



VOL. 20 / ENERO 2022

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH



Centro Internacional
de Neurociencias y
Medicina Genómica

CONTENIDOS

01

Editorial Enero
Silenciamiento científico y nuevos inquisidores

EuroEspes presenta la patente de Nosustrofina (BrainRex®), un nuevo agente epinutracéutico para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Biomarcadores epigenéticos para enfermedades neurodegenerativas

Nuevos marcadores genéticos de temblor esencial

Identificados nuevos defectos genéticos en enfermedades del cerebro

Genómica de la muerte súbita en niños

El uso de Estatinas para bajar el colesterol puede agravar el pronóstico de enfermedad de Parkinson

Genes de riesgo para Miastenia Gravis

Enfermedad mental y toxicomanías

Genética y factores de riesgo psicosocial asociados a suicidio

02

Artículos Divulgativos

- Vitamina D y Cerebro (Parte-1). Lola Corzo y Susana Rodríguez
- Genética del Glaucoma. Carlos Sevillano
- Perfil cognitivo en la enfermedad de Parkinson y aspectos diferenciales con la enfermedad de Alzheimer. Rocío Pego

03

Actualidad COVID-19

- Genes relacionados con la pérdida de olfato y gusto en la infección por coronavirus
- Posible vínculo entre la COVID-19 persistente y la flora intestinal humana
- Co-Administración de vacunas anti-COVID y anti-neumococo
- Los anticuerpos anti-coronavirus pasan a través de la leche materna a los bebés
- Muerte por COVID-19 en pacientes vacunados
- Evolución internacional de la pandemia

04

Brevialia

- Anemia espacial
- El vino tinto reduce la mortalidad por Parkinson
- Las mujeres jóvenes tienen más riesgo de ictus que los hombres
- El consumo moderado de alcohol no protege el corazón
- Éxito del primer trasplante de corazón de cerdo modificado genéticamente al ser humano
- Se asocia la infección por virus de Epstein-Barr a la Esclerosis Múltiple
- El consumo de aceite de oliva reduce la mortalidad
- El curso galopante de la Demencia Senil en el mundo: Si no se hace prevención, los casos se triplicarán para 2050
- Causas de Muerte en personas adictas a drogas

05

Sección Promocional

- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutracéuticos de Ebiotec



RAMÓN CACABELOS
M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

Silenciamiento científico y nuevos inquisidores.

Persiste la ceremonia de la confusión y el desconcierto en torno a la COVID. Decía **Henry Adams** en sus escritos sobre Educación en 1907 que “el caos a menudo engendra vida y el orden engendra hábito”. En el caso de la pandemia que nos afecta parece estar más acertado **Henry Miller** en *Tropic of Capricorn* (1938): “Confusión es una palabra que hemos inventado para un orden que no se entiende”.

Después de dos largos años de vicisitudes, incertidumbre, improvisación, especulación y tiranía político-mediática, las víctimas empiezan a hacerse preguntas que la confusión no aclara. Las profecías de los iluminados no se cumplen; las vacunas -en las que se depositó la confianza para una redención salvífica- no funcionan. Por concepto, una vacuna es un producto farmacéutico para prevenir/evitar una infección microbiana, no para atenuarla ni para curarla una vez que uno se ha infectado; para eso está el sistema inmune y la capacidad de restauración biológica que codifica el genoma individual. La ciencia explica por qué la gente se infecta dos o tres veces y por qué los vacunados también se infectan; la versión burocrática de la política y su aparato administrativo, no. Aún así, como decía el británico **Jacob Bronowski**, “ninguna ciencia es inmune a la infección política y a la corrupción del poder”. El discurso se ha ido adaptando en función del nivel de fracaso; pero si hay olas es que todavía no ha remitido el temporal, por muchos pronósticos que hagan los meteorólogos político-mediático-sanitarios.

Entre tanto, con descaro, se ha silenciado a la ciencia, que ha hecho muchas más cosas que diseñar vacunas y muchas menos que las que podría haber hecho si la COVID no hubiese cerrado laboratorios, arruinado proyectos científicos en otras disciplinas y desviado presupuestos de otras patologías que -siendo prevalentes- fueron tratadas como huérfanas y sometidas a flagrante abandono. Otros, los que deberían preocuparse de la salud de las personas y de las condiciones de trabajo de los profesionales de la salud, en vez de investigar la forma de ser útiles a la sociedad, se dedican a crear comisiones pro-vacuna y perseguir a los disidentes o simples discrepantes de la doctrina oficial. Mientras el mundo se fragmenta en *coviditas*, *covidfóbicos* y *covidgnósticos*, los nuevos inquisidores simplifican la población en dos bandos, los covidadictos y los negacionistas, ignorando cualquier otra versión que se desvíe del pensamiento único, creando con ello un nuevo conflicto: el enfrentamiento de las personas en clave de ignorancia y miedo.

En *Earthly Paradise*, **Sidonie Gabrielle Colette** dice que “no hay nada que dé más seguridad que una mascarilla”. Detrás de esa mascarilla se han ocultado -y siguen ocultando- los gestores de la pandemia; los que a un problema global han pretendido dar soluciones regionales basadas en criterios políticos -no profesionales-, con el silencio cómplice de sectores acobardados por su debilidad o envalentonados por los conflictos de interés. **Esopo**, en sus *Fábulas* del siglo VI a.C., ya apuntaba que “el que incita al conflicto es peor que el que participa en él”. Entre todos, hemos convertido un problema de salud pública mundial en un conflicto de opiniones. **Charles Caleb Colton**, en *Lacon*, ponía de manifiesto que “las guerras de opinión, igual que han sido las más destructivas, son también los conflictos más vergonzosos, siendo apelaciones del derecho al poder y de la discusión a la artillería... nos enfrentamos a los perdedores cuando nos peleamos entre nosotros mismos; es una guerra civil, y en todas esas contiendas, los triunfos son derrotas”.

Enfrentar a la gente, haciéndoles creer que en una vacuna está su salvación, es pura perversión, alimentada cotidianamente por los profetas político-mediáticos. Escuchar solo a una parte de los que pueden documentar sus opiniones es alimentar la mentira o las verdades a medias; y silenciar, perseguir o criminalizar a quien no comparte tu opinión es más que una aberración democrática al filo de la inmoralidad. Muchos -élites, laicos y plebeyos- tendrían que empezar a entender, siguiendo a **Colton**, que “debemos casi todo nuestro conocimiento no a los que han estado de acuerdo, sino a los que han diferido”. De la sana confrontación intelectual y científica nace el progreso. El pensamiento único es una cadena que aprisiona el desarrollo, empobrece la mente y hace esclavos. El coronavirus ha dado alas al poder para sobrevolar territorios prohibidos, como los de la intimidad y la privacidad de las personas, sembrando de falacias espacios que debieran estar ocupados por la educación y la instrucción sensata, clara y transparente, reconociendo lo que no sabemos y liberando a las personas del yugo del miedo y del empobrecimiento. El miedo y el desengaño generan resentimiento, frustración y hostilidad. **Henri Frédéric Amiel** decía que “el que tiene demasiado miedo de ser engañado ha perdido el poder de ser magnánimo”; y **La Rochefoucauld** creía que “nuestra desconfianza justifica el engaño de los demás”. En esta conflagración caótica, donde nadie quiere reconocer sus límites, ni se permite que nuevas formas de pensamiento -avaladas por

la palanca del conocimiento científico- oxigenen la podredumbre político-mediática que ha infestado a la sociedad, cobra sentido el dicho de **Giacomo Leopardi** en *Pensieri*: “La forma más segura de ocultar a los demás los límites del propio conocimiento es no sobrepasarlos”.

Como todo lo que nos ocurre suele depender de decisiones humanas, en el ámbito personal, familiar, empresarial o político -en acuerdo o desacuerdo con los caprichos de la naturaleza-, es tiempo de reclamar la emergencia de la sensatez en beneficio de la colectividad. **Martin Luther King** decía que “la medida definitiva de un hombre no es dónde se encuentra en momentos de comodidad y conveniencia, sino dónde se encuentra en momentos de desafío y controversia”. Aquí es donde tienen que dar la talla los que piden votos y los que otorgan poder con sus votos. También es momento para el respeto. En la *Conspiración de Catilina*, **Salustio** ponía en boca de **Julio César** la frase: “Todos los hombres que reflexionan sobre asuntos controvertidos deben estar libres de odio, amistad, ira y lástima”.

Sería lamentable, visto el panorama actual -y la incapacidad de autoanálisis en el torbellino de la inercia- tener que dar la razón a **Oscar Wilde**, que ya en sus *Intentions* de 1891 sostenía que “una máscara nos dice más que una cara”.



EUROESPES PRESENTA LA PATENTE DE NOSUSTROFINA (BRAINREX®), UN NUEVO AGENTE EPINUTRACÉUTICO PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

EuroEspes informa sobre el registro de patente de Nosustrofina, un nuevo agente epinutraceutico exclusivo para prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Este bioproducto se comercializará con el nombre de **BrainRex**.

Nosustrofina es un compuesto neurotrófico extraído del cerebro de la especie *Sus scrofa domestica* mediante procesos biotecnológicos no desnaturalizantes.

Los efectos de Nosustrofina se estudiaron en modelos transgénicos de enfermedad de Alzheimer (1xTgAPP y 3xTgAPP/Bin1/Cops5) con el fin de obtener un producto único capaz de enlentecer el curso de la enfermedad en estadios precoces o evitar su aparición cuando se administra de forma profiláctica antes de que el cerebro inicie el proceso neurodegenerativo irreversible que caracteriza a la enfermedad de Alzheimer.

En los modelos de Alzheimer, Nosustrofina mostró un poderoso efecto neuroprotector, anti-inflamatorio y anti-neurodegenerativo con un nivel de eficacia superior al 80% cuando se administra de forma preventiva. Uno de los efectos más espectaculares de Nosustrofina, que la convierten en el primer agente epinutraceutico neuroprotector, es su potente actividad epigenética, aumentando los niveles de metilación global ADN y la expresión de genes patogénicos asociados a enfermedad de Alzheimer, tales como *PSEN1*, *PSEN2* y *APOE*. Nosustrofina también regula la expresión de *NOS3* y *COX2* y disminuye la expresión de genes inflamatorios (*IL-6* y *TNF*). El mecanismo que

confiere a Nosustrofina la categoría de agente epinutraceutico neuroprotector se demuestra por el incremento que induce en la expresión de sirtuina-1 (SIRT1) y DNMT3a (ADN metiltransferasa-3a), al tiempo que reduce la expresión de HDAC3 (Histona deacetilasa 3). Estos estudios permiten concluir que Nosustrofina es el primer agente epinutraceutico descubierto hasta el presente para prevención de la enfermedad de Alzheimer, que se comporta como potenciador de DNMT3a, modulador de Sirtuina-1 e inhibidor de HDAC.



BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS PARA ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Los trastornos neurodegenerativos son problemas de salud importantes en los países occidentales y generalmente se asocian con el envejecimiento. La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) son los trastornos neurodegenerativos más comunes en todo el mundo. La EA es un trastorno progresivo que causa la pérdida irreversible de la memoria y la función cognitiva. Las principales características patológicas de la EA son las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares intracelulares causados por la acumulación de péptido beta amiloide (A β) y proteína tau asociada a microtúbulos hiperfosforilados, respectivamente. Una de las causas más comunes de demencia en los ancianos es la demencia vascular, un síndrome causado por infarto vascular multifocal y lesión derivada de trastornos cerebrovasculares y cardiovasculares como el accidente cerebrovascular y la cardiopatía isquémica. La demencia afecta a 40-50 millones de personas, y se espera que este número aumente a 145 millones para 2050. La enfermedad de Parkinson, el segundo trastorno neurodegenerativo más común, afecta al 2% de la población mayor de 60 años y es multifactorial con componentes genéticos, ambientales, cerebrovasculares y epigenéticos. La disfunción motora observada en el Parkinson se debe a la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas nigrostriatales en la sustancia negra pars compacta y a la formación y acumulación de cuerpos de Lewy, inclusiones intracelulares de α -sinucleína.

La epigenética es el estudio de cambios hereditarios reversibles en la expresión génica que se producen sin alteraciones en la secuencia de ADN, vinculando el genoma y el medio ambiente. La acumulación

de diversas alteraciones epigenéticas a lo largo de la vida puede contribuir a trastornos neurodegenerativos y cerebrovasculares. La metilación del ADN, la remodelación de la cromatina/modificaciones de histonas y la regulación del microARN (miARN) son mecanismos epigenéticos clásicos. La metilación del ADN es un proceso reversible mediado por la ADN metiltransferasa (DNMT) en el que se agregan grupos metilo a las citosinas en los nucleótidos CpG, convirtiéndolos en 5-metilcitosinas (5mC). Este mecanismo altera la estabilidad y accesibilidad del ADN, regulando la expresión génica. La metilación del ADN suele ser una marca represiva, que atrae a otros elementos silenciadores, como las proteínas de unión al metil-CpG. La adición de grupos metilo es catalizada por las metiltransferasas de ADN (DNMT). Hay tres proteínas de la familia DNMT (DNMT1, DNMT2 y DNMT3) que se expresan en neuronas con diferentes funciones. DNMT1 mantiene el patrón de metilación después de la división celular y es responsable de la herencia de las marcas de metilación. DNMT3a y DNMT3b son responsables de la metilación *de novo*. La familia TET, de las metilcitosina dioxigenasas (TET1, TET2 y TET3), oxida y convierte 5mC en 5-hidroximetilcitosina (5hmC).

La acetilación de histonas implica la transferencia de un grupo acetilo a un residuo de lisina en el extremo N de las histonas, disminuyendo las cargas positivas dentro de las histonas y debilitando las interacciones de las histonas con el ADN cargado negativamente. Esta modificación epigenética promueve la transcripción de genes al facilitar la unión de factores de transcripción y complejos

enzimáticos relacionados con el ADN. Las histonas deacetilasas, sin embargo, producen el efecto contrario e inhiben la expresión génica. Las sirtuinas (SIRT) son histonas desacetilasas dependientes de nicotina adenina dinucleótido (NAD+) (HDAC) que se identificaron por primera vez en la levadura como represores transcripcionales; ahora se sabe que ocurren en otras especies, incluidas bacterias y eucariotas. En los seres humanos, la familia SIRT comprende siete histonas desacetilasas de Clase III (SIRT1-SIRT7), cada una de las cuales posee diferentes actividades enzimáticas, localizaciones subcelulares y funciones fisiológicas. Todas están involucradas en la estructura de la cromatina, la regulación del ciclo celular, la diferenciación celular, la respuesta al estrés celular, el metabolismo y el envejecimiento. SIRT1 es la más ampliamente estudiada de las sirtuinas (SIRTs) de mamíferos, y regula la diferenciación neuronal, la progresión tumoral, la apoptosis, la estabilidad del ADN, controla la expresión génica, mantiene la estructura cromosómica y controla la progresión del ciclo celular. SIRT1 se expresa ubicuamente en todos los tejidos, incluyendo el cerebro. Esta HDAC modula la diferenciación neuronal, la progresión tumoral y del ciclo celular, la apoptosis, la estabilidad del ADN, la expresión génica y mantiene la estructura cromosómica; SIRT2 está involucrada en la regulación del ciclo celular.

La identificación de biomarcadores fiables podría ayudar al diagnóstico precoz de enfermedades neurodegenerativas a través de la implementación de un programa de tratamiento personalizado. Actualmente no existen biomarcadores epigenéticos apropiados ni fiables para el diagnóstico, clasificación o progresión de las enfermedades neurodegenerativas. La mayoría de los biomarcadores actuales se basan en técnicas costosas y/o invasivas como la neuroimagen o el análisis del líquido cefalorraquídeo. Una biopsia

líquida presenta una opción menos costosa y más cómoda. En los últimos años, varias líneas de investigación se han centrado en la identificación de biomarcadores epigenéticos utilizando fluidos más accesibles como muestras derivadas de sangre; sin embargo, los biomarcadores epigenéticos definitivos para las enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares siguen siendo difíciles de alcanzar. En un programa piloto, liderado por la **Dra. Olaia Martínez-Iglesias**, Jefa del Departamento de Epigenética Médica del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes, para buscar biomarcadores para enfermedades neurodegenerativas, se analizó la metilación global del ADN, la expresión y actividad de SIRT y los niveles de expresión de varios genes con funciones importantes conocidas en diversos trastornos cerebrales (Alzheimer, Parkinson, Huntington, ELA, EM), y se logró identificar nuevos biomarcadores epigenéticos para algunos de estos trastornos neurodegenerativos, especialmente enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

En un excelente trabajo de investigación aplicada, Olaia Martínez-Iglesias y sus colaboradores encontraron que la metilación del ADN, la expresión y actividad de SIRT y neuregulina 1 (NRG1), la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) y la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se encontraban muy disminuidos en muestras de pacientes con trastornos neurodegenerativos. En términos de especificidad y sensibilidad, la metilación global de ADN para diferenciar Alzheimer y Parkinson de otros trastornos neurodegenerativos mostraba una especificidad del 40% y una sensibilidad del 87.5%; sin embargo, la expresión de SIRT1 en Alzheimer ofrecía una especificidad del 100% y una sensibilidad del 100%. En la enfermedad de Parkinson, la especificidad era del 81.25% y la sensibilidad del 85%. En el caso de la expresión de BDNF (*Brain-derived Neurotrophic Factor*), la especificidad y la sensibilidad eran del 100% en pacientes con Alzheimer y del 100% y 60%, respectivamente, en pacientes con Parkinson.

Estos datos sugieren que los biomarcadores epigenéticos pueden ser útiles en la práctica clínica para el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico, así como para la monitorización de la respuesta terapéutica, al menos en pacientes con Alzheimer o Parkinson, donde las respuestas favorables a distintos tratamientos revierten la hipometilación global del ADN y la deficiente expresión de genes patogénicos asociados a la supervivencia neuronal.

Martínez-Iglesias O, Carrera I, Carril JC, Fernández-Novoa L, Cacabelos N, Cacabelos R. DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 23;21(6):2220. doi: 10.3390/ijms21062220. PMID: 32210102; PMCID: PMC7139499.

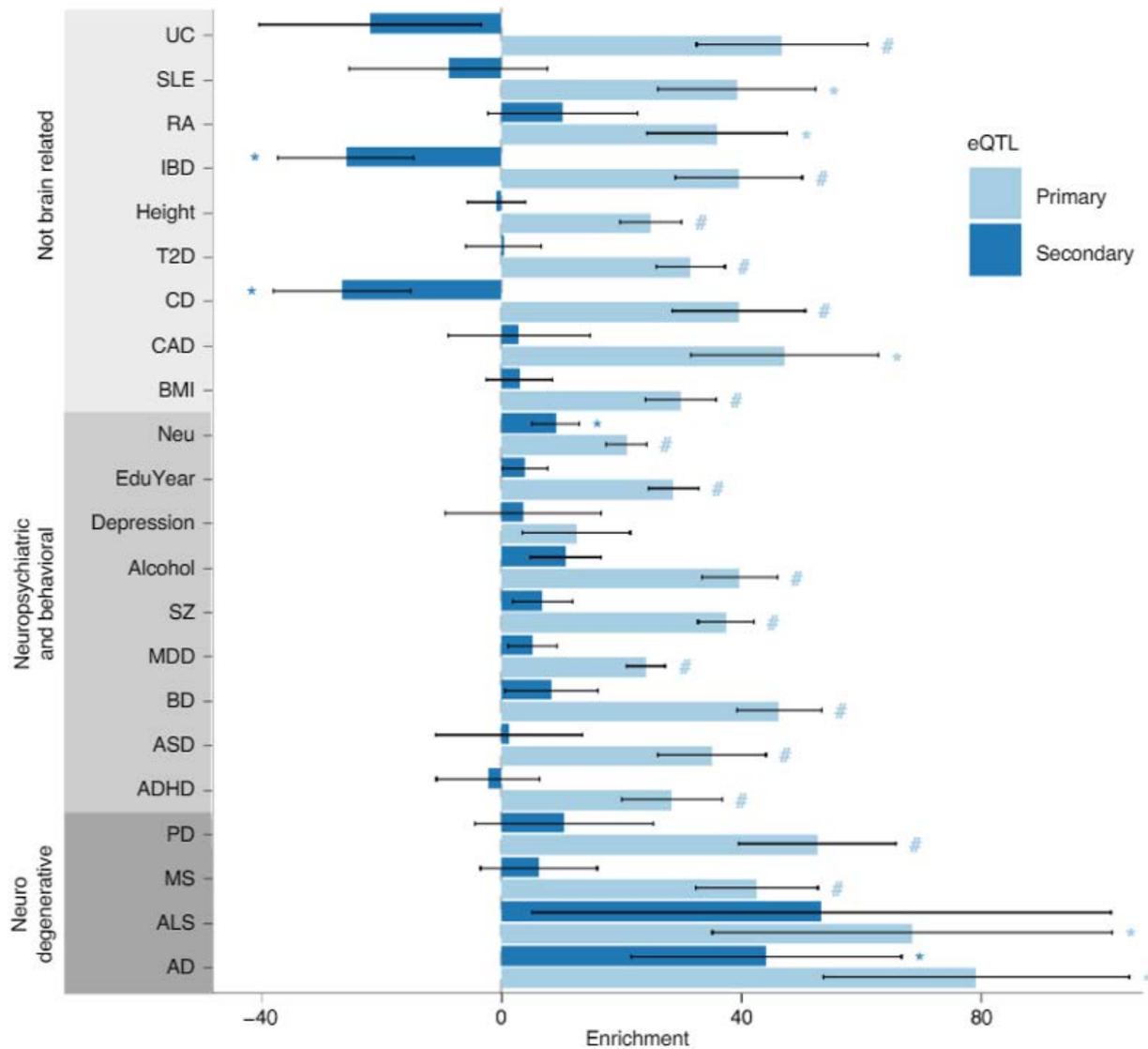
Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos N, Cacabelos R. Epigenetic Biomarkers as Diagnostic Tools for Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 21;23(1):13. doi: 10.3390/ijms23010013. PMID: 35008438; PMCID: PMC8745005.



IDENTIFICADOS NUEVOS DEFECTOS GENÉTICOS EN ENFERMEDADES DEL CEREBRO

Muchos estudios de asociación a gran escala de todo el genoma (GWAS) han identificado cientos de *loci* asociados con rasgos relacionados con el cerebro, pero la identificación de las variantes, genes y mecanismos moleculares subyacentes a estos rasgos sigue siendo un desafío científico pendiente de clarificación. La integración de GWAS con *loci* de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL) y la identificación de la arquitectura genética compartida se han adoptado ampliamente para nominar genes y variantes causales candidatas. Sin embargo, este enfoque está limitado por el tamaño de la muestra, el poder estadístico y el desequilibrio de vinculación. Un equipo multidisciplinar, liderado por **Biao Zeng**, con colaboradores de diversos departamentos de la *Icahn School of Medicine*, Mount Sinai, New York, USA, desarrollaron un enfoque QTL multivariante y realizaron un meta-análisis eQTL a gran escala, de ascendencia múltiple, para aumentar la potencia y la resolución de mapeo fino. El análisis de 3.983 muestras secuenciadas con ARN de 2.119 donantes, incluidos 474 individuos no europeos, arrojó un tamaño de muestra efectivo de 3.154. El mapeo fino estadístico conjunto de eQTL y GWAS identificó 329 pares de variantes en 189 genes únicos para enfermedades cerebrales. Este análisis integrador identifica variantes causales candidatas y aclara los posibles mecanismos reguladores de los genes subyacentes a la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer.

Heredabilidad de 22 patologías humanas complejas.



Colitis ulcerosa (UC), lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), diabetes tipo 2 (T2D), enfermedad de Crohn (CD), enfermedad de las arterias coronarias (CAD), índice de masa corporal (BMI), neuroticismo (Neu), años de educación (EduYear), trastorno depresivo mayor (MDD), trastorno del espectro autista (ASD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis múltiple (MS), y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Zeng, B., Bendl, J., Kosoy, R. et al. Multi-ancestry eQTL meta-analysis of human brain identifies candidate causal variants for brain-related traits. *Nat Genet* (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00987-9>.



GENÓMICA DE LA MUERTE SÚBITA EN NIÑOS

La muerte súbita inexplicable afecta a todas las edades y grupos socioeconómicos. La prevención se centra en reducir las causas ambientales (ambiente de sueño inseguro en los bebés), tratar afecciones médicas (apnea del sueño) e identificar a las personas de alto riesgo (atletas jóvenes con síncope de esfuerzo). Cuando la revisión de los registros médicos, la investigación de la escena de la muerte, la autopsia y la toxicología no proporcionan una causa definida de muerte, la secuenciación del ADN del difunto puede identificar variantes patógenas que confieren susceptibilidad a las arritmias ventriculares letales. Las series de muerte súbita cardíaca en niños y adultos jóvenes con autopsias no reveladoras encontraron variantes genéticas cardíacas patógenas en el 25% de los casos. Por el contrario, entre los niños de 1 a 10 años que murieron mientras dormían, la mayoría de las muertes súbitas inexplicables en la infancia (SUDC), las variantes genéticas cardíacas patógenas ocurrieron en solo el 4.2% de los casos.

La mayoría de los casos de SUDC afectan a niños de 1 a 4 años, para quienes "indeterminado/inexplicable" es la quinta categoría principal de muerte. Estos casos desafían los sistemas médico-legales de investigación de muertes, que a menudo carecen de métodos y recursos estandarizados. Estas limitaciones y la necesidad percibida de identificar una causa de muerte conducen a que algunas muertes pediátricas inexplicables se clasifiquen erróneamente como "explicadas" (por ejemplo, enfermedad respiratoria leve), lo que probablemente subestima la verdadera incidencia de muertes infantiles inexplicables. Aunque los

estudios de muerte súbita se centran en los genes cardíacos, es probable que las convulsiones causen algo de SUDC ya que las convulsiones febriles ocurren en el 29 al 32% de los fallecidos, ~10 veces mayor que la población general. Esto sugiere un mecanismo contributivo similar a la muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP).

En comparación con los 1.400 casos anuales de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) en Estados Unidos, hay 400 casos de SUDC. Sin embargo, SIDS ha recibido > \$ 500 millones para investigación y educación en salud pública en los Estados Unidos, con >12,000 artículos en PubMed, mientras que SUDC no ha recibido fondos de investigación específicos y <45 artículos en PubMed. Por lo tanto, ha habido una disparidad de 300:1 en la financiación y las publicaciones para dos trastornos infantiles letales con una incidencia de 4:1. A pesar de la riqueza de la investigación del SMSL, una revisión reciente de los hallazgos genéticos identificó solo cuatro mutaciones patógenas *de novo* (DNM), que están presentes en la probando y ausentes en ambos padres. Un obstáculo importante es que las autopsias moleculares generalmente carecen de datos parentales, lo que limita la identificación de DNM.

Para identificar posibles variantes patógenas *de novo* o hereditarias codificantes de un solo nucleótido e indels en SUDC, el equipo de **Matthew Halvorsen**, del Departamento de Genética de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill y del Instituto de Medicina Genómica del *Vagelos College of Physicians and Surgeons del Columbia*

University Irving Medical Center, en Nueva York, estudiaron datos genéticos de 124 tríos de difuntos/padres, el conjunto de datos de trío más grande de cualquier cohorte de muerte súbita pediátrica. Identificaron variantes patogénicas de *novo* y hereditarias, centrándose inicialmente en los genes cardíacos y de la epilepsia basándose en estudios epidemiológicos y genéticos previos. También caracterizaron funcionalmente variantes patogénicas que implican vías superpuestas para evaluar el papel de la señalización cardíaca/neuronal deteriorada de los iones de Ca^{2+} y la excitabilidad como un mecanismo patógeno común.

Los datos de secuenciación del exoma completo de 124 "tríos" (niño fallecido, padres vivos) se utilizaron para detectar mutaciones excesivas de *novo* (DNM) en genes involucrados en arritmias cardíacas, epilepsia y otros trastornos. Entre los difuntos, los DNM no sinónimos se enriquecieron en genes asociados con trastornos cardíacos y convulsivos en relación con los controles. También se encontró evidencia de sobretransmisión de pérdida de función (LoF) o variantes patogénicas previamente informadas en estos mismos genes de padres portadores heterocigotos en más del 70% de los casos. Se identificó un total de 11 genotipos probandos SUDC (7 de *novo*, 1 mosaico parental transmitido, 2 heterocigotos parentales transmitidos y 1 heterocigoto compuesto) como patógenos y probablemente contribuyentes a la muerte, un hallazgo genético presente en el 8.9% de la cohorte. Los genes *RYR2* y *CACNA1C* presentaban DNM sin sentido recurrentes. Las mutaciones del gen *RYR2* son patógenas y las mutaciones del gen *CACNA1C* se encuentran dentro de un exón de 104-nt, causando una inactivación lenta del canal de Calcio de tipo L y una menor densidad de corriente. En total, seis mutaciones de *novo* patógenas pueden alterar la regulación relacionada con el calcio de los cardiomiocitos y la excitabilidad neuronal en una unión submembrana, lo que sugiere una vía que confiere susceptibilidad a la muerte súbita.

Halvorsen M, Gould L, Xiaohan Wang X et al. De novo mutations in childhood cases of sudden unexplained death that disrupt intracellular Ca^{2+} regulation. Proceedings of the National Academy of Sciences Dec 2021, 118 (52) e2115140118; DOI: 10.1073/pnas.2115140118



NUEVOS MARCADORES GENÉTICOS DE TEMBLOR ESENCIAL

El temblor esencial es un trastorno neurológico complejo que afecta al 1% de la población general y hasta al 5% de los individuos mayores de 65 años. El temblor esencial se caracteriza clínicamente como un temblor cinético o postural bilateral, en gran medida simétrico, que puede mermar la calidad de vida y debilitar la función diaria. Estudios neuropatológicos han identificado anomalías en las células de Purkinje en el tejido cerebral postmortem y varios estudios transcriptómicos y estudios de imagen también han destacado la importancia del cerebelo en el temblor esencial.

La etiología genética del temblor esencial sigue siendo difícil de dilucidar, a pesar de que los estudios de gemelos han demostrado que el rasgo es hereditario. Un estudio gemelar reporta una concordancia del 69% al 93% en gemelos monocigóticos y del 27% al 29% en gemelos dicigóticos. Los estudios de secuenciación familiar también han implicado a genes específicos. Se encontró que variantes raras en los genes *FUS* y *TENM4* se segregan en familias numerosas, pero la falta de replicación sugiere que son variantes potencialmente privativas de familias muy específicas. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) también han identificado *loci* putativos para temblor esencial, pero ninguno de estos *loci* fue estadísticamente significativo a nivel de todo el genoma, probablemente debido al tamaño de las cohortes examinadas. Los *loci* de estos GWAS apuntaban a genes cercanos a *STK32B* y *LINGO1*, con resultados de replicación contradictorios.

Un equipo multidisciplinar internacional, liderado por **Calwing Liao** realizó un meta-análisis de todo el genoma para identificar *loci* significativos de

temblor esencial, utilizando una cohorte de 7.177 pacientes y 475.877 individuos sanos. Estos autores encontraron 5 *loci* significativos en el genoma que se asociaban con el riesgo de temblor esencial, con una heredabilidad del 18%.

Los análisis funcionales mostraron un enriquecimiento significativo en el hemisferio cerebeloso, el cerebelo y las vías de axonogénesis. La correlación genética (r), que mide el grado de superposición genética, reveló una superposición significativa de variantes comunes con la enfermedad de Parkinson y con la depresión. Un mapeo fino separado de la asociación de todo el transcriptoma identificó genes, como *BACE2*, *LRRN2*, *DHRS13* y *LINC00323*, en regiones cerebrales relevantes para el temblor esencial, especialmente en cerebelo.

Liao C, Castonguay C-E, Heilbron K et al. Association of Essential Tremor With Novel Risk Loci. A Genome-Wide Association Study and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. Published online January 4, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4781



EL USO DE ESTATINAS PARA REDUCIR LOS NIVELES DE COLESTEROL PUEDE AGRAVAR EL PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

Las estatinas se usan no solo para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares, al bloquear la biosíntesis del colesterol, sino también como posibles agentes neuroprotectores en trastornos neurológicos debido a sus efectos pleiotrópicos. En la enfermedad de Parkinson, varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que las estatinas podrían ser beneficiosas contra la agregación de α -sinucleína y la muerte neuronal dopaminérgica, mediante la modulación de los procesos oxidativos e inflamatorios. Algunos estudios epidemiológicos también mostraron que la terapia con estatinas podría asociarse a una disminución del riesgo de enfermedad de Parkinson. Algún ensayo clínico también sugería que el tratamiento con lovastatina podría reducir la progresión de los síntomas motores. Sin embargo, la relación entre las estatinas y la enfermedad de Parkinson no es simple. Los estudios observacionales informaron que la menor incidencia de Parkinson podría atribuirse principalmente a altos niveles de colesterol, dado que los pacientes con enfermedad de Parkinson parecen tener disminuida la biosíntesis del colesterol. Ante esta confusión informativa sobre estatinas y Parkinson, estudios epidemiológicos recientes han planteado la cuestión de que la terapia con estatinas aumenta el riesgo de enfermedad de Parkinson. En cuanto

a los resultados longitudinales en pacientes con Parkinson, pocos estudios pudieron mostrar efectos beneficiosos de las estatinas sobre la progresión de los déficits motores y el deterioro cognitivo.

Con el fin de aclarar estas dudas razonables y ante el abuso masivo de estatinas por la población general y los pacientes con enfermedades vasculares y degenerativas, el grupo de **Seong Ho Jeong**, del Departamento de Neurología de la Escuela de Medicina de la Universidad Yonsei en Corea del Sur, estudió el efecto que el uso previo de estatinas pudiera tener sobre la degeneración nigral en el momento del diagnóstico de enfermedad de Parkinson, así como los efectos de las estatinas sobre la pérdida de dopamina nigrostriatal basal y los resultados motores y cognitivos longitudinales en pacientes parkinsonianos. En este estudio, los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con estatinas tuvieron una menor disponibilidad basal de transportadores de dopamina en la parte anterior, posterior y ventral del putamen. Los pacientes tratados con estatinas tuvieron un aumento longitudinal más rápido en la dosis equivalente de levodopa que aquellos sin ella. Un análisis de supervivencia mostró que la tasa de conversión de demencia fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad de Parkinson con estatinas que en aquellos que no tomaban estatinas. Este estudio sugiere que el uso de estatinas puede tener un efecto perjudicial sobre la degeneración de dopamina nigrostriatal basal y los resultados a largo plazo en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Jeong SH, Lee HS, Chung SJ, Yoo HS, Jung JH, Baik K, Lee YH, Sohn YH, Lee PH. Effects of statins on dopamine loss and prognosis in Parkinson's disease. *Brain*. 2021 Nov 29;144(10):3191-3200. doi: 10.1093/brain/awab292. PMID: 34347020.



GENES DE RIESGO PARA MIASTENIA GRAVIS

Las alteraciones genéticas que afectan al receptor de acetilcolina contribuyen al desarrollo de la enfermedad autoinmune conocida como miastenia gravis. En la miastenia gravis, que afecta a aproximadamente 77 de cada millón de personas, los autoanticuerpos atacan a las proteínas en la unión neuromuscular, lo que conduce a la debilidad muscular en las extremidades, así como alrededor de los ojos, la boca y la garganta. La condición tiende a surgir en dos cohortes de edad diferentes: antes de los 40 años, con afectación prevalente en mujeres, y alrededor de los 60 años, con más hombres afectados que mujeres.

Nuevos estudios genómicos del grupo de **Bryan Traynor**, que serán publicados en los próximos días, realizados en 1.873 pacientes con miastenia gravis, positiva para anticuerpos del receptor de acetilcolina, el tipo que afecta a aproximadamente el 90% de las personas afectadas, y en 36.370 individuos sanos, confirman que los genes *PTPN22*, *HLA-DQA1/HLA-B* y *TNFRSF11A* están íntimamente relacionados con la miastenia gravis. Los autores del departamento de Neurología de la *Johns Hopkins School of Medicine*, Baltimore, Maryland y de la *Neuromuscular Diseases Research Unit* del Laboratorio de Neurogenética del *National Institute on Aging Intramural Research Program* de Bethesda también encontraron una región promotora del gen *CHRNA1*, que codifica un receptor de acetilcolina, y un intrón del gen *SFMBT2*, cerca del gen *FAM76B* que se asociaban a Miastenia, aunque la señal cerca de *CHRNA1* fue la única que pudo replicarse en una cohorte del Biobanco del Reino Unido.

Los investigadores dividieron su cohorte GWAS en miastenia gravis de inicio temprano y tardío y encontraron que, si bien ambos estaban asociados con *loci* en las regiones MHC, las variantes específicas diferían. Además, los *loci* *PTPN22*, *TNFRSF11A* y *CHRNA1* se asociaron más fuertemente con la enfermedad de inicio tardío que con la enfermedad de inicio temprano.

Las mutaciones en *CHRNA1* y *CHRNA1* son responsables de la miastenia gravis congénita. Los cambios en la expresión de *CHRNA1* en el timo u otras células inmunes podrían interferir con el desarrollo de tolerancia inmunológica al receptor de acetilcolina. Alternativamente, las variantes podrían afectar la expresión general de sus subunidades receptoras y, a su vez, disminuir el número de receptores de acetilcolina presentes en la sinapsis neuromuscular.

Green JD, Barohn RJ, Bartoccion E et al. Epidemiological evidence for a hereditary contribution to myasthenia gravis: a retrospective cohort study of patients from North America. *BMJ Open*. 2020 Sep 18;10(9):e037909. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037909. PMID: 32948566; PMCID: PMC7511637.



ENFERMEDAD MENTAL Y TOXICOMANÍAS

Los trastornos mentales y el uso de sustancias tóxicas, como drogas ilegales o el alcohol, juntos representan el 7.4% de la morbilidad mundial y son las principales causas de años vividos con discapacidad. Con frecuencia ambas categorías patológicas coexisten. El 44% de los usuarios de servicios de Salud Mental en el Reino Unido informan sobre toxicomanías; y un 75% de los usuarios de servicios de drogas y un 85% de los usuarios de servicios de alcoholismo padecen algún trastorno mental. En el Reino Unido durante la década de 2000, se comprobó que los trastornos mentales y las toxicomanías estaban fuertemente asociados con una salud más pobre que el promedio y un mayor riesgo de muerte prematura. Un estudio de cohortes de nacimiento en Reino Unido (nacimientos en 1946) y Nueva Zelanda (nacimientos en 1972-73) y datos de encuestas de los Estados Unidos a finales de la década de 1990 y principios de la década de 2000 sugirieron que al menos la mitad de los trastornos mentales de adultos comenzaron en la adolescencia, y los trastornos de ansiedad generalmente se presentan antes que los trastornos por uso de sustancias y los trastornos psicóticos.

Los estudios realizados a partir de finales de la década de 1990 han identificado un cuadro epidemiológico complejo de trastorno mental y toxicomanía en jóvenes en el Reino Unido. En las personas menores de 20 años en Inglaterra y Gales, la incidencia del diagnóstico de ansiedad y depresión está disminuyendo, pero la incidencia de síntomas asociados y la prescripción de antidepresivos y ansiolíticos está aumentando. Hay un aumento en los trastornos emocionales en jóvenes de hasta 19

años en Inglaterra, particularmente en adolescentes mayores. Entre 2001 y 2016, la proporción de personas de 8 a 24 años en Inglaterra que informan que beben alcohol ha disminuido; los contactos con la atención primaria relacionados con la dependencia del alcohol en personas menores de 25 años en el Reino Unido también se han reducido desde 2005; sin embargo, la abstinencia en jóvenes de 16 a 24 años en Inglaterra aumentó entre 2005 y 2015, y las admisiones de emergencia relacionadas con el alcohol para jóvenes de 10 a 18 años en Gales cayeron entre 2006 y 2011. Tras la disminución de las tasas de consumo de drogas reportados por los jóvenes en Inglaterra entre 2001 y 2014, las tasas desde 2014 están aumentando tanto para los jóvenes de 11 a 15 años como para los de 16 a 24 años; y los eventos de intoxicación asociados con el alcohol y los opioides (incluidos los opioides recetados) aumentaron entre 1998 y 2014, particularmente entre las mujeres. Las personas de 10 a 19 años en Inglaterra entre 1997 y 2012 tenían un riesgo significativamente mayor de muerte o admisión de emergencia adicional relacionado con drogas o alcohol. Las toxicomanías son un factor de riesgo significativo para la progresión hacia una conducta suicida en jóvenes menores de 22 años.

Sarah Rees, Alan Watkins, Janet Keauffling and Ann John, de *Population Data Science, Swansea University Medical School*, en Swansea, UK, estudiaron el nivel de demanda de asistencia en atención primaria, los ingresos hospitalarios y los registros de defunciones para estimar la primera incidencia registrada de coexistencia de trastorno mental y toxicomanía en niños y jóvenes de 11 a

25 años en Gales y estimar la tasa de mortalidad por todas las causas y la supervivencia a 10 años con ambas patologías en esta población. También compararon la supervivencia y la mortalidad de los individuos con códigos para trastorno metal+toxicomanía y casos sin ningún código relevante registrado.

La mayor incidencia de trastorno metal + toxicomanía se asoció con sexo masculino, edad avanzada y mayor privación. La incidencia disminuyó significativamente entre 2008 y 2017; la mayor reducción ocurrió en el quintil más desfavorecido. La incidencia de ingresos hospitalarios se mantuvo estable. El riesgo de muerte fue significativamente mayor para casos con trastorno mental + toxicomanía en comparación con casos no relacionados con estas patologías.

Rees S, Watkins A, Keauffling J, John A. Incidence, Mortality and Survival in Young People with Co-Occurring Mental Disorders and Substance Use: A Retrospective Linked Routine Data Study in Wales. Clin Epidemiol. 2022;14:21-38

<https://doi.org/10.2147/CLEP.S325235>.



GENÉTICA Y FACTORES DE RIESGO PSICOSOCIAL ASOCIADOS A SUICIDIO

Diversos estudios sugieren que un número significativo de ex miembros del servicio militar, especialmente veteranos de guerra y personal de las fuerzas de seguridad del estado, han desarrollado trastornos de salud mental después de acciones de servicio.

Joseph A. Boscarino, del departamento de Ciencias de la Salud Poblacional en la *Geisinger Clinic* de Danville, PA, y colegas del departamento de Neurocirugía del *University of South Florida Morsani College of Medicine*, en Tampa, y de la *Tulane University* en Nueva Orleans, examinaron el impacto de los factores de riesgo y protección para el suicidio entre veteranos.

El suicidio de veteranos se asocia con trastornos de salud mental prevalentes, factores de personalidad premórbida, eventos negativos de la vida, así como factores genéticos. Estudios recientes han confirmado que el comportamiento suicida entre los veteranos es complejo y se asocia con factores tanto individuales como comunitarios. Algunas investigaciones sugieren que los veteranos pueden no tener un mayor riesgo de suicidio que los no veteranos. Sin embargo, una gran cantidad de investigaciones opuestas sugieren lo contrario. Además, el riesgo de suicidio entre los veteranos no se limita exclusivamente a los despliegues o a la exposición al combate, *per se*, lo que enfatiza la importancia de identificar otros factores predictivos. Hasta la fecha, existe una creciente evidencia que respalda los factores de riesgo genéticos de suicidio entre los veteranos, pero la investigación sobre este tema es insuficiente. En consecuencia, los riesgos

de suicidio entre los veteranos pueden tener un componente hereditario que no puede explicarse solo por las exposiciones psicosociales o de zonas de guerra.

La muestra de estos autores incluye veteranos de diferentes conflictos, que pueden representar mejor a la población del "mundo real" de veteranos actuales.

La hipótesis principal es que se encontraría una asociación genética para los comportamientos suicidas (planificar e intentar suicidarse) pero no para los pensamientos suicidas, lo cual es más nebuloso y subjetivo, en comparación con los comportamientos. Si bien las bases genéticas para el suicidio aún no están claras, los vínculos entre el trastorno de estrés post-traumático, el suicidio y el estado de salud mental entre los veteranos son más inequívocos. Esto es especialmente cierto en lo que se refiere a la aparición de trastorno de estrés post-traumático "complejo" después de un combate y altas exposiciones al trauma psicoafectivo, con síntomas característicos (estado emocional negativo persistente, miedo, horror, ira, culpa y vergüenza). Una hipótesis secundaria sería que el consumo excesivo de marihuana se asociaría con el suicidio, lo cual es una preocupación entre los veteranos y otros grupos. Una hipótesis terciaria plantearía que los veteranos rurales tendrían un menor riesgo de comportamientos suicidas.

Entre los hallazgos más destacados de este estudio se encontró que la mayoría de los veteranos (56.2%) fueron desplegados en Vietnam, mientras que

un número significativo fue desplegado en Irak, Afganistán y otros conflictos posteriores a Vietnam. En general, el 95.1% de los veteranos eran hombres, su edad media fue de 56.2 y el 95.6% eran caucásicos. Entre los veteranos, el 24% tuvo una alta exposición al combate. La prevalencia de pensamientos suicidas de por vida fue del 11.3%. El 5.7% alguna vez desarrolló un plan de suicidio o intentó suicidarse. Entre aquellos con antecedentes de un intento de suicidio de por vida o un plan de suicidio, la puntuación de riesgo genético para trastorno de estrés post-traumático fue significativamente mayor, pero para los pensamientos suicidas, esta asociación no fue significativa. Los predictores significativos de intento de suicidio o tener un plan de suicidio fueron antecedentes de depresión, puntaje de riesgo genético para trastorno de estrés post-traumático, antecedentes de abuso/negligencia infantil y consumo de marihuana de por vida. Por el contrario, la residencia rural fue protectora del riesgo de suicidio. Para los pensamientos suicidas, la puntuación de riesgo genético no fue significativa, pero los antecedentes de abuso/negligencia infantil, los antecedentes de depresión, la baja resiliencia psicológica y el consumo de marihuana de por vida fueron significativos.

Boscarino JA, Adams RE, Urosevich TG, Hoffman SN, Kirchner HL, Chu X, Shi W, Boscarino JJ, Dugan RJ, Withey CA, Figley CR. Genetic and Psychosocial Risk Factors Associated with Suicide Among Community Veterans: Implications for Screening, Treatment and Precision Medicine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022;15:17-27

<https://doi.org/10.2147/PGPM.S338244>

02

**ARTÍCULOS
DIVULGATIVOS**



VITAMINA D Y CEREBRO (PARTE I)

LOLA CORZO, SUSANA RODRÍGUEZ.

Laboratorio de Bioquímica Clínica. Centro de Investigación Biomédica EuroEspes. 15165-Bergondo, La Coruña. España.

INTRODUCCIÓN

El papel de la vitamina D en el cuerpo humano ha estado clásicamente relacionado con la salud ósea y el metabolismo del calcio. La deficiencia severa de vitamina D se asocia al desarrollo de osteoporosis en adultos y raquitismo en niños. Sin embargo, evidencias científicas indican que la importancia biológica de esta vitamina es mucho más amplia. Actualmente, no hay duda de que la vitamina D está involucrada en numerosos procesos biológicos que constituyen un factor importante en el mantenimiento de la salud y que su deficiencia se asocia con el desarrollo de diversos procesos patológicos. Niveles bajos de vitamina D podrían contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, trastornos inflamatorios o inmunes, así como cánceres comunes o algunas patologías del SNC [1-4].

La vitamina D, popularmente conocida como "la vitamina del sol", no es realmente una vitamina sino una hormona. Parte de esta vitamina es sintetizada en la piel después de la exposición a la luz solar (vitamina D₃ o colecalciferol) y metabolizada en el hígado y riñón a su forma activa llamada 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol. A través de su unión al receptor de vitamina D (RVD), la 1,25-dihidroxitamina D puede regular la expresión de cientos de genes involucrados en el metabolismo óseo y otras funciones biológicas.

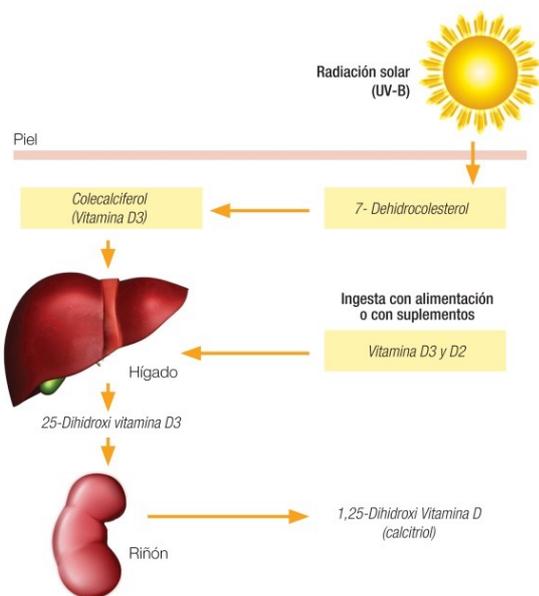
Hasta hace poco, se pensaba que sólo ciertos órganos periféricos podían sintetizar la forma activa de vitamina D pero actualmente sabemos que los cerebros humanos y de roedores, entre otros órganos, expresan la proteína necesaria para la conversión de vitamina D en su forma activa final.

Cada día existe mayor evidencia del papel que la vitamina D desempeña en la regulación del cerebro, tanto durante el desarrollo como a lo largo de nuestras vidas. Se ha identificado una gran variedad de tejidos cerebrales que contienen receptores de vitamina D. Niveles óptimos de esta vitamina facilitan el crecimiento nervioso en el cerebro, mejoran los niveles de importantes sustancias químicas cerebrales (neurotransmisores) y protegen a las células del cerebro al aumentar la efectividad de las células gliales.

La vitamina D podría ejercer algunos de sus efectos beneficiosos sobre el cerebro a través de sus propiedades anti-inflamatorias, antioxidantes y estimulantes del sistema inmunológico.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y DESARROLLO DEL SNC

En el cerebro en desarrollo, la deficiencia de vitamina D afecta al tamaño de varias áreas cerebrales y puede aumentar el riesgo de disfunción cerebral. Estudios básicos en animales demuestran que el neocórtex, encargado de las funciones cerebrales complejas como el lenguaje y la función cognitiva, es proporcionalmente más delgado en las crías de madres embarazadas con deficiencia de vitamina D [5]. Algunos estudios en humanos han descubierto que este déficit de vitamina D en la madre aumenta el riesgo de problemas de desarrollo en el feto y que el momento de la deficiencia durante la gestación es crucial en el tipo de áreas afectadas [5]. Por otro lado, madres que registraron un nivel adecuado de vitamina D mejoraban la capacidad mental y psicomotriz de sus hijos [6], mientras que los niños de mujeres con un nivel bajo presentaban un mayor



riesgo de problemas en el lenguaje [7].

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ESQUIZOFRENIA

Estudios en ratas han demostrado que los animales privados de vitamina D presentaban una actividad motora incrementada compatible con los síntomas observados en los modelos animales de esquizofrenia [8] y experimentaban problemas en el aprendizaje que podrían ser debidos a una alteración en la expresión de los factores implicados en la neurotransmisión y en la plasticidad sináptica debido al déficit de vitamina [9]. Además, varios trabajos realizados en diferentes países demuestran que niveles bajos de vitamina D maternos [10] y en neonatos [11] y la falta de suplementación [12] durante el embarazo son factores de riesgo de esquizofrenia en la descendencia. Otros estudios poblacionales relacionan la esquizofrenia con vivir en zonas de latitudes altas y grandes ciudades donde las actividades al aire libre están limitadas por el estilo de vida [10, 13].

Krivoy et al. [14] diseñaron un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, para determinar si la suplementación con vitamina D tenía un efecto sobre la gravedad de la psicosis, el rango afectivo, el funcionamiento neuropsicológico y el perfil metabólico. El estudio encontró que la suplementación con vitamina D mejoraba ligeramente la función neuropsicológica pero no tenía ninguna relación con los otros parámetros medidos en el ensayo. Sin embargo, **Lerner, Sharony y Miodownik** [15] llevaron a cabo una investigación bibliográfica sistemática sobre diversos trastornos,

incluida la esquizofrenia. La revisión no logró descifrar ningún vínculo entre el efecto de la vitamina D y la disfunción neuropsicológica en los pacientes con esquizofrenia. Hasta ahora, la medicina basada en la evidencia, las revisiones sistemáticas y los meta-análisis no han logrado detectar el vínculo entre el estado de la vitamina D y el funcionamiento neuropsicológico en personas con psicosis.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y DEPRESIÓN

Aparte de la esquizofrenia, evidencias científicas en humanos informan de una estrecha asociación entre bajos niveles de vitamina D y un aumento del riesgo a padecer depresión [16]. El estudio *US Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, realizado en 7.970 sujetos entre 15 y 39 años, mostró que el riesgo de depresión era mayor en aquellos con niveles bajos de vitamina D [17]. Lo mismo observaron **May et al.** [18] en un estudio que incluía 7.358 sujetos con enfermedades cardiovasculares. Además, la severidad de la depresión correlacionaba con bajos niveles de calcidiol o 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] séricos según los resultados obtenidos en un estudio poblacional a gran escala realizado en 1.282 ancianos de edad comprendida entre 65-95 años [19]. Los rasgos depresivos mejoraban significativamente en comparación al grupo control, independientemente del tratamiento antidepresivo al que estaban sometidos los sujetos según los datos de un ensayo controlado aleatorio a doble ciego en 441 sujetos que tomaron 20.000 o 40.000 UI de vitamina D por semana versus placebo durante 1 año [20].

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y EPILEPSIA

Un pequeño estudio piloto relativo al efecto de la deficiencia de vitamina D y el control epiléptico demostró que la administración de vitamina D en pacientes con epilepsia fármaco-resistente y bajos niveles de 25(OH)D séricos (< 30 ng/ml) disminuía en un 40% el número de convulsiones [21]. Previamente, estudios en animales habían reportado el efecto anti-epiléptico de la administración de vitamina D3 o colecalciferol provocando un incremento del efecto de los fármacos antiepilépticos clásicos [22]. **Kalueff et al.** [23] observaron que la severidad de las convulsiones aumentaba en ratones que no presentaban receptores de vitamina D (RVDs), sugiriendo que el sistema endocrino vitamina D/RVD podría estar implicado en la patogénesis de la epilepsia.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La hipótesis de que niveles adecuados de vitamina D pueden contribuir a la prevención de la esclerosis múltiple (EM) fue originalmente propuesta para explicar la distribución geográfica de la EM. Los estudios han constatado que las personas que tienen bajos niveles sanguíneos de vitamina D tienen un mayor riesgo de desarrollar EM. Es más, los afectados por EM con baja concentración de vitamina D tienen una mayor discapacidad y una enfermedad más activa [24]. Esta enfermedad desmielinizante crónica del SNC lleva a un daño multifocal del tejido nervioso produciendo espasticidad y debilidad motora. La deficiencia estacional de la vitamina D exacerba los síntomas. Efectos neuroprotectores de la vitamina D y su impacto en el sistema inmunológico pueden inhibir procesos que llevan al daño cerebral, o a actuar indirectamente, activando procesos regenerativos [25, 26]. La influencia de tratamientos a altas dosis de vitamina D en pacientes con EM fue evaluada en varios estudios. Después del tratamiento, el número de lesiones por paciente medidas mediante resonancia magnética nuclear (RM) disminuyeron significativamente [27] y la hiperactividad del sistema inmune que ocasiona la enfermedad se encontraba disminuida [28]. Sin embargo, la última revisión realizada en 2018 por la base de datos *Cochrane* [29] que incluía 12 estudios que incorporaban en total a 933 pacientes con EM concluye que los suplementos de vitamina D parecen no tener ningún efecto sobre los resultados clínicos relevantes o las nuevas lesiones en la RM. Los suplementos de vitamina D en las dosis y las duraciones de tratamiento usadas en los ensayos incluidos parecen ser seguros, aunque los datos disponibles son limitados. Hay siete ensayos en curso; es probable que aporten evidencia adicional para una actualización futura de esta revisión.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y FUNCIÓN COGNITIVA

Existen numerosos estudios de investigación que muestran el efecto de la deficiencia de vitamina D en el riesgo de deterioro cognitivo. Un meta-análisis realizado en el año 2017 sobre 26 estudios observacionales y 3 estudios de intervención con más de 19.000 participantes, encontró una asociación entre los bajos niveles de vitamina D con deterioro cognitivo y peor rendimiento cognitivo entre participantes sin demencia [30]. **Feart et al.** (2017) [31], en un gran estudio prospectivo de 916

adultos mayores franceses, sugieren que mantener un estado adecuado de vitamina D en la vejez podría contribuir a ralentizar el deterioro cognitivo y retrasar o prevenir la aparición de la demencia, especialmente de la etiología de la enfermedad de Alzheimer (EA). Por el contrario, investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston vinculan el déficit de vitamina D a peor función neuropsicológica [32] y menor volumen del hipocampo pero no a demencias o EA [33]. Datos de algunos estudios observacionales relacionan el bajo nivel de vitamina D en invierno con un peor rendimiento mental, en especial de la memoria de trabajo y la capacidad para tomar decisiones complejas [34].

Niveles elevados de vitamina D, que pueden obtenerse con la exposición al sol o la toma de complementos alimentarios, llevan asociada una mayor fluidez verbal en adultos [35]. La memoria no verbal (visual) mejoró en los adultos que tomaron complementos con dosis elevadas de vitamina D (4000 UI/día), en comparación con los complementos de dosis menores (400 UI/día), especialmente en personas con deficiencia basal [36]. Un reciente ensayo aleatorio, doble ciego, placebo-control demostró un papel crucial de la vitamina D en la salud mental y la función cognitiva de las personas jóvenes [37]. Sin embargo, no se observó un beneficio significativo de la suplementación de vitamina D en la función cognitiva en el meta-análisis realizado por **Goodwill et al.**, 2017 [30].

Cuatro estudios han investigado los efectos de la suplementación de vitamina D en los resultados cognitivos en ancianos (Tabla 1), tres eran investigaciones intervencionistas [38-40] y uno utilizó un diseño *post-hoc* [41]. En general, tres estudios encontraron que la suplementación de vitamina D no mejoraba los resultados cognitivos [38, 39, 41] ni reducían el riesgo de demencia o deterioro cognitivo leve en comparación con controles [41]. En contraste, un estudio encontró que aquellos que recibieron suplementos de vitamina D3 (800 UI/día o 100.000 UI/mes) experimentaban una mejora cognitiva global y de habilidades ejecutivas, durante un período de seguimiento de 16 meses, en comparación con controles [40]. Sin embargo, defectos de método así como la heterogeneidad en las dosis de vitamina D y en sus niveles basales hacen difícil la interpretación de resultados.

ESTUDIO	DISEÑO DE ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRA	PERIODO ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIÓN	PARÁMETROS	RESULTADOS PRINCIPALES
Przybleski R et al., 2008 (40)	Pre-post study	63	4 semanas	USA: residentes en residencia de ancianos. Grupo con intervención: n=25; edad media: 86.2. Mujeres: 68%. 25(OH)D sérica ≤ 50 ng/ml. Grupo control: n=38. Edad media: 87.4 ng/ml. Mujeres: 78.9%. 25(OH)D sérica > 25 ng/ml.	No ciego. Grupo problema: 50.000 UI vitamina D2 3 veces/semana. Grupo control: no placebo.	Inventario neuropsiquiátrico. Tests cognitivos: Test del reloj, Test de fluidez verbal.	Incremento significativo en grupo de intervención de 17.3 ng/ml a 63.8 ng/ml después de 4 semanas. Ningun cambio en otros parámetros medidos.
Stein et al., 2011 (41)	Ensayo clínico aleatorio (ECA)	32	16 semanas y 2 días	Australia: residentes en comunidad con Alzheimer de leve a moderado. Grupo con intervención: n=16; edad media: 75. Mujeres: 56.3%. 25(OH)D sérica ≤ 50 ng/ml. Grupo control: n=16. Edad media: 79. Mujeres: 50%. 25(OH)D sérica > 25 ng/ml.	Doble ciego y aleatorio. Grupo problema: Primero, 1000 UI vitamina D2 durante 8 semanas. Después, 6000 UI durante 8 semanas. Finalmente, 50% aleatorio con insulina nasal y 50% aleatorio con placebo durante 2 días. Grupo control: 1000 UI vitamina D2 durante 16 semanas. Finalmente, 50% aleatorio con insulina nasal y 50% aleatorio con placebo durante 2 días.	Tests neuropsicológicos: ADAS-cog, WMS R LM.	Incremento significativo en los dos grupos de intervención de 49 nmol/l a 69 nmol/l después de 8 semanas. En grupo problema aumento significativo desde 69 nmol/l de las 8 semanas a 187 nmol/l a las 16 semanas. Ningun cambio en otros parámetros medidos.
Annweiler C et al., 2012 (42)	Pre-post study	44	16 semanas	Francia: pacientes ambulatorios de un centro de intervención de memoria. Grupo con intervención: n=20; edad media: 81.9. Mujeres: 55%. 25(OH)D sérica ≤ 50 ng/ml. Grupo control: n=24. Edad media: 75.9. Mujeres: 54.2%. 25(OH)D sérica > 25 ng/ml.	No aleatorio. No ciego. Grupo problema: 800 UI vitamina D3/día o 100000 UI/semana. Grupo control: no placebo.	MMSE Batería evaluación cognitiva. Batería evaluación frontal.	Incremento significativo en grupo de intervención de 42 nmol/l a 75 nmol/l después de 16 semanas. Ningun cambio en otros parámetros medidos. En este grupo también se observaron mejoras significativas en todos los parámetros evaluados.
Rossum RC et al., 2012 (43)	Análisis post-hoc de ECA doble ciego	4143	Media: 7.8 años	USA: participantes reclutados del WHI. Grupo con intervención: n=2109; edad media: 70.7. Grupo control: n=2034. Edad media: 70.9.	Doble ciego y aleatorio. Grupo problema: 1000 mg carbonato cálcico + 400 UI de vitamina D3 por día. Grupo control: placebo.	Probable demencia Deterioro cognitivo leve MMSE Batería WHISCA	No se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros evaluados.

Tabla 1. Resumen de los estudios de suplementación con vitamina D sobre función cognitiva en ancianos.

CONCLUSIONES

Hasta el momento, las investigaciones científicas sugieren que la deficiencia de vitamina D es altamente prevalente entre los pacientes con deterioro cognitivo, y que la insuficiencia de vitamina D puede afectar negativamente a la función cognitiva. La evidencia apoya que el mantenimiento de niveles saludables de vitamina D (40-60 ng/ml; 100-150 nmol/l) puede ayudar a mejorar la actividad cognitiva entre adultos y ancianos. Aunque el suplemento con vitamina D es seguro para las personas con deterioro cognitivo, no hay ninguna garantía de que los individuos puedan experimentar alguna mejoría en sus síntomas.

Un correcto estado de vitamina D puede jugar un papel muy importante en un adecuado desarrollo del cerebro y sus funciones. Por lo tanto, un adecuado suplemento de vitamina D en periodos específicos de la vida, incluido el periodo prenatal, parece ser de vital importancia para reducir el riesgo de enfermedades del SNC cuyos tratamientos son poco efectivos y representan un alto coste a la sociedad. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos específicos sobre la suplementación con vitamina D en la función cerebral con el fin de establecer una ingesta diaria recomendable, elemento clave para evitar su deficiencia. La considerable variabilidad interindividual en la efectividad del tratamiento supone una importante limitación. En la actualidad, catorce citocromos P450s (*CYP2C11, 2D6, 2C9, 2C8, 2C19, 2B6, 1A1, 11A1, 27A1, 2D25, 2R1, 3A4 y 2J3*) se encuentran implicados en el metabolismo de la vitamina D [42-45]. Cualquier alteración funcional en alguno de ellos podría afectar a los niveles en sangre. Por lo tanto, la determinación de los niveles de vitamina D en sangre antes y después de comenzar los suplementos (mínimo tres meses) se hace imprescindible para conocer nuestro estado vitamínico y llegar a niveles eficientes evitando niveles tóxicos.

Referencias

1. De Luca HF. 2004. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl): 1689S-1696S.
2. Norman AW. 2008. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 88(2): 491S-499S.
3. Van der Schueren BJ, Verstuyf A, Mathieu C. 2012. Straight from D-Heart: vitamin D status and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 23(1): 17-23.
4. Corzo L, Rodríguez S. 2015. Vitamina D, ¿un diamante en bruto? *Gen-T* 10: 27-42.
5. Pet MA, Brouwer-Brolsma EM. 2016. The Impact of Maternal Vitamin D Status on Offspring Brain Development and Function: a Systematic Review. *Adv Nutr* 7(4): 665-78. doi: 10.3945/an.115.010330
6. Morales E, Guxens M, Llop S, et al. 2012. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics* 130(4): e913-20. doi: 10.1542/peds.2011-3289
7. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, et al. 2012. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 129(3): 485-93. doi: 10.1542/peds.2011-2644.
8. Harms LR, Eyles DW, McGrath JJ, et al. 2008. Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 187(2): 343-350.
9. Fernandes de Abreu DA, Nivet E, Baril N, et al. 2010. Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57Bl/6J mice. *Behav Brain Res* 208(2): 603-608.
10. McGrath J. 1999. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 40(3): 173-177.
11. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. 2010. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 67(9): 889-894.
12. McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. 2004. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 67(2-3): 237-245.
13. Harms LR, Burne TH, Eyles DW, et al. 2011. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(4): 657-669.
14. Krivoy A, Onn R, Vilner Y, et al. 2017. Vitamin D supplementation in chronic schizophrenia patients treated with Clozapine: A randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *EBioMedicine*, 138-145.
15. Lerner PP, Sharony L, Miodownik C. 2018. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clini Nutri ESPEN*, 89-102.
16. Jamilian H, Bagherzadeh K, Nazeri Z, et al. 2013. Vitamin D, parathyroid hormone, serum calcium and phosphorus in patients with schizophrenia and major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 17(1): 30-34.
17. Ganji V, Milone C, Cody MM, et al. 2010. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 3: 29.
18. May HT, Bair TL, Lappé DL, et al. 2010. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 159(6): 1037-1043.
19. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, et al. 2008. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 65(5): 508-512.
20. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, et al. 2008. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double-blind trial. *J Intern Med* 264(6): 599-609.
21. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, et al. 2012. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav* 24(1): 131-133.
22. Borowicz KK, Morawska M, Furmanek-Karwowska K, et al. 2007. Cholecalciferol enhances the anticonvulsant effect of conventional antiepileptic drugs in the mouse model of maximal electroshock. *Eur J Pharmacol* 573(1-3): 111-115.
23. Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, et al. 2006. Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 394(1): 69-73.
24. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, et al. 2008. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 194(1-2): 7-17.
25. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. 2009. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 132(Pt 5):

- 1146-1160.
26. Mowry EM. 2011. Vitamin D: evidence for its role as a prognostic factor in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 311(1-2): 19-22.
 27. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, et al. 2007. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 86(3): 645-651.
 28. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, et al. 2016. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology* 86(4): 382-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000002316.
 29. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, Robinson SA. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. 2018. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 9. Art. No.: CD008422. DOI: 10.1002/14651858.CD008422.pub3
 30. Goodwill AM, Szoek C. 2017. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *J Am Geriatr Soc* 65(10): 2161-2168. doi: 10.1111/jgs.15012.
 31. Feart C, Helmer C, Merle B, et al. 2017. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement* 13(11): 1207-1216. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.003.
 32. Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. 2009. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 22(3): 188-95. doi: 10.1177/0891988708327888.
 33. Karakis I, Pase MP, Beiser A. 2016. Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis* 51(2): 451-61. doi: 10.3233/JAD-150991.
 34. Pettersen JA, Fontes S, Duke CL. 2014. The effects of Vitamin D Insufficiency and Seasonal Decrease on cognition. *Can J Neurol Sci* 41(4): 459-65.
 35. Pettersen JA. 2016. Vitamin D and executive functioning: Are higher levels better? *J Clin Exp Neuropsychol* 38(4): 467-77. doi: 10.1080/13803395.2015.1125452
 36. Pettersen JA. 2017. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition?: A randomized trial in healthy adults. *Exp Gerontol* 90: 90-7. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.019
 37. Grung B, Sandvik AM, Hjelle K, et al. 2017. Linking vitamin D status, executive functioning and self-perceived mental health in adolescents through multivariate analysis: A randomized double-blind placebo control trial. *Scand J Psychol* 58(2): 123-130. doi: 10.1111/sjop.12353.
 38. Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, et al. 2008. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int* 19(11): 1621-8.
 39. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, et al. 2011. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 26(3): 477-84.
 40. Annweiler C, Fantino B, Gautier J, et al. 2012. Cognitive effects of vitamin D supplementation in older outpatients visiting a memory clinic: a pre-post study. *J Am Geriatr Soc* 60(4): 793-5.
 41. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, et al. 2012. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J Am Geriatr Soc* 60(12): 2197-205.
 42. Ohyama Y, Yamasaki T. 2004. Eight cytochrome P450s catalyze vitamin D metabolism. *Front Biosci* 9: 3007-18.
 43. Schuster I. 2011. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta* 1814(1): 186-99. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.06.022.
 44. Preissner S, Kroll K, Dunkel M, et al. 2010. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res* 38(Database issue): D237-43. doi: 10.1093/nar/gkp970.
 45. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. 2017. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res* 46(D1):D1074-D1082. doi: 10.1093/nar/gkx1037.

GENÉTICA DEL GLAUCOMA

CARLOS SEVILLANO

Unidad de Neuro-Oftalmología
Centro Internacional
de Neurociencias y Medicina Genómica
Centro de Investigación Biomédica EuroEspes
15165-Bergondo, Coruña

El glaucoma es la segunda causa de ceguera a nivel mundial, cuya afectación provoca daños en el nervio óptico que ocasionan defectos irreversibles en el campo visual del paciente [1]. De naturaleza compleja, esta enfermedad se caracteriza fundamentalmente por una degeneración progresiva de las células ganglionares retinianas y sus axones en regiones específicas [2].

Esta neuropatía óptica progresiva presenta una prevalencia superior en hermanos y descendientes directos de pacientes afectados por dicha enfermedad en comparación al resto de la población general, indicando así su directa transmisión genética. Existen diversos factores de riesgo asociados al glaucoma, de ahí su naturaleza heterogénea y compleja. Entre dichos factores destacan la edad, el grupo étnico, los antecedentes familiares, la diabetes mellitus, la miopía, el estrés oxidativo, el espesor de la córnea, y otros. La presión intraocular (PIO) está considerada el factor de mayor frecuencia entre la población con riesgo de padecer glaucoma, ya que sus altos niveles son desencadenantes de la muerte de las células ganglionares retinianas [3,4].

Existen diversas clasificaciones clínicas de esta patología ocular. Desde una perspectiva genética, las diferentes variantes de glaucoma se pueden dividir en 2 grandes grupos principales: (i) glaucomas monogénicos, formando parte de este grupo aquellos glaucomas de menor frecuencia entre la población, e.g. el glaucoma juvenil o el congénito primario; y (ii) glaucomas de herencia compleja, como el glaucoma primario de ángulo abierto, considerado el principal tipo de glaucoma.

El glaucoma sin tratamiento y/o diagnóstico supone la pérdida visual irreversible del paciente, por lo

que es fundamental tener en cuenta sus principales factores de riesgo para un diagnóstico acertado y precoz. La prevalencia de glaucoma puede llegar hasta un 2-3% de la población total, siendo más frecuente en individuos mayores de 40 años [5]. Al tratarse de una enfermedad crónica, el paciente requerirá de una monitorización y control periódico de por vida, por lo que se recomienda ser descartada o evaluada entre pacientes oftalmológicos con edades comprendidas entre los 36 y los 40 años de edad. Desde la primera consulta se incluye una anamnesis completa, enfatizando antecedentes heredo-familiares oculares y sistémicos, realizándose una evaluación oftalmológica adecuada y personalizada del paciente.

El primer y principal síntoma de glaucoma es el daño visual que experimenta el individuo, momento en el cual la pérdida de visión resulta irreversible. Por ello, se reitera en la importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento personalizado del mismo, iniciando el tratamiento médico con la mayor celeridad, aunque en aquellos casos donde la patología esté más avanzada, se deba también recurrir a la cirugía [6].

Para la emisión de un diagnóstico de glaucoma es fundamental la correcta evaluación de las papilas ópticas, tanto oftalmoscópicamente como mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), ya que una excavación glaucomatosa precoz consiste en una pérdida de axones, vasos sanguíneos y células gliales. Además, es imprescindible la realización de campos visuales tanto para diagnóstico como para seguimiento y valorar así la posible progresión, así como también la medición de la presión intraocular (PIO).

A pesar de que en la actualidad los estudios sobre los mecanismos hereditarios del glaucoma son escasos

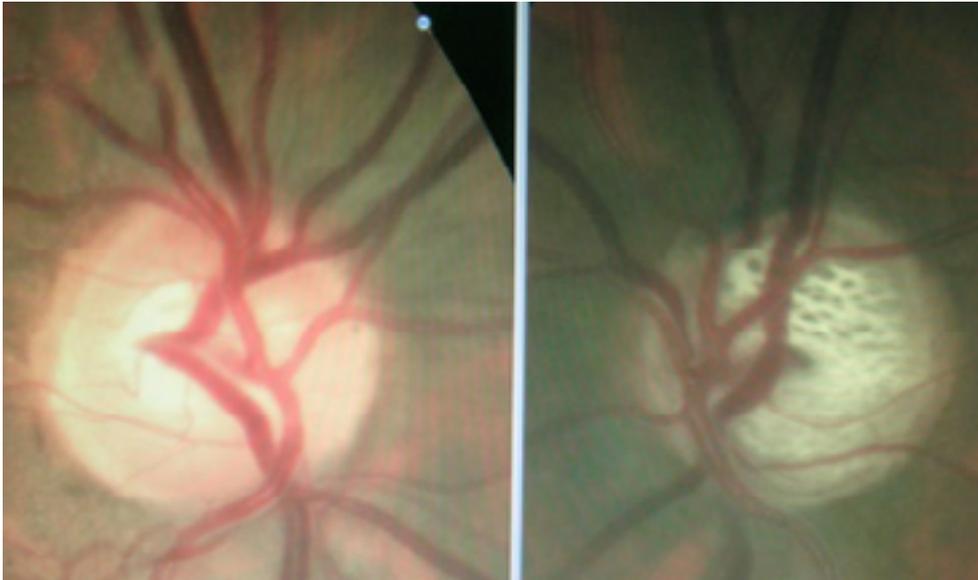


Figura 1.

Nervios ópticos de ojo derecho e izquierdo del mismo paciente, objetivando un nervio sano (derecha) y una atrofia glaucomatosa total en ojo izquierdo.

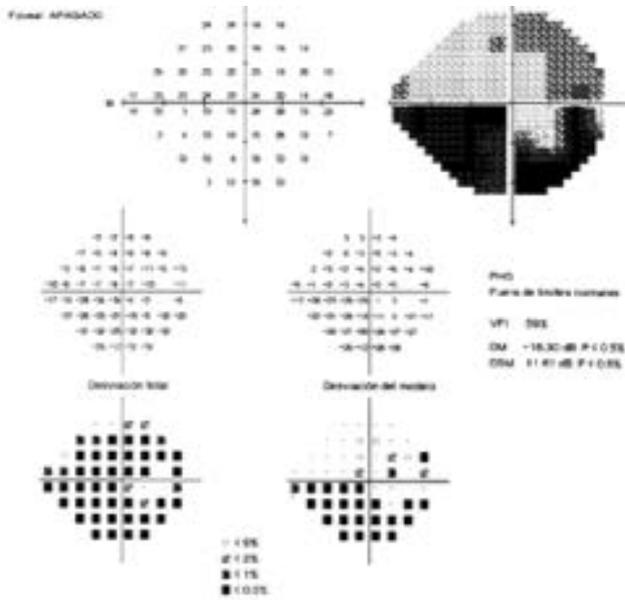
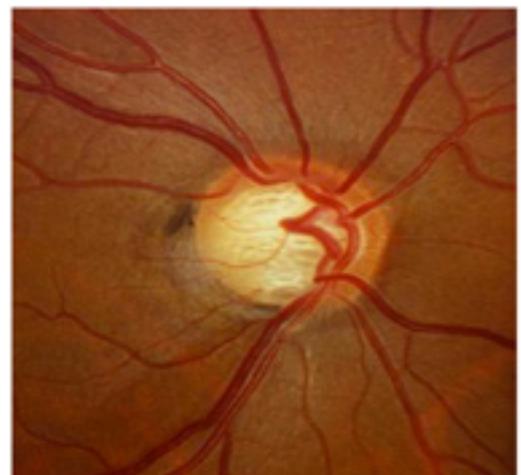


Figura 2.

Campo visual en el que se observa un defecto arciforme inferior, daño típicamente glaucomatoso.

Figura 3.
Excavación papilar típicamente glaucomatosa.



o no concluyentes, no es así con respecto al riesgo de desarrollar dicha enfermedad. Hoy sabemos que el riesgo de padecer esta neuropatía óptica como familiar de primer grado es de 3 a 6 veces mayor en un paciente con antecedentes familiares a aquel sin casos previos en la familia [7].

La naturaleza hereditaria del glaucoma resulta compleja debido a los múltiples factores que intervienen en su patogénesis. La identificación de los genes implicados en su desarrollo, así como los marcadores genéticos asociados a la misma, facilitarían su diagnóstico precoz, para así también permitir dar un gran paso en su prevención.

En base a su etiología y a la dinámica del humor acuoso, el glaucoma se puede clasificar en dos categorías. Según la anatomía de la cámara anterior del ojo, el glaucoma primario se clasifica en glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y en glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) [8]. El glaucoma secundario se caracteriza por involucrar un factor ocular predisponente o una enfermedad sistémica, como la uveítis, algún trauma o la diabetes mellitus, resultando en la alteración de la dinámica del humor acuoso [9].

Asimismo, en función de la edad de inicio y las características clínicas, el glaucoma también se clasifica en 3 categorías principales: (i) glaucoma primario congénito (GPC), el cual se manifiesta en el nacimiento o en los primeros tres años de la infancia del paciente, representando una de las variedades más severas de glaucoma debido a un incorrecto desarrollo de la cámara anterior, de herencia recesiva; (ii) glaucoma primario de ángulo abierto juvenil (GPAAJ), de inicio entre los 5 a 35 años, de herencia dominante; y (iii) glaucoma primario de ángulo abierto del adulto (GPAA), presente tras la edad de los 40 años, de herencia multifactorial y multigénica [10].

En la actualidad, las bases moleculares del glaucoma aún no han sido totalmente establecidas. Sin embargo, se considera muy probable que esta patología consista en un trastorno genéticamente heterogéneo, resultante de la interacción de múltiples genes y factores ambientales. Hasta la fecha, se han reportado al menos 15 *loci* implicados en la susceptibilidad de padecer GPAA [11] y, de momento, 5 genes asociados con glaucoma (Tabla 1).

Gen de la miocilina (MYOC): localizado en el cromosoma 1; primer gen asociado a GPAA en el locus GL-C1A; mutaciones asociadas con GPAAJ y GPAA [12].

Gen de la Optineurina (OPTN): localizado en el *locus* GLC1E del cromosoma 10; identificado en familias con GPAA de inicio en el adulto y en glaucomas de tensión normal con herencia autosómica dominante [13].

Gen WDR36: localizado en el *locus* GLC1G; causa GPAA del adulto [14].

Gen del citocromo p450, familia 1B1: localizado en el *locus* GL-C3A; primero asociado con el GPC, actualmente también a GPAA [15].

Gen de la Neurotrofina-4: localizado en el *locus* GLC10; asociado con GPAA en el adulto [16].

En glaucomas secundarios se han visto implicados otros genes asociados con síndromes de anomalías del desarrollo y relacionados con su patogénesis. Por ejemplo, en el síndrome de dispersión pigmentaria PDS en 7q35-q36 de herencia autosómica dominante [17], síndrome de Axenfeld-Rieger con delección en el brazo largo de cromosoma 4 (4q), aniridia asociada al gen PAX 6, entre otros.

Hoy día, dada la problemática de salud a nivel mundial que ocasiona, así como la complejidad que en sí mismo alberga el glaucoma, es primordial el desarrollo de proyectos de investigación genética sobre la misma, con el fin de revelar sus principales mecanismos hereditarios. Dichos avances relacionados con esta patología nos proporcionarán diagnósticos más efectivos y tratamientos personalizados para los pacientes con esta enfermedad.

Dado que el glaucoma es una neurodegeneración progresiva que no afecta únicamente al ojo, sino a toda la vía visual central del paciente, en la actualidad existen diversos estudios sobre el uso de neuroprotectores con el fin de prevenir la muerte de células ganglionares de la retina. Así pues, no consiste sólo en tratar el aumento de presión ocular, sino en ir más allá y fortalecer todas aquellas estructuras dañadas.

Aunque el tratamiento actual del glaucoma no está enfocado hacia la terapia génica, sino entre otras, a la administración de colirios -quienes conducen a altos niveles de incumplimiento-, existen múltiples vías de investigación para el reemplazo genético, con la utilización de vectores de terapia genética, como son los virus que integran el material genético al interior de las células seleccionadas, por lo que la identificación de las proteínas disfuncionales que participan en el desarrollo de una patología podrían ser objeto de terapias futuras con el fin de disminuir la prevalencia del glaucoma en el paciente y en sus generaciones futuras.

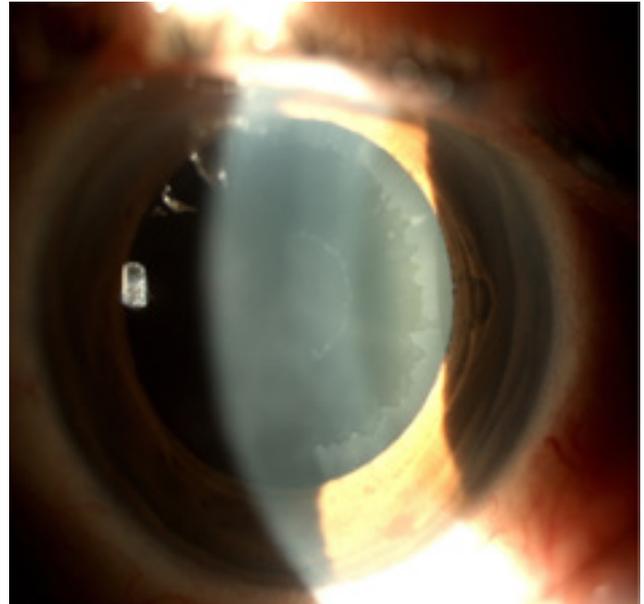


Figura 4.
Material pseudoexfoliativo en periferia y centro cristaliniano.

Aspectos genéticos del glaucoma primario de ángulo abierto en el adulto

Cuadro 1. Loci genéticos asociados a glaucoma primario de ángulo abierto.

Locus	Localización cromosómica	Gen	Características clínicas	Patrón de herencia
LC1A	1q24.3-q25.2	MYOC	GPAAJ, GPAA	AD, Multifactorial
LC1B	2cen-q13	NI	GPAA	AD
LC1C	3q21-q24	NI	GPAA	AD
LC1D	8q23	NI	GPAA	AD
LC1E	10p15-p14	OPTN	GTN, GPAA	AD
LC1F	7q35-36	NI	GPAA	AD
LC1G	5q21.3-q22.1	WDR36	GPAA	AD, Multifactorial
LC1H	2p15-p16	NI	GPAA	AD
LC1I	15q11-q13	NI	GPAA	Multifactorial
LC1J	9q22	NI	GPAAJ	AD
LC1K	20p12	NI	GPAAJ	AD
LC1L	3p21-p22	NI	GPAA	AD
LC1M	5q22.1-q32	NI	GPAAJ	AD
LC1N	15q22-q24	NI	GPAAJ	AD
LC1O	19q13.33	NTF-4	GPAA, GTN	Multifactorial
LC3A	2p21-p22	CYP1B1	GPC, GPAA	AR, Multifactorial

MYOC = gen de miocilina, NI = gen no identificado, OPTN = gen de optineurina, WDR36 = gen de WD con dominios de 36 repetidos, NTF-4 = neurotrofina-4, CYP1B1 = gen del citocromo P450 1B1, GPAAJ = glaucoma primario de ángulo abierto de inicio juvenil, GPAA = glaucoma primario de ángulo abierto de inicio en el adulto, GTN = glaucoma de tensión normal, GPC = glaucoma primario congénito, AD = autosómica dominante, AR = autosómica recesiva.

Tabla 1. Genética en el GPAA.

Referencias

1. Fan BJ, Wiggs JL. Glaucoma: genes, phenotypes, and new directions for therapy. *J Clin Invest.* 2010; 120(9):3064-3072.
2. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet.* 2011; 377: 1367-1377.
3. Goel M, Picciani RG, Lee RK et al. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J.* 2010; 3 (4): 52-59
4. Sharts-Hopko NC, Glynn-Milley C, Primary open-angle glaucoma. *Am J Nurs.* 2009; 109 (2): 40-47.
5. Peña García L. Apuntes de Oftalmología. *Arch Soc Esp Oft.* 70: 333-4; 2005.
6. Morrison JC, Pollack IP. Glaucoma. Science and Practice. New York: Stuttgart Thieme; 2003; 45-7.
7. Labrada Rodríguez YH. Genética del Glaucoma Primario de Angulo abierto. *Rev Cubana Oftalmol.* 15(1) 47-54; 2002.
8. Rao KN, Nagireddy S, Chakrabarti S. Complex genetic mechanisms in glaucoma: an overview. *Indian J Ophthalmol.* 2011; 59 (Suppl): S31-42.
9. Gadia R, Sihota R, Dada T et al. Current profile of secondary glaucomas. *Indian J Ophthalmol.* 2008; 56 (4): 285-289.
10. Khan AO. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22 (5): 347-355.
11. Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *EXP Eye Res.* 2011; 93: 331-339.
12. Mengkegale M, Fuse N, Miyazawa A et al. Presence of myocilin sequence variants in Japanese patients with open-angle glaucoma. *Mol Vis* 2008; 14: 413-417.
13. Xiao Z, Meng Q, Tsai JC et al. A novel optineurin genetic mutation associated with open-angle glaucoma in a chinese family. *Mol Vis.* 2009; 15: 1649-1654.
14. Miyazawa A, Fuse N, Mengkegale M et al. Association between primary open-angle glaucoma and WDR36 DNA sequence variants in Japanese. *Mol Vis.* 2007; 13: 1912-1919
15. Burdon KP, Hewitt AW, Mackey DA et al. Tag SNPs detect association of the CYP1B1 gene with primary open angle glaucoma. *Mol Vis.* 2010; 16: 2286-2293.
16. Chen LJ, Ng TK, Fan AH et al. Evaluation of NTF4 as a causative gene for primary open-angle glaucoma. *Mol Vis.* 2012; 18: 1763-1772
17. Anderson J, Pralea A, Bono EA de Haines JL, Gorin MB, Schuman JS et al. A gene responsible for the pigment dispersion syndrome maps to chromosome 7q35-q36. *Arch Ophthalmol* 1997; 15: 384-8.

PERFIL COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y ASPECTOS DIFERENCIALES CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

ROCÍO PEGO FOLGAR

Departamento de Neuropsicología, Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, 15165-Bergondo, Coruña.

La Enfermedad de Parkinson consiste en un proceso neurodegenerativo caracterizado principalmente por sus manifestaciones motoras. Aunque estos síntomas son los más notorios, se acompañan de otras alteraciones que contribuyen en gran medida al deterioro causado por la enfermedad, así como a la pérdida de calidad de vida de los pacientes. Hablamos de los déficits cognitivos, emocionales y conductuales que caracterizan a este trastorno.

El deterioro cognitivo en la EP puede manifestarse desde formas menos graves, como el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), hasta formas más graves, como la demencia. El DCL puede estar presente ya en etapas iniciales de la enfermedad y constituye un factor de riesgo de demencia. Entre el 20 y el 57% de los pacientes presentan deterioro en los primeros 3 a 5 años después de haber sido diagnosticados, y tienen de 2 a 6 veces más probabilidades de desarrollar demencia que las personas sanas. La base neurobiológica que subyace a estos déficits consiste en una disfunción dopaminérgica de las proyecciones neuronales que unen la Sustancia Negra, el Estriado y el Lóbulo Frontal en el cerebro. Las vías no dopaminérgicas ascendentes que tienen su origen en el Núcleo de Rafe, el Locus Coeruleus y el Núcleo Basal de Meynert también degeneran en la EP, lo que da lugar a que los sistemas neuronales serotoninérgico, noradrenérgico y colinérgico ascendentes estén dañados, contribuyendo también a la aparición de síntomas depresivos y alteraciones cognitivas.

El perfil neuropsicológico inicial en la EP es diferente al de la demencia y se caracteriza, principalmente, por ser de perfil frontosubcortical, no amnésico, con una afectación predominante de la función ejecutiva (memoria operativa, flexibilidad, planificación, formación de conceptos, abstracción,

toma de decisiones, solución de problemas e inhibición). Las funciones ejecutivas hacen el trabajo de un "ejecutivo": dirigir, valorar y controlar nuestra conducta para que sea eficaz y adecuada al tiempo y al contexto. Es decir, imaginemos que nuestro cerebro es como una "banda de música". Cada músico está especializado en tocar un instrumento, pero necesita de un director de orquesta para que la música fluya de manera coordinada. Nuestro cerebro funciona de forma parecida. Cada parte del cerebro tiene asignada unas funciones más o menos específicas y para poder realizar cualquier actividad de la vida diaria necesita que todas las áreas trabajen conjuntamente de manera organizada. El "director de orquesta cerebral" es el lóbulo frontal y su alteración puede ocasionar problemas funcionales graves, aunque todos los músicos toquen bien su instrumento, por ejemplo: falta de iniciativa, planificación y programación de tareas; menor capacidad para solucionar problemas, generar estrategias y considerar varias opciones; dificultad para anticipar las consecuencias de las acciones; mayor impulsividad... Los estudios prospectivos indican que los trastornos ejecutivos son los predictores más importantes del declive posterior.

Otros déficits asociados a la enfermedad los constituyen una disminución en la velocidad de procesamiento de la información y fallos en la atención compleja (tareas que requieren cambio o alternancia y atención dividida). La afectación de la memoria no es tan predominante como en otras enfermedades neurodegenerativas y se produce en el contexto de la disfunción ejecutiva. La diferencia radica en la recuperación de la información más que en su almacenamiento. En la EP estarían preservados

los procesos de codificación, almacenamiento y consolidación de nueva información, pero habría dificultad para evocarla de forma libre a corto plazo, debido a una ineficacia en el uso de estrategias válidas para su memorización y recuperación. Estos pacientes se beneficiarían, por tanto, del reconocimiento y del uso de claves semánticas. El lenguaje muestra una mayor preservación, aunque se pueden presentar en etapas iniciales dificultades en la comprensión de estructuras gramaticales complejas, o una disminución de la fluidez verbal, sobre todo de tipo fonético. También nos podemos encontrar disartria hipocinética, manifestada por hipofonía y afectación de la prosodia.

Cuando el cuadro clínico neuropsicológico avanza a una demencia, más frecuente a medida que avanza la edad, las alteraciones cognitivas son cualitativamente similares a la EP sin demencia, pero de mucha mayor gravedad, añadiéndose además alteraciones de perfil cortical posterior, probablemente asociadas a disfunciones de las proyecciones colinérgicas hacia la corteza temporal y parietal. Estos déficits consisten en dificultades en el almacenamiento de la información, en la fluidez verbal semántica y en las habilidades visoespaciales y visoperceptivas (déficit en orientación de líneas, reconocimiento facial, memoria espacial, rotación mental, construcción con bloques o copia de figuras). Estas alteraciones visoespaciales se han propuesto como marcadores cognitivos de conversión de DCL a demencia.

Los principales factores de riesgo para desarrollar demencia temprana en la EP son la edad, la gravedad de los síntomas motores (en particular las alteraciones de la postura y de la marcha), el deterioro cognitivo leve y la presencia de alucinaciones visuales.

Entre las manifestaciones conductuales y emocionales se encuentran la apatía, los cambios en la personalidad y el humor (con síntomas depresivos y de ansiedad), somnolencia diurna excesiva, alucinaciones (en su mayoría visuales) y delirios, generalmente paranoides

DIFERENCIAS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En la Enfermedad de Alzheimer (EA) se produce, en términos generales, un mayor deterioro mnésico que en el Parkinson. El déficit que subyace a la sintomatología de los sujetos con EA es distinto al encontrado en la EP. En la primera, se ven afectados los procesos de codificación y almacenamiento de la información, en la segunda los de recuperación. Para entender esta diferencia pensemos en nuestro sistema de memoria como si fuera una "biblioteca", una persona afectada por EA tiene una biblioteca que va teniendo pequeños incendios en los documentos guardados en el archivo. Estos incendios hacen que se vaya perdiendo la información guardada. Una persona afectada por EP tiene una biblioteca con problemas con el bibliotecario. Éste, cuando quiere guardar la información, la va metiendo desordenadamente, o de un modo que después es difícil de encontrar. Podríamos decir que el bibliotecario no cae en la cuenta de que ordenar la información "alfabéticamente" es un sistema eficaz. Esta información permanece dentro de la biblioteca, no se pierde, pero cuando el bibliotecario la necesita, no la encuentra debido a que no la ha guardado de una manera que sea fácil de buscar.

Las características de tipo atencional, ejecutivo y visoespacial también marcan la diferencia con la EA, observándose unos déficits de mayor gravedad en estas áreas en la EP. Asimismo, los pacientes con EP no cursan con cuadros francos de afasia.

En este contexto, la evaluación neuropsicológica constituye una herramienta útil para determinar la situación cognitiva del paciente, contribuyendo al diagnóstico y a la valoración de los efectos del tratamiento, así como al establecimiento de programas de intervención, cuyo objetivo es la preservación de las funciones cognitivas del paciente el mayor tiempo posible y al mantenimiento de una buena calidad de vida.

Bibliografía

Bocanegra Y, Trujillo-Orrego N, Pineda D. Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. Rev Neurol 2014; 59: 555-69.

Perea M. y Ladera V. Neuropsicología de la Enfermedad de Parkinson. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, Abril 2012, Vol.12, N°1, pp. 219-241.

Prats A. y Bayés A. Consejos sobre trastornos cognitivos para pacientes con Enfermedad de Parkinson. Unidad de Parkinson, Centro Médico Teknon.

03

ACTUALIDAD COVID-19



GENES RELACIONADOS CON LA PÉRDIDA DE OLFATO Y GUSTO EN LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS

El equipo de **Janie F. Shelton**, de *23andMe Inc.*, Sunnyvale, California, USA, realizando un análisis genómico de más de un millón de personas, encontró 69.841 pacientes con COVID-19 que mostraban defectos en un segmento genómico que se localiza en la vecindad de los genes *UGT2A1* y *UGT2A2* que se asocia con la pérdida de olfato y gusto en pacientes infectados por coronavirus. Ambos genes se expresan en la mucosa olfativa y participan en la metabolización de diversas sustancias odoríferas.

La pérdida del sentido del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) son síntomas distintivos de COVID-19 y se encuentran entre los indicadores más tempranos y más frecuentemente reportados de la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2. De las personas seropositivas para SARS-CoV-2, el 68% mostró pérdida de olfato o gusto. Las mujeres son más propensas que los hombres a mostrar estos síntomas (72% versus 61%), especialmente las más jóvenes (promedio 41 años).

El estudio genómico (GWAS) se realizó en personas de ascendencia europea, latina, afroamericana, asiática oriental y del sur de Asia. Un único locus asociado a estos síntomas se identificó en el cromosoma 14 (chr4q13.3){rs7688383-C/T, siendo T el alelo de riesgo). Hay cuatro genes dentro de los 150 kb de la asociación (*UGT2A1*, *UGT2A2*, *UGT2B4*, *SULT1B1*), con la variante en un intrón de los genes *UGT2A1* y *UGT2A2* superpuestos. De los cuatro genes vecinos, *UGT2A1* y *UGT2A2* no solo son los candidatos a genes causales más proximales sino también biológicamente más plausibles.

Shelton, J.F., Shastri, A.J., Fletez-Brant, K. et al. The *UGT2A1/UGT2A2* locus is associated with COVID-19-related loss of smell or taste. *Nat Genet* (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00986-w>.

UGT2A1 y *UGT2A2* forman parte de una familia de uridina difosfato glicosiltransferasas, enzimas que metabolizan sustratos lipofílicos a través de la conjugación con ácido glucurónico. Estas enzimas, que se expresan en el epitelio olfativo, están involucradas en la eliminación de los odorantes que ingresan a la cavidad nasal y se unen a los receptores olfativos. La glucuronidación de los odorantes no estimula el bulbo olfatorio, lo que impide que el olor sea detectado por el cerebro, demostrando funcionalmente el efecto de la enzima producida por estos genes sobre el odorante. Esto da como resultado la eliminación del odorante para facilitar la experiencia transitoria de olfato, una vez que los estímulos ya no están presentes en el ambiente. *UGT2A2* es una variante de conexión con *UGT2A1*, con idénticos residuos C-terminales pero diferentes *N termini*. Por el contrario, *UGT2B4* y *SULT1B1* parecen menos plausibles desde una perspectiva biológica, sin que ninguno tenga un vínculo claro con la función olfativa o gustativa.

Evidencias recientes sugieren que el SARS-CoV-2 entra y se acumula en las células de soporte olfativo que, a diferencia de las neuronas, expresan abundantemente las proteínas responsables de la entrada viral, la enzima convertidora de angiotensina 2 (*ACE2*) y la serina 2 de la proteasa transmembrana (*TMPRSS2*). Estas células de apoyo están metabólicamente y funcionalmente asociadas con las neuronas olfativas y con la transducción de señales odorizantes (procesamiento de odorantes mediante la endocitosis del complejo proteico de unión a odorantes, desintoxicación, mantenimiento de los cilios de las neuronas receptoras olfativas maduras y mantenimiento de la integridad epitelial). Se ha propuesto que la sensación olfativa se ve afectada cuando estas funciones esenciales se interrumpen, causando deterioro ciliar. No está claro cómo *UGT2A1* y *UGT2A2* están involucrados en este proceso, pero dada su localización y función esencial en el metabolismo y la desintoxicación de dichos compuestos, estos genes pueden desempeñar un papel en la fisiología de las células infectadas y el deterioro funcional resultante que contribuye a la pérdida de la capacidad de olfato. En particular, la variante identificada en este estudio también parece estar asociada con la capacidad general para oler, lo que puede sugerir que las personas con mayor sensibilidad al olfato o al gusto pueden ser más propensas a notar una pérdida de estos sentidos como resultado de una infección por SARS-CoV-2.

POSIBLE VÍNCULO ENTRE LA COVID-19 PERSISTENTE Y LA FLORA INTESTINAL HUMANA

La alteración de la flora bacteriana intestinal ha sido relacionada con la susceptibilidad al síndrome COVID-19 prolongado, según estudios realizados por **Siew Ng**, del *Center for Gut Microbiota Research*, en la Universidad de Hong Kong, avalados por **Eugene Chang**, de la Universidad de Chicago, tal como refleja el informe de **Thomas R. Collins** en *MedScape Neurology* (<https://www.medscape.com/viewarticle/>).

Este es el primer estudio que muestra que la composición alterada del microbioma intestinal está fuertemente asociada con síntomas persistentes en pacientes con COVID-19 hasta 6 meses después de la eliminación del virus SARS-CoV-2. Este cuadro clínico, conocido como síndrome COVID-19 postagudo (PACS), es más frecuente en pacientes con disminución de diversos tipos de bacterias intestinales que las encontradas en casos no-PACS. Entre las personas con PACS, 28 especies de bacterias disminuyen y 14 se enriquecen, mientras que en pacientes COVID-no-PACS solo 25 especies de bacterias estaban alteradas en el momento del ingreso hospitalario, con normalización total a los 6 meses.

Tener síntomas respiratorios a los 6 meses se relaciona con niveles más altos de patógenos oportunistas como *Streptococcus anginosus* y *S. vestibularis*. Los síntomas neuropsiquiátricos y la fatiga se asociaron con patógenos nosocomiales que están relacionados con infecciones oportunistas, como *Clostridium innocuum* y *Actinomyces naeslundii*. Las bacterias conocidas por producir butirato, un ácido graso beneficioso, se agotan en aquellos pacientes con pérdida de cabello. Algunas de estas bacterias, incluidas *Bifidobacterium pseudocatenulatum* y *Faecalibacterium prausnitzii*, presentan una correlación inversa con PACS a los 6 meses. Estos hallazgos sugieren que los perfiles microbianos intestinales pueden indicar una mayor susceptibilidad a COVID persistente. El microbioma intestinal influye en la salud del huésped y proporciona beneficios cruciales en forma de desarrollo del sistema inmunológico, prevención de infecciones,

CO-ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS ANTI-COVID Y ANTI-NEUMOCOCO

Pfizer ha anunciado resultados positivos derivados de un estudio de fase III (NCT04887948) que describe la seguridad y la inmunogenicidad de Pevnar 20™ (vacuna antineumocócica conjugada 20-valente) cuando se administra conjuntamente con una dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Comirnaty®). Según la compañía, las respuestas provocadas por Pevnar 20 son similares si se administran con una dosis de la vacuna COVID-19 o con placebo. Las respuestas a una dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 también son similares cuando se administran con Pevnar 20 o se administran con placebo. El perfil de seguridad de la coadministración de Pevnar 20 con una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 es similar a la observada con la dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19.

Pevnar 20 es la vacuna antineumocócica conjugada de próxima generación de Pfizer que incluye conjugados polisacáridos capsulares para los 13 serotipos ya incluidos en Pevnar 13® (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) y siete serotipos adicionales (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F) que causan enfermedad neumocócica invasiva (DPI) y se han asociado con altas tasas de letalidad, resistencia a antibióticos y/o meningitis. Pevnar 20 ayuda a proteger contra más cepas de la bacteria que causan la neumonía neumocócica que cualquier otra vacuna conjugada disponible.

LOS ANTICUERPOS ANTI-CORONAVIRUS PASAN A TRAVÉS DE LA LECHE MATERNA A LOS BEBÉS EN MADRES VACUNADAS

Dos vacunas basadas en ARNm para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y la ARNm-1273 (Moderna), están aprobadas para su uso en los Estados Unidos. Los ensayos clínicos para las dos candidatas a vacunas de ARNm no incluyeron a mujeres lactantes, pero los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Academia de Medicina de la Lactancia Materna recomiendan que las mujeres que amamantan reciban la vacuna. Dado que las vacunas contra la COVID-19 aún no están aprobadas para niños menores de 5 años, la inmunidad pasiva conferida a los bebés lactantes por las madres vacunadas, o al feto en desarrollo a través de la placenta de las mujeres embarazadas vacunadas, es probablemente el único medio de protección para los bebés contra la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2).

En los últimos meses han surgido nuevas variantes genéticas preocupantes de la secuencia original del SARS-CoV-2. La variante D614G se asocia con un aumento de la infectividad, la variante Alfa (B.1.1.7) se asocia con una mayor transmisibilidad, y algunos informes sugieren que las variantes Beta y Gamma (B.1.351 y P.1) evaden la inmunidad natural conferida por una infección previa por SARS-CoV-2. La nueva variante Ómicron es todavía más evasiva, infectando a millones de personas previamente vacunadas.

Narayanaswamy V, Pentecost B, Schoen C et al. Neutralizing Antibodies and Cytokines in Breast Milk After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccination. *Obs. Gyn.* doi: 10.1097/AOG.0000000000004661 (2021) (Epub).

Se han publicado unos 10 estudios sobre la respuesta inmune a una vacuna COVID-19 basada en ARNm en la leche materna de mujeres lactantes, pero ninguno de estos estudios midió las respuestas celulares a la vacuna COVID-19 en la leche o la presencia de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 en lactantes amamantados.

El grupo de **Vignesh Narayanaswamy**, del departamento de Veterinaria y Ciencias Animales de la Universidad de Massachusetts, en Amherst, y del *Maternal Fetal Medicine and Pioneer Valley Life Sciences Institute*, en el *Baystate Medical Center de Springfield*, estudiaron los niveles de inmunoglobulina (Ig)A e IgG del dominio de unión a receptores (RBD) en muestras de leche en serie y la capacidad neutralizante frente al pico de tipo salvaje y cuatro variantes del SARS-CoV-2 (D614G, Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), and Gamma (P.1)) en muestras de leche previas y posteriores a la vacunación. También evaluaron la leche materna vacunada para los cambios en los niveles de 10 citoquinas y las heces infantiles para los niveles de IgA e IgG anti-RBD.

La leche de mujeres inmunizadas contra el COVID-19 neutralizó el pico y las cuatro variantes, impulsadas principalmente por la IgG anti-RBD. La respuesta inmune en la leche también incluyó una elevación significativa del γ -interferón. La respuesta inmune a la vacunación materna se reflejó en los lactantes amamantados, en los que se detectaron IgG anti-RBD y IgA anti-RBD en el 33% y el 30% de las muestras de heces infantiles, respectivamente. Los niveles de anticuerpos anti-RBD en las heces infantiles se correlacionaron con los efectos secundarios de la vacuna materna. La mediana de los niveles de anticuerpos contra RBD estuvo por debajo de los puntos de corte positivos en las muestras de leche pre-pandémica y heces infantiles.

Las respuestas inmunitarias humorales y celulares a la vacunación contra el COVID-19 basada en ARNm están presentes en la mayoría de la leche materna de las mujeres. Los anticuerpos anti-RBD de la leche pueden neutralizar el pico del coronavirus 2 del SARS-CoV-2 y algunas variantes de riesgo (no Ómicron). Los anticuerpos anti-RBD se transfieren a los lactantes amamantados, con el potencial de conferir inmunidad pasiva contra el SARS-CoV-2.

MUERTE POR COVID-19 EN PACIENTES VACUNADOS

Muchos estudios concuerdan que la vacunación contra el SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, es altamente efectiva para prevenir la hospitalización y la muerte asociadas al COVID-19; sin embargo, algunas personas vacunadas podrían desarrollar COVID-19 con resultados graves. Utilizando datos de 465 instituciones en una gran base de datos de atención médica de los Estados Unidos, **Christina Yek** y colegas de la Sección de Epidemiología Clínica del *Clinical del Critical Care Medicine Department*, en el *National Institutes of Health Clinical Center de Bethesda*, en Maryland, y del *Laboratory of Malaria and Vector Research*, en el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases de Rockville*, dirigidos por **Sameer S. Kadri**, analizaron la frecuencia y los factores de riesgo para desarrollar un resultado grave de COVID-19 después de completar una serie primaria de vacunación contra COVID-19 (vacunación primaria), definida como la recepción de 2 dosis de una vacuna de ARNm (BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] o ARNm-1273 [Moderna]) o una dosis única de JNJ-78436735 [Janssen (Johnson & Johnson)] ≥ 14 días antes del inicio de la enfermedad. Los resultados graves de COVID-19 se definieron como la hospitalización con un diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda, la necesidad de ventilación no invasiva (VNI), el ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) que incluye a todas las personas que requieren ventilación mecánica invasiva o la muerte. Entre 1.228.664 personas que completaron la vacunación primaria de diciembre de 2020 a octubre de 2021, un total de 2.246 (18.0 por 10.000 personas vacunadas) desarrollaron COVID-19 y 189 (1.5 por 10.000) tuvieron un resultado grave, incluidos 36 que murieron (0.3 muertes por cada 100.000). El riesgo de resultados graves fue mayor entre las personas que tenían ≥ 65 años de edad, estaban inmunodeprimidas o tenían al menos una de las otras seis afecciones subyacentes. Todas las personas con resultados graves tenían al menos uno de estos factores de riesgo, y el 77.8% de los que murieron tenían cuatro o más factores de riesgo. Los resultados graves de COVID-19 después de la vacunación primaria son raros; sin embargo, las personas vacunadas que tienen ≥ 65 años de edad, están inmunodeprimidas o tienen otras afecciones

subyacentes podrían estar en mayor riesgo. Estas personas deben recibir intervenciones específicas que incluyan el manejo de enfermedades crónicas, precauciones para reducir la exposición, dosis adicionales de vacunas primarias y de refuerzo, y terapia farmacéutica efectiva según lo indicado para reducir el riesgo de resultados graves de COVID-19. Aumentar la cobertura de vacunación contra la COVID-19 es una prioridad de salud pública, según los cánones oficiales en USA.

De las 446 personas con COVID-19 después de la vacunación primaria que recibieron terapia monoclonal anti-SARS-CoV-2 (casirivimab e imdevimab [93.3%] o bamlanivimab y etesivimab [6.7%]), ninguna experimentó resultados graves. Entre las 3.395 personas que recibieron dosis de refuerzo o dosis adicionales de vacunas, 27 (0.8%) adquirieron COVID-19, tres de las cuales experimentaron resultados graves (pero no ingresos en la UCI o muertes).

Todas las personas con resultados graves de COVID-19 después de la vacunación primaria tenían al menos uno de ocho factores de riesgo identificados como significativos. La frecuencia de tener cuatro o más factores de riesgo aumentó con la gravedad de la enfermedad, variando desde el 18.8% (386) entre las personas que tuvieron resultados no graves, el 56.9% (87) entre los supervivientes que tenían insuficiencia respiratoria o fueron admitidos en una UCI, hasta el 77.8% (28) de las personas que murieron.

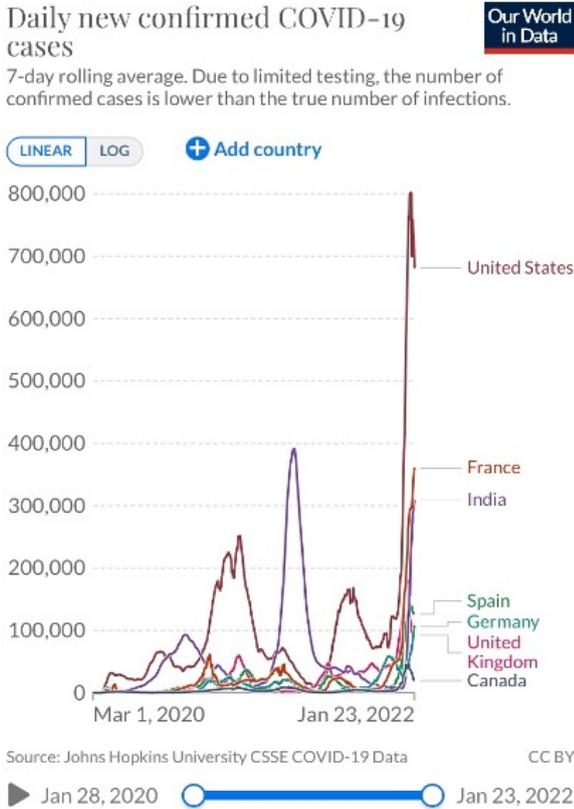
Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series – 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:19–25. DOI:

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7101a4external>
icon

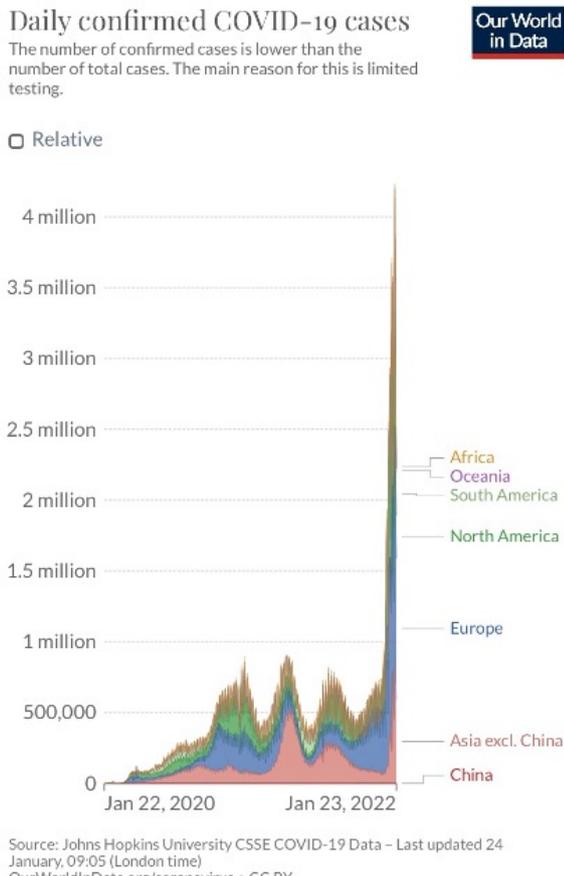
EVOLUCIÓN INTERNACIONAL DE LA PANDEMIA

Fuente: Universidad Johns Hopkins

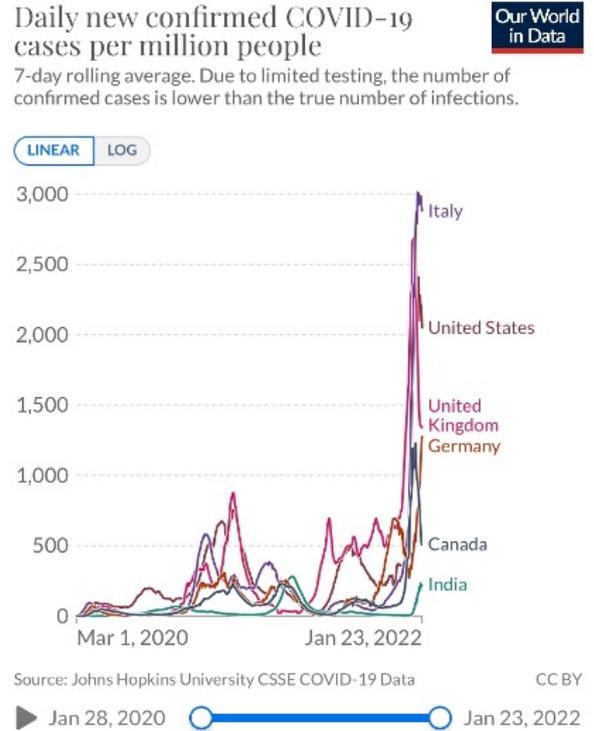
Casos nuevos confirmados diariamente por países



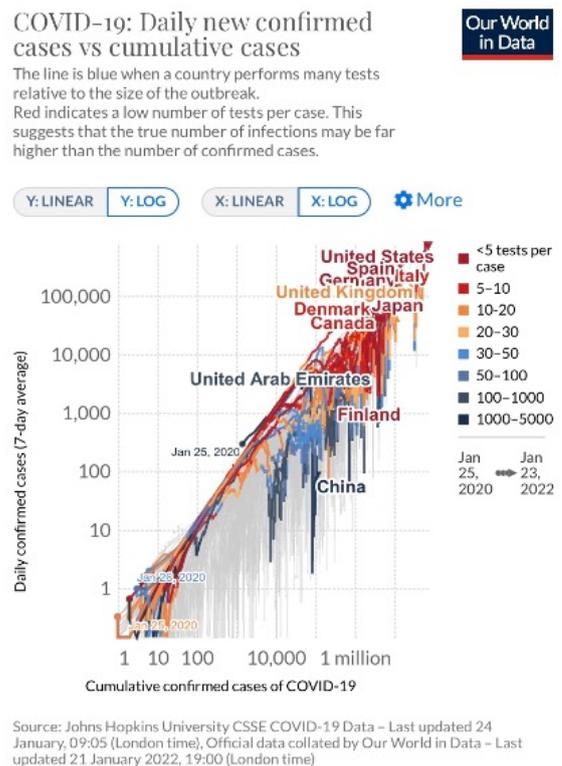
Casos confirmados diariamente por regiones



Casos nuevos confirmados diariamente por millón en países seleccionados



Nuevos casos diarios confirmados versus acumulación de casos por países seleccionados

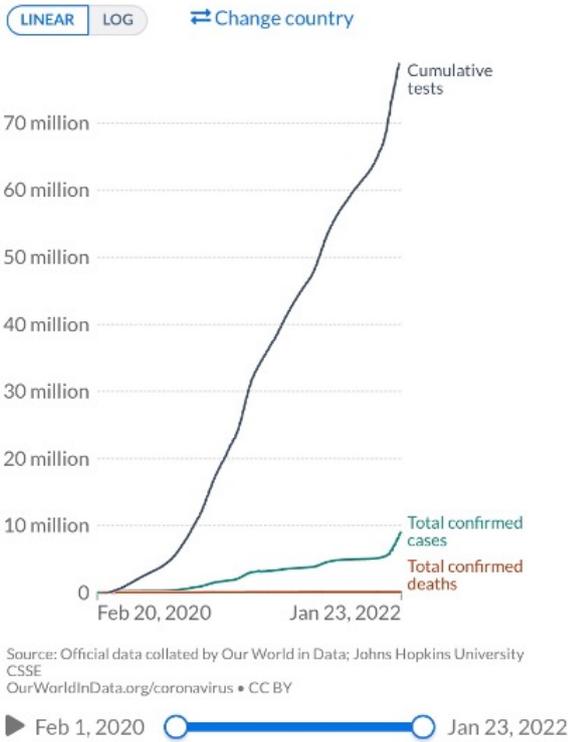


Tests, casos acumulados y muertes en España

Cumulative COVID-19 tests, confirmed cases and deaths, Spain

The confirmed counts shown here are lower than the total counts. The main reason for this is limited testing and challenges in the attribution of the cause of death.

Our World in Data

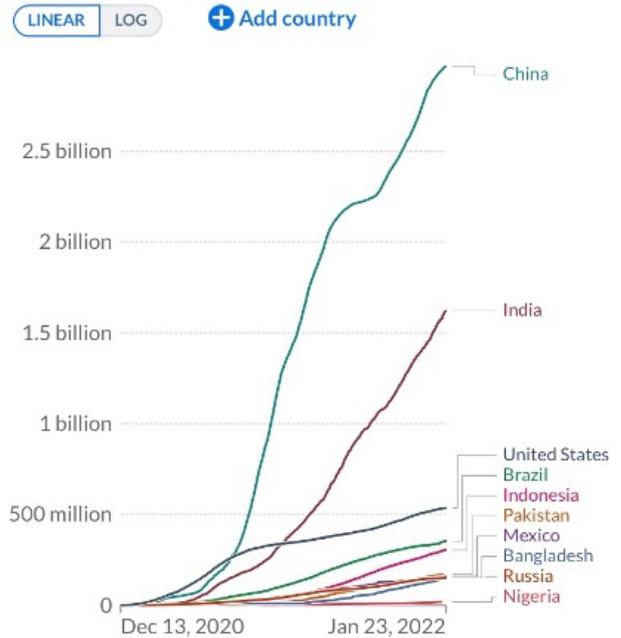


Dosis administradas de Vacunas

COVID-19 vaccine doses administered

All doses, including boosters, are counted individually. As the same person may receive more than one dose, the number of doses can be higher than the number of people in the population.

Our World in Data

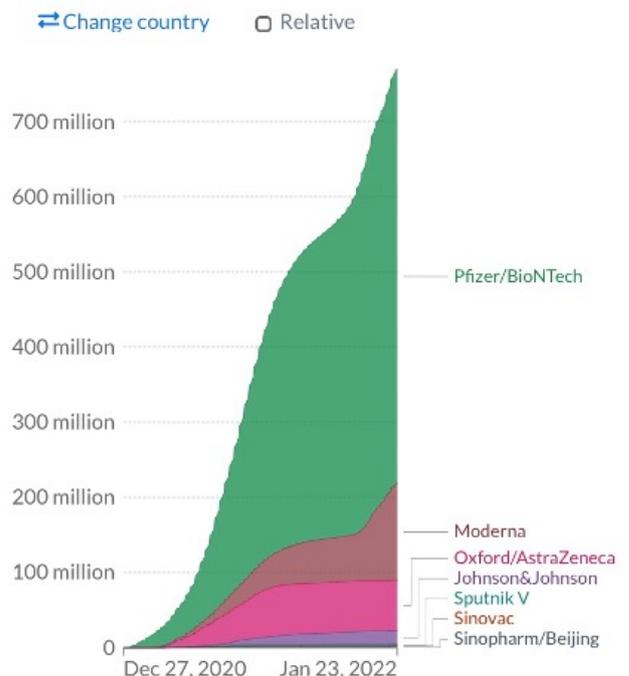


Tipos de vacunas administradas en la Unión Europea

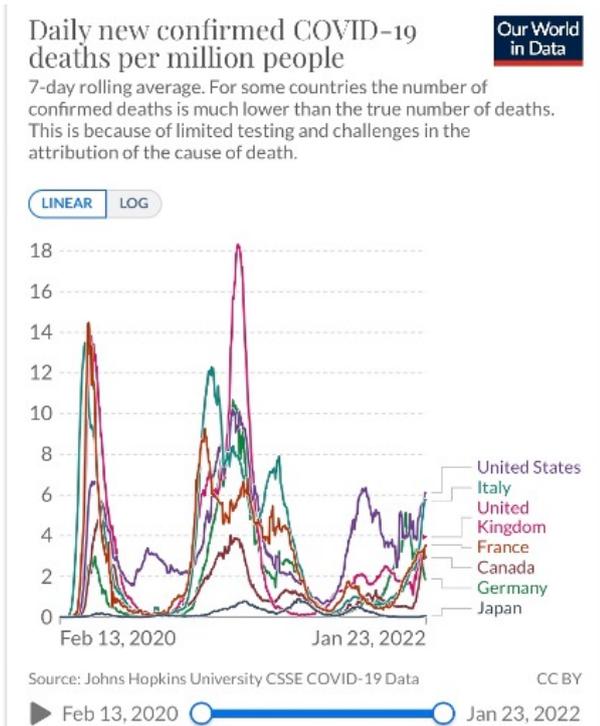
COVID-19 vaccine doses administered by manufacturer, European Union

For vaccines that require multiple doses, each individual dose is counted. As the same person may receive more than one dose, the number of doses can be higher than the number of people in the population.

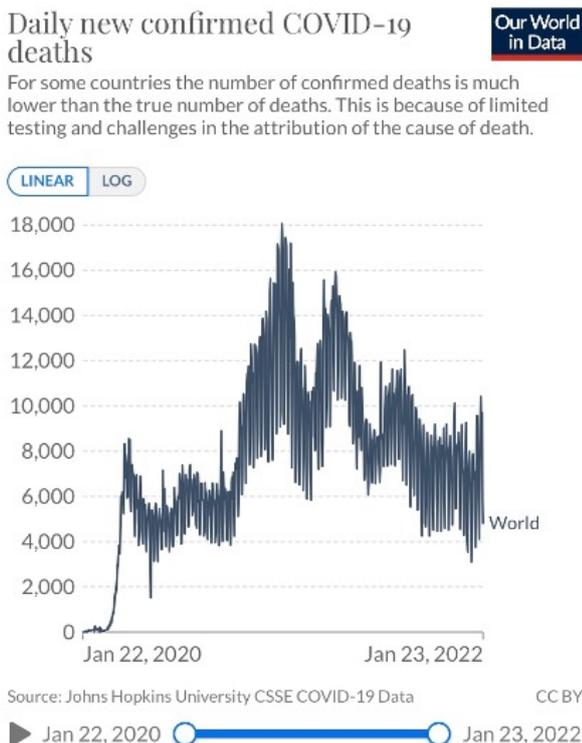
Our World in Data



Muertes confirmadas por millón en países seleccionados



Número de muertes confirmadas diariamente en el mundo



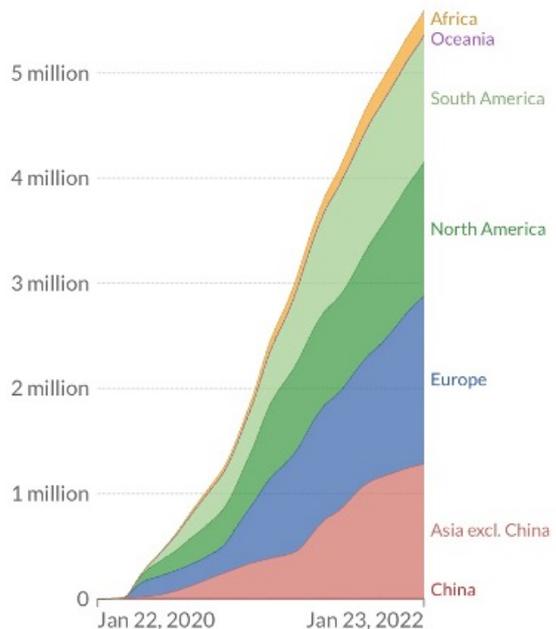
Muertes confirmadas por regiones

Cumulative confirmed COVID-19 deaths

For some countries the number of confirmed deaths is much lower than the true number of deaths. This is because of limited testing and challenges in the attribution of the cause of death.

Our World in Data

Relative



04

BREVIALIA



ANEMIA ESPACIAL

Un estudio de **Guy Trudel** del *Bone and Joint Research Laboratory*, en el *Ottawa Hospital Research Institute*, de Ontario, Canada, demuestra que los vuelos espaciales afectan la composición de la sangre causando anemia hemolítica.

La anemia en los astronautas se ha observado desde las primeras misiones espaciales, pero los mecanismos que contribuyen a la anemia en los vuelos espaciales siguen sin estar claros. **Trudel** y su equipo demuestran que los vuelos espaciales se asocian con niveles persistentemente aumentados de productos de degradación de hemoglobina, monóxido de carbono en el aire alveolar y hierro en el suero. El estudio se realizó en 14 astronautas a lo largo de sus misiones de 6 meses a bordo de la Estación Espacial Internacional. Un año después del aterrizaje, los efectos eritrocíticos persistieron, incluido el aumento de los niveles de hemólisis, reticulocitosis y hemoglobina. Estos hallazgos sugieren que la destrucción de los glóbulos rojos, denominada hemólisis, es un efecto primario de la microgravedad en los vuelos espaciales y apoyan la hipótesis de que la anemia asociada con los vuelos espaciales es una condición hemolítica que debe considerarse en la detección y monitorización de astronautas y turistas espaciales.

Trudel G, Shahin N, Ramsay T, Laneuville O, Louati H. Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight. *Nat. Med.* doi:10.1038/s41591-021-01637-7 (2022).

EL VINO TINTO REDUCE LA MORTALIDAD POR PARKINSON

Los flavonoides pueden ejercer efectos neuroprotectores y mejorar las tasas de supervivencia en pacientes con enfermedad de Parkinson. Esto es lo que muestra un estudio del equipo de **Xinyuan Zhang**, del *Department of Nutritional Sciences*, en la Universidad de Pensilvania. Los autores evaluaron el efecto de los principales alimentos ricos en flavonoides (té, manzanas, bayas, jugo de naranja, naranja y vino tinto) sobre la tasa de mortalidad, con un seguimiento de más de 30 años, a través del Índice Nacional de Mortalidad. La conclusión a la que llegaron fue que los pacientes con Parkinson que consumen mayor cantidad de flavonoides, especialmente antocianinas y flavan-3-ols, y alimentos ricos en flavonoides como las bayas y el vino tinto, presentan una tasa de mortalidad más reducida.

Zhang X, Molsberry SA, Yeh T-S et al. Intake of flavonoids and flavonoid-rich Foods, and mortality risk among Individuals with Parkinson disease: A Prospective Cohort Study. *Neurology* Jan 2022, 10.1212/WNL.0000000000013275; DOI: 10.1212/WNL.0000000000013275.

LAS MUJERES JÓVENES TIENEN MÁS RIESGO DE ICTUS QUE LOS HOMBRES

Evidencias recientes sugieren que las mujeres jóvenes (18-45 años) pueden tener un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos que los hombres de la misma edad. Un estudio realizado por **Michelle H. Leppert**, del departamento de Neurología de la Universidad de Colorado, confirma que, en general, hay un 44% más de mujeres ≤ 35 años con accidentes cerebrovasculares isquémicos que hombres. Esta brecha se reduce en los adultos jóvenes, de 35 a 45 años, y hay evidencia contradictoria de si más hombres o mujeres tienen accidentes cerebrovasculares isquémicos en el grupo de edad de 35 a 45 años.

Leppert M, Burke JF, Lynda D. Lisabeth LD et al. Systematic Review of Sex Differences in Ischemic Strokes Among Young Adults: Are Young Women Disproportionately at Risk? *Stroke*. 2022;53:319-327;

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037117>.

EL CONSUMO MODERADO DE ALCOHOL NO PROTEGE EL CORAZÓN

La noción generalizada de que consumir cantidades pequeñas a moderadas de alcohol es bueno para la salud cardiovascular no está respaldada por los datos, según un informe reciente de la Federación Mundial del Corazón (*World Heart Federation*, WHF) (<https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/WHF-Policy-Brief-Alcohol.pdf>). La evidencia es clara en relación a que cualquier nivel de consumo de alcohol puede contribuir a la pérdida de una vida saludable. De acuerdo a este autorizado informe internacional, en las últimas décadas, la prevalencia de la enfermedad cardiovascular casi se ha duplicado, y el alcohol ha desempeñado un papel importante en la incidencia de cardiopatías. La propaganda del alcohol como necesario para una vida social vibrante ha desviado la atención de los daños del consumo de alcohol, al igual que las afirmaciones frecuentes y ampliamente publicitadas de que el consumo moderado de alcohol, como una copa de vino tinto al día, puede ofrecer protección contra las enfermedades cardiovasculares.

ÉXITO DEL PRIMER TRASPLANTE DE CORAZÓN DE CERDO MODIFICADO GENÉTICAMENTE AL SER HUMANO

Un corazón de cerdo genéticamente modificado ha sido trasplantado con éxito a un hombre de 57 años que no tenía otras opciones de tratamiento, según anunciaron funcionarios del Centro Médico de la Universidad de Maryland en Baltimore. Este es el primer trasplante de corazón de cerdo al ser humano. Tres genes asociados con el rechazo mediado por anticuerpos habían sido eliminados en el cerdo que suministraba el corazón trasplantado, y seis genes humanos asociados con la aceptación inmune del órgano se habían insertado en el genoma del cerdo. Un gen adicional en el cerdo fue eliminado para evitar el crecimiento excesivo del tejido cardíaco del cerdo. El cerdo donante fue suministrado por la empresa *Revivacor* de Blacksburg, Virginia, especializada en medicina regenerativa. Un medicamento experimental contra el rechazo lo facilitó *Kiniksa Pharmaceuticals*, de Lexington, Massachusetts, y fue co-administrado con otros inmunosupresores convencionales.

SE ASOCIA LA INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central de etiología desconocida. La desmielinización en el cerebro y la médula espinal es un proceso inmunomediado, posiblemente activado por una infección viral. Entre los supuestos agentes causales, el principal candidato es el virus de Epstein-Barr (VEB). El VEB es un herpesvirus humano que después de la infección persiste en forma latente en los linfocitos B durante toda la vida del huésped. Un papel causal del VEB está respaldado por el aumento del riesgo de EM después de la mononucleosis infecciosa, títulos elevados de anticuerpos séricos contra antígenos nucleares del VEB (EBAN) y por la presencia de VEB en lesiones desmielinizantes de EM notificadas en algunos, pero no en todos, los estudios patológicos.

El equipo de **Kjetil Bjornevik**, del departamento de Nutrición de la *Harvard T. H. Chan School of Public Health* de Boston, testó la hipótesis de que la EM está causada por el virus de Epstein-Barr (VEB) en una cohorte de más de 10 millones de adultos jóvenes en servicio activo en el ejército de los Estados Unidos, 955 de los cuales fueron diagnosticados con EM durante su período de servicio. El riesgo de EM aumentó 32 veces después de la infección con EBV, pero no aumentó después de la infección con otros virus, incluido el citomegalovirus de transmisión similar. Los niveles séricos de neurofilamento de cadena ligera, un biomarcador de degeneración neuroaxonal, aumentaron solo después de la seroconversión del VEB. Estos hallazgos no pueden explicarse por ningún factor de riesgo conocido para la EM y sugieren que el VEB es la principal causa de EM.

Bjornevik K, Cortese M, Healy BC et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, 13 Jan 2022; Vol 375, Issue 6578; pp. 296-301. DOI: 10.1126/science.abj8222.

EL CONSUMO DE ACEITE DE OLIVA REDUCE LA MORTALIDAD

Hay estudios que avalan que el consumo de aceite de oliva reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero su asociación con la mortalidad total y causas específicas de muerte no están claras.

El equipo de **Marta Guasch-Ferré**, del departamento de Nutrición de la *Harvard T.H. Chan School of Public Health* de Boston, Massachusetts, estudió si la ingesta de aceite de oliva se asocia con la mortalidad total y específica en 2 cohortes prospectivas de hombres y mujeres estadounidenses. La muestra comprendía 60.582 mujeres (Estudio de salud de enfermeras, 1990-2018) y 31.801 hombres (Estudio de seguimiento de profesionales de la salud, 1990-2018) que estaban libres de enfermedad cardiovascular o cáncer al inicio del estudio. Durante 28 años de seguimiento, se produjeron 36.856 muertes. Una mayor ingesta de aceite de oliva se asoció con un riesgo 19% menor de mortalidad por enfermedad cardiovascular, un riesgo 17% menor de mortalidad por cáncer, un riesgo 29% menor de mortalidad por enfermedades neurodegenerativas y un riesgo 18% menor de mortalidad por enfermedades respiratorias. En los análisis de sustitución, la sustitución de 10 g/día de margarina, mantequilla, mayonesa y grasa láctea por la cantidad equivalente de aceite de oliva se asoció con un riesgo 8-34% menor de mortalidad total y por causa específica.

Marta Guasch-Ferré, Yanping Li, Walter C. Willett, Qi Sun, Laura Sampson, Jordi Salas-Salvadó, Miguel A. Martínez-González, Meir J. Stampfer, and Frank B. Hu
Consumption of Olive Oil and Risk of Total and Cause-Specific Mortality Among U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jan, 79 (2) 101-112.

EL CURSO GALOPANTE DE LA DEMENCIA SENIL EN EL MUNDO: SI NO SE HACE PREVENCIÓN, LOS CASOS SE TRIPLICARÁN PARA 2050

Dadas las tendencias proyectadas en el envejecimiento de la población y el crecimiento de la población general, se espera que aumente el número de personas con demencia de forma alarmante en las próximas décadas. Conociendo la importancia de los factores de riesgo potencialmente modificables para demencia y el hecho de que el daño cerebral se inicie décadas antes de los síntomas, es urgente la toma de conciencia social sobre la necesidad urgente de implementar programas de prevención. Caracterizar la distribución y la magnitud del crecimiento previsto es crucial para la planificación de la salud pública y la priorización de los recursos. Un estudio financiado por la

Bill & Melinda Gates Foundation y *Gates Ventures*, publicado el 6 de enero en *The Lancet Public Health*, intenta mejorar los pronósticos anteriores de prevalencia de demencia mediante la producción de estimaciones a nivel de país y la incorporación de información sobre factores de riesgo seleccionados.

Los autores pronostican la prevalencia de demencia atribuible a los tres factores de riesgo de demencia incluidos en el Estudio de la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD) 2019 (alto índice de masa corporal, glucosa plasmática alta en ayunas y tabaquismo) de 2019 a 2050, utilizando riesgos relativos y prevalencia de factores de riesgo para predecir la prevalencia atribuible al riesgo de GBD en 2050 a nivel mundial y por región y país del mundo.

Se estima que el número de personas con demencia aumente de 57.4 millones de casos a nivel mundial en 2019 a 152.8 millones de casos en 2050. A pesar de los grandes aumentos en el número proyectado de personas que viven con demencia, la prevalencia estandarizada por edad de ambos sexos se mantiene estable entre 2019 y 2050 (cambio porcentual global del 0,1%). También se estima que habrá más mujeres que hombres con demencia a nivel mundial. En 2019 la proporción de mujeres a hombres era de 1.69; y se espera que este patrón continúe hasta 2050 (proporción de mujeres a hombres de 1.67). Hay heterogeneidad geográfica en los aumentos proyectados entre países y regiones,

con cambios porcentuales más pequeños en el número de casos de demencia proyectados en Asia Pacífico de altos ingresos (53%) y Europa occidental (74%), con mayor incremento de casos en el norte de África y Oriente Medio (367%) y África subsahariana oriental (357%). Los aumentos previstos en los casos podrían atribuirse en gran medida al crecimiento de la población y al envejecimiento de la misma, aunque su importancia relativa varía según la región del mundo, siendo el crecimiento poblacional el que más contribuye al aumento del África subsahariana y el envejecimiento de la población el que más contribuye al aumento en Asia oriental.

El crecimiento en el número de personas que viven con demencia subraya la necesidad de esfuerzos y políticas de planificación de salud pública para abordar las necesidades de este importante segmento de la población con gran discapacidad. Las estimaciones a nivel de los países pueden utilizarse para fundamentar los esfuerzos y decisiones de planificación nacional. Los enfoques multifacéticos, incluida la ampliación de las intervenciones para abordar los factores de riesgo modificables y la inversión en investigación sobre mecanismos biológicos, serán clave para abordar los aumentos esperados en el número de personas afectadas por demencia.

GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators.
Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, January 06, 2022 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8).

CAUSAS DE MUERTE EN PERSONAS ADICTAS A DROGAS

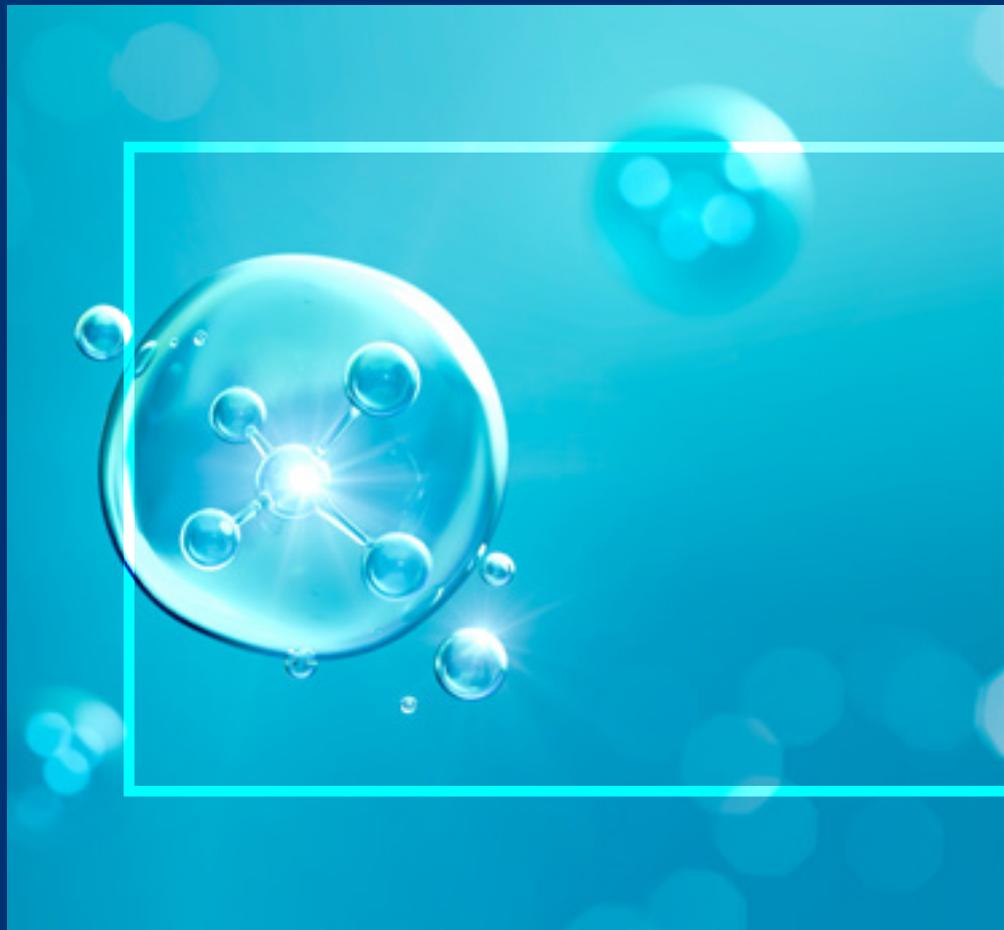
En muchos países, la edad promedio de las personas que usan opioides ilícitos, como la heroína, está aumentando. Se ha sugerido que esta es una razón para el aumento del número de muertes relacionadas con los opioides observadas en los datos epidemiológicos.

En un estudio financiado por el *National Institute for Health Research*, **Dan Lewer** y sus colegas del departamento de Epidemiología y Salud Pública del *University College* de Londres, describen las causas de muerte entre las personas que usan opioides ilícitos en Inglaterra. Recopilaron datos de 106.789 participantes con antecedentes de uso ilícito de opioides, con una media de seguimiento de 8.7 años y 320.367 controles emparejados con una media de seguimiento de 9.5 años. 13.209 (12.4%) de los 106.789 participantes de la cohorte expuesta habían muerto, con un cociente de mortalidad estandarizado de 7.72. Las causas más comunes de muerte fueron intoxicación por drogas (33.1%), enfermedad hepática (9.6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; 5.2%) y suicidio (4.9%). Los participantes con antecedentes de uso ilícito de opioides tuvieron tasas de mortalidad más altas que el grupo de comparación para todas las causas de muerte analizadas, observándose las tasas de mortalidad estandarizadas más altas para la hepatitis vírica (103.5), el VIH (16.7) y la EPOC (14.8). En la cohorte expuesta, a la edad de 20 años, la tasa de intoxicaciones fatales por drogas fue de 271 por 100.000 personas-año, lo que representa el 59.9% de las muertes a esta edad, mientras que la tasa de mortalidad por enfermedades no transmisibles fue de 31 por 100.000 personas-año, lo que representa el 6.8% de las muertes a esta edad. Las muertes debidas a enfermedades no transmisibles aumentaron más rápidamente con la edad (1155 muertes por cada 100.000 personas-año a los 50 años; representando el 52.0% de las muertes a esta edad) que las muertes debidas a intoxicación por drogas (507 por 100.000 personas-año a la edad de 50 años; representando el 22.8% de las muertes a esta edad). Reflejando los datos epidemiológicos, la tasa de intoxicaciones fatales por drogas en la cohorte expuesta aumentó de 345 muertes por 100.000 personas-año en 2010-2012 a 534 por 100.000 personas-año en 2016-2018, con un aumento del 55%; una tendencia que no se explicó por el envejecimiento de los participantes. El estudio concluye que las personas que usan opioides ilícitos tienen un exceso de riesgo de muerte en todas las causas principales de muerte. Estos hallazgos sugieren que es poco probable que el envejecimiento de la población explique el creciente número de intoxicaciones fatales por drogas observadas en los datos epidemiológicos, pero se asocia con muchas más muertes debido a enfermedades no transmisibles.

Lewer D, Brothers TD, Van Hest N et al. Causes of death among people who used illicit opioids in England, 2001-18: a matched cohort study. *The Lancet Public Health*, December 11, 2021; DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00254-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00254-1).

05

**SECCIÓN
PROMOCIONAL**



BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2021

ENERO - N°08

FEBRERO - N°09

MARZO - N°10

ABRIL - N°11

MAYO - N°12

JUNIO - N°13

JULIO - N°14

AGOSTO - N°15

SEPTIEMBRE - N°16

OCTUBRE - N°17

NOVIEMBRE - N°18

DICIEMBRE - N°19



MYLOGY

MYLOGY

**Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica**

☎ (+34) 981 780 505

**International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine**

☎ (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



PERFIL FARMACOGENÓMICO

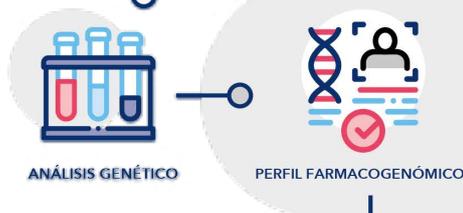


El 25-30% de los pacientes no responden adecuadamente a la dosis recomendada de fármaco. El Perfil Farmacogenómico identifica a esos respondedores anómalos y establece recomendaciones de ajuste de dosis para evitar efectos no deseados.



SANGRE O SALIVA

A partir de una muestra de sangre o saliva obtenemos un perfil personalizado que determina qué fármacos podemos tomar, cuáles evitar y en qué dosis son más eficaces para cada individuo.



ANÁLISIS GENÉTICO

PERFIL FARMACOGENÓMICO

El Perfil Farmacogenómico de EuroEspes analiza 60 farmacogenes que explican la respuesta a más de 1.200 fármacos, incluyendo todos los de uso común más frecuente.



RECIÉN NACIDO

Evitar el riesgo de reacciones adversas desde el primer minuto de vida

PARA TODA LA VIDA

Un único análisis para una enorme cantidad de tratamientos

VEJEZ

Gestión más efectiva de pacientes polimedicados

El Perfil Farmacogenómico detecta qué fármacos debe evitar para no sufrir reacciones tóxicas o efectos adversos y para los cuales su médico debe realizar un ajuste de dosis personalizado.

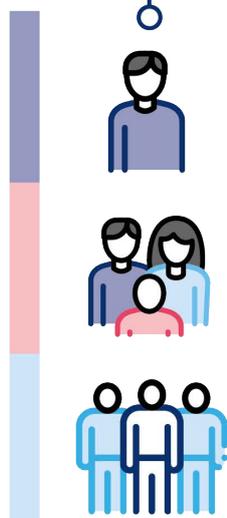
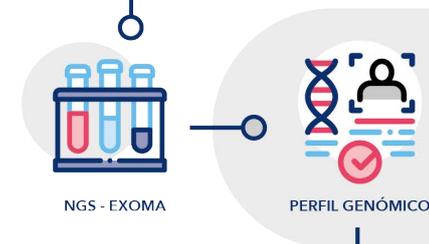
SISTEMA NERVIOSO	CARDIOLOGÍA	TRAUMATOLOGÍA	ONCOLOGÍA	ENF. INFECCIOSAS	OTRAS ESPECIALIDADES
 <ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos • Antipsicóticos • Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes • Antiparkinsonianos • Antidemencia • Psicoestimulantes • Antiepilepticos 	 <ul style="list-style-type: none"> • Antihipertensivos • Antiarrítmicos • Antitrombóticos • Inhibidores bomba de protones • Betabloqueantes • Bloqueantes canal de calcio • Sistema renina - angiotensina • Modificadores de lípidos 	 <ul style="list-style-type: none"> • Analgésicos • Anestésicos • Anti-inflamatorios • Corticosteroides 	 <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplásicos 	 <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • Anti-infecciosos 	 <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminicos • Antidiabéticos • Diuréticos • Antiglaucoma

PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)



SANGRE O SALIVA

Las variantes de nuestro genoma explican nuestro riesgo a desarrollar enfermedades y las diferencias en la capacidad de respuesta al tratamiento.



1. Variantes de riesgo personal

Se muestran genes patogénicos con mutaciones responsables de enfermedades (pasadas, presentes o futuras) en la persona portadora. Esta información genómica es vital para la confirmación diagnóstica de enfermedades que haya sufrido o pueda estar sufriendo la persona portadora, así como enfermedades que con altísima probabilidad pueda sufrir a lo largo de su vida.

2. Variantes de riesgo familiar

Se muestran genes defectuosos, que no tienen por qué causar enfermedad en la persona portadora, pero que pueden ser heredados por sus hijos. Si los hijos portadores de esos genes se unen a otra persona con idéntico defecto genético, el 25% de sus descendientes puede sufrir una enfermedad, de las conocidas como de herencia recesiva.

3. Variantes de riesgo indefinido

Incluye un conjunto de más de 500 genes cuya función es desconocida hoy día, pero que están presentes en más del 50% de la población. PgenP ofrece al usuario la lista completa de estos genes, presentes en el genoma de cada persona, para que cada cual disponga de forma permanente de esa información de posible valor a lo largo de su vida y que, sin duda, irá adquiriendo relevancia a medida que avance la ciencia y el conocimiento de la genómica estructural y funcional.

PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS DE EBIOTEC



LÍNEA MARINA



Potenciador del sistema inmune.
Inmunomodulador.



Energizante.
Prometabólico.
Inmunopotenciador.



Antiosteoporosis.
Déficit de vitamina D.



Hipolipemiante.
Anti-arterioesclerótico.
Anti-oxidante.



Regulador del crecimiento celular.



LÍNEA HÍBRIDA



Para el funcionamiento normal del sistema nervioso y para un rendimiento intelectual normal.



Antianémico.
Energizante.
Prometabólico.



Potencia y satisfacción.



Hepatoprotector.



LÍNEA VEGETAL



Con Vitamina E natural que protege a las células frente al daño oxidativo.

Neuroprotector.
Pro-dopaminérgico.
Anti-parkinsoniano.

Ebiotec



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

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

T : (+34) 981-780505

W : www.euroespes.com

E : comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica