

*UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK*

*FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD*

*Trabajo de Fin de Máster Titulado:*

*Avances clínicos en la terapia con virus oncolíticos para el  
cáncer colorrectal: Una revisión sistemática*

*Realizado por:*

*ULLOA AGUILERA MYLENA ALEJANDRA*

*Director del proyecto:*

*Ing. Alexander Maldonado, MSc.*

*Como requisito para la obtención del título de:*

*MAGÍSTER EN BIOMEDICINA*

*Quito, 12 de marzo de 2025*

## DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, MYLENA ALEJANDRA ULLOA AGUILERA, con cédula de identidad 0504419912, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional y que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual que correspondan relacionados a este trabajo a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.



---

MYLENA ALEJANDRA ULLOA AGUILERA

CI: 0504419912

## **DECLARACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

---

Ing. Rubén Alexander Maldonado Orbe MSc.

---

José Rubén Ramírez Iglesias PhD

## **DECLARATORIA**

El presente trabajo de investigación titulado:

**“Avances clínicos en la terapia con virus oncolíticos para el cáncer colorrectal:  
Una revisión sistemática”**

Realizado por:

**MYLENA ALEJANDRA ULLOA AGUILERA**

Como requisito para la obtención del título de:

**MAGÍSTER EN BIOMEDICINA**

Ha sido dirigido por los profesores

**RUBEN ALEXANDER MALDONADO ORBE Y JOSÉ RUBÉN RAMÍREZ IGLESIAS**

Quienes consideran que constituye un trabajo original de su autor

## **DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE**

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.



---

MYLENA ALEJANDRA ULLOA AGUILERA

CI: 0504419912

## **LOS PROFESORES INFORMANTES**

Los profesores informantes:

Después de revisar el trabajo presentado,  
lo han calificado como apto para su defensa oral ante  
el tribunal examinador

**DAMARIS PRISCILA INTRIAGO BALDEON**

**MARIA FERNANDA GUTIERREZ BRAVO**

Quito, 12 de marzo de 2025

## **DEDICATORIA**

A mi amada familia, cuyo amor incondicional y apoyo infinito han sido mi refugio y mi mayor impulso para seguir adelante. A ustedes, que con gran comprensión, paciencia y sabias palabras de aliento me han motivado y han estado presentes en cada paso de este arduo camino, este logro les pertenece tanto como a mí.

A la memoria entrañable de aquellos seres queridos que partieron de este mundo, pero cuya presencia sigue viva en mi corazón, en especial a mi querido abuelito Cesar Augusto Aguilera, aquel hombre que con su gran bondad sabiduría, fortaleza y perseverancia marcó en mi un legado eterno, pues aunque Dios te llevó a su lado, tu ejemplo perdura como un faro que guía cada uno de mis pasos, querido viejito, esto es por ti y para ti.

A la excelente docencia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Internacional SEK, fuente de conocimiento y guía generosa que forjaron mi crecimiento académico y personal; finalmente a mis compañeros quienes compartieron conmigo este viaje de aprendizaje y crecimiento, este logro también es gracias a su apoyo al trabajo en equipo.

Con sincera gratitud y profundo cariño, dedico estas páginas a todos ustedes.

## **AGRADECIMIENTO**

En agradecimiento especial a mi tía Ana Lucía Ulloa Aguilera, por su confianza y cariño incondicional, que fueron el faro que iluminó mi camino y me permitió culminar esta extraordinaria maestría, su apoyo constante ha sido un pilar fundamental en mi vida.

A mis padres, Juan Ulloa y Lourdes Aguilera, así como a mis hermanas Carolina y María Augusta, por su amor incansable y fortaleza inquebrantable. Gracias por alentarme siempre a seguir mis sueños y continuar mis estudios, incluso cuando los retos parecían insuperables, su apoyo ha sido la base sobre la cual he construido cada paso hacia este logro.

A la Dra. Soledad Sempértegui, quien ha sido mucho más que una mentora, ha sido un verdadero referente en mi crecimiento, tanto laboral como personal. Su liderazgo ejemplar, capaz de percibir la motivación que impulsa la superación, ha sido para mí motivo de admiración e inspiración a perseguir la excelencia. Su apoyo ha sido un regalo invaluable que ha dejado una huella imborrable en mi corazón.

Mi gratitud va más allá de lo que pueda impregnar en esta página, pues también conté con el apoyo de personas increíbles a las que agradezco desde el fondo de mi corazón. A mi querido Josué, gracias por aventurarte conmigo en esta meta, por ser mi fuerza y mi calma en días difíciles, gracias por caminar a mi lado con paciencia, amor y por siempre haber creído en mí.

# Avances clínicos en la terapia con virus oncolíticos para el cáncer colorrectal: Una revisión sistemática. Trabajo final de Máster

Mylena Ulloa<sup>1</sup>, José Rubén Ramírez<sup>1,2</sup> y Alexander Maldonado<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Maestría en Biomedicina, Facultad de Ciencias de la Salud, UISEK; mylena.ulloa@uisek.edu.ec

<sup>2</sup> Enfermedades Desatendidas, Emergentes, Ecoepidemiología y Biodiversidad; jose.ramirez@uisek.edu.ec, ruben.maldonado@uisek.edu.ec

<sup>3</sup> Biomedicina Experimental y Aplicada; ruben.maldonado@uisek.edu.ec

\* Autor de Correspondencia: ruben.maldonado@uisek.edu.ec;

**Resumen:** El cáncer colorrectal (CCR) representa una de las causas mundiales de morbilidad y mortalidad a pesar de los avances terapéuticos. Para resolver este problema, la terapia con virus oncolíticos (VO) ha surgido como un enfoque novedoso, con el potencial de destruir selectiva e individualmente las células tumorales y activar la respuesta inmunitaria antitumoral. Sin embargo, su aplicación clínica también presenta algunas desventajas, como la respuesta inmunitaria antiviral, la resistencia tumoral y los posibles efectos secundarios. Por lo tanto, este estudio busca sintetizar los resultados de la terapia con VO en el tratamiento del CCR, según una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020. La selección de estudios se realizó en la plataforma Rayyan y se empleó el algoritmo ROBINS-I para evaluar el sesgo. Los estudios revelan que la terapia con virus VO muestra potencial prometedor en el tratamiento del CCR, aunque la evidencia actual es limitada. Los VO evaluados, Enadenotucirev y Ad5-GUCY2C-PADRE, fueron bien tolerados en pacientes pretratados, aunque la reducida cantidad de datos disponibles restringe la generalización de los resultados, así como la falta de grupos de control y la heterogeneidad de los protocolos. Se necesitan estudios clínicos avanzados con más pacientes y seguimiento a largo plazo para confirmar la eficacia de los VO y optimizar su uso en combinación con otras terapias.

**Palabras clave:** biomedicina; oncología; cáncer de colon; virus oncolíticos; tratamiento

**Abstract:** Colorectal cancer (CRC) persists as a leading cause of global mortality, despite therapeutic advances. In view of this reality, oncolytic virus (OV) therapy is postulated as a promising strategy, capable of selectively destroying tumor cells and activating the antitumor immune response. However, its clinical application still faces certain challenges, such as antiviral immune response, tumor resistance and possible side effects. Therefore, this research aims to analyze the results of OV therapy in the treatment of CRC, based on a systematic review of the literature, applying the standards of the PRISMA 2020 statement. The selection of studies was performed on the Rayyan platform and the ROBINS-I tool was used for bias analysis. The studies reveal that OV virus therapy shows promising potential in the treatment of CRC, although current evidence is limited. The evaluated OVs, Enadenotucirev and Ad5-GUCY2C-PADRE, were well tolerated in pretreated patients, although the small amount of available data restricts the generalizability of the results, as well as the lack of control groups and the heterogeneity of the protocols. Advanced clinical studies with more patients and long-term follow-up are needed to confirm the efficacy of OV and to optimize their use in combination with other therapies.

**Keywords:** biomedicine; oncology; colon cancer; oncolytic viruses; treatment

---

## **1. Introducción**

El cáncer representa un desafío de salud global con un impacto notable en la sociedad. Los datos de incidencia y mortalidad son esenciales para entender la magnitud y el curso temporal de las enfermedades (Xi & Xu, 2021). El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más prevalentes del mundo y se presenta principalmente en adultos mayores de 50 años, aunque su incidencia también ha comenzado a aumentar en jóvenes.

En las últimas décadas, se ha observado una preocupante tendencia al aumento de la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) en países con un nivel socioeconómico medio-alto (Xi y Xu, 2021). Esto contrasta marcadamente con la situación en países altamente desarrollados como Estados Unidos, donde las tasas de CCR se han mantenido estables o incluso han disminuido. Esto se debe en gran medida a la implementación de estrategias de prevención y detección temprana, así como a los avances en el tratamiento del cáncer, como la quimioterapia, la radioterapia y la terapia dirigida (Smith et al., 2019).

A pesar de todos estos avances, el CCR sigue siendo una de las enfermedades oncológicas más letales del mundo, con 1.849.518 nuevos casos y 880.792 muertes en el último año (Smith et al., 2019). Por lo tanto, la I+D en tecnologías de tratamiento emergentes es necesaria para mejorar aún más la salud y el bienestar de los pacientes con CCR.

La terapia con virus oncolíticos (VO) se está desarrollando en el país como un nuevo protocolo para el tratamiento del cáncer. Los VO pueden penetrar y destruir selectivamente las células tumorales, lo que desencadena una respuesta inmunitaria antitumoral (Deng et al., 2018). Los VO pueden ser virus atenuados espontáneamente o virus modificados genéticamente para maximizar sus efectos antitumorales (Cornista et al., 2023). La terapia con virus oncolíticos ofrece una nueva esperanza para el manejo del CCR.

La terapia con virus oncolíticos (VO) se está desarrollando actualmente en el país como un enfoque novedoso para el tratamiento del cáncer. Los VO pueden infectar y destruir selectivamente las células cancerosas, lo que activa una respuesta inmunitaria antitumoral (Deng et al., 2018). Los VO pueden ser virus atenuados de origen natural o virus modificados genéticamente para potenciar

su actividad antitumoral (Cornista et al., 2023). La terapia con virus oncolíticos ofrece un método nuevo y prometedor para el tratamiento del CCR. Sin embargo, es crucial comprender a fondo los mecanismos de acción de estos virus, así como los posibles riesgos y limitaciones de su aplicación.

El mecanismo de acción de los virus oncolíticos es un proceso complejo que puede representarse paso a paso. En primer lugar, el virus puede identificar y unirse selectivamente a las células tumorales debido a la especificidad de su unión a ciertas proteínas, receptores o antígenos, que se encuentran predominantemente en las células tumorales. Una vez dentro de la célula tumoral, el virus inicia la replicación a expensas de los recursos de la célula huésped. Una vez que el virus ha producido un número suficiente de copias de sí mismo, provoca la destrucción de la célula cancerosa, liberando nuevas partículas virales que infectan otras células tumorales. Finalmente, los fragmentos celulares liberados tras la síntesis actúan como señales de alerta para el sistema inmunitario, desencadenando la activación de linfocitos y otras partes que destruyen el tumor y su microambiente (Huaccha, 2024).

Los VO ofrecen una serie de beneficios potenciales en la lucha contra el cáncer, por lo que se perfilan como una prometedora herramienta, especialmente en su capacidad para actuar sinérgicamente con otras terapias oncológicas convencionales. La combinación de VO con agentes quimioterapéuticos ha evidenciado resultados alentadores en diversos estudios, superando las tasas de respuesta observadas con la quimioterapia en monoterapia. Por otro lado, la sinergia entre VO y radioterapia constituye otra vía prometedora, puesto que la radioterapia, al dañar el ADN de las células tumorales, facilita la replicación y diseminación del virus oncolítico, lo que potencia el efecto terapéutico global.

Además, el uso simultáneo de anticonceptivos orales con inhibidores de puntos de control inmunitario abre un abanico de posibilidades, especialmente para aquellos tumores caracterizados por un microambiente inmunosupresor. Los anticonceptivos orales actúan induciendo la síntesis de células tumorales, secretando antígenos tumorales y provocando la infiltración de células inmunitarias en el tumor. Esto hace que el tumor sea vulnerable a la acción de los inhibidores de puntos de control inmunitario, que, por sí solos, podrían haber resultado ineficaces. Diversos ensayos clínicos han corroborado el enfoque combinado con resultados positivos en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Entre ellos, destacan los éxitos del T-VEC en el tratamiento del

melanoma y del Pexa-VEC en combinación con inhibidores de PD-1 en pacientes con neoplasias renales (Volovat et al., 2024).

Otros estudios de fase Ib han demostrado que el perfil de seguridad de T-VEC intralesional y atezolizumab se alinea con el perfil de seguridad esperado, incluidos los riesgos de la inyección intrahepática, con evidencia muy limitada de actividad antitumoral en pacientes con metástasis hepáticas asociadas con cáncer colorrectal (Hecht et al., 2023).

Pese al potencial prometedor de la terapia con VO, su aplicación clínica en el tratamiento del cáncer aún se encuentra en una etapa relativamente temprana. El principal desafío tiene que ver con la respuesta inmune al virus, puesto que el sistema inmunológico tiene la capacidad de atacar al virus antes de que este pueda llevar a cabo su función terapéutica. Asimismo, en ciertas situaciones, el entorno del tumor puede oponerse a la acción del virus. Por otro lado, aunque suelen ser manejables, se pueden presentar efectos secundarios como fiebre, fatiga o inflamación en el área de aplicación (Huaccha, 2024).

A pesar del creciente interés y los avances prometedores en la terapia con virus oncolíticos para el tratamiento del cáncer, existen varias áreas de incertidumbre y brechas de conocimiento que limitan su aplicación clínica óptima, especialmente en el contexto del cáncer colorrectal. Si bien algunos ensayos clínicos han mostrado resultados alentadores con el uso de VO en combinación con las terapias tradicionales, la evidencia clínica sólida que respalde su eficacia y seguridad en el tratamiento del CCR sigue siendo limitada. Asimismo, aunque la terapia con VO generalmente se considera segura, aún pueden ocurrir eventos adversos, especialmente cuando se combina con otras terapias. Debido a esto, es importante comprender mejor el perfil de seguridad de los diferentes VO en el contexto del cáncer colorrectal, así como identificar estrategias para prevenir y manejar los eventos adversos de manera efectiva.

En este sentido, la presente revisión sistemática se enfoca en analizar los resultados de la terapia con virus oncolíticos en el tratamiento del cáncer colorrectal. Específicamente, se busca evaluar la eficacia de la terapia con virus oncolíticos en el tratamiento del CCR, incluyendo la tasa de respuesta tumoral, la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, se pretende identificar los principales tipos de virus oncolíticos utilizados en el tratamiento del CCR, así como sus mecanismos de acción y blancos moleculares específicos.

De igual forma, la presente revisión sistemática busca analizar la seguridad de la terapia con virus oncolíticos en el contexto del CCR, incluyendo la incidencia y gravedad de las reacciones adversas, profundizar en la comprensión de los factores de riesgo y explorar la utilidad de la terapia con virus oncolíticos en el tratamiento del CCR en comparación con otras modalidades terapéuticas, como la quimioterapia, la radioterapia y las terapias dirigidas.

## **2. Metodología**

### ***Diseño del estudio***

Para garantizar la rigurosidad y transparencia del estudio, se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo estrictamente las directrices de la declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021). Se diseñó una estrategia de búsqueda exhaustiva que se implementó en múltiples bancos de datos, utilizando criterios de inclusión y exclusión predefinidos. La selección de estudios se realizó en la plataforma Rayyan.

### ***Fuentes de información y estrategia de búsqueda***

Se ejecutó una revisión sistemática de la literatura donde se incluyeron publicaciones de artículos relacionados con el cáncer de colon rectal, su incidencia y prevalencia, las terapias actuales para su tratamiento, así como la efectividad de los virus oncolíticos en el tratamiento de dicha patología. Se incluyeron todos los artículos científicos, reviews, páginas científicas de preeminencia y ensayos clínicos, publicados en inglés y en plataformas de relevancia científica, desde el año 2014 hasta el 2024, que presentaran datos y referencias científicas relevantes para la investigación. Los artículos se centraron en pacientes con diferentes estadios de cáncer colorrectal. Además, se exploraron revisiones sistemáticas para contextualizar hallazgos previos.

Las bases de datos incluyeron MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos de la OMS (ICTRP) y otras fuentes como actas de congresos relacionados con la oncología y la viroterapia y bases de datos de literatura gris (OpenGrey).

Se emplearon los términos de búsqueda *Colorectal cancer treatment, Oncolytic viruses, Oncolytic virus therapy, Colorectal cancer with oncolytic virus, Colorectal cancer with immunotherapy*, los cuales se combinaron con los operadores booleanos AND y OR. Se aplicaron filtros por idioma (inglés) y fecha (2014-2024).

### ***Criterios de selección***

Los estudios incluidos debían evaluar la terapia con virus oncolíticos en pacientes adultos con cáncer colorrectal no metastásico. Se consideraron ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles, series de casos y estudios prospectivos/retrospectivos. Se excluyeron revisiones, metaanálisis, estudios en modelos preclínicos y aquellos sin información relevante sobre la efectividad de la viroterapia.

Los criterios de selección se detallan en la tabla 1.

**Tabla 1**

*Criterios de inclusión y exclusión*

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Población: Todos los adultos (mayores de 18 años), independientemente de su sexo.</li> <li>● Enfermedad: Pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal no metastásico, incluyendo cáncer de colon y recto, en estadios tempranos o localmente avanzados.</li> <li>● Intervención: Estudios que incluyan la terapia con virus oncolíticos como tratamiento del cáncer colorrectal. Esto incluye ensayos clínicos, estudios de observación y series de casos que evalúan el uso de virus oncolíticos solos o en combinación con otras terapias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Población: Pacientes con cáncer colorrectal que hayan recibido tratamientos distintos a la terapia con virus oncolíticos (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida) si éstos son el objetivo principal del estudio. Poblaciones pediátricas (menores de 18 años).</li> <li>● Enfermedad: Pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico (estadio IV), en los que el cáncer se ha extendido más allá del colon o recto a órganos distantes (por ejemplo, hígado,</li> </ul>

- Medidas de resultado: Estudios que informen sobre resultados clínicos como tasas de supervivencia, respuesta tumoral, efectos secundarios y calidad de vida relacionados con el tratamiento con virus oncolíticos.
  - Tipo de estudio:
    - Ensayos controlados aleatorizados (ECA): Estudios en los que los participantes se asignan aleatoriamente a la terapia con virus oncolíticos o a un grupo de comparación, que aportan pruebas de alta calidad sobre la eficacia y seguridad de la intervención.
    - Estudios de cohortes: Estudios observacionales que siguen a grupos de pacientes que reciben tratamiento con virus oncolíticos y comparan sus resultados con los de un grupo de comparación. Útiles para evaluar los efectos a largo plazo y la seguridad a largo plazo.
    - Estudios de casos y controles: Estudios en los que se compara a pacientes con cáncer colorrectal que han recibido terapia con virus oncolíticos con los que no la han recibido, para evaluar los efectos a
  - pulmones). Esta exclusión se aplica para reducir la variabilidad en la respuesta al tratamiento y el pronóstico que puede derivarse de la inclusión de pacientes en el estadio metastásico. Pacientes diagnosticados de cualquier otro tipo de cáncer que no sea colorrectal (por ejemplo, cáncer gástrico, cáncer de páncreas u otras neoplasias malignas gastrointestinales y no gastrointestinales). Pacientes con comorbilidades graves o no controladas (por ejemplo, diabetes no controlada, enfermedad cardiovascular grave, afecciones inmunosupresoras) que probablemente interfieran con los resultados de la terapia con virus oncolíticos. Esta exclusión pretende minimizar los factores de confusión que podrían oscurecer los efectos de la intervención.
  - Intervención: Estudios centrados únicamente en terapias con virus no oncolíticos. Estudios en los que la terapia con virus oncolíticos no sea un componente relevante del protocolo de tratamiento o se utilice en combinación con otras terapias de tal forma que los efectos específicos de la terapia con virus oncolíticos no puedan aislarse o evaluarse
-

- 
- largo plazo, la seguridad y evaluar las diferencias en los resultados.
  - Series de casos: Informes sobre una serie de pacientes tratados con terapia de virus oncolíticos, que proporcionan información sobre los perfiles de eficacia y seguridad en el mundo real.
  - Estudios no aleatorizados (si aportan información relevante no disponible en los ECA, con una cuidadosa evaluación de la calidad del estudio y del riesgo de sesgo).
  - Estudios retrospectivos y prospectivos.
  - Idioma: Estudios publicados en inglés.
- de forma independiente. Estudios sin un grupo de comparación o de control claro, en los que la eficacia del tratamiento con virus oncolíticos no se evalúa frente a una intervención o control alternativo.
  - Tipo de estudio: Revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis, editoriales, comentarios y artículos de opinión. Estudios preclínicos (por ejemplo, estudios en animales, investigación de laboratorio), casos clínicos y estudios con datos incompletos.
  - Idioma: Estudios publicados en idiomas distintos del inglés, a menos que la traducción sea factible.
- 

### ***Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo***

La evaluación del riesgo de sesgo en los ECAs incluidos en esta revisión se llevó a cabo utilizando la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo (RoB 2). Este instrumento permitió analizar de forma sistemática diversas fuentes de sesgo, incluyendo aquellas asociadas al proceso de aleatorización, desviaciones en la implementación de las intervenciones, la presencia de datos incompletos, la precisión en la medición de los resultados y la selección de los resultados reportados, entre otros factores relevantes

Para los estudios no aleatorizados de intervenciones, se utilizó la herramienta Riesgo de Sesgo en Estudios No Aleatorizados de Intervenciones (ROBINS-I). Dos revisores valoraron de manera independiente el riesgo de sesgo de cada investigación incluida por medio de la herramienta ROBINS-I. Cualquier discrepancia fue resuelta mediante consenso o a través de la colaboración

de un tercer revisor. Para generar el diagrama semáforo donde se muestra la evaluación del sesgo de los artículos escogidos, se utilizó la herramienta *robvis* de McGuinness & Higgins (2020).

### ***Consideraciones éticas***

Es importante destacar que el plagio de información constituye una infracción tanto ética como legal en el ámbito de la investigación científica. En consecuencia, se requiere la mención y referenciación apropiada de los autores cuyas contribuciones se incorporan al trabajo.

### ***Variables de estudio***

Esta revisión bibliográfica se centró en ensayos clínicos que investigaron la relación entre la dosis de virus oncolíticos administrada a los pacientes y los resultados obtenidos. La dosis del virus se consideró la variable independiente, mientras que los resultados clínicos, utilizados para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento contra el cáncer colorrectal, fueron las variables dependientes

## **3. Resultados**

La búsqueda realizada en estas bases de datos identificó un total de 6453 artículos. Por medio de la herramienta Rayyan se detectaron 906 artículos duplicados, los cuales fueron revisados y se encontraron 299 que, a pesar de ser marcados como duplicados, presentaban en su contenido alguna diferencia, por lo que se dejaron para realizar el cribado. Es así como en esta primera etapa se eliminan directamente 607 artículos duplicados, dejando 5846 artículos únicos. Luego de la aplicación de los estrictos criterios de selección descritos en la metodología, se descartaron 5788 artículos en esta fase, quedando 58 artículos con potencial de ser elegidos. Es de resaltar que estos criterios de inclusión y exclusión se cargaron en la herramienta Rayyan, la cual sugirió elegir o descartar estudios con base en estos criterios; sin embargo, se realizó una revisión manual de cada artículo para decidir su inclusión o exclusión.

De acuerdo con la herramienta Rayyan, estos artículos potencialmente elegibles se distribuyen de la siguiente manera: inclusión directa de 4 artículos, 37 artículos que tal vez puedan ser incluidos

y 17 artículos en conflicto. Se decidió, con el apoyo de expertos y tras la lectura completa de cada artículo, dejar fuera de la revisión aquellos estudios con duda de inclusión y en conflicto. La solución de los artículos en conflicto se abordó mediante la revisión de manera independiente por dos profesionales; en caso de discrepancias o dudas sobre la clasificación del sesgo en un estudio, estas se resolvieron mediante discusión y consenso entre los investigadores, asegurando la rigurosidad del proceso y que, en caso de no haber alcanzado consenso inicial, se revisaron nuevamente los criterios de la herramienta de evaluación y se llegó a una decisión conjunta basada en los lineamientos establecidos para revisiones sistemáticas.

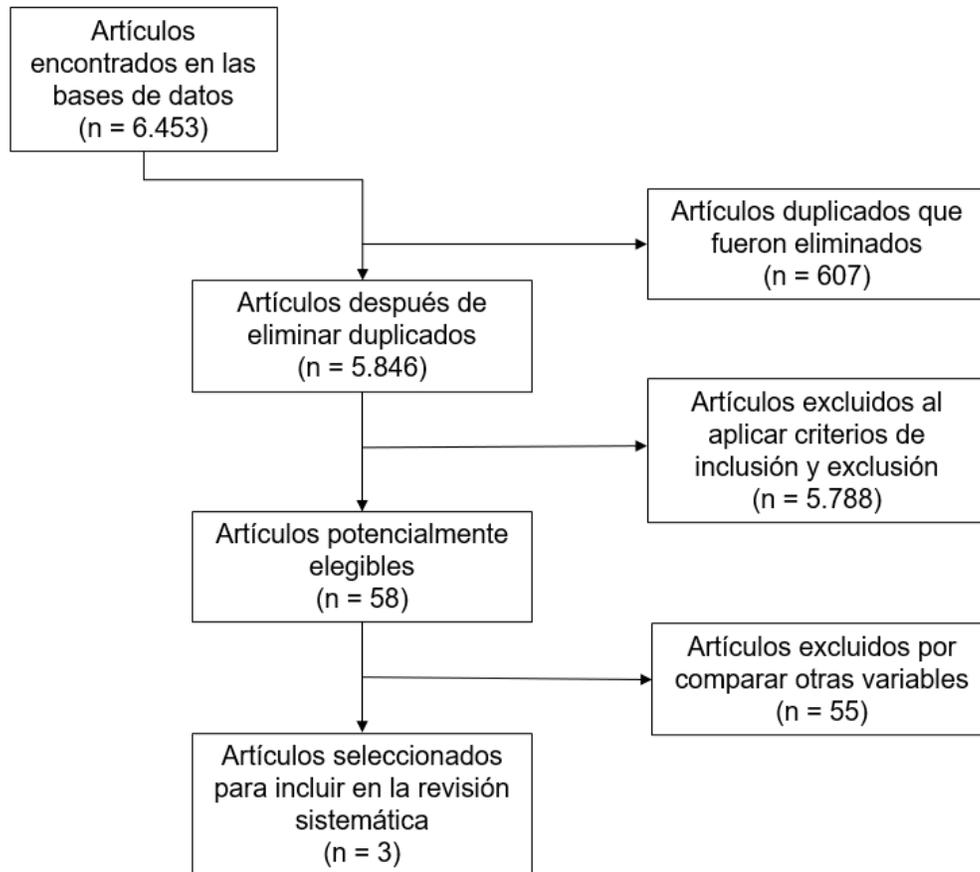
Tras esta revisión se dejaron solamente 4 artículos para el análisis. Sin embargo, tras realizar la lectura completa de estos 4 artículos, se excluyó un artículo por abordar variables distintas a la de interés (población con cáncer metastásico y otro tipo de cáncer). En este punto es importante remarcar que se excluyó del estudio a pacientes con etapas metastásicas, ya que suelen recibir tratamientos combinados, como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia o cuidados paliativos, que pueden confundir los efectos directos de los virus oncolíticos, por lo que los resultados podrían ser más heterogéneos y menos comparables. Por ejemplo, en etapas tempranas, los virus pueden dirigirse de manera más eficaz al tumor primario, mientras que, en etapas metastásicas, las alteraciones en el microambiente tumoral pueden limitar su eficacia (Guerrero et al., 2019) y, al ser una terapia que se está investigando recientemente en los últimos años, el evaluar su eficacia y seguridad en etapas iniciales puede ser relevante desde una perspectiva de desarrollo clínico.

Tras un riguroso proceso de selección, se incluyeron tres artículos en el análisis final. Con el objetivo de identificar estudios adicionales relevantes, se revisaron las listas de referencias de estos tres artículos. Sin embargo, esta búsqueda complementaria no reveló nuevas investigaciones pertinentes.

El diagrama PRISMA, que ilustra el proceso de búsqueda y selección de los artículos incluidos en esta revisión sistemática, se presenta en la figura 1.

## Figura 1

Diagrama PRISMA de la revisión sistemática

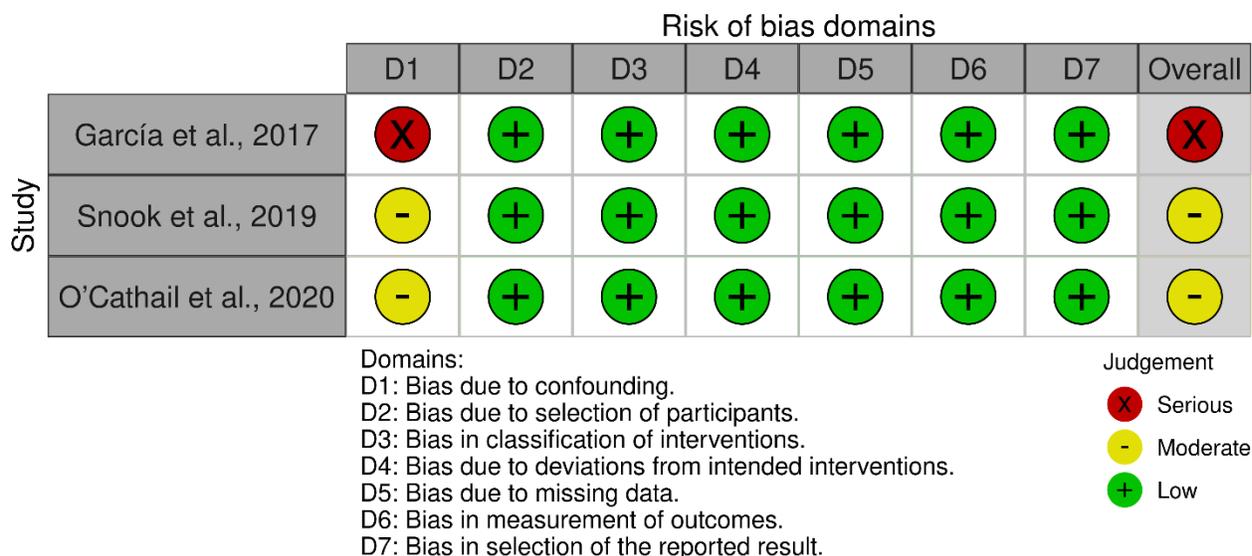


### *Evaluación del riesgo de sesgo*

Tras un análisis detallado de los artículos seleccionados, que incluyó la evaluación de su diseño, criterios de elegibilidad, tratamientos, mediciones y resultados, se procedió a evaluar el riesgo de sesgo utilizando la herramienta ROBINS-I. Los resultados de esta evaluación, que muestran el nivel de sesgo en cada artículo, se presentan en la Figura 2.

**Figura 2**

*Análisis de sesgo de los artículos*



Se observa en la figura 2 que el dominio D1, sesgo debido a la confusión, es el principal factor que contribuye al riesgo de sesgo en estos estudios. Lo que sugiere que la confusión es un problema común en este tipo de estudios. Esto se debe principalmente a la presencia de variables no controladas que podrían influir en los resultados.

En el primer estudio, estas variables son la heterogeneidad tumoral, las variaciones en el estado inmune y las diferencias en la administración. En el segundo estudio, estas variables tienen que ver con los anticuerpos neutralizantes preexistentes contra el vector Ad5 y la inmunocompetencia basal de los pacientes y en el tercer estudio, las variables no controladas son la heterogeneidad de la respuesta a las diferentes dosis y esquemas de tratamiento, la diversidad de pacientes con CCR localmente avanzado, el estado inmunológico e historia clínica previa de los pacientes, los factores no medidos que influyen en los resultados a lo largo del tiempo y la interacción entre Enadenotucirev y la quimiorradioterapia estándar a lo largo del tiempo. Sin embargo, a pesar de

los riesgos de confusión, las investigaciones escogidas tienen un riesgo bajo de sesgo en otros dominios, lo que indica la aplicación de metodologías sólidas.

En la tabla 2 se presenta el resumen de los artículos seleccionados para la discusión.

**Tabla 2**

*Resumen de los artículos seleccionados*

N°	Título	Estrategia utilizada / Dosis	Tipo de virus / Modelo	Resultados
1	Estudio de fase 1 de la administración intravenosa del adenovirus quimérico enadenotucirev en pacientes sometidos a resección tumoral primaria.	Se inscribieron 17 pacientes programados para resección de tumor primario. Se aplicó vía intratumoral dosis única en los pacientes de la cohorte A y vía intravenosa durante 5 minutos por 3 días en los pacientes de las cohortes B - E.	<b>Enadenotucirev.</b> La hemo radiación con Enadenotucirev como radio sensibilizador en el cáncer de recto localmente avanzado (CEDAR) es un Estudio prospectivo multicéntrico.	Se observó que enadenotucirev fue detectable en muestras tumorales de pacientes con CCR después de la administración, lo que sugiere que el virus llegó al tumor y pudo replicarse. Estos hallazgos podrían indicar un potencial efecto antitumoral del virus oncolítico. El artículo proporciona evidencia de que la terapia con enadenotucirev induce una respuesta tumoral en pacientes con CCR. Se detectó enadenotucirev en muestras tumorales mediante tinción de hexones y qPCR, lo que indica que el virus llegó al tumor y se replicó. Además, se observó infiltración de células CD8+ en los nidos de células tumorales, lo que sugiere una posible respuesta inmune local. Los efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento notificados con más frecuencia después de la infusión intravenosa fueron astenia (33,3 % de los pacientes), neutropenia, escalofríos y pirexia (cada uno en el 25,0 % de los

2 La tolerancia dividida permite respuestas seguras de células T inducidas por la vacuna Ad5-GUCY2C-PADRE en pacientes con cáncer de colon.

10 pacientes con cáncer de colon en estadio I o II (pN0) resecado quirúrgicamente recibieron una única inyección intramuscular de 10-11 partículas virales.

**Ad5-GUCY2C-PADRE.**

La elegibilidad incluye cáncer de recto localmente avanzado confirmado histológicamente que requiere quimio radiación.

pacientes). No hubo muertes relacionadas con el tratamiento ni EA graves (EAG) relacionados con el tratamiento que condujeran a la interrupción del estudio. No se informaron EA relacionados con el tratamiento después de la inyección IT.

El artículo no evaluó directamente la calidad de vida de los pacientes como un resultado. Por lo tanto, no se puede determinar cómo influye la terapia con enadenotucirev en este aspecto.

Se observaron respuestas de células T específicas de GUCY2C en el 40% de los pacientes vacunados. Se detectaron respuestas de anticuerpos específicos de GUCY2C en el 10% de los pacientes. Las respuestas de células T específicas de GUCY2C fueron exclusivamente de células T CD8+, lo que recapitula los hallazgos preclínicos en ratones. Se observó que los anticuerpos neutralizantes de Ad5 preexistentes pueden limitar la inmunogenicidad de la vacuna. El estudio utilizó algoritmos de remuestreos libre de distribución modificada (mDFR) para analizar las respuestas de las células T humanas. Este método estadístico se aplicó para comparar las respuestas de las células T estimuladas por antígeno con las respuestas de control (DMSO) en cada

		<p>punto temporal, así como para comparar los cambios específicos de antígeno entre el tiempo 0 (antes de la vacunación) y cada punto temporal posterior a la vacunación. Se clasificaron las respuestas como fuertemente significativas si <math>mDFR(2x) P &lt; 0,05</math> y moderadamente significativas si <math>mDFR(eq) P &lt; 0,05</math>.</p>
<p>Un ensayo de fase 1 sobre la seguridad, tolerabilidad y efectos biológicos de Enadenotucirev intravenoso, un nuevo virus oncolítico, en combinación con quimiorradioterapia en el cáncer de recto localmente avanzado (CEDAR).</p>	<p><b>Enadenotucirev.</b> La quimiorradioterapia continúa siendo el tratamiento estándar para el CCR localmente avanzado.</p> <p>30 pacientes quienes recibieron dosis intravenosa tres veces al día.</p>	<p>El estudio CEDAR incluye la regresión tumoral por resonancia magnética como uno de sus criterios de valoración primarios. Esto significa que se medirá el tamaño de los tumores de los pacientes antes y después del tratamiento para evaluar si la terapia con enadenotucirev tiene algún efecto en la reducción del tamaño del tumor. Sin embargo, el artículo no proporciona datos específicos sobre cómo la terapia con virus oncolíticos afecta la respuesta tumoral. Los resultados de este estudio estarán disponibles una vez que se complete el ensayo.</p>

En la tabla 1 se pueden ver las variables que se extrajeron de cada uno de los artículos analizados. El tipo de estudio de los tres artículos corresponde a ensayo clínico y en ninguno existe grupo de comparación. A continuación, se presenta una descripción de los aspectos más relevantes de estos artículos.

El estudio del artículo N° 1, “Estudio de fase I de la administración intravenosa del adenovirus quimérico enadenotucirev en pacientes sometidos a resección tumoral primaria” (García et al., 2017), es un estudio de fase I/II que se centra en la seguridad y viabilidad de la terapia viral oncolítica con enadenotucirev en pacientes con cáncer colorrectal y otros tumores sólidos. Este

estudio, aunque proporciona información indirecta relevante (tabla 1), no mide directamente las tasas de supervivencia como un resultado primario.

En cuanto al impacto de la terapia con virus oncolíticos en la respuesta tumoral en pacientes con cáncer colorrectal, el estudio menciona que se encontró evidencia clara de enadenotucirev en los tumores (tinción punteada de color marrón de la proteína hexón del virus en los núcleos) en todas las muestras de tumores y se observó tinción nuclear en las células tumorales derivadas del epitelio, mientras que las células en el estroma y los tejidos epiteliales del colon visualmente normales generalmente no se tiñeron. Además, se detectó ADN de enadenotucirev después de la administración intravenosa en muestras tumorales de 11 de 12 pacientes y en dos de cinco muestras tumorales después de la administración IT. Muchas de las células CD8+ que se infiltraron en los nidos de células tumorales parecieron tener un fenotipo aleomórfico, un sello distintivo de la activación de las células T. Estos hallazgos sugieren que la terapia con enadenotucirev puede inducir una respuesta tumoral al llegar al tumor, replicarse e inducir una respuesta inmune local. Sin embargo, el estudio no midió directamente el tamaño del tumor ni evaluó la respuesta tumoral en términos de remisión parcial o completa.

En cuanto a los efectos secundarios comunes asociados a la terapia, el estudio encontró que la administración de enadenotucirev fue generalmente bien tolerada. Todos los pacientes experimentaron al menos un evento adverso (EA), y generalmente se informaron más EA después de la infusión intravenosa que después de la inyección IT. Sin embargo, la mayoría de los EA se consideraron de gravedad leve o moderada (grado 1 o 2). Los efectos secundarios más comunes asociados con la terapia con enadenotucirev fueron astenia, neutropenia, escalofríos y pirexia, los cuales fueron en su mayoría leves o moderados y no ocasionaron la interrupción del tratamiento. Es importante señalar que este estudio no evaluó la influencia de la terapia con virus oncolíticos en la calidad de vida de los pacientes con CCR.

El artículo N° 2, “La tolerancia dividida permite respuestas seguras de células T inducidas por la vacuna Ad5-GUCY2C-PADRE en pacientes con cáncer de colon” (Snook et al., 2019), describe un estudio de fase I que evalúa la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna de adenovirus recombinante (Ad5-GUCY2C-PADRE) en pacientes con cáncer de colon en estadios I o II. Snook et al., (2019), no comparan directamente la terapia con virus oncolíticos con terapias estándar o

placebo, puesto que su objetivo principal es determinar si la vacuna es segura y si induce una respuesta inmune en los pacientes.

Este estudio de fase I no evalúa directamente la respuesta tumoral como criterio de valoración, puesto que se centra en evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna. Sin embargo, proporciona información de que no se produjeron toxicidades de grado 3/4 en ningún momento durante el período de seguimiento de 6 meses después de la vacunación con Ad5-GUCY2C-PADRE. Las toxicidades leves de grado 1/2 incluyeron dolor en el sitio de la inyección y fiebre, que son efectos secundarios comunes después de la administración de vacunas con vectores virales.

El artículo no incluye la calidad de vida como uno de sus criterios de valoración. Por lo tanto, no se evaluó directamente cómo la terapia con virus oncolíticos influye en la calidad de vida de los pacientes con CCR en este estudio específico. Si bien este estudio no evaluó directamente la eficacia clínica de la vacuna, sí proporcionó datos sobre su inmunogenicidad (ver resultados tabla 1).

El estudio del artículo N° 3, “Un ensayo de fase I sobre la seguridad, tolerabilidad y efectos biológicos de Enadenotucirev intravenoso, un nuevo virus oncolítico, en combinación con quimiorradioterapia en el cáncer de recto localmente avanzado (CEDAR)” (O’Cathail et al., 2020), es un ensayo clínico de fase I que evalúa la seguridad y la dosis óptima de enadenotucirev en combinación con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. Este estudio no compara directamente la terapia con virus oncolíticos con terapias estándar o placebo, siendo su objetivo principal determinar la dosis y la frecuencia de administración de enadenotucirev que se puede administrar de forma segura con quimiorradioterapia y evaluar la actividad antitumoral preliminar.

La quimio radiación con Enadenotucirev como radio sensibilizador en el cáncer de recto localmente avanzado (CEDAR) es un estudio multicéntrico prospectivo que prueba un nuevo paradigma en la radio sensibilización en el cáncer de recto. La capacidad única de EnAd para infectar selectivamente células tumorales después de la administración intravenosa es una oportunidad interesante con un objetivo traslacional claro. El novedoso diseño estadístico hará un uso eficiente de los datos de toxicidad y eficacia para informar estudios posteriores.

Este estudio no está diseñado para evaluar el impacto de la terapia con virus oncolíticos en las tasas de supervivencia. Al ser un ensayo de fase I, se centra en la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento. En cuanto a los efectos secundarios, los investigadores registrarán y analizarán cuidadosamente cualquier efecto secundario que los pacientes experimenten durante el tratamiento para determinar la dosis máxima tolerable de enadenotucirev. Sin embargo, los resultados de este estudio estarán disponibles una vez que se complete el ensayo. El estudio no incluye la calidad de vida como uno de sus criterios de valoración. Por lo tanto, no se evaluará directamente cómo la terapia con virus oncolíticos influye en la calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal. Este artículo proporciona información sobre el diseño del estudio y los criterios de valoración que se utilizarán en la evaluación de la seguridad y de la actividad antitumoral preliminar de enadenotucirev en combinación con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

#### **4. Discusión**

La evidencia aportada por esta revisión complementa en gran medida los estudios previos al confirmar la eficacia y seguridad de la terapia con virus oncolíticos en el cáncer colorrectal y al identificar factores que influyen en la respuesta. Sin embargo, también subraya la necesidad de superar las limitaciones de los estudios existentes mediante investigaciones clínicas más amplias y rigurosas que incluyan grupos de control, criterios de inclusión más amplios y seguimiento a largo plazo.

Ante la limitación de los tratamientos convencionales como la radioterapia y la quimioterapia en la lucha contra el cáncer, la terapia con virus oncolíticos surge como una alternativa prometedora. Aunque los virus son comúnmente asociados con enfermedades, su potencial oncolítico es poco conocido. Por ello, esta revisión se centra en explorar la viabilidad de la terapia con virus oncolíticos para el tratamiento del CCR (Poturnajova et al., 2021).

Los tratamientos tradicionales pueden suprimir el sistema inmunitario, lo que podría reducir la eficacia de los VO (Caballero, 2019). Otro desafío que se presenta a la hora de combinar terapias tradicionales con la de VO es que las células tumorales pueden desarrollar resistencia a los VO a

través de diversos mecanismos, como la pérdida de receptores virales o la activación de vías de señalización antivirales (Guerrero et al., 2019). La combinación de VO con otros tratamientos podría ayudar a superar la resistencia a los VO al atacar las células tumorales a través de mecanismos complementarios (Rey, 2024).

La combinación de virus oncolíticos (VO) e inmunoterapia se postula como una estrategia prometedora en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR), gracias a la sinergia entre ambos enfoques. Los VO infectan y destruyen selectivamente las células tumorales, liberando antígenos y moléculas proinflamatorias que potencian la inmunogenicidad del tumor, haciéndolo más vulnerable al ataque del sistema inmunitario (Reyes et al., 2020).

Dado que el microambiente tumoral del CCR suele ser inmunosupresor, lo que dificulta la acción del sistema inmunitario, los VO pueden modular dicho microambiente, reduciendo la inmunosupresión y fomentando la infiltración de células inmunitarias antitumorales. La inmunoterapia complementa esta acción, permitiendo que el sistema inmunitario ataque las células tumorales con mayor eficacia. Estudios preclínicos y clínicos han demostrado que la combinación de VO e inmunoterapia produce un efecto sinérgico, superando la eficacia de cada tratamiento individual (García, 2020). Esta combinación puede aumentar el grado de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con CCR.

Aunque algunos pacientes con CCR no responden a la inmunoterapia o desarrollan resistencia, la combinación de VO e inmunoterapia podría superar esta resistencia al aumentar la inmunogenicidad del tumor y modular el microambiente tumoral. Ambos tratamientos son generalmente bien tolerados, con perfiles de seguridad manejables y su combinación no parece aumentar la toxicidad en comparación con cada tratamiento por separado.

Los virus oncolíticos representan una alternativa terapéutica prometedora para diversos tipos de cáncer, además del CCR. En particular, ante el pronóstico adverso del cáncer de mama metastásico y triple negativo, la viroterapia oncolítica se presenta como una alternativa de investigación. Se han realizado estudios que evalúan la eficacia de diferentes virus en el tratamiento de esta enfermedad, la mayoría en cultivos celulares y en modelos animales, principalmente en aquellos inmunodeprimidos, además de algunas investigaciones en pacientes. Aunque aún no se han llevado a cabo ensayos clínicos a gran escala, la información existente sugiere que estos virus,

especialmente cuando se combinan con otros tratamientos o incluso con diferentes virus, podrían integrarse en el futuro en los protocolos para tratar pacientes con cáncer de mama (González, 2023). De igual forma, Bourgeois et al., (2018) sugieren que el tratamiento con VO en combinación con el bloqueo de puntos de control inmunitarios merece ser probado como una opción de tratamiento neoadyuvante en la ventana de oportunidad entre el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo (TNBC) y la resección quirúrgica.

Del mismo modo, Samson et al., (2018) demostraron que la infusión intravenosa de reovirus oncolítico infecta células tumorales en gliomas y metástasis cerebrales, aumentando la infiltración de células T citotóxicas. Además, el reovirus activa la expresión génica regulada por IFN y el eje PD-1/PD-L1 en tumores. Estos autores señalan que la combinación de reovirus con bloqueo de PD-1 mejora la terapia en modelos preclínicos de glioma, respaldando el desarrollo de inmunoviroterapia sistémica para tumores cerebrales.

Los resultados de García et al., (2017) y de Snook et al., (2019) pueden no ser aplicables a pacientes con cáncer colorrectal en estadios III o IV, ya que la respuesta al virus oncolítico podría variar en tumores más avanzados. Mientras que los resultados de O'Cathail et al., (2020) pueden no ser aplicables a pacientes con cáncer colorrectal en estadios tempranos (I o II) o con enfermedad metastásica (IV), ya que la respuesta a la terapia combinada podría variar en estos grupos.

Por otra parte, el estudio de Snook et al., (2019) se realizó en un solo centro en Estados Unidos, lo que podría limitar la generalización a otras poblaciones con diferentes características genéticas, ambientales o socioeconómicas y la respuesta a la vacuna podría variar en diferentes grupos étnicos o raciales. Esta limitación se extiende a los estudios de García et al., (2017) y de O'Cathail et al., (2020) que, aunque no especifican la ubicación geográfica, es posible que existan contrastes en la respuesta al tratamiento en diferentes poblaciones.

En cuanto a la representatividad de la población y los factores que podrían limitar la generalización de los hallazgos. El estudio de García et al., (2017) incluyó pacientes con cáncer colorrectal (CCR), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de células uroteliales (UCC) y cáncer de células renales (RCC) en estadio temprano y programados para resección tumoral. Esto representa un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes tipos de cáncer epitelial, pero todos en estadios tempranos y candidatos a cirugía. La inclusión de múltiples tipos de cáncer limita la

especificidad de los hallazgos para el cáncer colorrectal en particular. Por lo tanto, la población del estudio no es completamente representativa de la población general con cáncer colorrectal, que incluye pacientes en estadios más avanzados, con metástasis y que no son candidatos a cirugía.

En esta misma línea, el estudio de Snook et al. (2019) incluyó pacientes con cáncer de colon en estadios iniciales (I o II, pN0) que habían sido sometidos a cirugía en los tres años previos y que no presentaban signos clínicos ni de laboratorio de recurrencia tumoral, ni local ni sistémica. Esto representa un subgrupo específico de pacientes con cáncer colorrectal (estadios tempranos y con resección quirúrgica completa). Por lo tanto, la población del estudio no es completamente representativa de la población general con cáncer colorrectal, que incluye pacientes en estadios más avanzados, con metástasis y que no son candidatos a cirugía.

El estudio de O'Cathail et al., (2020) se centra en pacientes con adenocarcinoma rectal localmente avanzado, definido por resonancia magnética pélvica con un margen de resección circunferencial amenazado, inclusión de un órgano adyacente, tumores bajos o ganglios agrandados de la pared lateral pélvica. Esto representa un subgrupo específico de pacientes con cáncer colorrectal, aquellos con enfermedad localmente avanzada que requieren quimio radiación neoadyuvante. Por lo tanto, la población de este estudio tampoco es completamente representativa de la población general con cáncer colorrectal, que incluye pacientes en estadios tempranos, con enfermedad metastásica y que no son candidatos a quimio-radiación.

## **Limitaciones**

La limitación más marcada de esta revisión radica en el número reducido de estudios escogidos, lo que impide extrapolar los resultados a una población mayor de pacientes con cáncer colorrectal. La búsqueda exhaustiva no arrojó más artículos que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos, por lo que la muestra de 3 estudios puede ser la mejor evidencia disponible sobre el tema de investigación, puesto que se hicieron intentos adicionales para ampliar la búsqueda sin obtener resultados diferentes. Esto se debe a las preguntas de investigación muy específicas, centradas en un subgrupo de pacientes y en una intervención muy particular.

Asimismo, los estudios incluidos presentan diferencias en cuanto a la población de pacientes, el tipo de virus oncolítico utilizado, la dosis, la vía de administración y los criterios de evaluación de la respuesta. El estudio de García et al., (2017) incluye pacientes con diversos tipos de cáncer epitelial: CCR, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de células uroteliales (CCU) y cáncer de células renales (CCR), mientras que el de Snook et al., (2019) se centra exclusivamente en pacientes con CCR en estadio inicial (I o II) resecado quirúrgicamente y el de O'Cathail et al., (2020) en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado que requieren quimio radiación.

En cuanto al tipo de virus oncolítico utilizado, tanto García et al., (2017) como O'Cathail et al., (2020) utilizan Enadenotucirev (EnAd), mientras que Snook et al., (2019) emplean Ad5-GUCY2C-PADRE, una vacuna contra el cáncer basada en adenovirus. García et al., (2017) realizan la administración intravenosa con tres dosis separadas ( $1 \times 10^{12}$  vp) y la administración intratumoral como dosis única ( $\leq 3 \times 10^{11}$  vp) en la cohorte de CCR. Por su parte, Snook et al., (2019) emplean inyección intramuscular única de 1011 partículas virales (vp) de Ad5-GUCY2C-PADRE y O'Cathail et al., (2020) emplean la administración intravenosa de Enadenotucirev y emplean un enfoque basado en el modelo de reevaluación continua del tiempo hasta el evento (TiTE-CRM) utilizando la toxicidad y la eficacia para recomendar la dosis óptima y el programa de tratamiento.

En lo que respecta a los criterios de evaluación de la respuesta, García et al., (2017) miden la actividad de Enadenotucirev por inmunohistoquímica de hexón viral nuclear y qPCR para ADN genómico viral y la infiltración de células cd8+. Por su parte, Snook et al., (2019) evalúan la seguridad y la inmuno monitorización (respuestas de anticuerpos y células T específicas de GUCY2C) y O'Cathail et al., (2020) utilizan criterios de valoración coprimarios como la toxicidad, eficacia y criterios de valoración secundarios como la respuesta patológica completa y la puntuación rectal neoadyuvante.

El sesgo por confusión (D1) es el principal factor que contribuye al riesgo de sesgo en estos estudios. La mayoría de los estudios tienen al menos un riesgo moderado de sesgo, lo que se debe tomar en cuenta al interpretar sus resultados. El estudio de García et al., (2017), tiene un alto riesgo de sesgo, limitando la obtención de conclusiones definitivas. Los estudios de Snook et al., (2019)

y O'Cathail et al., (2020) presentaron un riesgo moderado de sesgo. Ningún estudio se clasificó con bajo riesgo de sesgo en general.

En los 3 estudios incluyeron una cantidad limitada de pacientes. El estudio de García et al., (2017) incluyó un número limitado de pacientes en cada cohorte, lo que limita el poder estadístico y la capacidad de detectar diferencias notables. De manera similar, los estudios de Snook et al., (2019) y O'Cathail et al., (2020) incluyeron solo 10 y 30 pacientes, respectivamente, lo que representa limitaciones estadísticas, sumado a que un tamaño de muestra pequeño también aumenta el riesgo de sesgo y limita la generalización de los resultados.

Adicionalmente, los criterios de elegibilidad del estudio de García et al., (2017) excluyeron pacientes con tumores rectales o tumores obstructivos del intestino o del tracto urinario, otra neoplasia maligna primaria en los 3 años anteriores, metástasis conocidas en el sistema nervioso central o cualquier afección conocida que requiriera resección del tumor dentro de los 8 a 10 días posteriores a la administración de Enadenotucirev. Esto limita la generalización a pacientes que no cumplan con estos criterios. Mientras que en el estudio de Snook et al., (2019) la presencia de anticuerpos neutralizantes preexistentes (NABs) contra el vector Ad5 se asocia a respuestas pobres inducidas por la vacuna. Esto limita la aplicación de la vacuna a pacientes que no tengan dichos anticuerpos.

Con el fin de seguir avanzando en la terapia con virus oncolíticos para el tratamiento del cáncer colorrectal, es importante continuar con la realización de estudios clínicos más amplios y avanzados. Estos deben incluir un mayor número de pacientes, diversos subtipos de cáncer y la estratificación por estadios, junto con grupos de control para comparar la eficacia con tratamientos estándar y evaluar la combinación con otras terapias. Asimismo, la estandarización de protocolos (dosis, administración, frecuencia y duración), así como la investigación de combinaciones con inhibidores de puntos de control inmunitario, es de gran relevancia, así como el seguimiento a largo plazo para evaluar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Por otro lado, la exploración y desarrollo de nuevos virus oncolíticos con mayor selectividad y potencia, así como la modificación genética para expresar genes terapéuticos o inmunomoduladores, representan líneas de investigación prometedoras. De igual forma, el análisis de cómo los virus oncolíticos alteran el microambiente tumoral y su impacto en la respuesta

inmunitaria, junto con la interacción con células del estroma, proporcionará información valiosa sobre los mecanismos de acción de esta terapia.

## **5. Conclusiones**

A pesar de las limitaciones identificadas, esta revisión proporciona una visión general de los avances clínicos en la terapia con virus oncolíticos para el cáncer colorrectal. Los estudios analizados sugieren que los VO pueden representar una estrategia terapéutica prometedora, aunque la evidencia actual sigue siendo limitada.

Los virus oncolíticos evaluados en los estudios incluidos fueron Enadenotucirev (antes llamado ColoAd1) y Ad5-GUCY2C-PADRE. En la mayoría de los casos, los pacientes habían recibido tratamientos previos como quimioterapia y radioterapia, lo que podría haber influido en la respuesta terapéutica observada. Se reportaron efectos adversos frecuentes como astenia, náuseas, vómitos, síntomas gripales, pirexia y fatiga, los cuales fueron generalmente bien tolerados.

La interpretación de los resultados está limitada por factores como el número reducido de participantes, lo que restringe la capacidad de generalizar los hallazgos, la ausencia de grupos de control en algunos estudios, lo que impide comparaciones directas con tratamientos estándar y la heterogeneidad en los protocolos de tratamiento, incluyendo variaciones en la dosis, la vía de administración y el tiempo de seguimiento.

Si bien la terapia con virus oncolíticos muestra potencial en el tratamiento del cáncer colorrectal, su efectividad puede depender de factores como la variante histológica del tumor y el tratamiento previo recibido. Se requieren estudios clínicos en fases avanzadas con un mayor número de pacientes, grupos de control adecuados y un seguimiento a largo plazo para confirmar su papel en la práctica clínica y optimizar su uso en combinación con otras estrategias terapéuticas.

## Referencias bibliográficas

- Bourgeois, M., Guy, D., Aitken, A., El Sayes, N., Martin, N., Varette, O., et al. (2018). Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy. *Sci Trans Med*, 40(442). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aao1641>
- Caballero, A. (2019). *Toxicidad de los tratamientos oncológicos*. Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/115.informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-d-la-quimioterapia>
- Cornista, A., Giolito, M., Baker, K., Hazime, H., Dufait, I., Datta, J. et al. (2023). Colorectal Cancer Immunotherapy: State of the Art and Future Directions. *Gastro hep advances*, 2(8), 1103–1119. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.09.007>
- Deng, Y., Chi, P., Lan, P., Wang, L., Chen, W., Cui, L., et al. (2018). Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15). [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.3502](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3502)
- García, B. (2020). *Los virus oncolíticos en la terapia anticancerosa*. [Trabajo de Fin de Grado] Universidad de La Laguna. <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/21681>
- García, R., Salazar, R., Duran, I., Osman, I., Paz, L., Bozada, J. (2017). Phase 1 study of intravenous administration of the chimeric adenovirus enadenotucirev in patients undergoing primary tumor resection. *Journal for immunotherapy of cancer*, 5(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0277-7>
- González, M. (2023). Virus en el tratamiento de cáncer de mama. *Ginecología y obstetricia de México*, 91(5), 344-365. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i8.4093>
- Guerrero, C., López, Miguel. & Bedoya, A. (2019). Virus oncolíticos: un arma contra el cáncer. *Revista de la Facultad de Medicina*, 67 (2), 313-324. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.68347>

Hecht, J., Raman, S., Chan, A., Kalinsky, K., Baurain, J., Jiménez, M. et al. (2023). Phase Ib study of talimogene laherparepvec in combination with atezolizumab in patients with triple negative breast cancer and colorectal cancer with liver metastases. *ESMO open*, 8(2), 100884. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100884>.

Huaccha, F. (2024). *Virus Oncolíticos: Una revolución en la lucha contra el cáncer*. Centro de Investigación en Bioingeniería UTEC. <https://centrobio.utec.edu.pe/virus-oncoliticos-una-revolucion-en-la-lucha-contra-el-cancer/>

McGuinness, L. & Higgins, J. (2020). Risk-of-bias VISualization (robvis): un paquete R y una aplicación web Shiny para visualizar evaluaciones de riesgo de sesgo. *Res Syn Meth*, 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>

O'Cathail, S., Davis, S., Holmes, J., Brown, R., Fisher, K., Seymour, L. et al. (2020). A phase 1 trial of the safety, tolerability and biological effects of intravenous Enadenotucirev, a novel oncolytic virus, in combination with chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (CEDAR). *Radiation oncology (London, England)*, 15(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01593-5>

Page, J., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C. et al. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. <https://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>

Poturnajova, M., Furielova, T., Balintova, S., Schmidtova, S., Kucerova, L. & Matuskova, M. (2021). Molecular features and gene expression signature of metastatic colorectal cancer (Review). *In Oncology Reports*, 45(4). <https://doi.org/10.3892/or.2021.7961>

Rey, P. (2024). *Revisión bibliográfica: Terapia vírica oncolítica* [Trabajo de Fin de Grado]. Universidad Da Coruña. [https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/39263/ReyLopez\\_Paula\\_TFG\\_2024.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/39263/ReyLopez_Paula_TFG_2024.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

- Reyes, S., González, K., Rodríguez, C., Navarrete, C., Salazar, A., Villagra, A. et al. (2020). Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Revista médica de Chile*, 148(7), 970-982. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700970>
- Samson, A., Scott, K., Taggart, D., West, E., Wilson, E., Nuevo, G., et al. (2018). Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade. *Sci Transl Med*, 10(422). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aam7577>
- Smith, J., Strom, P., Chow, O., Roxburgh, C., Lynn, P., Eaton, A., et al. (2019). Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy. *JAMA oncology*, 5(4). [https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2720474#google\\_vignette](https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2720474#google_vignette)
- Snook, A., Baybutt, T., Xiang, B., Abraham, T., Flickinger, J., Jr, Hyslop, T. et al. (2019). Split tolerance permits safe Ad5-GUCY2C-PADRE vaccine-induced T-cell responses in colon cancer patients. *Journal for immunotherapy of cancer*, 7(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0576-2>
- Volovat, S., Scripcariu, D., Vasilache, I., Stolniceanu, C., Volovat, C., Augustin, I. et al. (2024). Viroterapia oncolítica: un nuevo paradigma en inmunoterapia contra el cáncer. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 25 (2), 1180. <https://doi.org/10.3390/ijms25021180>
- Xi, Y. & Xu P. (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*, (14)10. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>