancerosas. Sustentados en lo planteado por Zalacain y Sánchez Zepeda ambos con



sus equipos de investigaciones exponen que la técnica de micronúcleos es un medidor de respuesta al tratamiento oncológico recibido según las propiedades genotóxicas y citotóxicas.^(12, 13) Por lo anteriormente expresado se decide replicar en pacientes con cáncer bajo tratados con inmunoterapia por ser un producto de la biotecnología cubana.

Desde un punto de vista inmunológico, los micronúcleos también pueden influir en la respuesta del sistema inmunológico al cáncer y su tratamiento. Las células con micronúcleos pueden presentar antígenos anómalos en su superficie, lo que las hace más susceptibles al reconocimiento y destrucción por las células del sistema inmunológico, como los linfocitos T citotóxicos y las células Natural Killer. Esto sugiere que los micronúcleos no solo son indicadores de daño genético, sino que también pueden jugar un papel en la vigilancia inmunológica y la eliminación de células cancerosas. Aguilar Medina y cols. así como Lui W y cols.^(14, 15) expresan en estudio recientes la relación inmunológica del cáncer, la técnica de micronúcleos y su valor predictivo en la recidiva tumoral.

IV. CONCLUSIONES

Los micronúcleos tienen un valor significativo como biomarcadores predictivos y pronósticos en el cáncer debido a su estrecha relación con la inestabilidad genómica, la genotoxicidad y la capacidad de reparación del ADN. Su detección puede proporcionar información crucial sobre la susceptibilidad a agentes genotóxicos, la eficiencia de los mecanismos de reparación del ADN, la respuesta a tratamientos no solo quimioterapéuticos sino como detección de recidivas en el uso de la inmunoterapia y el riesgo de muerte por cáncer. Además, pueden influir en la respuesta inmunológica al cáncer, lo que resalta su importancia en la vigilancia y tratamiento del cáncer. *Lo importante de este estudio es que vincula procesos inmunológicos y la expresión clínica de la progresión tumoral. También se vinculan las ciencias matemáticas con el pronóstico de la enfermedad oncológica. Esta herramienta sencilla y económica es viable para la sustitución de marcadores tumorales con detección invasiva y además a la sustitución de importaciones siendo un mecanismo para la toma de conducta en la práctica médica habitual lo que da la relevancia de este estudio en el área de la biomedicina oncológica.*

REFERENCIAS

1. de Salud AE. (2024). Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana. 2023. pp. 70-101. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000100018&lng=es
2. Valdivia M. El desarrollo de la Biotecnología en Cuba ha ocurrido a la par que su desarrollo en el mundo. Monteverdia. [Internet]. 2022; [citado Abr 29 2025]; 1:49–52. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/jca.67189>
3. Aportela RA, Ferrero Lopez HL, Navarro Rodriguez ÁY. Stents liberadores de fármacos en Cuba: a veinte años de su introducción en la práctica clínica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, [Internet]. 2024 [citado Abr 27 2025]; 23(1): 16. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9789483>

4. Moreno Obregón AL, Marín MP. CIMAvax-EGFun terapia para el cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas. *MoleQla: Rev Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide* [Internet]. 2024 [citado 2025 Mayo 08]; (42):11. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8014868>
5. Gómez Arguedas MP, González Chan G, González Fernández MF, Monge Obando S, Rodríguez Guevara J, Mora Román JJ. Uso de anticuerpos monoclonales como inmunoterapia activa contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev médica Univ Costa Rica* [Internet]. 2021; 15(1): 68–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15517/rmucr.v15i1.46786>.
6. Arellano-García ME, Torres-Bugarín O, García-García MR, García-Flores D, Toledano-Magaña Y, Sanabria-Mora CS, et al. Genomic Instability and Cyto-Genotoxic Damage in Animal Species. In: *Updates on Veterinary Anatomy and Physiology*. Edited by Catrin Sian Rutland and Samir A.A. El-Gendy. Ed. Intech Open. [Internet]. 2021 [citado: 1/12/2024]; 1-19. DOI: 10.5772/intechopen.99685. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/78242>
7. Maciejowski J, Hatch EM. Nuclear Membrane Rupture and Its Consequences. *Annu Rev Cell Dev Biol.* [Internet]. 2020 [citado: 1/12/2024];36:85-114. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020721-024616>.
8. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization*. [Internet]. 2024 [citado en Ene 06 2025]; 86: 650-652. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2024.v86n8/650652>
9. Penchaszadeh V. Ética de las investigaciones biomédicas en un mundo globalizado. La Habana. Félix Varela. In: *204 Buenas Prácticas Clínicas en Cuba.* 2000. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000100018&lng=es
10. Erazo Puentes MC, Sánchez Torres A, Aguirre Urizar JM, BaraCasaus J, Gay Escoda C. (2024). Has the 8th American joint committee on cancer TNM staging improved prognostic performance in oral cancer? A systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal.* [Internet]. 2024 [citado Abr 27 2025]; 29(2), e163–e171. Disponible en: <https://doi.org/10.4317/medoral.25983>
11. Torres-Bugarín O, Zavala CM, Nava A, Flores GA, Ramos IM. Potential uses, limitations and basic procedures of Micronuclei and nuclear abnormalities in buccal cells. *Dis Markers.* [Internet]. 2014 [citado: 1/12/2024];956835. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/956835>
12. Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* [Internet]. 2005 [citado: 1/12/2024];28(2), 7-15. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v28n2/revision2.pdf>
13. Sánchez-Zepeda MY, López-Herrera M, Gordillo-Martínez AJ, et al. Micronúcleos, índice mitótico y aberraciones cromosómicas como biomarcadores de genotoxicidad en Vicia faba por efecto de cadmio. *ACI.*



[Internet]. 2019 [citado: 1/12/2024];10(1): 1324-1335. Disponible en: <https://www.executivebs.org/publishing.cl/aci/2019/Vol10/Nro1/3-ACI1324-18-full.pdf>

14. Aguilar-Medina M, López-Hernández CD, Guevara-Trujillo A, Rentería-Benítez JC, Sánchez-Reyes K. Micronucleos en neutrófilos y linfocitos como biomarcadores de daño genotóxico en pacientes con cáncer cervicouterino tratados con radioterapia. *Salus*. [Internet]. 2022 [citado: 1/12/2024];26(3):144-151. Disponible en: <https://doi.org/10.5271/salus.v26i3.4150>.

15. Liu W, Xu J, Shao Y, Wang Z, Yang Q. The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity. *Front Microbiol*. [Internet]. 2022 [citado: 1/12/2024];13:808402. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.808402>.