

Vol. 15 / Agosto 2021

Boletín Médico EuroEspes Health

Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

Contenidos

Editorial Agosto

Conviene Recordar

Cambio de Paradigma Terapéutico en el Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Células Madre Oncogénicas

Alarmante aumento de la Diabetes

Criterios para diagnosticar y tratar la Migraña

Secuenciación exómica del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

Oxitocina y Conducta Maternal

Actualidad COVID-19

Origen animal del SARS-CoV-2

Seguridad y Eficacia de las Vacunas

Vacunación Global: El debate en Niños y Adolescentes

Salud Mental en época de Pandemia

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 Agosto

Conviene Recordar

Cuando un problema de salud pública se convierte en una crisis de estado, algo no funciona entre gobierno, población, ciencia, medicina y medios de comunicación; y si la crisis trasciende la frontera de lo profesional y se convierte en debate público, copando portadas de periódicos y telediarios, aparte de infestar de confusión la charca de las redes sociales, entonces, lo más probable, es que políticos y periodistas estén hablando de más y que médicos y científicos estén hablando de menos (o ambas cosas a la vez).

La pandemia COVID-19 es un lamentable ejemplo de toxicidad informativa, fruto de la torpeza y conductas erráticas de la autoridad política y del atrevimiento de los opinadores cotidianos que hablan de todo y saben de poco; con lo cual, un problema de salud, que debiera estar bajo la tutela profesional de la ciencia y la medicina, se halla bajo el gobierno del interés político y mediático, con el consecuente incremento gradual de confusión y desinformación (interesada o ignorante).

Asumiendo como naturales el factor novedad, el miedo, la falta de conocimiento y la urgencia por dar solución a una crisis sin precedentes, podrían disculparse muchos errores del pasado; pero después de un año de experiencia traumática para la población, de experimentos políticos varios en cada comunidad autónoma, de la negligencia del gobierno central (y de otros muchos gobiernos miméticos), del apetito desmedido e irresponsable de la industria farmacéutica, de la actitud beligerante de grupos negacionistas e iluminados y la dejadez de los servicios médicos oficiales, conviene recapitular y analizar con rigor el curso de los acontecimientos desde la primavera del año pasado para que tras el verano no volvamos a incurrir en las mismas torpezas de hace meses.

Los disruptores veraniegos son una inyección anestésica que cultiva el olvido transitorio de los problemas reales, que rebrotarán a partir de septiembre. Ahora, el calor, la playa, el reencuentro con amigos y familiares, el precio de la luz, el luto de los *Rolling Stones* por la muerte del batería Charlie Watts o la catástrofe de Afganistán, ya preconizada en la temporada 4 de la serie *Homeland*, dan fuelle a los debates variopintos de la época estival. La vida real reaparece con la vuelta al trabajo y la escuela, las limitaciones para viajar, las restricciones al ocio, la hipertrófica acumulación de retrasos en la administración de justicia, la impersonalidad irresponsable de la medicina telemática, los incumplimientos de entregas por problemas de transporte, el pago de las nóminas, los apuros de fin de mes para cumplir con deudas y compromisos económicos, y los caprichos infectivos de cada municipio incendiados por la dialéctica política-justicia para coartar libertades.

Desde un punto de vista epidemiológico, la gente se pregunta cómo hace un año los Estados de Alarma eran tan esenciales mientras que los mismos que los defendían antes los desprecian ahora. Una vez jugada la carta política de la vacunación, la gente se interroga sobre la quinta ola, que aparece en paralelo a la vacunación masiva, como si las vacunas no fueran tan redentoras como preconizaban los oráculos. La inmunidad de rebaño (>70%) iba a resolver el problema; ahora, con el 80% de la población vacunada en algunos países (o más del 80%, como Israel), los contagios no cesan. Un 20% de las personas sufren COVID asintomática; un 10-15% de los vacunados se reinfectan porque ningún ministerio de sanidad se ha tomado la molestia de analizar el título de anticuerpos que confiere inmunidad a los vacunados; hace un año, los autotests eran un delito y ningún laboratorio privado podía hacer lo que no autorizase el Instituto Carlos III y los sabios oficiales del Ministerio de Sanidad, mientras que ahora los test se venden en cualquier farmacia y cada cual los interpreta como quiere. Ya se piensa en una tercera dosis de vacuna sin antes tener claro por qué la segunda dosis no funciona en un 10% de la población. Se implanta el pasaporte sanitario por decreto, sin consultar a los ciudadanos; se especula con la obligatoriedad de la vacunación, sin que haya todavía vacunas para todos los que desean vacunarse libremente; se improvisa, una y otra vez, de forma unilateral, sin una política sanitaria unificada en un territorio que alardea de llamarse Unión Europea. La OMS pasa a la retaguardia para no seguir incurriendo en estupideces pretéritas; la FDA defiende lo norteamericano; la EMA duda de lo propio y de lo ajeno; y cada país va adoptando sus propias soluciones en base a los criterios que sus expertos le proponen, con vacunas propias, como Rusia y China; con políticas propias, como Israel, USA y el mundo árabe rico. La pandemia es global, pero las políticas son tribales.

Después del periodo de terror inicial, el miedo se va disipando; la población descreída va sacudiéndose los complejos y asume que hay que aprender a convivir con el bicho, que sigue ahí, que seguirá mutando; y a la Delta le seguirán otras muchas variantes, hasta que el sistema inmune humano aprenda a defenderse solo y en vez de un 10% de asintomáticos la cifra se eleve a más del 50% y entonces las vacunas ya no serán el santo grial del que quieren beber todos los atormentados para librarse del apocalipsis.

La prensa seguirá contando historias, según le vaya en el negocio. La ciencia seguirá su curso, lento, pero seguro, predicando en el desierto y vendiéndose al mejor postor. La medicina irá, tímidamente, reabriendo puertas a las patologías de siempre, que son las que realmente siguen matando a la gente. Las empresas tendrán que sobreponerse, reconstruirse e incluso reubicarse para no seguir sembrando de cadáveres el cementerio laboral. Y los políticos, haciendo gala de su hieratismo zalamero, anunciarán que ellos han vencido al virus, con vistas al próximo plebiscito.

Entretanto, conviene recordar...



Cambio de Paradigma Terapéutico en el Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una de las principales causas de morbimortalidad y discapacidad en mayores de 65 años, suponiendo un alto coste socioeconómico y sociofamiliar en los países avanzados. Cada paciente con Alzheimer tiene un coste estimado de 15.000 a 30.000 €/año, dependiendo del estado evolutivo de la enfermedad y las patologías concomitantes que pueda padecer el paciente. Así mismo, cada paciente con Alzheimer consume de 6 a 12 fármacos diferentes diarios, con el consecuente riesgo de efectos secundarios. El gasto farmacéutico en la población Alzheimer representa un 15-20% de los costes directos de la enfermedad.

El Alzheimer está causado por la muerte prematura de las neuronas. Múltiples defectos genómicos (más de 600 genes defectuosos en el genoma humano), aberraciones epigenéticas (metilación de ADN, cambios en histonas y cromatina, desregulación de la expresión génica mediada por microRNAs), isquemia e hipoperfusión cerebral crónica y diversos factores ambientales (tóxicos, microtraumatismos), son responsables del proceso de muerte neuronal acelerada en las personas susceptibles.

La neuropatología cerebral se caracteriza por la presencia de placas neuríticas con depósitos de proteína β -amiloide, ovillos neurofibrilares resultantes de la hiperfosforilación de la proteína Tau, desarborización dendrítica y pérdida gradual de neuronas en áreas críticas del cerebro, como hipocampo y neocórtex. Este daño cerebral da lugar a los síntomas prevalentes de la enfermedad: pérdida de memoria, dispraxia, afasia, desorientación témporo-espacial, alteración de la conducta y declive funcional progresivo.

El Alzheimer es más frecuente en mujeres que en hombres y su prevalencia aumenta de un 1.5% a los 65 años hasta más del 35% en mayores de 80 años, afectando a unos 50 millones de personas en el mundo.

En los últimos 20 años se han investigado más de 10.000 productos con potencial efecto antidegenerativo para tratamiento de la demencia; sin embargo, desde 1993 a 2003 solo se aprobaron 4 medicamentos. Tacrina fue aprobada en 1993 y retirada tiempo después por causar toxicidad hepática grave. A Tacrina siguió la nueva generación de agentes anticolinesterásicos para potenciar la neurotransmisión colinérgica involucrada en los circuitos de la memoria (Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina); y en 2003 se aprobó Memantina, un producto con actividad inhibitoria sobre los receptores del glutamato, para reducir la excitotoxicidad neuronal. Desde entonces no se aprobó ningún nuevo

medicamento hasta julio de 2021, cuando la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*), presionada por la poderosa asociación americana de familiares de Alzheimer, decidió aprobar el anticuerpo Aducanumab, diseñado como potencial agente preventivo para retrasar la aparición del Alzheimer. Con la introducción en el mercado de Aducanumab, la FDA plantea un cambio revolucionario en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El cambio tiene lógica porque la muerte de las neuronas que da lugar al Alzheimer empieza 2-3 décadas antes de la enfermedad dar síntomas, de tal manera que cuando se manifiesta el deterioro cognitivo el número de neuronas muertas es tan significativo que ningún tratamiento sería capaz de revertir el daño, pues las neuronas no se multiplican y las muertas no resucitan. Por lo tanto, la aprobación de tratamientos profilácticos es acertada como concepto, pero catastrófica en términos económicos, ya que se estima que el coste anual de un tratamiento con Aducanumab puede elevarse por encima de los 40.000 dólares al año, lo cual duplicaría el coste anual de la enfermedad. Este coste es inasumible por los estados y tendría que ser sufragado por cada paciente, cosa que generaría más desigualdad terapéutica entre ricos y pobres. Además, se estima que la inmunoterapia solo sería útil en un 10-20% de los pacientes.

Puesto que la iniciativa ya está lanzada, en los próximos años se producirá una explosión en la investigación de nuevos medicamentos para el Alzheimer, desde vacunas a tratamientos preventivos con diferentes opciones terapéuticas. Para que esta investigación tenga éxito -y no se repita la debacle de los últimos 20 años- será necesario elegir muy bien los modelos de experimentación animal. Con este fin, a petición de la Editorial Taylor & Francis de Londres, responsable de la revista *Expert Opinion on Drug Discovery*, el Dr. Ramón Cacabelos y su equipo han presentado un estudio que muestra todos los modelos animales utilizados en la investigación del Alzheimer a lo largo de los últimos 20 años. En este estudio se detalla la selección de cada modelo en función del fármaco que se desea desarrollar. Los animales transgénicos, en los que el Departamento de Biotecnología de la Salud que lidera el Dr. Iván Carrera es experto, son los favoritos para reproducir en el laboratorio las características neuropatológicas del Alzheimer y poder testar productos capaces de evitar la muerte neuronal prematura que a lo largo de décadas va destruyendo el cerebro de los pacientes con riesgo genómico.

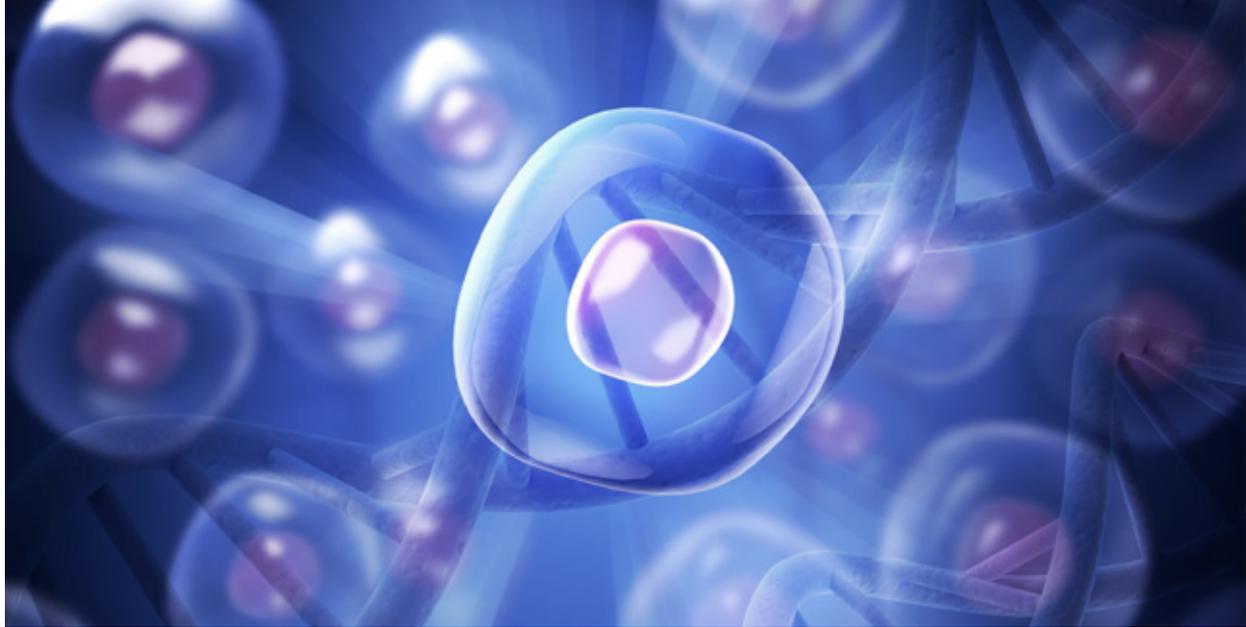
Esta nueva generación de fármacos y bioproductos preventivos requiere la caracterización genómica de los pacientes para empezar el tratamiento al menos una década antes de que se manifieste la enfermedad. Además, debe implantarse de forma sistemática la personalización del tratamiento mediante protocolos de farmacogenética en los que el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes es experto y viene realizando en los últimos 20 años.

Referencias

Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opinion on Drug Discovery*; DOI: 10.1080/17460441.2021.1960502.

Cacabelos R. Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*; DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700.

Cacabelos R. Pharmacogenomic of drugs to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* 2020; DOI: 10.1080/23808992.2020.1738217.



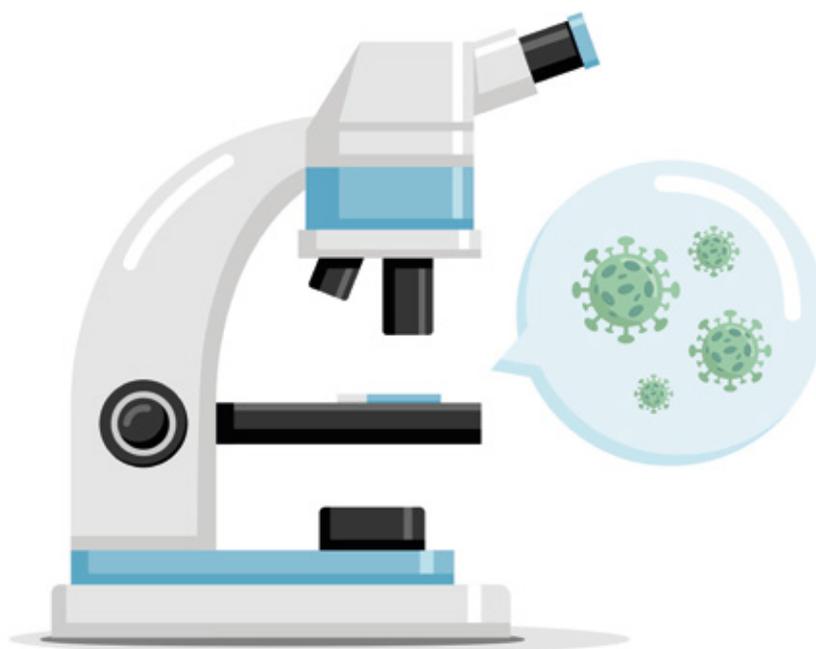
Células Madre Oncogénicas

A pesar de la potente inversión de recursos humanos, científicos y económicos en la investigación del cáncer, esta entidad sindrómica, que incluye cientos de formas neoplásicas, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, con aproximadamente 20 millones de casos. En USA, el tipo de cáncer más común es el cáncer de mama, con más de 279.100 casos nuevos/año, seguido del cáncer de pulmón y el cáncer de próstata.

Según los estudios epidemiológicos del Instituto Nacional del Cáncer de los NIH norteamericanos, el número de nuevos casos/muertes de los tipos de cáncer más frecuentes son los siguientes: Colon y recto, 147.950 casos/53.200 muertos; Endometrio, 65.620/12.590; Hígado y conducto biliar, 42.810/30.160; Leucemia (todos los tipos), 60.530/23.100; Linfoma no Hodgkin, 77.240/19.940; Melanoma, 100.350/6.850; Páncreas, 57.600/47.050; Próstata, 191.930/33.330; Pulmón (y bronquios), 228.820/135.720; Riñón (células renales y pelvis renal), 73.750/14.830; Mama (mujeres+hombres), 276.480+2.620/42.170+520; Tiroides, 52.890/2.180; y Vejiga, 81.400/17.980.

La detección precoz del cáncer es esencial para la implementación rápida de los tratamientos más eficaces (cirugía, quimioterapia, radioterapia). Sin embargo, se ha detectado una pequeña subpoblación de células en diversos tumores que son resistentes a la terapia y permanecen dentro del tumor. Estas células crecen y causan recurrencia, metástasis y diseminación de nuevos tumores. A estas células se las conoce como las células madre del cáncer (CMC). Tras años de investigación se ha podido establecer que las CMC son responsables de la iniciación, la progresión, la metástasis, y la recurrencia del tumor. Las CMC representan una subpoblación celular tumoral, con propiedades similares a las de otras células madre, pero con capacidad oncogénica, para diferenciarse en diversas formas de cáncer. Las CMC se renuevan con gran facilidad y generan linajes heterogéneos de células cancerosas resistentes a los tratamientos convencionales. También poseen la capacidad de migrar a otros territorios para dar lugar a nuevos nichos tumorales de carácter metastático. Estudios recientes han demostrado que la población de CMC y la progresión del cáncer se incrementan por la desregulación de diferentes vías epigenéticas que tienen efectos sobre los patrones de expresión génica y las vías clave relacionadas con la proliferación celular y la

supervivencia. Las modificaciones epigenéticas (metilación del ADN, cambios en cromatina e histonas, disfunción de los microRNAs) se han revelado como impulsores clave en la formación y el mantenimiento de las CMC. Por lo tanto, la identificación de las CMC y la caracterización de las vías epigenéticas que las regulan pueden ofrecer nuevos conocimientos sobre el tratamiento del cáncer. Una línea nueva de investigación terapéutica anti-tumoral es el desarrollo de fármacos epigenéticos y de bioproductos epinutracéuticos para la prevención y el tratamiento de diversos tipos de cáncer.



Referencias

Keyvani-Ghamsari, S., Khorsandi, K., Rasul, A. et al. Current understanding of epigenetics mechanism as a novel target in reducing cancer stem cells resistance. *Clin Epigenet* 13, 120 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01107-4>.

Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2017; <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.012>.

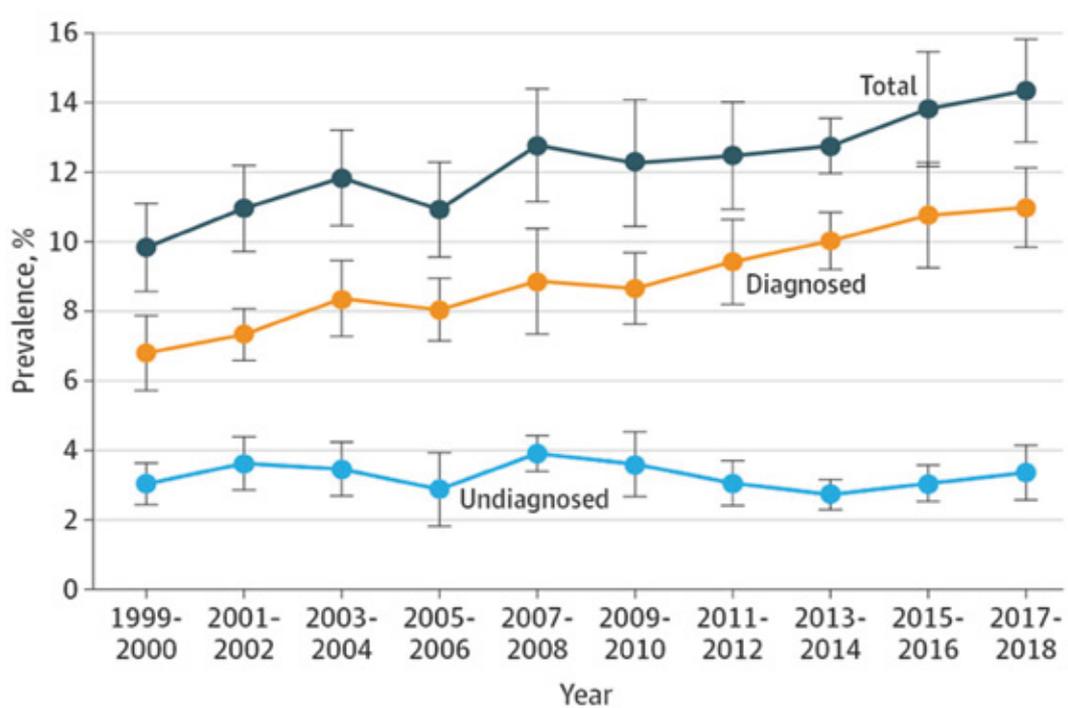
Lombardi, V.R., Carrera, I., Cacabelos, R. In vitro and in vivo cytotoxic effect of AntiGan against tumor cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018; 15: 2547-2556.



Alarmante aumento de la Diabetes

La diabetes es un problema de salud mundial, con unos 425 millones de personas afectadas, en un rango de edades de 20 a 79 años (9%), según la Federación Internacional de la Diabetes. La distribución de la diabetes muestra un patrón geográfico diferenciado. En Estados Unidos se calcula que 34.2 millones de personas tienen diabetes (10.5% de la población), 26.9 millones con diagnóstico establecido y 7.3 millones de personas sin diagnosticar (más de un 20%). México es otro país con alta tasa de diabéticos (>10%) y un incremento del 2-3% de más diabéticos cada 5 años. En España, la prevalencia de diabetes se aproxima al 8%, con una incidencia de 3.7 a 7.9 casos/1000 persona-año.

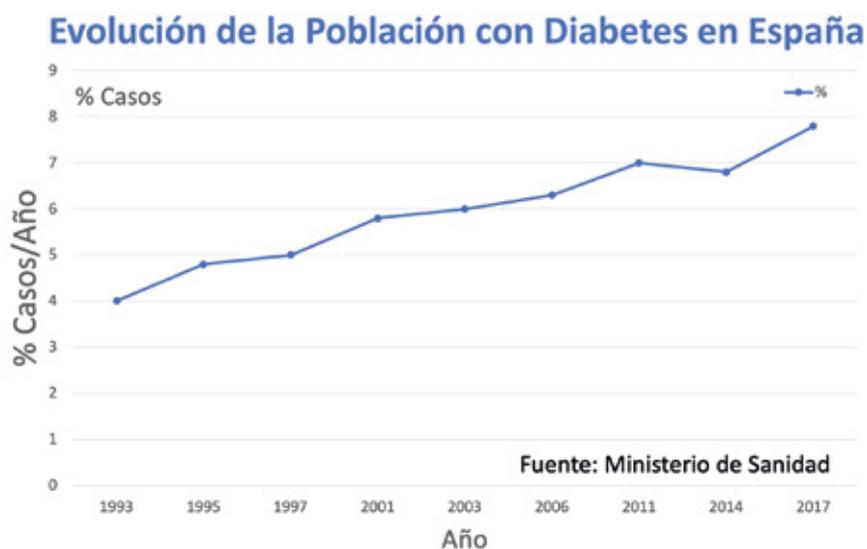
Evolución de la diabetes por grupos de edades en Estados Unidos



Un estudio de Jean M. Lawrence, del Department of Research & Evaluation, Kaiser Permanente Southern California, en Pasadena, publicado en JAMA el 24 de agosto, presenta cifras alarmantes del incremento de diabetes en niños. Entre los jóvenes de 19 años o menos, 4958 de 3.35 millones tenían diabetes tipo 1 en 2001, 6672 de 3.46 millones en 2009 y 7759 de 3.61 millones en 2017; entre las personas de 10 a 19 años, 588 de 1.73 millones tenían diabetes tipo 2 en 2001, 814 de 1.85 millones en 2009 y 1230 de 1.85 millones en 2017. La prevalencia estimada de diabetes tipo 1 por cada 1000 jóvenes de 19 años o menos aumentó significativamente de 1.48 en 2001 a 1.93 en 2009, hasta 2.15 en 2017, con un aumento absoluto de 0.67 por 1000 jóvenes y un aumento relativo del 45.1% durante 16 años. Los mayores aumentos absolutos se observaron entre los blancos no hispanos (0.93 por 1000 jóvenes) y los negros no hispanos (0.89 por 1000 jóvenes). La prevalencia estimada de diabetes tipo 2 por cada 1000 jóvenes de 10 a 19 años aumentó significativamente de 0.34 en 2001 a 0.46 en 2009 y hasta 0.67 en 2017, con un aumento absoluto de 0.32 por 1000 jóvenes y un aumento relativo del 95.3% durante 16 años. Los mayores aumentos absolutos se observaron entre los negros no hispanos (0.85 por 1000 jóvenes) y los hispanos (0.57 por 1000 jóvenes).

En otro estudio del 25 de junio, Li Wang y sus colaboradores de China y USA estudiaron la diabetes en 28.143 adultos norteamericanos y observaron un incremento de la diabetes de un 9.8% en 1999-2000 a un 14.3% en 2017-2018.

La diabetes, igual que la obesidad, está fuertemente influida por factores ambientales asociados a la dieta y el ejercicio físico; pero requiere un fondo genómico para desarrollarse en la población más vulnerable. Cualquier programa orientado a prevenir la diabetes debe contemplar un estudio genómico de riesgo; y los programas terapéuticos para controlar los niveles de azúcar y hemoglobina glucosilada en la población afectada deben ser realizados de forma personalizada, mediante protocolos de farmacogenética, para optimizar resultados y reducir efectos secundarios.



Referencias

Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. JAMA. 2021;326(8):717-727. doi:10.1001/jama.2021.11165.

Wang L, Li X, Wang Z, et al. Trends in Prevalence of Diabetes and Control of Risk Factors in Diabetes Among US Adults, 1999-2018. JAMA. 2021;326(8):704-716. doi:10.1001/jama.2021.9883



Criterios para diagnosticar y tratar la Migraña

La migraña es un dolor de cabeza primario incapacitante que afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo. A pesar de su prevalencia generalizada, la migraña sigue siendo infradiagnosticada y mal tratada. Un panel de expertos, liderado por Anna K. Eigenbrodt, de la Universidad de Copenhagen, en Dinamarca, ha establecido un protocolo en diez pasos para el manejo adecuado de la migraña (ver Esquema). Estos criterios han sido revisados y ampliados por el equipo médico del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes.

Paso 1: ¿Cuándo sospechar una migraña?

En la tercera edición de la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea (ICHD-3), la migraña se clasifica en tres tipos principales: migraña sin aura, migraña con aura y migraña crónica. Las características clínicas de cada tipo deben ser consideradas para asegurar un diagnóstico preciso.

Se sospecha migraña sin aura en una persona con dolor de cabeza recurrente de moderado a intenso, particularmente si el dolor es unilateral y/o pulsátil, y cuando la persona tiene síntomas acompañantes como fotofobia, fonofobia, náuseas y/o vómitos. La jaqueca con aura muestra los síntomas anteriores y disturbios visuales y/o hemisensoriales recurrentes, de corta duración. La migraña crónica se presenta con ≥ 15 días de dolor de cabeza por mes. La sospecha de jaqueca se refuerza con antecedentes familiares de cefalea y si el inicio de los síntomas aparece en torno a la pubertad.

Paso 2: Diagnóstico de migraña.

Un buen diagnóstico de migraña requiere una historia clínica cuidadosa, aplicando los criterios ICHD-3 y ayudas de diagnóstico validadas y herramientas de detección, como diarios de dolor de cabeza, el cuestionario de migraña de tres elementos y el cuestionario de detección de migraña de cinco elementos. Ante toda migraña debe hacerse un minucioso diagnóstico diferencial para descartar cualquier otro problema cerebral que pueda causar dolor de cabeza. Para ello puede recurrirse a la neuroimagen estática o funcional y en caso de riesgo vascular familiar también habría que usar procedimientos de diagnóstico molecular.

Paso 3. Educación del paciente.

A cada paciente se le debe proporcionar una explicación completa de la migraña como enfermedad y los principios de su manejo. Deben considerarse los factores predisponentes y desencadenantes, teniendo en cuenta que los verdaderos factores

desencadenantes a menudo son evidentes. El paciente debe adherirse a los principios de una atención escalonada para lograr una terapia individualizada óptima.

Paso 4. Tratamiento agudo.

Los tratamientos agudos se pueden clasificar como de primera línea, segunda línea, tercera línea y tratamiento adjunto, y deben utilizarse con un enfoque de atención escalonada. El médico debe ofrecer tratamiento agudo a todas las personas que experimenten ataques de migraña; aconsejar el uso de tratamientos agudos al principio de la fase del ataque de dolor de cabeza, ya que la eficacia depende del uso oportuno con la dosis correcta; aconsejar a los pacientes que el uso frecuente, repetido de la medicación aguda arriesga el desarrollo de efectos adversos y puede causar cefalea por sobredosificación. En aquellos casos que el perfil farmacogenético del paciente lo permita, se pueden usar anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno o diclofenaco potásico) como medicamentos de primera línea. Los triptanos son medicamentos de segunda línea. Se puede considerar la posibilidad de combinar triptanos con AINEs de acción rápida para evitar una recaída recurrente. Los ditanos y los gepants son medicamentos de tercera línea. En caso de necesidad pueden usarse antieméticos procinéticos (domperidona o metoclopramida) como medicamentos orales adjuntos para las náuseas y/o los vómitos, teniendo en cuenta que estos fármacos son antidopaminérgicos con potencial efecto parkinsoniano en personas vulnerables. Los alcaloides orales del cornezuelo de centeno, los opiáceos y los barbitúricos deben evitarse, salvo en circunstancias especiales o en aquellos pacientes cuya farmacogenética no permita usar AINEs y triptanos.

Paso 5. Tratamiento Preventivo.

En pacientes cuya migraña persistente perjudica su calidad de vida a pesar de la terapia aguda optimizada, se debe considerar una terapia preventiva adicional. En la práctica, los pacientes que se consideran para el tratamiento preventivo permanecen afectados negativamente al menos 2 días al mes, aunque esto no debe considerarse como una regla absoluta. Aparte de la frecuencia de la migraña, los médicos siempre deben considerar factores como la gravedad de los ataques, la duración de los ataques (por ejemplo, los ataques relacionados con la menstruación tienden a durar más tiempo) y la discapacidad relacionada con la migraña. Otra indicación para la terapia preventiva es el uso excesivo de medicamentos agudos.

Debe considerarse la implantación del tratamiento preventivo en pacientes que se ven afectados negativamente por la migraña en ≥ 2 días al mes a pesar del tratamiento agudo. En estos casos pueden usarse beta-bloqueantes (atenolol, bisoprolol, metoprolol o propranolol), topiramato o candesartán como medicamentos de primera línea; flunarizina, amitriptilina o (en los hombres) valproato de sodio como medicamentos de segunda línea; los anticuerpos monoclonales CGRP como medicamentos de tercera línea; y los dispositivos neuromoduladores, la terapia bioconductual y la acupuntura como complementos de la medicación aguda y preventiva o como tratamiento preventivo independiente cuando la medicación está contraindicada.

Paso 6. Manejo de la migraña en poblaciones especiales (ancianos, niños, adolescentes, mujeres menstruantes, embarazadas, lactantes, y menopáusicas).

La migraña a menudo remite en edades avanzadas, mientras que la incidencia de muchos dolores de cabeza secundarios aumenta con la edad. El inicio de una jaqueca después de los 50 años debe despertar la sospecha de una causa subyacente. En pacientes con jaqueca de inicio tardío debe buscarse la causa primaria. En las personas mayores deben evaluarse los riesgos de dolor de cabeza secundario, comorbilidades y eventos adversos. En niños y adolescentes con migraña, el reposo en cama podría ser suficiente; si no, en caso de que el perfil farmacogenético del niño lo permita, podría usarse ibuprofeno para el

tratamiento agudo y propranolol, amitriptilina o topiramato para la prevención. En mujeres embarazadas o lactantes es preferible el uso de paracetamol para el tratamiento agudo y debe evitarse la medicación preventiva siempre que sea posible. En las mujeres con migraña menstrual, hay que considerar la terapia preventiva perimenstrual con AINEs de acción prolongada o un triptán.

Paso 7. Seguimiento de síntomas y respuesta al tratamiento.

La respuesta al tratamiento debe evaluarse dentro de los 2-3 meses posteriores al inicio del tratamiento elegido. La evaluación de las respuestas al tratamiento debe incluir una revisión de la efectividad, los eventos adversos y la adherencia.

La evaluación de la respuesta al tratamiento debe ser trimestral y semestral. La efectividad del tratamiento se evalúa analizando la frecuencia del ataque, la gravedad del ataque y la discapacidad relacionada con la migraña. Cuando los resultados son subóptimos, debe revisarse el diagnóstico, la estrategia de tratamiento, la dosificación y la adherencia. Si todo el tratamiento falla, lo más probable es que el diagnóstico sea erróneo y deben replantearse las estrategias diagnóstica y terapéutica.

Paso 8. Manejo de complicaciones.

Una complicación habitual es la jaqueca por sobredosificación de analgésicos, de lo cual el paciente debe ser consciente y evitar caer en esa práctica negativa. En caso de incurrir en una jaqueca por sobredosificación, deben corregirse las dosis y/o cambiar de tratamiento. Especial cuidado debe tenerse con la sobredosificación de opiáceos. Cuando la jaqueca se cronifica debe optarse por otras formas de intervención terapéutica (topiramato, onabotulinumtoxina, anticuerpos monoclonales CGRP).

Paso 9. Identificación y manejo de comorbilidad

La identificación y reconocimiento de patologías concomitantes con la migraña es importante porque pueden influir en la elección del medicamento. Por ejemplo, el topiramato es el tratamiento preferido para los pacientes con obesidad debido a su asociación con la pérdida de peso. Para los pacientes con depresión o trastornos del sueño, la amitriptilina es probablemente más beneficiosa. El reconocimiento de las comorbilidades también es importante porque su alivio puede mejorar los resultados del tratamiento para la migraña, y viceversa.

Paso 10. Seguimiento a largo plazo.

La migraña es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento prolongado y un seguimiento a largo plazo. Los pacientes con migraña deben tener en cuenta que determinados alimentos y una amplia variedad de medicamentos pueden convertirse en factores precipitantes o agravantes del dolor de cabeza. La migraña asociada a cefalea vascular es un importante factor de riesgo para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares en la edad adulta y en la senectud por lo que un programa preventivo es altamente recomendable.

Diagnóstico

1 Sospecha de padecer migraña

- Dolor de cabeza recurrente de intensidad moderada a severa
- Aura visual
- Antecedentes familiares de migraña
- Inicio de los síntomas próxima o durante la pubertad

2 Diagnóstico de migraña

- Historia clínica
- Aplicar criterios de diagnóstico
- Considerar diagnósticos diferenciales
- Examinar al paciente para descartar otra causa
- Usar técnicas de neuroimagen solo en caso de sospecha de trastorno de cefalea secundaria

3 Educación del paciente

- Brindar la tranquilidad adecuada
- Acordar objetivos realistas
- Identificar factores predisponentes y/o desencadenantes
- Seguir estrategia para individualizar la terapia según síntomas y necesidades

Tratamiento preventivo y agudo

4 Tratamiento agudo

Medicamentos de primera línea

- NISAIID (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno o diclofenaco potásico)

Medicación de segunda línea

- Triptanes
- Cuando los triptanes no alivien el dolor, combinar con NSAID de acción rápida

Medicación de tercera línea

- Ditanes
- Gepants

Medicamentos complementarios para náuseas y/o vómitos

- Antieméticos procinéticos (domperidona o metoclopramida)

5 Tratamiento preventivo

- Recomendado para pacientes afectados negativamente al menos 2 días al mes a pesar de la terapia aguda optimizada

Medicación de primera línea

- Beta bloqueantes (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol)

- Topiramato
- Candesartan

Medicación de segunda línea

- Flunarizina
- Amitriptilina
- Valproato sódico
- Medicación de tercera línea
- Anticuerpos monoclonales CGRP

6 Manejo de la migraña en poblaciones especiales

Tercera edad

- Cefalea secundaria, comorbilidades y efectos adversos son todos probables
- Escasa base evidencial para todos los fármacos en este grupo de edad

Niños y adolescentes

- Tener en cuenta que la presentación puede diferir de la migraña en adultos
- Los padres y las escuelas tienen un papel importante en el manejo de los niños pequeños
- Reposo en cama podría ser suficiente
- Usar ibuprofeno para el tratamiento agudo y propranolol, amitriptilina o topiramato como prevención

Mujeres embarazadas o lactantes

- Usar paracetamol para el tratamiento agudo
- Evitar el tratamiento preventivo si es posible

Mujeres con migraña menstrual

- Terapia preventiva anual con AINE de acción prolongada o triptano

Manejo clínico y seguimiento

7 Seguimiento de síntomas y respuesta al tratamiento

- Usar calendarios de cefalea
- Evaluar la efectividad y los efectos adversos
- Cuando los resultados no sean óptimos, revisar el diagnóstico, la estrategia terapéutica, la dosificación y la adherencia
- Cuando el tratamiento falle, reevaluar antes de ser modificado
- La derivación a la atención de un especialista debe reservarse para los pacientes cuya afección es difícil desde el punto de vista del diagnóstico, difícil de tratar o complicada por comorbilidades

8 Manejo de complicaciones

- Desalentar el uso excesivo de medicamentos y reconocer y detener el uso excesivo de medicamentos establecidos para prevenir cefalea por sobredosificación de analgésicos
- Para evitar dicha cefalea, retirar la medicación usada en exceso, preferiblemente de inmediato
- La derivación a un especialista está indicada para pacientes con migraña crónica
- Utilizar un tratamiento preventivo para la migraña crónica: topiramato, onabotulinumtoxinA o anticuerpos monoclonales CGRP

9 Reconocimiento y manejo de comorbilidades

- Identificar las condiciones de comorbilidad
- Seleccionar fármacos y ajustar su uso de acuerdo con las comorbilidades presentes
- Aliviar las comorbilidades si es posible para mejorar el resultado

10 Planificación del seguimiento a largo plazo

- Seguimiento a largo plazo en atención primaria
- Repatriar a los pacientes de la atención especializada de manera oportuna y con un plan de tratamiento integral
- Mantener la estabilidad del tratamiento eficaz en atención primaria y reaccionar al cambio

Referencias

Eigenbrodt, A.K., Ashina, H., Khan, S. et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 17, 501-514 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>.



Secuenciación Exómica del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) afecta al 1-2% de la población y, al igual que con otros trastornos neuropsiquiátricos complejos, se sabe que diversas mutaciones raras contribuyen a su riesgo genético. Un estudio liderado por Mathew Halvorsen, del Departamento de Genética de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, y un nutrido grupo de colaboradores de otras universidades norteamericanas, demuestra nuevas mutaciones genéticas asociadas al TOC. En ese estudio se realizó la secuenciación del exoma en la cohorte de TOC más grande del mundo, hasta el momento, con 1.313 casos (587 tríos, 41 cuartetos y 644 singletons de individuos afectados). En los análisis de casos y controles (1.263/11.580), el resultado más significativo se observó en el gen *SLITRK5*. En todo el exoma, hubo un exceso de variación de pérdida de función, específicamente dentro de los genes que son intolerantes a la pérdida de función. En un análisis de tríos, se encontró un exceso de variantes dañinas formadas *de novo*, junto con un exceso de mutaciones *de novo* con pérdida de función en genes intolerantes.

Además de esas variantes raras, el TOC comparte defectos genéticos con otros trastornos neuropsiquiátricos. El análisis genómico ayuda en el diagnóstico de TOC, y la caracterización del perfil farmacogenético de cada paciente es esencial para la personalización del tratamiento farmacológico, para optimizar el efecto terapéutico y para reducir los efectos adversos de la medicación psicótropa que durante años deben consumir los pacientes con TOC.

Referencias

Halvorsen, M., Samuels, J., Wang, Y. et al. Exome sequencing in obsessive-compulsive disorder reveals a burden of rare damaging coding variants. *Nat Neurosci* 24, 1071-1076 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00876-8>

Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. DOI: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.

Cacabelos R. Pharmacogenomic of drugs to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* 2020; DOI: 10.1080/23808992.2020.1738217.



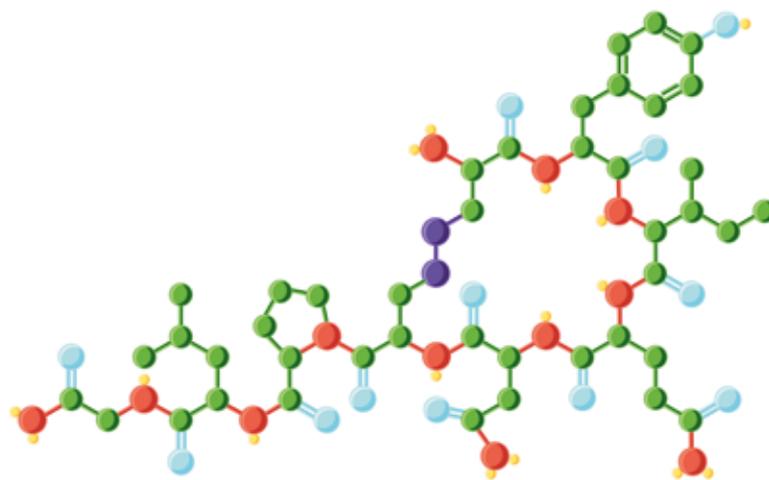
Oxitocina y Conducta Maternal Aloparental

Las interacciones sociales, como la formación de vínculos de pareja y la crianza de los hijos, son aspectos fundamentales del comportamiento animal y humano. El cuidado de los padres es especialmente importante y, por lo tanto, se cree que es al menos parcialmente innato o inducido después del apareamiento. Sin embargo, el comportamiento materno también se puede adquirir a partir de la experiencia. En los primates, incluidos los humanos, los padres no biológicos pueden aprender a cuidar a los niños después de la instrucción u observación de cuidadores experimentados. Lo que no está claro es si el aloparentaje (cuidado de infantes por adultos no progenitores) se puede aprender de la experiencia en otras especies, y qué mecanismos neuronales podrían subyacer al aprendizaje materno.

La hormona oxitocina es una señal molecular importante para el comportamiento materno. En los mamíferos, la liberación de oxitocina del hipotálamo se asocia con el parto y la lactancia. La oxitocina también actúa en el cerebro para aumentar la prominencia de la información social y permitir el aloparentaje en ratones. Los ratones hembra vírgenes inicialmente ignoran a los neonatos y las llamadas de socorro ultrasónicas emitidas por cachorros aislados. En cambio, a los pocos días de co-alojamiento con madres experimentadas en camadas, la mayoría de las hembras vírgenes comienzan a expresar comportamientos alopARENTALES, incluida la recuperación de cachorros en el nido. La oxitocina acelera el inicio de la recuperación de cachorros, promoviendo la plasticidad en la corteza auditiva para reconocer las llamadas de los cachorros.

En un trabajo publicado el 11 de agosto en *Nature*, Ioana Carcea y sus colaboradores de la Universidad de Nueva York estudiaron el papel de la oxitocina en el aprendizaje del comportamiento maternal murino en hembras vírgenes co-alojadas en camadas con una madre experimentada. Los investigadores hicieron registros de la actividad neuronal en el núcleo paraventricular del hipotálamo en donde se fabrica la oxitocina, que luego es transportada a la neurohipófisis, para su posterior liberación en el torrente sanguíneo.

Las neuronas paraventriculares oxitocinérgicas se activaban cuando las vírgenes eran alistadas en el cuidado materno por madres experimentadas, que pastoreaban a las vírgenes en el nido y les enseñaban a cuidar a los cachorros. La observación visual por parte de las vírgenes de la conducta de las madres naturales producía una activación de las neuronas productoras de oxitocina, que promovía la conducta alop parental. Por lo tanto, los roedores pueden adquirir el comportamiento materno por transmisión social, proporcionando un mecanismo para adaptar los cerebros de los cuidadores adultos a las necesidades infantiles a través de la oxitocina endógena.



Oxytocin

$C_{43}H_{60}N_{12}O_{12}S_2$

Referencias

Carcea, I., Caraballo, N.L., Marlin, B.J. et al. Oxytocin neurons enable social transmission of maternal behaviour. *Nature* 596, 553–557 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03814-7>.

Actualidad COVID-19

Origen animal del SARS-CoV-2

En un elegante estudio publicado en Science el 27 de agosto, Spyros Lytras, Joseph Hughes y David Robertson, de Glasgow, en el Reino Unido, y sus colegas Wei Xia y Xiaowei Jiang de Guangzhou, China, analizan el origen animal del SARS-CoV-2.

Aunque se detectó por primera vez en diciembre de 2019, se infirió que el COVID-19 estaba presente en la provincia de Hubei, China, durante aproximadamente un mes antes. Para entender el origen de la pandemia de COVID-19, es necesario remontarse a 2002. En ese momento, un nuevo coronavirus respiratorio apareció en Foshan, provincia de Guangdong, China, y se extendió a 29 países. En total, 8000 personas estaban infectadas con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) antes de que las medidas de salud pública controlaran su propagación en 2003. El origen zoonótico del SARS-CoV se vinculó posteriormente a los animales vivos disponibles en los mercados. Otros eventos esporádicos de propagación de SARS-CoV de animales tuvieron lugar en Guangzhou, Guangdong, y en algunos investigadores que trabajan con virus cultivados se infectaron en accidentes de laboratorio, pero finalmente el SARS-CoV se eliminó de la población humana. El comercio de animales huéspedes susceptibles es un tema importante en la aparición del SARS y COVID-19.

Tres años después de que comenzara la epidemia de SARS, las investigaciones revelaron que los murciélagos de herradura (*Rhinolophus*) en China albergaban coronavirus de la especie SARS (SARSr-CoV), que comprende el subgénero Sarbecovirus del género Betacoronavirus. Se infirió que un sarbecovirus que circulaba en murciélagos de herradura sedujo al progenitor del SARS-CoV en un huésped animal intermedio, muy probablemente gatos civeta. Aunque se identificaron otros posibles huéspedes intermedios para el SARS-CoV, en particular perros mapaches y tejones, fue una población de gatos civeta de los mercados chinos lo que parece haber actuado como vehículo de transmisión a los humanos desde el reservorio de murciélagos de herradura del SARS-CoV. Presumiblemente, un gato civeta cautivo inicialmente se infectó por contacto directo con murciélagos. Tras la epidemia de SARS, una mayor vigilancia reveló la amenaza inmediata que representan los sarbecovirus de los murciélagos de herradura. A pesar de esta clara advertencia, otro miembro de la especie SARSr-CoV, el SARS-CoV-2, surgió en 2019 y se propagó con una eficiencia sin precedentes entre los humanos. Se ha especulado que el Instituto de Virología de Wuhan (WIV) en Hubei fue la fuente de la pandemia porque no se ha identificado ningún huésped intermedio del SARS-CoV-2 hasta la fecha y también por la ubicación geográfica del WIV.

El SARS-CoV-2 surgió por primera vez en la ciudad de Wuhan, que está a unos 1500 Km del sarbecovirus natural más cercano identificado en murciélagos en la provincia de Yunnan. Desde su aparición, los coronavirus genéticamente cercanos al SARS-CoV-2 están circulando en murciélagos de herradura, que se dispersan de este a oeste en China, y en el sudeste asiático y Japón. Se estima que los sarbecovirus de murciélago evolutivamente más cercanos comparten un ancestro común con el SARS-CoV-2 desde hace al menos 40 años, lo que demuestra que estos virus recolectados en Yunnan son altamente divergentes del progenitor del SARS-CoV-2. El primero de estos virus identificado en Wuhan, RaTG13, es demasiado divergente para ser el progenitor del SARS-CoV-2, proporcionando evidencia genética clave que debilita la noción de "fuga de laboratorio". Otros tres sarbecovirus recolectados en Yunnan (RmYN02, RpYN06 y PrC31) independientemente del de Wuhan, son ahora los coronavirus de murciélago más cercanos al SARS-CoV-2.

Los sarbecovirus estrechamente relacionados con los coronavirus SARS-CoV-2, que son evolutivamente más cercanos al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se han muestreado en China, Camboya, Japón y Tailandia. El árbol filogenético, inferido de una región genómica, muestra sarbecovirus estrechamente relacionados con el SARS-CoV-2.



Aunque es posible que se haya producido un contagio del virus a través del contacto directo de murciélago de herradura a humano, los primeros casos detectados de SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 están asociados con los mercados húmedos de Wuhan. Esto es consistente con múltiples eventos de propagación asociados al mercado animal en noviembre y diciembre. No es posible estar seguro de la fuente animal del SARS-CoV-2, pero es cierto que los animales vivos (gatos civeta, zorros, visones, perros mapaches), susceptibles a los sarbecovirus, estuvieron a la venta en los mercados de Wuhan, incluido el mercado de Huanan (identificado como epicentro del brote en Wuhan) a lo largo de 2019. Muchos de estos animales son criados para comercializar su pelaje y algunas de estas especies cultivadas (visones americanos, zorros rojos y perros mapaches) fueron vendidas vivas como alimento por los vendedores de animales de Wuhan. Esto sugiere un papel central de los animales huésped intermedios vivos, susceptibles al SARS-CoV, como la fuente primaria del progenitor del SARS-CoV-2 al que los humanos estuvieron expuestos.

Un evento ecológico particular en China, que interrumpió el comercio de carne y contribuyó a aumentar los contactos entre la vida silvestre y los humanos, fue la escasez de productos de carne de cerdo en 2019. Esto fue una consecuencia directa de la pandemia del virus de la peste porcina africana (ASFV), que llevó a que se sacrificaran ≈ 150 millones de cerdos en China, lo cual resultó en una reducción del suministro de carne de cerdo de $\approx 11,5$ millones de toneladas métricas en 2019. Aunque la producción de otra carne, como aves de corral, carne de res y productos pesqueros, aumentó moderadamente y China importó más de estos productos de los mercados internacionales para mitigar el déficit, este suministro solo cubrió una fracción de las pérdidas de carne de cerdo asociadas a ASFV. En consecuencia, los precios de la carne de cerdo alcanzaron un máximo histórico en noviembre de 2019, con un aumento del precio mayorista de $\approx 2,3$ veces en comparación con el año anterior. La escasez de carne de cerdo, pudo haber obligado al consumo de carne salvaje contaminada.

Hay informes controvertidos de casos humanos de SARS-CoV-2 en China que se remontan al contacto con alimentos congelados importados y SARS-CoV-2 aparentemente identificados a partir de alimentos congelados, envases y superficies de almacenamiento. La gran demanda de carne de cerdo facilitó el uso del transporte en cadena de frío para todos los tipos de carne, en particular desde lugares con precios más bajos hasta aquellos con precios más altos, legalmente (o ilegalmente), lo que podría incluir también el transporte de especies

susceptibles a la infección por SARSr-CoV. El Informe sobre los orígenes de la COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) registró cadáveres de animales salvajes, en particular tejones, dejados en congeladores en el mercado de Huanan, así como su venta como productos congelados a fines de diciembre de 2019.

En general, la transmisión de animales a humanos del SARSr-CoV asociada con animales vivos infectados es la causa más probable de la pandemia de COVID-19. Sin embargo, la escala masiva del suministro de la cadena de frío, particularmente después de la interrupción de la industria cárnica en China causada por el sacrificio asociado al ASFV, sugiere que los cadáveres congelados de animales susceptibles, ya sea para consumo humano o animal, no deben descartarse como agentes de contagio en la aparición del SARS-CoV-2.

De manera preocupante, evidencias experimentales recientes muestran que los sarbecovirus derivados del pangolín (adquiridos por la exposición a murciélagos de herradura u otros animales infectados después del tráfico ilegal en China) también pueden infectar células humanas y tener proteínas espiga que son incluso mejores para facilitar la entrada en las células humanas que la del SARS-CoV-2. Esto apunta a un riesgo adicional de contagio que se extiende a los miembros más divergentes del linaje del que surgió el SARS-CoV-2 e implica frecuentes efectos de contagio de murciélagos a otras formas de vida salvaje.

Los seres humanos son ahora la especie huésped dominante del SARS-CoV-2. El peligro es que el SARS-CoV-2 podría propagarse de los humanos a otras especies animales, lo que se denomina zoonosis inversa, como se sospecha para los ciervos de cola blanca en los Estados Unidos. La infección promiscua de varias especies huésped por los sarbecovirus significa que los futuros efectos de contagio de SARSr-CoV a la vida salvaje son muy probables, y las vacunas actuales pueden no ser protectoras contra las nuevas variantes.

Referencias

Lytras S, Xia W, Hughes J, Jiang X, Robertson DL. The animal origin of SARS-CoV-2. *Science* 27 Aug 2021: Vol. 373, Issue 6558, pp. 968-970; DOI: 10.1126/science.abh0117.

Seguridad y Eficacia de las Vacunas

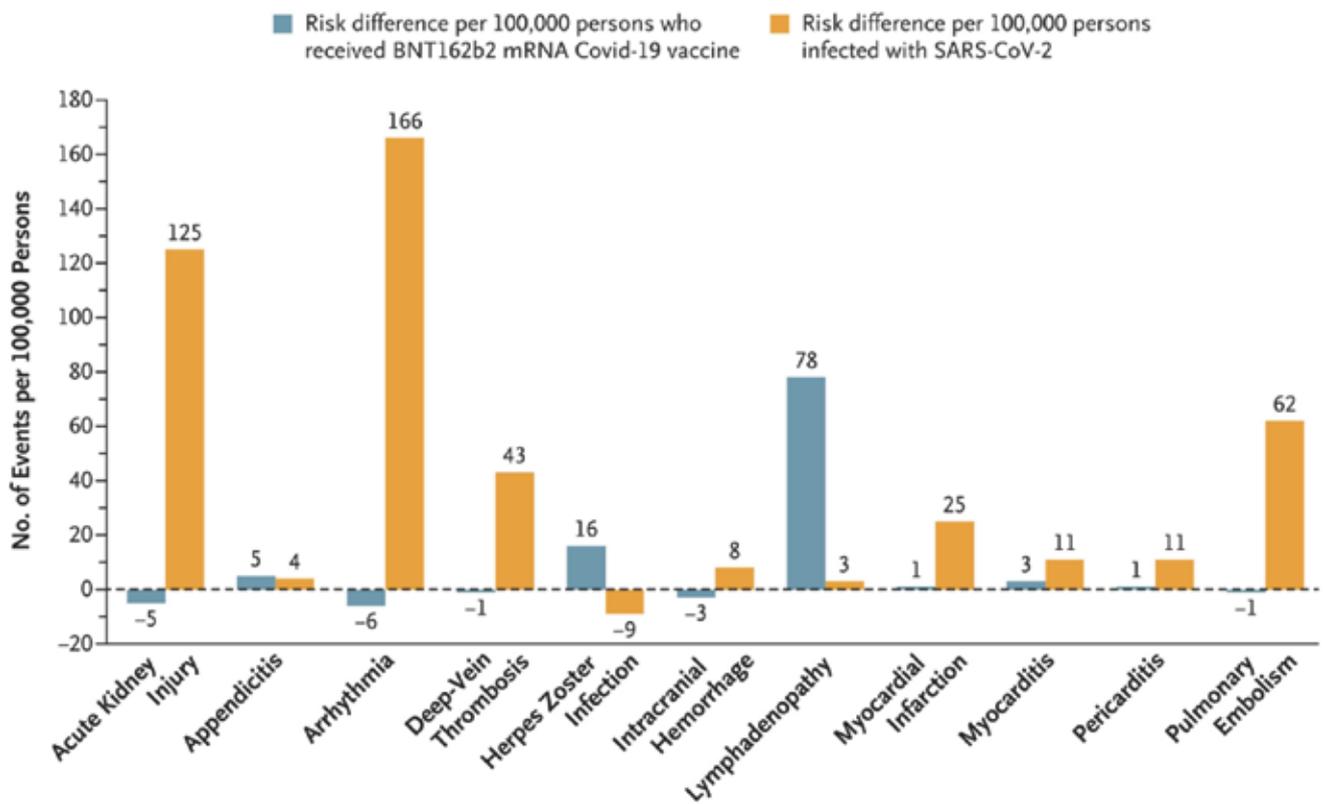
Más de 1 año después de la pandemia por coronavirus 2019 (Covid-19), para prevenir el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se está llevando a cabo un esfuerzo de vacunación masiva en todo el mundo, con más de 3.400 millones de dosis administradas durante el período de 6 meses desde que se aprobaron las primeras vacunas. Los ensayos previos a la aprobación mostraron que las vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm) contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) tenían un buen perfil de seguridad; sin embargo, estos ensayos estaban sujetos a limitaciones de tamaño y mezcla de pacientes. Se necesita una evaluación de la seguridad de la vacuna de ARNm BNT162b2 con respecto a una amplia gama de posibles eventos adversos.

Este es el trabajo que realizaron Noam Banda y sus colaboradores, publicado el 25 de agosto en The New England Journal of Medicine. Este grupo utilizó datos de la organización de atención médica más grande de Israel para evaluar la seguridad de la vacuna contra el ARNm BNT162b2, con un análisis similar en personas infectadas por el SARS-CoV-2 y personas no infectadas en las que se analizaron los mismos eventos adversos en casos de vacunación e infección por SARS-CoV-2.

En el análisis de vacunación, los grupos vacunados y de control incluyeron cada uno una media de 884.828 personas. La vacunación se asoció más fuertemente con un riesgo elevado de miocarditis (2.7 eventos por 100.000 personas), linfadenopatía (78.4 eventos por 100.000 personas), apendicitis (5.0 eventos por cada 100.000 personas) e infección por herpes zóster (15.8 eventos por 100.000 personas). La infección por SARS-CoV-2 se asoció con un riesgo sustancialmente mayor de miocarditis (11.0 eventos por 100.000 personas) y de eventos adversos graves adicionales, incluyendo pericarditis, arritmia, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, hemorragia intracraneal y trombocitopenia. En este estudio, en un entorno de vacunación masiva a nivel nacional, la vacuna BNT162b2 no se asoció con un riesgo elevado para la mayoría de los eventos adversos examinados. La vacuna se asoció con un exceso de riesgo de miocarditis (1 a 5 eventos por cada 100.000 personas). El riesgo de este evento adverso potencialmente grave y de muchos otros eventos adversos graves aumentó sustancialmente después de la infección por SARS-CoV-2.

Este tipo de estudio demuestra la seguridad de la vacuna, pero no garantiza eficacia. Una vacuna se administra para que el sistema inmunológico combata la infección vírica de forma eficaz; y, sin embargo, un alto porcentaje de pacientes (10-15%) vacunados se infectan y más del 20% no alcanza valores de anticuerpos anti-SARS-Cov-2 por encima de 500 U/mL.

Exceso absoluto de riesgo de varios eventos adversos después de la vacunación o la infección por SARS-CoV-2.



Referencias

Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *New Engl J Med.* August 25, 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2110475

Lee Grace M. The Importance of Context in Covid-19 Vaccine Safety. *N Engl J Med.* 2021; DOI: 10.1056/NEJMe2112543.

Vacunación Global: El debate en Niños y Adolescentes

A medida que la variante Delta, extraordinariamente infecciosa, del SARS-CoV-2 continúa propagándose por todo el mundo, los poderes de las vacunas están mostrando sus límites. Aunque siguen siendo efectivos para prevenir el COVID-19 grave, la tentadora esperanza de que las vacunas puedan bloquear casi todas las infecciones y sofocar la transmisión se ha evaporado. Eso ha trastocado los planes de regreso a la oficina y la escuela, ha amenazado la recuperación económica y ha estimulado nuevas disputas políticas sobre los mandatos de mascarillas y vacunación. Mientras nuevos estudios insinúan que la inmunidad inducida por la vacuna puede estar disminuyendo, los legisladores y los científicos están debatiendo si las vacunas de refuerzo generalizadas podrían ayudar o si las vacunas a no vacunados deberían seguir siendo la principal prioridad. Muchas personas se preguntan si un refuerzo será suficiente o si la vacunación periódica contra el COVID-19 se convertirá en la nueva normalidad, como lo es para la influenza.

La FDA ha aprobado el uso de la vacuna de Pfizer-BioNTech para personas de 16 años o más. Esta decisión histórica, la primera aprobación completa de una vacuna para COVID-19, seguramente despejará el camino para que las empresas, los hospitales y las agencias gubernamentales que aún no lo hayan hecho adopten mandatos de vacunas para sus empleados. Para los colegios y universidades, la decisión de la FDA puede ser una noticia importante, bienvenida por unos y repudiada por otros.

Un tema de debate científico y público es la conveniencia o no de vacunar a los niños. Algunos sostienen que una vacuna contra el SARS-CoV-2 para niños y adolescentes jugaría un papel importante en la contención de la pandemia de COVID-19. El 28 de junio, los chinos presentaron el primer estudio con la vacuna CoronaVac, que contiene SARS-CoV-2 inactivado, en niños y adolescentes de 3 a 17 años. El ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado, de fase 1-2 se realizó en niños y adolescentes sanos de 3 a 17 años de edad en el Centro Provincial de Hebei para el Control y la Prevención de Enfermedades en Zhanhuang (Hebei, China). Se excluyeron las personas con exposición al SARS-CoV-2 o antecedentes de infección. La vacuna (en adyuvante de hidróxido de aluminio de 0.5 mL) o el hidróxido de aluminio solo (solo alumbre, control) se administró mediante inyección intramuscular en dos dosis (día 0 y día 28). Se realizó un ensayo de fase 1 en 72 participantes con una desescalada de edad en tres grupos y una escalada de dosis en dos bloques (1.5 µg o 3.0 µg por inyección). Dentro de cada bloque, los participantes fueron asignados aleatoriamente (3:1) por medio de aleatorización en bloque para recibir CoronaVac o alumbre solamente. En la fase 2, los participantes fueron asignados al azar (2:2:1) mediante aleatorización en bloque para recibir CoronaVac en dosis de 1.5 µg o 3.0 µg. El criterio de valoración primario de inmunogenicidad evaluado en la población por protocolo fue la tasa de seroconversión del anticuerpo neutralizante al SARS-CoV-2 vivo a los 28 días después de la segunda inyección.

Entre el 31 de octubre de 2020 y el 2 de diciembre de 2020, 72 participantes se inscribieron en la fase 1, y entre el 12 de diciembre de 2020 y el 30 de diciembre de 2020, 480 participantes se inscribieron en la fase 2. 550 participantes recibieron al menos una dosis de vacuna o alumbre solamente. En el perfil de seguridad combinado de fase 1 y fase 2, cualquier reacción adversa dentro de los 28 días posteriores a la inyección ocurrió en 56 (26%) de 219 participantes en el grupo de 1.5 µg, 63 (29%) de 217 en el grupo de 3.0 µg y 27 (24%) de 114 en el grupo control, sin diferencias significativas. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve y moderada. El dolor en el lugar de la inyección fue el evento más frecuentemente relatado (73 [13%] de 550 participantes), ocurriendo en 36 (16%) de 219 participantes en el grupo de 1.5 µg, 35 (16%) de 217 en el grupo de 3.0 µg y dos (2%)

en el grupo control. A 12 de junio de 2021, solo se había reportado un evento adverso grave de neumonía en el grupo control, que se consideró no relacionado con la vacunación. En la fase 1, se observó seroconversión del anticuerpo neutralizante después de la segunda dosis en 27 de 27 participantes (100.0%) en el grupo de 1.5 µg y 26 de 26 participantes (100.0%) en el grupo de 3.0 µg, con títulos medios geométricos de 55.0 y 117.4. En la fase 2, se observó seroconversión en 180 de 186 participantes (96.8%) en el grupo de 1.5 µg y 180 de 180 participantes (100.0%) en el grupo de 3.0 µg, con títulos medios geométricos de 86.4 y 142.2.

En base a estos resultados, los chinos consideran que CoronaVac fue bien tolerada y segura e indujo respuestas humorales en niños y adolescentes de 3 a 17 años. Los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la dosis de 3.0 µg fueron más altos que los de la dosis de 1.5 µg. Los resultados apoyan el uso de dosis de 3.0 µg en los programas de vacunación con dos dosis.

La tentación de la vacunación global, a gran escala, para cubrir a toda la población es considerada por muchos no ética e innecesaria (Science 27 Aug 2021: Vol. 373, Issue 6558, pp. 949-950; DOI: 10.1126/science.373.6558.949).



Referencias

Han B, Song Y, Li C et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*. June 28, 2021; DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00319-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4).

Salud Mental en época de Pandemia

La crisis de salud pública por la pandemia de COVID-19 plantea serias amenazas a la salud de las personas. En una encuesta a 1.210 participantes de 194 ciudades chinas, 54% relataron angustia moderada a severa, 29% ansiedad y 17% síntomas de depresión. En otra encuesta realizada en Alemania durante el primer confinamiento, entre el 27 de marzo y el 6 de abril de 2020, el 25% de los participantes mostraron síntomas serios de ansiedad y depresión. En otra encuesta alemana realizada a 15.000 personas en marzo de 2020, un 45% mostró ansiedad generalizada, un 15% depresión y un 59% miedo patológico a la COVID-19. En un meta-análisis de 43 estudios realizados en Asia y Europa, se observó que las tasas de ansiedad se triplicaban (25%) con respecto a estudios previos a la pandemia (7%). Otros estudios en diferentes poblaciones mostraban cifras de ansiedad y depresión por encima del 30%.

En un estudio publicado el 22 de julio en *Scientific Reports*, Beutel et al verificaron un notable incremento de síntomas psiquiátricos en la población alemana, especialmente relacionados con stress, ansiedad, depresión y sensación de soledad, en el último año.

Este fenómeno, común en diferentes partes del mundo, debería hacer pensar a políticos y comunicadores en la necesidad de un cambio en las estrategias de comunicación y manejo de la información pandémica para no incrementar la inestabilidad emocional en la población, ya de por sí castigada por las vicisitudes de la pandemia.

Referencias

Beutel, M.E., Hettich, N., Ernst, M. et al. Mental health and loneliness in the German general population during the COVID-19 pandemic compared to a representative pre-pandemic assessment. *Sci Rep* 11, 14946 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94434-8>

Zielasek, J. & Gouzoulis-Mayfrank, E. COVID-19-Pandemie: Psychische Störungen werden zunehmen. *Dtsch Arztebl* 117, A1114-1117 (2020).

Holmes, E. A. et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *The Lancet Psychiatry*, 7(6), 547-560 (2020).

Vindegaard, N. & Benros, M. E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav. Immun.* 89, 531-542 (2020).

Actualidad Editorial

La compañía Xia Publishing, editora del *Journal of Exploratory Research in Pharmacology* (JERP), con sede en China y USA, ha nombrado al Dr. Ramón Cacabelos Editor-Jefe de JERP. El Dr. Cacabelos fue Editor-Jefe y fundador de JERP en 2015, cargo al que renunció voluntariamente tres años después; ahora vuelve a tomar el mando editorial de esta interesante revista que ofrece oportunidades de difusión científica a investigadores jóvenes y a científicos consolidados en el campo de la innovación farmacológica.



Journal of Exploratory Research in Pharmacology

eISSN: 2572-5505

Editors-in-Chief

Prof. Ramón Cacabelos
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine,
EuroEspes Biomedical Research Center, Corunna, Spain

Prof. Ben J. Gu
The Forey Institute of Neuroscience & Mental
Health, Parkville, Australia

JERP publishes original innovative exploratory research articles, state-of-the-art reviews, editorials, short communications that focus on novel findings and the most recent advances in basic and clinical pharmacology, covering topics from drug research, drug development, clinical trials and application.

The exploratory research published in JERP may not necessarily be conclusive, but the study design must be solid, the methodologies must be reliable, the results must be true, and the conclusions must be rational and justifiable with evidence.

AIMS AND SCOPE

<https://www.xiapublishing.com/journal/jerp>
Tel: + 1-409-420-2868
Email: jerp@xiapublishing.com



JERP Metrics	
From January 1 to December 31 2020	
Acceptance rate	52%
Median time from submission to first decision	11 days
Median time from acceptance to online publishing	10 days

Indexing & Archiving

- Dimensions
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Google Scholar
- Index Copernicus
- ScienceGate
- Scilit
- Semantic Scholar
- ◆ All articles are deposited in Portico to guarantee long-term digital preservation.

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

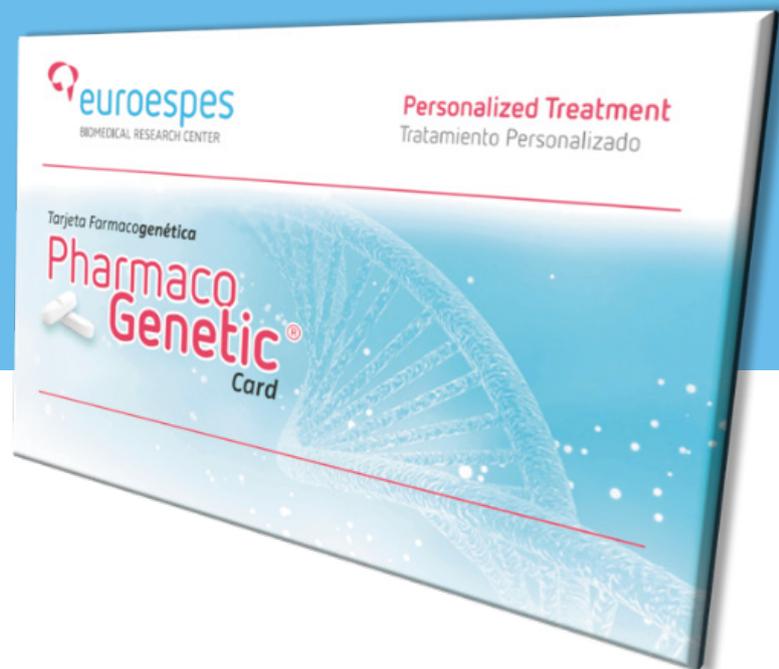
Sección Promocional

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.



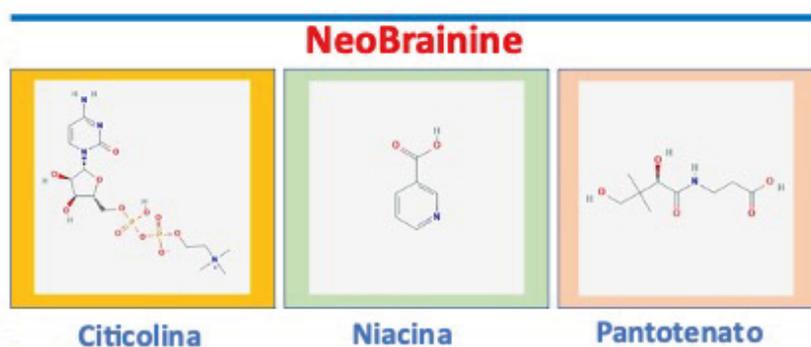
NeoBrainine

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 (C₆H₅NO₂) es otra vitamina hidrosoluble del complejo B (vitamina B₃, 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⁺, NADPH, NADP⁺) son esenciales en el metabolismo energético y en la reparación del ADN. Su principal amida es la nicotinamida o niacinamida (C₆H₆N₂O). 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, Nebrija 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, Nebrija 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 AtreMorraine-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, Tejjido 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, Tejjido 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.



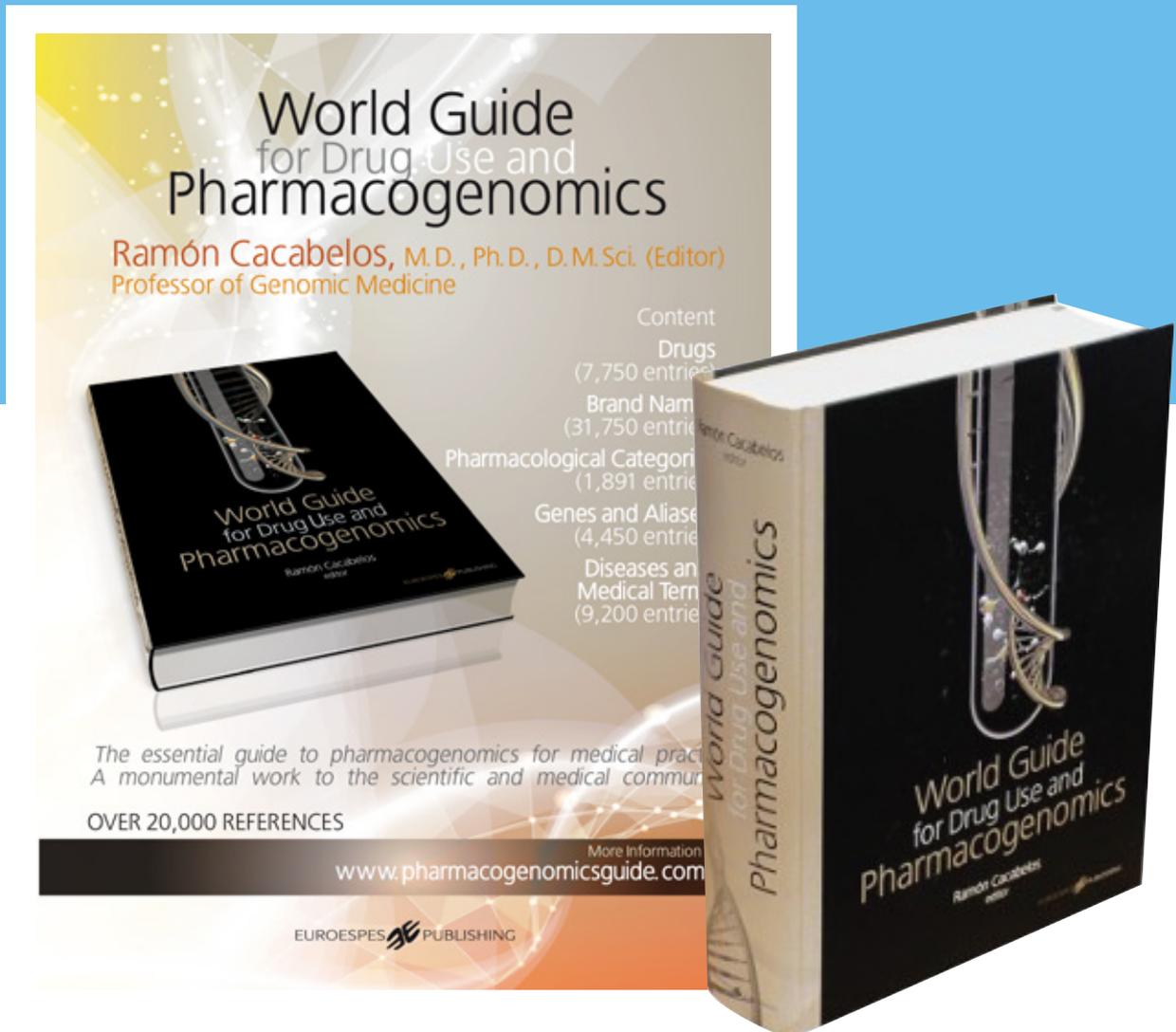
Catálogo de DermoGenética

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).

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. +34-981-780505.

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.euroespes.com

comunicacion@euroespes.com | protocoloasistencial@euroespes.com