

**euroespes  
health**



Vol.14 / Julio 2021

## **Boletín Médico EuroEspes Health**

Centro Internacional de Neurociencias  
y Medicina Genómica

# Contenidos

## Editorial Julio

Educación en Salud

## Reacciones adversas a fármacos

## Grandes avances en la imagen molecular del cerebro

## Biomarcadores Epigenéticos para diagnóstico precoz y monitorización terapéutica

## Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

## Actualidad COVID-19

Mapa genético de susceptibilidad a COVID-19 y severidad de síntomas

Daño cerebral por COVID-19

Infección de pacientes vacunados

## Dr. Ramón Cacabelos, Premio Fleming a la Excelencia Sanitaria 2021

## Actualidad Editorial

## Sección Promocional

Plan de Prevención Alzheimer (PPA)

Plan de Prevención Parkinson (PPP)

Tarjeta Farmacogenética Inteligente PGx-60/4000

COVID-19-GenoPredictor

NeoBrainine

Atremorine cápsulas

DefenVid-90

Secuenciación completa del Genoma Humano

Catálogo de DermoGenética

Atención Domiciliaria: Pruebas COVID-19 y Pruebas Genéticas

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics



## Editorial Julio

### Educar en Salud

Ya pasaron los tiempos en los que el médico, el cura, el maestro y el alcalde eran los amos del pueblo; igual que pasó el tiempo en el que las órdenes del médico eran mandato divino. La educación también pasó de ser vertical a ser horizontal, con una lamentable caída de la autoridad moral de los maestros y los padres. Hoy puede más la influencia de míster Google o la opinión de la manada que la experiencia vivida en el seno de la familia o la escuela.

Los conceptos de salud y enfermedad también han cambiado. La enfermedad es más que la ausencia de salud y la salud es más que la ausencia de enfermedad. Todos estos cambios se han ido produciendo paulatinamente, con la inercia del peso del progreso; pero seguimos enfermando y seguimos necesitando la ayuda médica. La escuela no enseña a preservar la salud ni instruye en el arte de evitar la enfermedad. La sociedad tampoco ayuda. Nos dicen que la alimentación es fundamental, y a nuestro alrededor prolifera la comida basura; nos dicen que el cuidado del medio ambiente es esencial, y vivimos rodeados de toxicidad, polución, ruido y suciedad. Hay contradicciones en los mensajes; lo cual equivale a decir que falla la educación.

En lo referente a la salud pasa algo parecido. Multitud de mensajes contradictorios; mezcla de marketing, propaganda y estética floral, pero escaso fondo documental. La pandemia del coronavirus es un ejemplo paradigmático de la confusión, de la intoxicación informativa, de los mensajes sectarios, de la falta de compromiso profesional. Todos los servicios públicos, que debieran estar disponibles para servir a la sociedad que los mantiene, se autoexcluyen, incluida la medicina ortodoxa, dejando toda la carga a los servicios de intendencia. El resto, detrás de la ventanilla, al teléfono o en frente de la pantalla del ordenador, con suficiente distancia por medio, para ahuyentar la peste (de la que se cobra y a la que se le niega el servicio).



**Heráclito** decía: "Mucho aprendizaje no enseña a entender". La dosis siempre es muy importante; en la vida, en los fármacos, en los vicios, en el amor. La dosis tiene que ajustarse al efecto; y la educación y el tratamiento tienen que dirigirse a un objetivo. En una conferencia impartida en la Universidad de Harvard el 5 de noviembre de 1886, **Oliver Wendell Holmes** manifestaba a su audiencia: "La parte principal de la educación intelectual no es la adquisición de hechos, sino aprender a hacer que los hechos tengan vida". En un discurso en la misma universidad, en 1956, el presidente **John F. Kennedy** expresaba que "el objetivo de la educación es el avance del conocimiento y la difusión de la verdad"; y los médicos tienen la obligación de educar en salud para que los nuevos conocimientos de la medicina lleguen a sus pacientes a través de personas versadas y no a través del filtro periodístico o la charca de opiniones interesadas de Internet. El poeta americano **Henry Wadsworth Longfellow** decía en *Hyperion*: "Una sola conversación al otro lado de la mesa con un hombre sabio es mejor que diez años de mero estudio de los libros". Aunque la frase es un poco exagerada y nunca el desprecio de los libros es un buen consejo, Longfellow está cargado de razón sobre la importancia de que quien instruye tenga conocimiento de lo que habla y aporte sabiduría a la información.

En su obra *On Liberty*, de 1859, **John Stuart Mill** plasmó lo siguiente: "La naturaleza humana no es una máquina que debe construirse según un modelo, y que se establece para hacer exactamente el trabajo prescrito para ello, sino un árbol que requiere crecer y desarrollarse por todos lados, de acuerdo con la tendencia de las fuerzas interiores que lo convierten en un servivo". La nutrición de ese árbol determinará la naturaleza de sus frutos. Así lo veía **Platón** en su *República*: "La dirección en la que la educación comienza a construir a un hombre, determinará su vida futura". En salud, también. La orden compulsiva es perjudicial; la motivación, el entendimiento del por qué, la percepción del beneficio es el camino para que el paciente asuma el valor de la orden terapéutica. **Platón** decía que "el conocimiento que se adquiere bajo coacción no se sostiene en la mente". **Plutarco**, en la sección dedicada a La Educación de los Niños en su obra *Moralia*, lo mostraba con gran belleza y elocuencia: "La naturaleza sin aprendizaje es ciega, el aprendizaje alejado de la naturaleza es fragmentario, y la práctica en ausencia de ambos carece de sentido".

**Ramón Cacabelos**

Catedrático de Medicina Genómica



## Reacciones adversas a fármacos

Las reacciones adversas a fármacos (**Adverse Drug Reactions, ADRs**) se están convirtiendo en un grave problema de salud mundial. Las ADRs se encuentran entre las diez principales causas de enfermedad y muerte en países desarrollados. Solo en Estados Unidos, suponen un coste directo de más de 180.000 millones de dólares al año. Los efectos secundarios de los fármacos dependen del genotipo de cada persona, de la edad, del sexo, de la patología que se está tratando con una categoría determinada de medicamentos, del tipo de fármaco, de la ruta de administración y de las interacciones con otros fármacos. El problema es especialmente grave en niños, mujeres y ancianos. Las mujeres sufren más ADRs que los hombres. La genómica juega un papel muy importante en la aparición de ADRs. Hoy sabemos que la farmacogenética determina más del 90% de la variabilidad en la respuesta que cada persona tiene a un fármaco. Defectos en el aparato farmacogenómico, representado por genes patogénicos, mecánicos, metabólicos, transportadores y pleiotrópicos, son responsables en gran medida de la toxicidad de muchos medicamentos y del fracaso terapéutico. Esto es particularmente importante en el tratamiento de las enfermedades más prevalentes (corazón, cáncer, cabeza), que representan el 80% de la morbi-mortalidad mundial.

Un estudio liderado por el Dr. Ramón Cacabelos, preparado para el *Expert Review of Clinical Pharmacology*, cataloga la farmacogenética de los medicamentos empleados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y trastornos asociados, incluyendo agentes anti-hipertensivos (inhibidores ACE, antagonistas de angiotensina II, agentes  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de los canales de calcio), agentes cardiotónicos, diuréticos, hipolipemiantes (estatinas, fibratos), fármacos antitrombóticos (antagonistas de vitamina K, heparinas, inhibidores de agregación plaquetaria, inhibidores de trombina, inhibidores de factor Xa).

En un estudio previo (Cacabelos et al., *Expert Rev Clin Pharmacol* <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1597706>), se hizo lo mismo con diversos agentes antitumorales y todas las categorías de fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso.

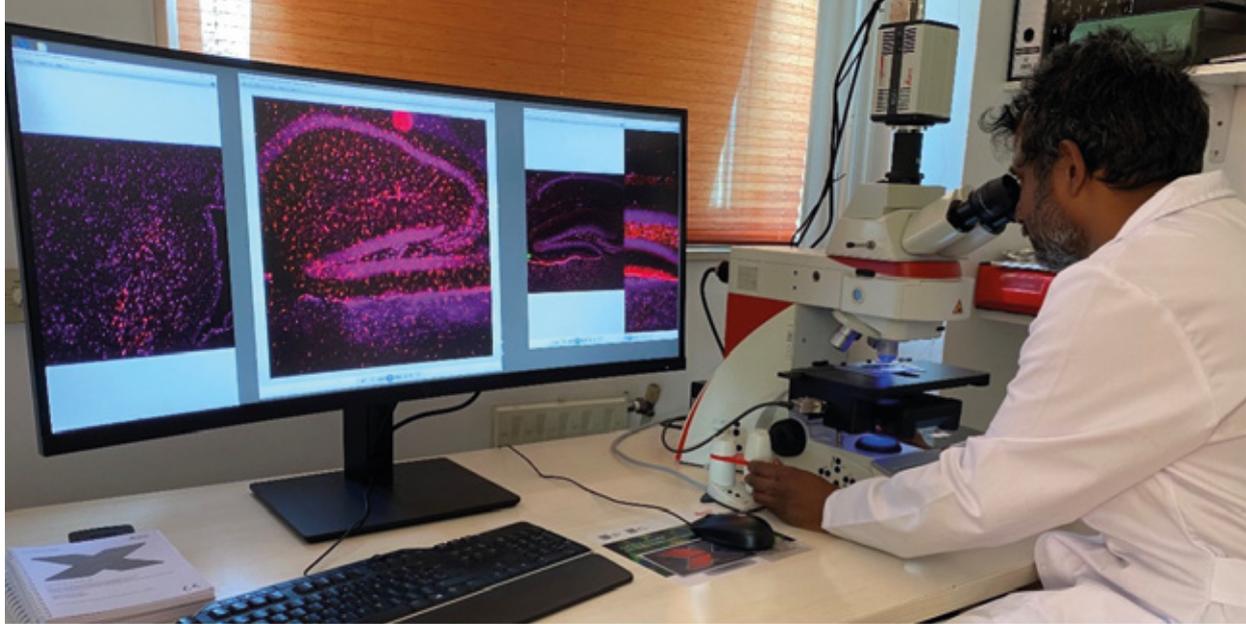
En los últimos años, la *US Food and Drug Administration (FDA)* recomienda a la industria farmacéutica realizar estudios de farmacogenética con todos los nuevos fármacos y aconseja hacer lo propio con fármacos antiguos de uso común con el fin de poder indicar en los prospectos la farmacogenética de cada producto. Esto permitiría a los médicos empezar a personalizar los tratamientos farmacológicos de forma generalizada.

Varias pruebas de farmacogenética ya han sido formalmente aprobadas por las autoridades sanitarias de Estados Unidos para su uso rutinario, previo a la administración de fármacos con altas posibilidades de producir ADRs. Ejemplos típicos son el marcador HLA-B\*57:01 para abacavir, HLA-B\*15:02 y HLA-A\*31:01 para carbamazepina, HLA-B\*58:01 para alopurinol, CYP2C19 para clopidogrel, TPMT para 6-mercaptopurina, azatioprina y cisplatino, CYP2C9 y VKORC1 para derivados cumarínicos, MTHFR para metotrexato, factor V Leiden para anticonceptivos orales, y CYP2D6 para agentes psicotrópicos (neurolépticos, antidepresivos).

Las principales limitaciones para el uso rutinario de la farmacogenética en la clínica diaria son la falta de educación y entrenamiento de médicos y farmacéuticos, la escasa documentación disponible sobre la farmacogenética de los fármacos más comunes, la falta de biomarcadores específicos para cuantificar la eficacia y la seguridad de los fármacos, el coste de las pruebas de farmacogenética, la burocracia administrativa en hospitales y centros de salud, y la escasez de principios reguladores del uso eficiente de la farmacogenética en las instituciones médicas.

La implementación de la farmacogenética en la clínica diaria requiere: (i) educación de los médicos y personal sanitario; (ii) estudios prospectivos para demostrar el beneficio que reporta al médico y al paciente el conocimiento del perfil farmacogenético que permite personalizar los tratamientos; (iii) la estandarización de los procedimientos de farmacogenética; (iv) la incorporación obligatoria de la farmacogenética de cada medicamento en su prospecto; y (v) mejoras en la tecnología del genotipado para agilizar y abaratar procesos.

La incorporación de la farmacogenética a la clínica diaria es la opción más eficiente para reducir ADRs y mejorar la eficacia y la seguridad de los medicamentos.



## Grandes avances en la imagen molecular del cerebro

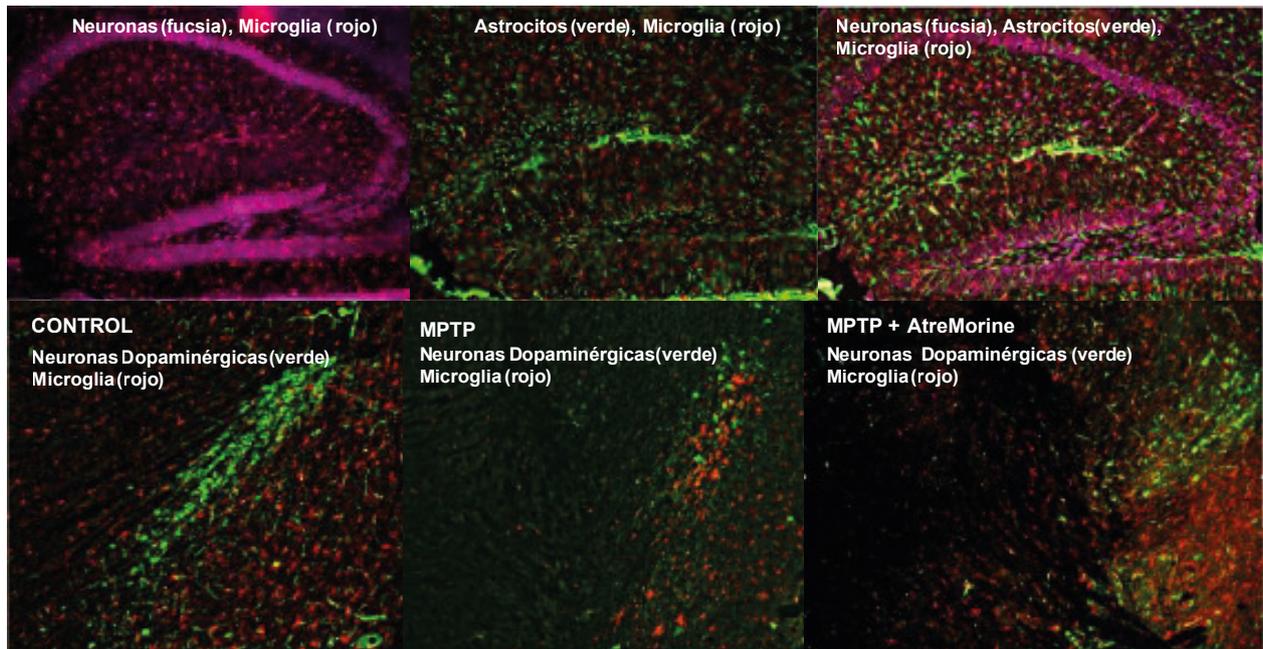
El Departamento de Neurociencias Básicas de la División de Investigación y Desarrollo, dirigido por el Dr. Vinogran Naidoo, está logrando importantes avances en Microscopía Confocal y Neurobiología Molecular para mostrar imágenes del cerebro a nivel molecular, comprobar la expresión de genes con funciones específicas en actividades superiores del sistema nervioso, como memoria y aprendizaje, y en el desarrollo de nuevas biomoléculas para enfermedades cerebrales y otros problemas prioritarios de salud, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

El Dr. Vinogran Naidoo es un neurocientífico de prestigio, educado en Estados Unidos y en el Instituto Karolinska de Suecia. Desde su incorporación al equipo del Dr. Cacabelos en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, el Dr. Naidoo ha participado en importantes proyectos de investigación y ha contribuido al desarrollo de nuevas biomoléculas y agentes epinutraceuticos, como Atremorine para la enfermedad de Parkinson y BrainRex para la enfermedad de Alzheimer.



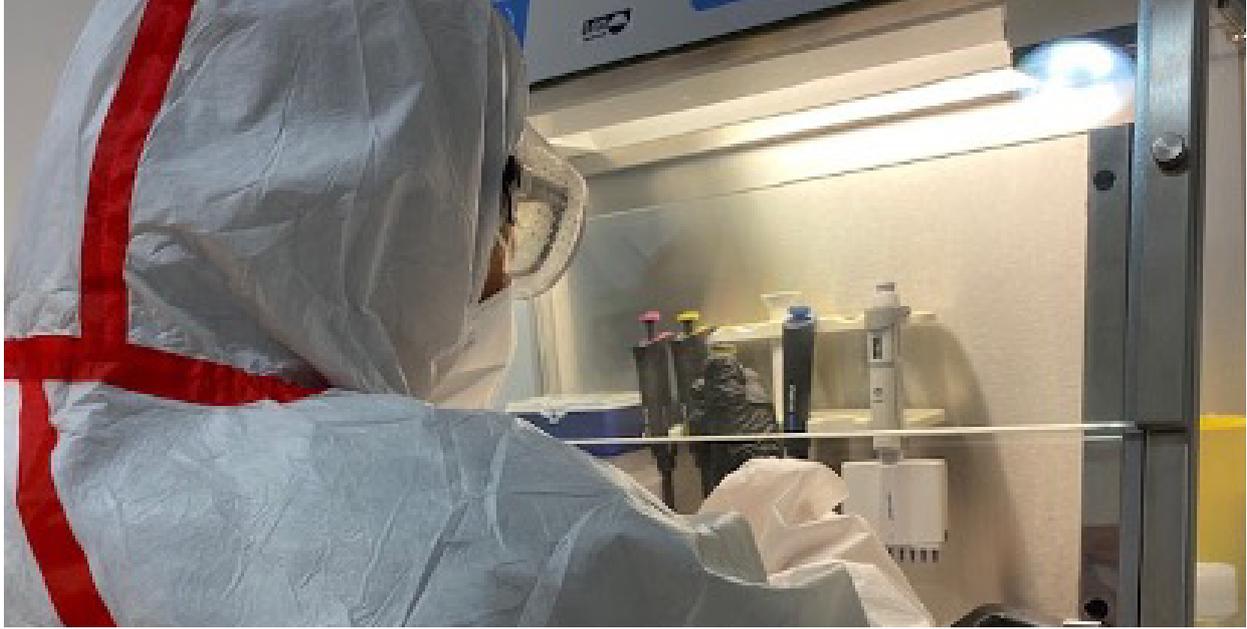
*Dr. Vinogran Naidoo*

*Jefe del Departamento de  
Neurociencias Básicas en el Centro  
Internacional de Neurociencias y  
Medicina Genómica EuroEspes*



Imágenes microscópicas de neuronas (fucsia), microglía (rojo) y astrocitos (verde) en el hipocampo (hilera superior); y neuronas dopaminérgicas (verde) y microglía (rojo) en la sustancia negra de ratones control (imagen de la izquierda, hilera inferior), animales tratados con MPTP (modelo de enfermedad de Parkinson) (imagen inferior central), y efecto reparador de AtrEmorine sobre las neuronas dopaminérgicas dañadas con MPTP (imagen inferior derecha).

Cortesía del Dr. Vinograd Naidoo, Departamento de Neurociencias Básicas, Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes.



## Biomarcadores Epigenéticos para diagnóstico precoz y monitorización terapéutica

La Epigenética es una disciplina de reciente creación, con un impulso enorme en las últimas dos décadas. La idea surge de los estudios de Hans Selye en 1936, que postuló el “síndrome general de adaptación” al describir cómo el estrés medioambiental podía afectar las funciones fisiológicas de un organismo vivo y causar enfermedad, y de los conceptos pioneros de Conrad Waddington, unos 20 años más tarde, que introdujo el concepto de epigenética asociado a la herencia transgeneracional. Desde las ideas pioneras de Waddington en 1956, sobre la heredabilidad de características adquiridas en respuesta a un estímulo ambiental, el campo de la epigenética experimentó un crecimiento explosivo, especialmente en la última década.

La epigenética se concibe como una extensión natural de la genética para explicar la expresión de los genes y el diálogo del genoma con el medio externo. Sin embargo, la amplitud conceptual de la epigenética ha crecido en paralelo con el conocimiento actual de los mecanismos que configuran el fenómeno epigenético. Algunas de las características más genuinas de la epigenética son la herencia transgeneracional de determinados caracteres fenotípicos sin cambios aparentes en la estructura del ADN; la regulación de la expresión génica a nivel transcripcional y post-transcripcional bajo el control de la maquinaria epigenética regulada por mecanismos como la metilación del ADN, la modificación de la cromatina y las histonas o la regulación de la expresión génica por micro-RNAs que bloquean la expresión de los genes (silenciamiento genético); y otra característica fundamental de la epigenética es su potencial reversibilidad mediante intervención exógena con fármacos, nutrición o cambios medioambientales. Estas son las características más relevantes de la epigenética; pero quizá la más relevante, en términos de salud, es la posibilidad de revertir los cambios epigenéticos, cosa que no se puede hacer con la genética, salvo en aquellos casos donde la terapia génica es factible.



El Departamento de Epigenética Médica, dirigido por la Dra. Olaia Martínez-Iglesias, en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, desarrolla biomarcadores epigenéticos para predecir el riesgo de enfermedades prevalentes, como las enfermedades del sistema nervioso central, el cáncer o los trastornos cardiovasculares, y para hacer monitorización del efecto de fármacos y tratamientos específicos para diversas enfermedades. Estudios pioneros de la Dra. Martínez-Iglesias demuestran que las enfermedades neurodegenerativas, especialmente Alzheimer y Parkinson, se caracterizan por un estado de hipometilación global del DNA que puede ser revertido con el tratamiento adecuado. Ella fue la primera en demostrar que el tratamiento con Atremorine, un bioproducto desarrollado por los científicos de EuroEspes para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Parkinson, era capaz de revertir la hipometilación presente en los pacientes con Parkinson, en paralelo a su mejoría clínica. De igual forma, demostró que diversos genes relacionados con factores neurotróficos y enzimas reguladoras de fenómenos epigenéticos mostraban una profunda alteración en su expresión, lo cual le permitió desarrollar eficaces biomarcadores epigenéticos para enfermedad de Alzheimer y Parkinson que hoy se están utilizando en la clínica rutinaria con un alto nivel de sensibilidad y especificidad.



*Dra. Olaia Martínez-Iglesias*

*Jefa del departamento de  
Epigenética Médica en el Centro  
Internacional de Neurociencias y  
Medicina Genómica EuroEspes*



## Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

En los últimos años se ha producido una explosión informativa sobre la conexión del cerebro con el tracto gastrointestinal y el microbioma, representado por los microbios que colonizan el tracto intestinal. Estudios en animales de experimentación demuestran que el microbioma intestinal puede afectar a las emociones, a la conducta, al dolor y a diversas formas de conducta apetitiva.

La comunicación entre el intestino y el cerebro responde a señales químicas, inmunológicas y neuroquímicas. Diversos metabolitos intermediarios generados por los microbios intestinales, como ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares secundarios y metabolitos del triptófano, pueden alcanzar el sistema nervioso central. Estos metabolitos pueden interactuar con células enteroendocrinas, enterocromafines y con el sistema inmune de la mucosa intestinal para propagar sus señales, aunque se desconoce si disponen de capacidad suficiente para penetrar en el cerebro y ejercer una acción directa sobre funciones cerebrales. Otros metabolitos pueden entrar en el torrente sanguíneo y alcanzar el cerebro atravesando la barrera hematoencefálica. Una ruta alternativa es la comunicación a través de rutas neurales con participación del nervio vago y aferentes espinales. Los microbios intestinales pueden fabricar gran parte de los neurotransmisores que se generan en el cerebro humano e influenciar la neuroquímica cerebral y las actividades del cerebro. El cerebro, a su vez, puede comunicarse directamente con el intestino a través de señales endocrinas y mensajeros capaces de interactuar con receptores microbianos. Las catecolaminas ejercen una acción directa sobre el intestino, mientras que el sistema nervioso autónomo ejerce una acción indirecta.

Se puede considerar la existencia de cinco rutas de comunicación entre el intestino y el cerebro: Una ruta cerebro-intestinal neural, una ruta neuroendocrina (hipotálamo-hipofiso-adrenal), una ruta entero-inmune, una ruta neuroquímica, y una ruta entero-vegetativa.

Diversos tipos de bacterias (comensales, probióticas, patogénicas) pueden afectar directamente al sistema nervioso causando trastornos emocionales y conductuales. El síndrome de colon irritable es un prototipo de enfermedad microbiómica con afectación del eje cerebro-intestinal. También se ha argumentado que el microbioma podría ser responsable de trastornos neurodegenerativos.

El microbioma está en contacto permanente con el medio ambiente y señales medioambientales pueden ser canalizadas al cerebro a través de las rutas entero-cerebrales, con participación de mecanismos epigenéticos. Otro aspecto importante del microbioma está relacionado con la estructura genómica de los microbios intestinales y la dotación de ADN que aportan al organismo humano. Este ADN microbiano puede representar ruido genómico en algunos estudios y puede afectar al aparato farmacogenético, influyendo sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos, contribuyendo a su toxicidad o ineficacia. La farmacomicrobiómica y la toxicomicrobiómica han experimentado un creciente interés para explicar cómo variaciones en el microbioma (genoma de microbios en intestino, vagina, piel, tracto respiratorio) afectan la biodisponibilidad, metabolización y eliminación de los medicamentos, con el consecuente impacto sobre la eficacia y la seguridad farmacológica. En el cuerpo humano hay unas  $3.0 \times 10^{13}$  células y más de  $3.8 \times 10^{13}$  microorganismos, con un ratio cercano a 1:1 entre microbios residentes y células humanas. La carga genómica de los microbios que colonizan los espacios habitables del organismo humano influye en la salud y en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos. Asimismo, muchos fármacos, especialmente antibióticos, antifúngicos y anti-inflamatorios, causan disbiosis severas que alteran el equilibrio del microbioma. El microbioma intestinal es el segundo genoma que más contribuye a la biotransformación de los agentes xenobióticos que penetran en el cuerpo humano. Desequilibrio e inestabilidad en el microbioma pueden alterar los mecanismos de detoxificación natural y causar enfermedades, intoxicaciones y daño sistémico y cerebral.

# Actualidad COVID-19

## Mapa genético de susceptibilidad a COVID-19 y severidad de síntomas

Un estudio de 49.562 pacientes con COVID-19 en 19 países ha identificado 13 regiones genómicas asociadas a vulnerabilidad y severidad de la infección por coronavirus. El estudio de la *COVID-19 Host Genetics Initiative*, identifica 9 regiones íntimamente relacionadas con severidad moderada a grave en pacientes hospitalizados en los cromosomas 3 (rs2271616, rs10490770, rs11919389), 6 (rs1886814), 8 (rs72711165), 9 (rs912805253)(ABO), 12 (rs10774671), 17(rs77534576, rs1819040), 19(rs4801778, rs74956615) y 21 (rs13050728). El locus más robusto en términos de severidad se encuentra en el cromosoma 3 (3p21.31).

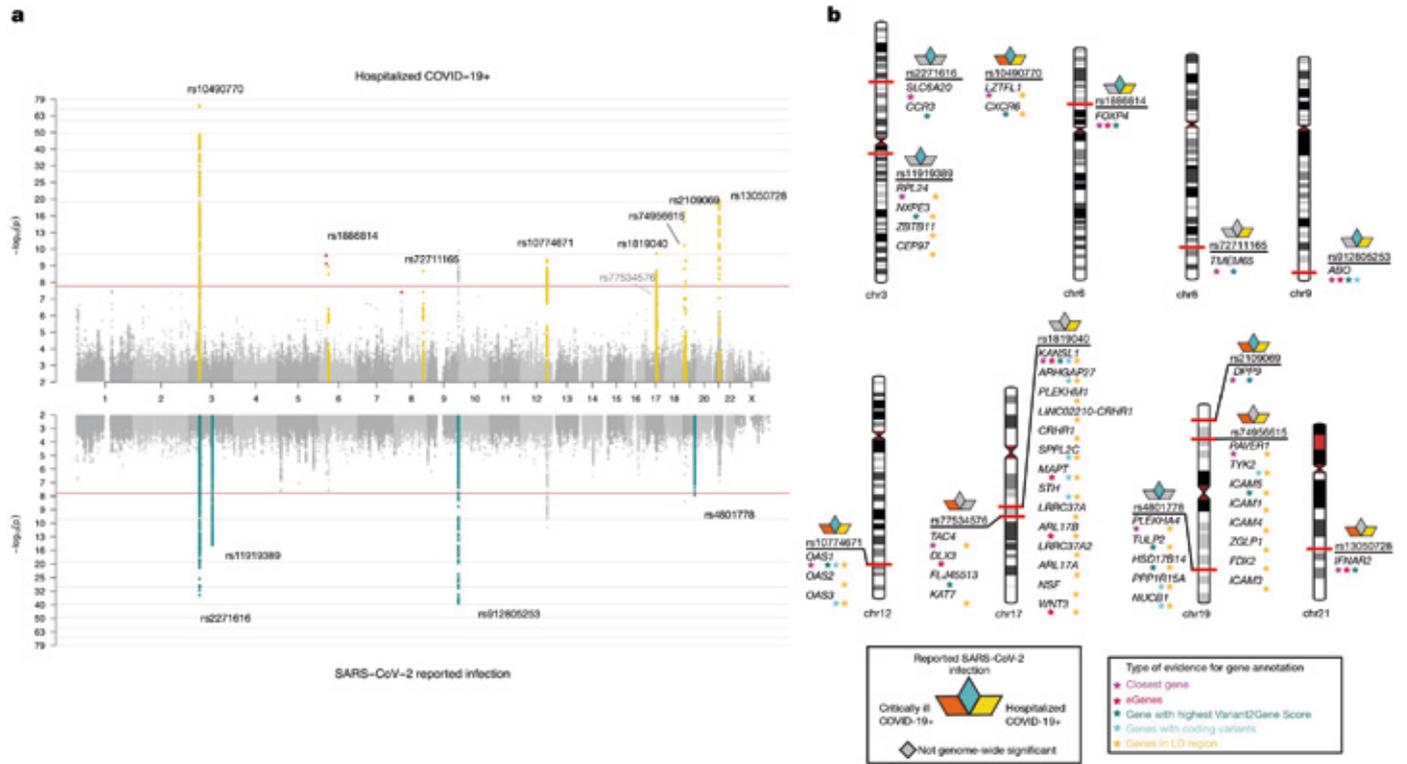
Estudios de farmacogenética, relacionan 14 genes de interés en el tratamiento anti-COVID-19 (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5, DPYD, G6PD, HLA-A, HLA-B, IFNL3, NUDT15, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1) con potencial utilidad para personalizar el tratamiento farmacológico en pacientes con infección por coronavirus. Con la utilización de la farmacogenética podrían evitarse de un 20% a un 40% de los efectos secundarios (a veces, mortales) de medicamentos de uso común que resultan ser inapropiados en determinados pacientes.

El virus SARS-CoV-2 utiliza ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) como receptor huésped y emplea proteasas del huésped para entrar en las células. Diversas variantes ACE2 p.(Asn720Asp), p.(Lys26Arg), y p.(Gly211Arg) interfieren con la estructura proteica y otras variantes [p.(Leu351Val); p.(Pro389His)] interfieren con la proteína espiga del SARS-CoV-2. Estas y otras variantes ACE2 contribuyen a la variabilidad interindividual (predisposición, características clínicas, severidad) en los pacientes infectados. Las variantes ACE2 c.2158A>G p.(Asn720Asp), c.77A>G p.(Lys26Arg), y c.631G>A p.(Gly211Arg) son las tres más comunes, con importantes diferencias sexuales (el gen ACE2 se localiza en el cromosoma X) y raciales. Las diferencias sexuales justifican la mayor severidad de COVID en hombres, con la participación del gen TMPRSS2. Los niveles de ACE2 y TMPRSS2 se correlacionan con la edad del paciente y el grado de distress respiratorio. Altos niveles de ACE2 en nasofaringe son protectores y el ratio TMPRSS2/ACE2 se asocia con riesgo de COVID y sintomatología prevalente (tos, 70.42%; fiebre, 63.85%; cefalea, 61.50%; anosmia, 57.28%; mialgia, 55.87%).

El Dr. Juan Carlos Carril, Jefe del Departamento de Genómica y Farmacogenómica, desarrolló el COVID-19 GenoPredictor, que integra diferentes categorías de genes: (i) genes para la predicción de riesgo COVID y afectación pulmonar (ACE2 rs2285666; TMPRSS2 rs2070788), (ii) genes asociados a riesgo vascular (ACE1 rs4332; ACE2 rs2285666; AGT rs4762, rs699), riesgo tromboembólico (F2 rs1799963; F5 rs6025), respuesta inmune (IL1B rs1143634; IL6 rs1800795; IL6R rs693; TNF rs708272), y metabolismo (MTHFR rs1801133); y (iii) genes metabólicos (Reacciones de Fase-I (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5) y Reacciones de Fase-II (NAT2)) y genes transportadores (ABCB1, ABCC2, SLCO1B1) para fármacos de uso común en pacientes con COVID-19.

En la población española, las personas a riesgo (ACE2-G) representan un 90%, con mayor riesgo en hombres que en mujeres. La frecuencia de genotipos ACE2 en mujeres es la siguiente: ACE2-A/A 8.33%; ACE2-A/G 22.22%; y ACE2-G/G 69.45%; y en hombres, ACE2-A 12.20% y ACE2-G 87.80%.

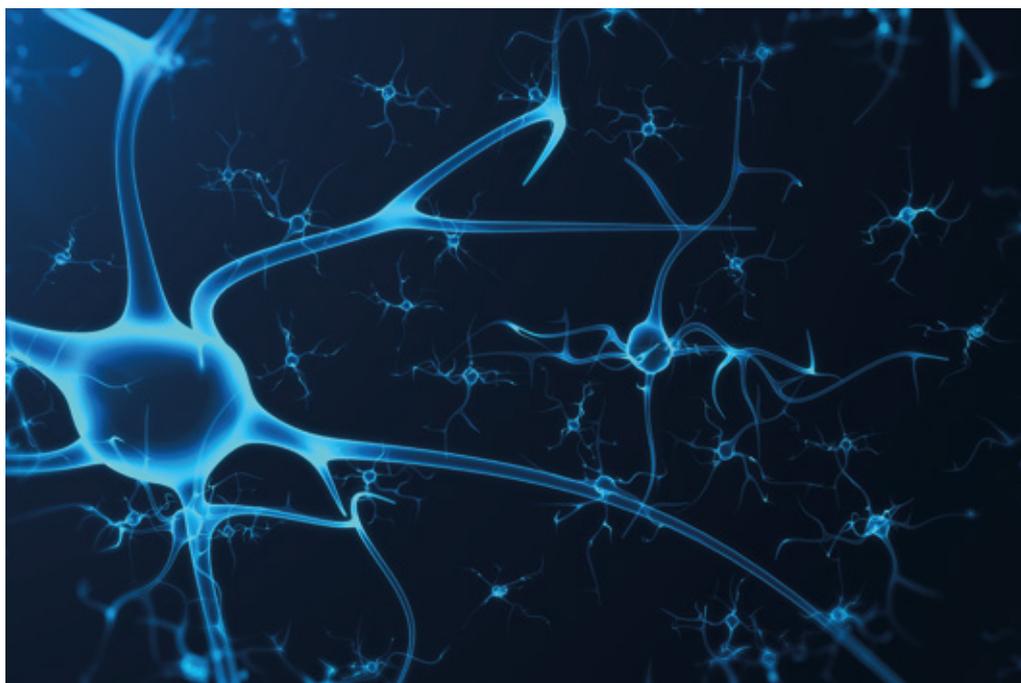
La frecuencia de los genotipos TMPRSS2 en la población española se distribuye de la siguiente manera: TMPRSS2-C/C 27.27%, TMPRSS2-C/T 51.95% y TMPRSS2-T/T 20.78%, con mayor riesgo en hombres que en mujeres.



Fuente:  
 COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x> (2021).

## Daño Cerebral por COVID-19

Determinados síntomas e investigaciones en cerebros de pacientes con COVID-19 indican que el SARS-CoV-2 puede colonizar el tejido cerebral. Aunque el coronavirus muestra predilección por el tracto respiratorio, causando neumonía en dos tercios de los pacientes infectados (15-20% de casos severos, 5% con síndrome de distress respiratorio agudo, 2% de mortalidad), se han descrito casos de encefalitis, encefalopatía vascular, ictus, neuropatía craneal, epilepsia, síndrome disejecutivo, síndrome de Miller-Fisher, síndrome de Guillain-Barré, miositis y rabdomiólisis en pacientes con COVID-19 y en pacientes vacunados contra COVID-19. Las alteraciones gustativas y olfativas son síntomas primarios de COVID por posible tropismo vírico hacia estructuras sensoriales que afectan gusto y olfato. La autopsia de pacientes con COVID demuestra la presencia de inflamación, edema y daño axonal en el bulbo olfatorio. Se cree que la mucosa olfatoria es la puerta de entrada del SARS-CoV-2 al cerebro. Otros nervios craneales pueden verse afectados, como el nervio facial, el oculomotor y el troclear. Procesos de desmielinización suelen acompañar al síndrome de Guillain-Barré en adultos con COVID. La mialgia es un síntoma frecuente, junto con la cefalea, la tos, la fiebre y el dolor de garganta. Los pacientes con miositis y rabdomiólisis suelen tener una afectación pulmonar grave. En un 15-30% de los pacientes también pueden verse afectados los riñones, el hígado y el corazón. En pacientes hospitalizados, los síntomas neurológicos aparecen en un 30-40% de los casos, aunque la frecuencia varía según estudios y países. La manifestación de isquemia cerebral y accidentes cerebrovasculares pueden alcanzar el 30% de los casos; las alteraciones sensoriales aparecen en más del 20%; y diversos síntomas neuropsiquiátricos, desde delirium y deterioro cognitivo a trastorno depresivo, insomnio, ideación autolítica y psicosis puede verse en más del 35% de los casos. Algunos de estos síntomas puede remitir espontáneamente, pero lo recomendable es tratarlos de forma personalizada en base al perfil farmacogenético de cada paciente para que los efectos secundarios de tratamientos psicótropos, anticoagulantes, corticoides y anti-inflamatorios no esteroideos no afecten la capacidad respiratoria y/o la debilitada inmunidad de los pacientes con COVID-19.



## Infección de pacientes vacunados

El estudio de millones de pacientes en el mundo está planteando una serie de incógnitas que requieren explicación científica, como por qué hay nuevas olas con el 50% de la población vacunada, por qué un 20% de la población no responde a las vacunas, por qué un 40% de los vacunados tienen un nivel de anticuerpos insuficientes para garantizar una vacunación efectiva, por qué hay más de un 10% de vacunados que se están infectando, o por qué las personas infectadas pueden reinfectarse.

Todas estas preguntas tienen una respuesta común. La eficacia de una vacuna depende de (i) la naturaleza de cada vacuna (antigenicidad, fabricación, interacciones, efectos secundarios); (ii) la genómica individual de cada persona, así como su sexo y su status inmunológico: el genoma condiciona el riesgo de infectividad y la vulnerabilidad a la invasividad patógena del virus y también condiciona la respuesta de anticuerpos a las vacunas anti-COVID; los hombres son más vulnerables a la infección y existen diferencias sexuales en la respuesta de anticuerpos; y los pacientes inmunodeprimidos (p.e., trasplantados a tratamiento con inmunosupresores) responden mal o no responden a las vacunas convencionales; (iii) aquellos que tienen bajos niveles de anticuerpos, insuficientes para estar protegidos frente al virus, pueden infectarse perfectamente aunque estén vacunados; y (iv) las personas que han sufrido COVID-19, pasados 6-12 meses se quedan sin anticuerpos y pueden volver a infectarse. La ineficacia de las vacunas también está incrementada por las múltiples mutaciones que puede experimentar el virus cuando se siente amenazado. Una vacuna puede ser muy eficaz contra una cepa vírica e ineficaz frente a otra cepa diferente.

Teniendo en cuenta estas observaciones, es prudente hacer una llamada a la precaución ante determinadas decisiones políticas (no científicas). Por ejemplo, la emisión del certificado de vacunación no sirve para nada si no se garantiza un título de anticuerpos suficiente post-vacuna. No tiene mucho sentido cerrar restaurantes a horas determinadas u obligar a hacer PCR's para entrar en lugares de riesgo aparente mientras el virus circula libremente en autobuses, trenes y aviones donde los usuarios viajan hacinados. Culpabilizar a los jóvenes de la quinta ola carece de fundamento, pues desde hace un año ya se sabía que la tasa de infectados aumentaba entre los jóvenes, pero las autoridades sanitarias optaron por una política de vacunación que no daba prioridad al colectivo de 20 a 40 años. Sigue habiendo un 10-20% de personas asintomáticas que pueden ser portadoras y diseminadoras del virus dentro de su entorno sociofamiliar y laboral. No parecen muy inteligentes las directrices comunitarias de la UE que cada estado interpreta a su manera y aplica de forma tribal.





## Dr. Ramón Cacabelos Premio Fleming a la Excelencia Sanitaria 2021

El 23 de Julio, la **Sociedad Europea de Fomento Social y Cultural**, que preside el académico **D. Luís María Ansón**, ha concedido al Dr. Ramón Cacabelos, Presidente del Grupo EuroEspes, el **Premio Dr. Fleming a la Excelencia Sanitaria 2021**. En una breve alocución de agradecimiento, en presencia del Director General de EuroEspes, Jaime Pombo, del Director Financiero, Francisco Álvarez, y de un grupo distinguido de profesionales del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, el Dr. Cacabelos enfatizó sobre la importancia del trabajo multidisciplinar en Medicina Genómica y de la importancia de la Medicina Predictiva basada en el análisis genómico para identificar precozmente el riesgo de padecer enfermedades prevalentes y poder interceptar su evolución mediante programas preventivos con tratamientos personalizados basados en los principios de la farmacogenómica.

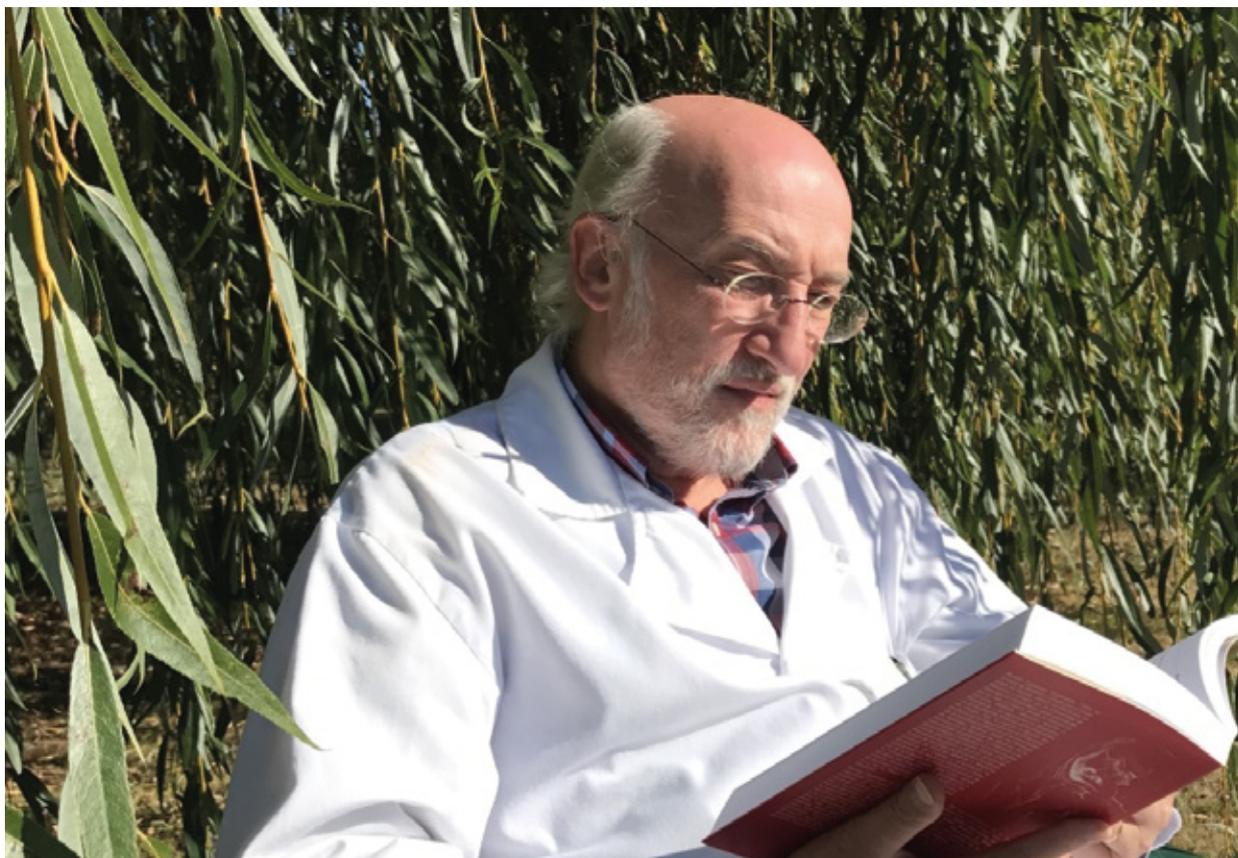


## Actualidad Editorial

Nos complace informar que el Índice de Impacto (*Impact Factor, IF*) del ***International Journal of Molecular Science*** de la editorial MDPI, con sede en Ginebra y Wuhan, China, de la que el Dr. Ramón Cacabelos es *Guest Editor* para los números especiales *Pharmacogenomics* y *Genomics of Brain Disorders*, ha subido de 4.556 a 5.923

(<https://www.mdpi.com/journal/ijms>).

Igualmente, la revista ***Life***, de la que el Dr. Ramón Cacabelos es *Section Editor-in-Chief of Pharmaceutical Science*, ha elevado su *Impact Factor* de 2.991 a 3.817.





International Journal of  
*Molecular Sciences*

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT  
FACTOR  
5.923



## Genomics of Brain Disorders 3.0

**Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

**Deadline**

30 November 2021

Special Issue

[mdpi.com/si/68033](https://mdpi.com/si/68033)

Invitation to submit



International Journal of  
*Molecular Sciences*

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT  
FACTOR  
5.923



## Pharmacogenomics 2.0

**Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

**Deadline**

30 November 2021

Special Issue

[mdpi.com/si/68162](https://mdpi.com/si/68162)

Invitation to submit



*life*

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT  
FACTOR  
3.817



## Feature Studies in Pharmaceutical Sciences

**Guest Editor**

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

**Deadline**

29 October 2021

Special Issue

[mdpi.com/si/61139](https://mdpi.com/si/61139)

Invitation to submit



**Current  
Pharmacogenomics and  
Personalized Medicine**

*Formerly: Current Pharmacogenomics*

Volume 18, 3 Issues, 2021  
ISSN: 1875-6913 (Online)  
ISSN: 1875-6921 (Print)  
*This journal supports open access*

[Subscribe to this Journal](#)

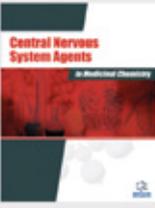
**EDITOR-IN-CHIEF**



**Ramón Cacabelos**  
International Center of  
Neuroscience and  
Genomic Medicine  
EuroEspes Biomedical  
Research Center  
15165-Corunna  
(Spain)

[Biography](#)

---



**Central Nervous System  
Agents in Medicinal  
Chemistry**

*Formerly: Current Medicinal Chemistry -  
Central Nervous System Agents*

Volume 21, 3 Issues, 2021  
ISSN: 1875-6166 (Online)  
ISSN: 1871-5249 (Print)  
*This journal supports open access*

[Subscribe to this Journal](#)

**Open Access  
3.0**

**EDITOR-IN-CHIEF**



**Ramon Cacabelos**  
International Center of  
Neuroscience and  
Genomic Medicine  
EuroEspes Biomedical  
Research Center  
Corunna  
(Spain)

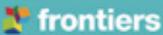
[Biography](#)

[View Full Editorial Board](#)

**Track Your Manuscript:**  
Enter Correct Manuscript  
Reference Number:

[Submit Reference Number](#)

La revista **Frontiers in Pharmacology**, del grupo *Frontiers*, con sede en Lausanne, Suiza (<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology>), prepara una edición especial sobre Medicina Personalizada en Trastornos Neuropsiquiátricos. Los Editores de este número especial son el Dr. Alessio Squassina, de la Universidad de Cagliari, Italia, actualmente en la Universidad Dalhousie en Halifax, Canadá; la Dra. Claudia Pisanu, de Cagliari; y el Dr. Ramón Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica, en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes de A Coruña y en la Facultad de Medicina de la Universidad Continental con sede en Perú.



Personalized Medicine  
in Neuropsychiatric Disorders

From Preclinical Studies  
to Clinical Applications

Topic Editors  
Alessio Squassina  
Claudia Pisanu  
Ramon Cacabelos

Frontiers in **Pharmacology**



## Medicina Personalizada

Planes de Prevención para enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson) y accidentes cerebrovasculares.



euroespes  
health

Centro Internacional  
de Neurociencias y  
Medicina Genómica

Más información:  
info@euroespes.com  
(+34) 981 780 505  
euroespes.com

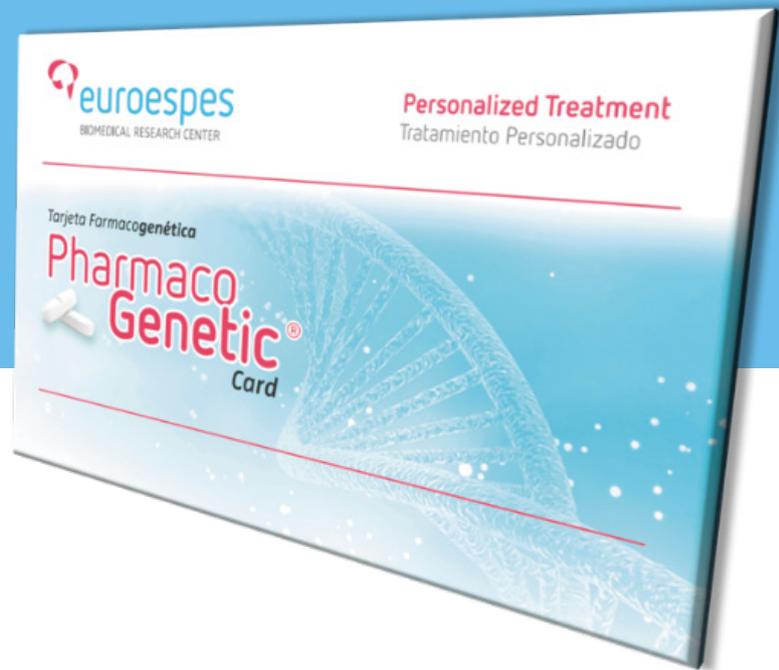
## Sección Promocional

### Plan de Prevención Alzheimer (PPA) Domiciliario y Presencial

El PPA identifica población a riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (EA) y discrimina otros trastornos de memoria y otras formas de demencia. Como el componente inicial del PPA es la identificación del riesgo genético, con el fin de evitar costes innecesarios y molestias por desplazamiento a las personas, hemos establecido un PPA dual: (i) PPA domiciliario para realización de las pruebas genéticas en una muestra de saliva que la persona interesada envía al Centro Médico EuroEspes sin necesidad de desplazarse; y (ii) PPA presencial para aquellas personas que deseen hacer un protocolo diagnóstico completo, incluidas las pruebas genéticas, en nuestro Centro Médico. Aquellas personas cuyo PPA domiciliario detecte un riesgo evidente, pueden con posterioridad incorporarse al PPA presencial para completar la batería diagnóstica y entrar en el programa de prevención personalizada mediante intervención farmacogenética.

### Plan de Prevención Parkinson (PPP) Domiciliario y Presencial

El PPP identifica a la población a riesgo de padecer enfermedad de Parkinson, diferenciando enfermedad de Parkinson familiar y otras formas de parkinsonismo (vascular, tóxico o traumática). El PPP también contempla (i) un PPP domiciliario para todas aquellas personas asintomáticas con historia familiar de Parkinson o que detecten síntomas incipientes de temblor, rigidez o bradicinesia; y (ii) un PPP presencial en el Centro Médico EuroEspes donde realizarían el protocolo diagnóstico completo, incluido el screening genómico. Los pacientes en régimen domiciliario que muestren riesgo genético o ambiental de Parkinson se acogerían al PPP presencial para completar batería diagnóstica e iniciar el plan profiláctico personalizado según su perfil farmacogenético.



## Tarjeta Farmacogenética Inteligente PGx-60/4000

El producto bioinformático más avanzado del mundo con su perfil farmacogenético personalizado:

- Para saber los medicamentos que puede tomar y los que no debe tomar
- Para que su médico sepa qué fármacos le puede prescribir y qué fármacos le hacen daño
- Para evitar toxicidad y efectos secundarios cuando tenga que medicarse por cualquier problema de salud
- Para evitar interacciones medicamentosas de riesgo que pongan en peligro su vida si tiene que tomar varios medicamentos simultáneamente por largos periodos de tiempo
- Para evitar gastos innecesarios en productos que no le son de utilidad
- Para preservar su salud con la medicación adecuada a su perfil genómico
- Para la salud de sus hijos, que comparten un 50% de su genoma
- Para toda la vida, porque su genoma no cambia



## COVID-19 GenoPredictor

El COVID-19 GenoPredictor es el único test genético en el mundo que permite predecir la vulnerabilidad a infección por SARS-CoV-2 con potencial daño pulmonar, el status inmunológico y la capacidad de respuesta inmune a la infección por coronavirus, y el perfil farmacogenético que nos permite poder personalizar el tratamiento farmacológico adecuado al genoma de cada persona en caso de necesitar tratamiento.

La realización de este test genómico se recomienda a personas de alto riesgo (enfermedades del corazón, pulmón, hipertensión, diabetes, ictus, cáncer, inmunodeprimidos), a personas expuestas por la naturaleza de su trabajo (centros de alta concurrencia pública, viajes frecuentes), personas con antecedentes familiares de riesgo, personas infectadas por coronavirus y personal sanitario.



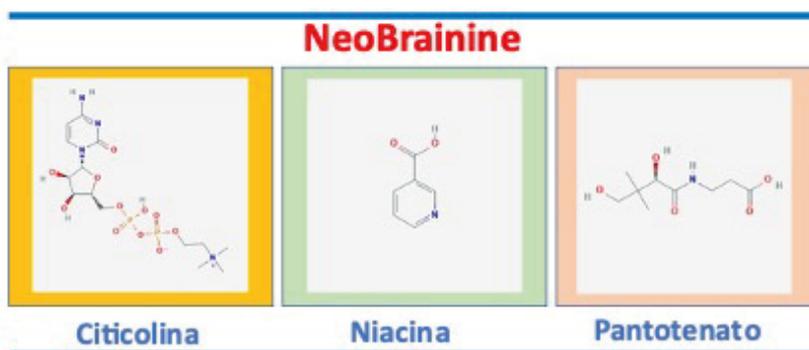
## NeoBrainine

NeoBrainine es un nuevo producto neuroprotector para prevención y tratamiento de diversos tipos de demencia y riesgos cerebrovasculares (migraña, isquemia cerebral, accidentes tromboembólicos, ictus). NeoBrainine es un bioproducto híbrido, creado por el equipo de científicos que lidera el Dr. Ramón Cacabelos, que integra las moléculas de citicolina, ácido pantoténico y niacina. La citicolina es un dador de colina, precursor de acetilcolina -neurotransmisor esencial para la memoria-; es un componente esencial de los fosfolípidos de las membranas neuronales; y es un metabolito intermediario en la síntesis de nucleótidos.

El ácido pantoténico (D(+)-N-(2,4 dihidroxi-3,3-dimetilbutiril)β-alanina) es una amida del ácido pantoico con β-alanina; es una vitamina hidrosoluble del complejo B, conocida también como vitamina B5 o vitamina W, esencial para la vida. El ácido pantoténico es un cofactor fundamental en la síntesis de la coenzima A (CoA) y en el metabolismo y síntesis de carbohidratos, proteínas y grasas.

La Niacina o ácido nicotínico (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>) es otra vitamina hidrosoluble del complejo B (vitamina B<sub>3</sub>, vitamina PP) que actúa en el metabolismo celular formando parte de la coenzima NAD (nicotina-adenina-dinucleótido) y NAD-fosfato (NADP). Sus derivados (NADH, NAD<sup>+</sup>, NADPH, NADP<sup>+</sup>) son esenciales en el metabolismo energético y en la reparación del ADN. Su principal amida es la nicotinamida o niacinamida (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O). La Niacina es esencial en la síntesis de hormonas esteroideas y en la eliminación de agentes tóxicos xenobióticos.

Los componentes de NeoBrainine (Citicolina, Niacina y Ácido Pantoténico) ejercen funciones neuroprotectoras esenciales para el normal funcionamiento del sistema nervioso central.





## Atremorine en cápsulas

Atremorine es un agente epinutracéutico aprobado por la Oficina Europea de Patentes para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En su presentación habitual, Atremorine se dispensa en polvo para tomar con yogur u otro alimento similar; no con agua o líquidos que la puedan oxidar o alterar sus propiedades. Para obviar el uso de polvo y para facilitar la ingesta de Atremorine, EuroEspes Biotecnología (Ebiotec) lanza Atremorine en cápsulas. La nueva presentación ya está disponible a nivel nacional e internacional.

### Referencias

Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Alejo R, Corzo L, Alcaraz M, Nebriil L, Cacabelos P, Fraile C, Carrera I, Carril JC. 2016. E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®) -Induced Dopamine Response in Parkinson's Disease: Pharmacogenetics-Related Effects. *J Gen Med Pharm* 1(1):1-26.

Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Alejo R, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Nebriil L, Cacabelos P, Fraile C, Carrera I, Carril JC. 2016. E-PodoFavalin-15999 (Atremorine®) -Induced Neurotransmitter and Hormonal Response in Parkinson's Disease. *J Exp Res Pharm* 1(1):1-12.

Cacabelos R. 2017. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci* 18(551):1-28.

Cacabelos R, Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Carrera I, Cacabelos P, Corzo L, Carril JC, Teijido O. 2018. Chapter 6 - Basic and Clinical Studies with Marine LipoFishins and Vegetal Favalins in Neurodegeneration and Age-Related Disorders, 59:195-225.

Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. 2019. Pharmacogenetics of AtreMorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Med.*, 85(17):1351-1362.



## DefenVid-90

EuroEspes Biotecnología (Ebiotec) lanza una nueva presentación de DefenVid con 90 cápsulas. Esta nueva presentación cubre una pauta completa de tratamiento mensual. Ebiotec sigue manteniendo la presentación de 30 cápsulas.

DefenVid es un epinutracéutico potenciador de la inmunidad para combatir estados inmuno-carenciales o la caída de las defensas naturales asociadas al consumo de antibióticos por infecciones bacterianas o agentes quimioterapéuticos en pacientes con cáncer.

DefenVid es un poderoso potenciador de la inmunidad celular a cualquier edad contra infecciones víricas.

Las dos presentaciones de 30 y 90 cápsulas ya están disponibles a nivel nacional e internacional.

### Referencias

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. 2002. Enhancement in Immune Function and Growth Using E-JUR-94013®. *Methods Find Exp Pharmacol* 24(9): 573:578.

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Etcheverría I, Seoane S, Cacabelos R. 2005. Effects of fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and apoptosis in peripheral blood lymphocytes. *International Immunopharmacology* 5: 253-262.

Cacabelos R. 2016. Novel Biotechnological Products from Natural Sources: Nutri/Pharmacogenomic Component. *J Nutr Food Sci* 6:6.

Cacabelos R. 2017. ProteoLipins and LipoFishins: Novel nutraceuticals and their effects. *Adjacent Government. Health & Social Care Reports*, January 20.

Cacabelos R, Carril JC, Teijido O. 2017. Chapter 5: Pharmacogenomics and Epigenomics of Age-Related Neurodegenerative Disorders: Strategies for Drug Development. In: Vaiserman AM (Ed). *Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. Royal Society of Chemistry, UK: 75-141.

Lombardi VRM, Corzo L, Carrera I, Cacabelos R. 2018. The search for biomarine derived compounds with immunomodulatory activity. *J Explor Res Pharmacol*, 3(1):30.

Cacabelos R, Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Carrera I, Cacabelos P, Corzo L, Carril JC, Teijido O. 2018. Chapter 6 - Basic and Clinical Studies with Marine LipoFishins and Vegetal Favalins in Neurodegeneration and Age-Related Disorders, 59:195-225.

Corzo L, Fernández-Novoa L, Carrera I, Martínez O, Rodríguez S, Alejo R and Cacabelos R. 2020. Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3):747.



## Secuenciación completa del Genoma Humano

El equipo de genetistas del Departamento de Genómica y Farmacogenómica, dirigido por el Dr. Juan C. Carril y el Dr. Óskar Martínez de Ilárduya Ruiz de Larramendi, Jefe de la Unidad de Secuenciación Genómica, ponen a disposición de los usuarios de los servicios médicos del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, así como de la comunidad médica y científica nacional e internacional, un servicio especializado en la secuenciación completa del genoma humano (>20.000 genes) con tecnología NGS.



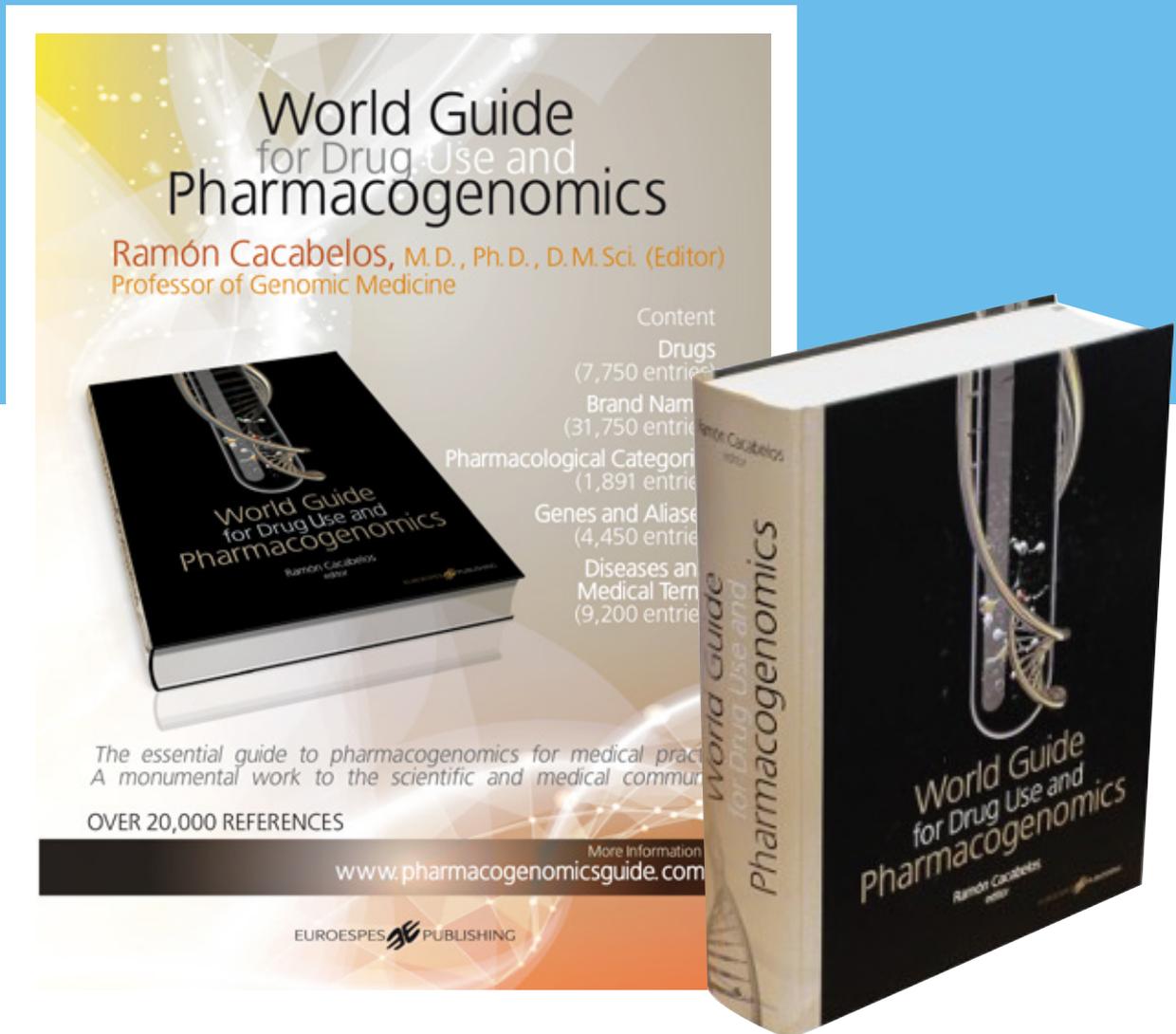
## Catálogo de DermoGenética

El Departamento de Genómica y Farmacogenómica del Centro Médico EuroEspes ofrece a médicos y especialistas en Dermatología el Catálogo de DermoGenética EuroEspes. Este Catálogo incluye los 1000 genes más relevantes en las enfermedades de la piel, desde reacciones alérgicas a cáncer de piel. Este es el primer Catálogo de Dermogenética disponible en Europa.

## Atención Domiciliaria: Pruebas COVID y Pruebas Genéticas

Siguiendo nuestra política de Atención Comunitaria, ante la crisis COVID-19, las restricciones de movilidad en diversos territorios nacionales, y las dificultades de desplazamiento de nuestros pacientes nacionales y extranjeros, el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica ha establecido un Servicio de Atención Domiciliaria a nuestros pacientes, a particulares y empresas, para la realización de pruebas COVID-19 (PCR, Antígenos, Anticuerpos) y pruebas genéticas (véase catálogo en [www.euroespes.com](http://www.euroespes.com)).

Teléfono de contacto: (+34) 981 780505.



## World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

Primera Guía Mundial de Farmacogenómica, dirigida por el Dr. Ramón Cacabelos, que por primera vez incorpora el perfil farmacogenético de fármacos de uso común. En sus más de 3000 páginas cataloga (i) fármacos aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Europea del Medicamento (EMA), Koseisho (Japón) y otras agencias internacionales, con sus propiedades bioactivas, efectos secundarios, metabolismo y perfil farmacogenético; (ii) genes de interés en patología humana y farmacogenética; y (iii) más de 9000 enfermedades y términos médicos.

La World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics es una obra fundamental en la biblioteca de universidades, hospitales, departamentos médicos y centros de investigación.

Disponible en EuroEspes Publishing Co., Tel. (+34)981780505.

# Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinograd Naidoo, Dr. Juan C. Carril

Fotocomposición y Diseño: Chalana



Centro Internacional de Neurociencias  
y Medicina Genómica

Sta. Marta de Babío s/n,  
15165-Bergondo,  
Coruña, España

(+34)981-780505

[www.eurospes.com](http://www.eurospes.com)

[comunicacion@eurospes.com](mailto:comunicacion@eurospes.com) | [protocoloasistencial@eurospes.com](mailto:protocoloasistencial@eurospes.com)