



VOL. 21 / FEBRERO 2022

# BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH



Centro Internacional  
de Neurociencias y  
Medicina Genómica

# CONTENIDOS

01

## Editorial Febrero

- De la Tristeza a la Depresión

La acumulación de defectos genómicos aumenta el riesgo de demencia en las personas predispuestas

Epigenética de los ratones transgénicos APP/BIN1/COPS5 3xTg-AD con los que se estudia la enfermedad de Alzheimer y su tratamiento con vacunas y fármacos

Efectos epigenéticos de AntiGan, un potente agente epinutracéutico antitumoral de amplio espectro en diferentes tipos de cáncer

02

## Artículos Divulgativos

- Farmacogenética para prevenir efectos secundarios de medicamentos de uso común. Ramón Cacabelos
- Disfunción cerebral asociada a Síndrome Xenoestrogénico. Iván Tellado
- Etiología y manejo farmacológico del síndrome vertiginoso. Joaquín Guerra
- Vitamina D y Cerebro (Parte II). Vitamina D y enfermedad de Alzheimer. Lola Corzo y Susana Rodríguez

03

## Actualidad COVID-19

- Arbitrariedad geográfica de la política sanitaria anti-COVID-19 y errores metodológicos
- Variantes Ómicron con similar infectividad y severidad clínica
- Descubierta una de las causas que permite a Ómicron evadir el control inmunológico
- Daño cerebral y agravamiento del proceso de desmielinización en pacientes con Esclerosis Múltiple vacunados contra la COVID-19
- Trastornos neurológicos y psiquiátricos persistentes del síndrome post-COVID-19
- El Coronavirus puede causar graves daños en el corazón y en el sistema cardio y cerebrovascular

04

## Brevialia

- Pérdida de sueño con la edad
- Pseudointeligencia artificial para anticiparse a la Resistencia a Antibióticos
- Los virus de la flora intestinal afectan las funciones cognitivas del cerebro
- Riesgo de enfermedad de Alzheimer en la población rural china: impacto de los genes NDUFA6 y APOE
- Hiperconectividad hipotalámica y variantes del gen CNTN4 rs2619566 en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica
- Bases genéticas de la adicción a Cannabis
- El consumo de Cannabis causa isquemia cerebral con riesgo de hemorragia subaracnoidea
- Estenosis arteriosclerótica intracraneal e ictus
- Cierre de Foramen Oval Permeable en pacientes con Ictus
- Reparación molecular de lesiones en la barrera hemato-encefálica
- Efectos neurotóxicos de los disruptores endocrinos

05

## Nombramientos

06

## Publicaciones científicas

07

## Sección Promocional

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

## EDITORIAL FEBRERO

### De la Tristeza a la Depresión



**RAMÓN CACABELOS**  
**M.D., PhD., D.M.Sci.**

Catedrático de Medicina Genómica

No hay ser en el mundo al que la vida no dé motivos para entristecerse. Desde el niño que se siente maltratado en casa o en el colegio; el adolescente disconforme con casi todo; el estudiante que se esfuerza y suspende; aquellos cuyo amor juvenil no es correspondido; el que busca trabajo y no lo encuentra; el maestro al que pisotean su autoridad; los que ven cómo se desmorona la armonía conyugal; los que sufren deslealtad; los que son sorprendidos por la tormenta de la infidelidad; los que siendo padres no ven correspondencia en sus hijos; los que pierden a un ser querido; el empresario al que amenaza la ruina; los que sufren ostracismo laboral; el que vive bajo la espada de Damocles de una salud quebradiza a nivel personal o en el entorno familiar; el que está acostumbrado al éxito y le visita el fracaso; el que pierde la ilusión por lo que hace o el que ve derretirse su vocación; el abuelo que ha dado la vida por su familia y se pudre en la soledad de un asilo o el que tiene que quemar su patrimonio para mantener a hijos desocupados y atender a nietos descuidados. Casi todo el mundo tiene poderosas razones para en algún momento de la vida sentir la pesadumbre de la tristeza.

Uno de los aspectos que diferencia a unas personas de otras es su capacidad para hacer frente a las vicisitudes de la existencia, de las que no se libra nadie. Unos afrontan la adversidad con valentía; otros sucumben a la angustia de los reveses; y otros atraviesan el purgatorio de la desesperación y se hunden en el oscuro pozo de la depresión. El recorrido que va de la tristeza a la depresión se llama infelicidad; y vivimos en un mundo de infelices voluntarios y forzosos.

A esta sociedad nuestra le gusta prejuzgar y etiquetar. A la medicina, también. Cuando alguien le cuenta a su médico o psiquiatra sus amarguras, desilusiones y penas porque le murió el gato, porque le dejó el novio o porque perdió el trabajo, el diagnóstico siempre es el mismo: Depresión. Y la solución es siempre la misma: Antidepresivos. No hay diagnósticos como "tristeza por muerte del gato" o "duelo por fracaso amoroso". La mala conducta sociopática tiende a ignorar la causa e imponer un diagnóstico, una marca, un buzo amarillo de candidato a psicofármacos. No interesa el origen ni la solución del problema de base; lo que importa es olvidar cuanto antes; y, así, el mismo fármaco sirve para olvidar al gato muerto, buscar otro novio, cambiar de trabajo, creer que las deudas desaparecen sin pago, soñar que los hijos que te ignoran construyen altares a la paternidad ejemplar, e imaginar que en vez de estar solo como un perro en el asilo de la vergüenza estás en un hotel de Hawái rodeado de abanicos juveniles.

Vamos elaborando una narrativa de mentira para desfigurar la verdad y transformar la desgracia en un mal placentero, por la magia de la química, capaz de borrar la tristeza y convertirla en falsa felicidad.

De los círculos mágico-míticos de la epidemiología psiquiátrica se viene amenazando desde hace décadas con la depresión que afectará al mundo y sumirá a la población en un estatus depresivo capaz de inutilizar a más del 20% del aparato productivo de un país. De lo que no se han preocupado es de averiguar cuáles son las causas que conducen a la gente desde la tristeza de un mundo desordenado a la condición depresiva de un cerebro caótico. Los sabios de la OMS en vez de contar el cuento de Caperucita deberían preocuparse más por espantar al lobo, porque la falta de felicidad no se cura con antidepresivos; simplemente se enmascara.

La depresión es un saco en el que se meten multitud de problemas cuyo denominador común es el hundimiento de las emociones, el desinterés, la apatía, el aislamiento y el sentimiento de inutilidad, que, a veces, conduce al suicidio. La solución universal, aunque se hable de varias alternativas terapéuticas, son los antidepresivos, a los cuales solo responde con verdadera eficacia el 30-40% de los pacientes, debido principalmente a su perfil farmacogenético. Los antidepresivos han salvado muchas vidas, han ayudado a millones de personas a ver un hilo de luz en la oscuridad y han sacado del pozo tenebroso de la depresión a muchos enfermos depresivos; son un gran logro científico y psicofarmacológico, pero no dan la felicidad.

En su *Ethika Nikomacheia* (*ἠθικά Νικομάχεια*), **Aristóteles** afirmaba que "la felicidad depende de nosotros mismos", de nuestro equilibrio interior. Para **Descartes**, "la alegría ilusoria a menudo vale más que la tristeza genuina", tal como reflejaba en *Traité des passions de l'âme*; y para **Fiódor Dostoyevski** "la felicidad no radica en la felicidad, sino en el logro de la misma". Ese logro no es gratuito; requiere una actitud interior y una rectitud exterior. En *Lives and Opinions of Eminent Phylosophers*, **Diógenes Laertius** citaba a **Epícuro**: "Es imposible vivir una vida agradable sin vivir sabiamente, bien y justamente; y es imposible vivir sabiamente y bien sin vivir agradablemente".

La felicidad tiene que encontrarla cada uno en la realidad del día a día, asumiendo la tristeza como una vivencia pasajera, que no tiene que conducir ni a la infelicidad ni mucho menos a la depresión, porque para estar deprimido de verdad -y necesitar psicofármacos- tiene

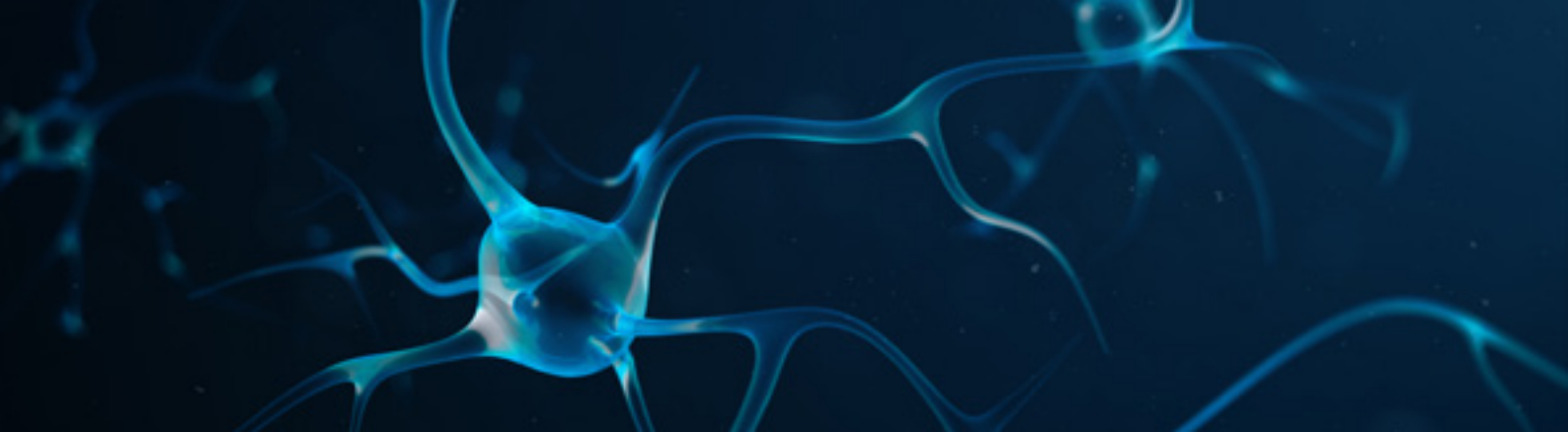
que haber un descalabro endógeno en el cerebro, el cual no es provocado por la tristeza sino por los defectos de fábrica que afectan a un 2% de la población (no a un 20%). Por lo tanto, no hay tránsito entre tristeza y depresión. La tristeza es un estado de ánimo justificado. La depresión es una enfermedad mental, en un cerebro genéticamente predispuesto, que puede descalabrarse ante estímulos insignificantes o, simplemente, ante nada que lo justifique. Consecuentemente, tampoco tiene sentido dar el mismo tratamiento a la tristeza y a la depresión. La tristeza se desvanece con estímulos neutralizantes. La depresión requiere armamento pesado y sofisticadas estrategias de intervención biomédica para corregir el desorden neuroquímico subyacente y traer a la superficie un cerebro hundido en la oscuridad oceánica de la anhedonia y la asfixia emocional. Con los procedimientos adecuados, en más del 60% de los casos, el éxito es posible; y los cerebros castigados por la depresión pueden aspirar, de nuevo, a reencontrar nuevas formas de felicidad, que nunca son permanentes, porque -como diría **La Rochefoucauld**- "nadie es tan feliz ni tan infeliz como imagina".

La felicidad es tan breve y transitoria como la tristeza. **Eurípides** decía en *Orestes* que "la felicidad es breve; no permanece; Dios golpea sus velas". La felicidad no tiene por qué ser hermana de la fortuna. **Benjamin Franklin** lo reflejaba así en su *Autobiography*: "La felicidad humana no se produce tanto por grandes piezas de buena fortuna, que rara vez suceden, como por pequeñas ventajas que ocurren todos los días". La felicidad depende de nuestra capacidad para gestionar lo cotidiano y de nuestra habilidad para esquivar la adversidad. **Alphonse Karr** escribía en *Les Guêpes* que "la felicidad se compone de desgracias evitadas". La felicidad no se busca; se fabrica. **Eric Hoffer** decía en *The Passionate State of Mind* que "la búsqueda de la felicidad es una de las principales fuentes de infelicidad". En una carta de 1788, **Thomas Jefferson** escribía a una tal Sra. A.S. Marks: "No es ni la riqueza ni el esplendor, sino la tranquilidad y la ocupación, lo que da felicidad".

Si psiquiatrizamos la vida y convertimos a la tristeza en un agente depresivógeno y a la felicidad en un objetivo angustioso nos estamos echando en brazos de un azar malévolos que nos conduce a resolver problemas naturales con soluciones artificiales, que pueden ser parcialmente útiles hoy y negligentemente catastróficas para nuestro cerebro y nuestra salud mental mañana.

La amenaza pandémica de la depresión que nos anuncian es irresponsable, especialmente cuando no se buscan soluciones a sus causas, propias de una sociedad enferma y tóxica, y se ponen a la venta remedios sintomáticos, sin el análisis riguroso de las consecuencias de su uso a largo plazo. Da la impresión de que, como el coronavirus, tras el carnaval, ya no da miedo, hay que fabricar otra pandemia para vender pastillas que den tan falsa tranquilidad como algunas vacunas, cuya eficacia solo figura en el prospecto.

El mercado de la salud ha transformado a las personas en hojas de otoño al albur del viento del proselitismo demagógico de la política de salón y la presión mediática. A quien le apetezca pensar y atenuar la melancolía de la incertidumbre reinante, **Stanislaw Lec** sugiere en *Unkempt Thoughts*: "Cuando saltes de alegría, ten cuidado de que nadie mueva el suelo debajo de tus pies".



## LA ACUMULACIÓN DE DEFECTOS GENÓMICOS AUMENTA EL RIESGO DE DEMENCIA EN LAS PERSONAS PREDISPUESITAS

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un problema de salud prioritario en las sociedades avanzadas y en muchos países emergentes y en desarrollo, con un alto costo para los servicios de salud pública, una sobrecarga en la economía de las familias y el consumo de recursos médicos y de salud. El costo de la demencia supera los US \$800 mil millones en todo el mundo (>1% del PIB), con un costo promedio por paciente/año que fluctúa entre \$30 000 y \$60 000, dependiendo del país, el estatus social, la calidad de la atención médica y la etapa de la enfermedad. El coste del tratamiento farmacológico para la EA y las patologías concomitantes representa el 20-30% de los costes totales de la enfermedad (aproximadamente 7 000 €/año en Europa, \$15 000/año en EE.UU. y JPY 18 millones/año en Japón).

Entre las diferentes formas de demencia, la EA es la más frecuente (50-60%). La demencia vascular (30-40%), otras formas de demencia degenerativa (10-15%) y la demencia mixta (>70% en pacientes mayores de 75 años) también son relevantes. La EA es más prevalente en mujeres que en hombres (prevalencia media: 1-2% a la edad de 60 años; >35% en personas mayores de 80 años). Las predicciones epidemiológicas sugieren un aumento en la prevalencia de demencia de aproximadamente 1-2% por año en paralelo con el aumento de la esperanza de vida de la población.

La EA es el resultado de la muerte prematura de las neuronas causada por diferentes factores, incluyendo condiciones genómicas, epigenómicas, cerebrovasculares y ambientales. La acumulación gradual de factores patógenos da lugar a un

fenotipo clínico caracterizado por deterioro mental y cognitivo progresivo, trastornos conductuales y deterioro funcional.

Según criterios convencionales, la EA es un continuo, que se puede diferenciar en EA de inicio temprano (EOAD), asociada a mutaciones mendelianas en genes específicos con transmisión familiar (EA familiar, FAD) y EA de inicio tardío (LOAD) atribuida a un perfil patogénico más complejo en el que los genes de susceptibilidad múltiple (>600) están involucrados junto con diversos factores ambientales (EA esporádica, sAD). Las características neuropatológicas de la EA están representadas por depósitos extracelulares de proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en placas y vasos neuríticos (angiopatía amiloide) y ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT), generados por hiperfosforilación de la proteína tau en microtúbulos y neurofilamentos.  $A\beta$  y tau pueden actuar de forma independiente o tener efectos sinérgicos sobre la patogénesis de la EA. Estos marcadores neuropatológicos clásicos se acompañan de astrogliosis, activación de la microglía, distrofia dendrítica y pérdida neuronal progresiva en regiones críticas del hipocampo y el neocórtex, comprometiendo los circuitos implicados en funciones altamente evolutivas del sistema nervioso central (SNC). Este cuadro neuropatológico se acompaña de la expresión fenotípica de aberraciones epigenéticas, disfunción neurotrófica, déficits de neurotransmisores (colinérgicos, monoaminérgicos, glutamatérgicos, GABAérgicos, neuropeptérmicos), neuroinflamación, peroxidación lipídica por estrés oxidativo y daño cerebrovascular (hipoperfusión).

Los principales desafíos a los que se enfrenta la comunidad científica, los servicios médicos y la industria farmacéutica en la actualidad son (i) profundizar en una mejor comprensión de las causas primarias de la enfermedad y sus mecanismos patógenos; (ii) la caracterización y validación de biomarcadores fiables que permitan un diagnóstico precoz; (iii) la identificación y desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas capaces de ralentizar o detener el curso de la enfermedad; y (iv) en condiciones óptimas, desarrollar nuevos protocolos preventivos capaces de bloquear la evolución de la enfermedad en la población de riesgo en estadios presintomáticos, teniendo en cuenta que el daño cerebral en la EA comienza varias décadas antes de la manifestación clínica de los síntomas de demencia.

En los últimos 30 años, más de 600 genes distribuidos por todo el genoma humano se han relacionado con el riesgo de EA. Varias mutaciones patogénicas en los genes precursor de la proteína precursora amiloide (APP)(>50 mutaciones), PSEN1 (>300) y PSEN2 (>40), presentes en menos del 10% de los casos de EA, confieren al Alzheimer la condición de una amiloidopatía cerebral. Las mutaciones del gen MAPT (proteína tau asociada a microtúbulos) (>100 mutaciones, responsables de diversas tauopatías: demencia frontotemporal, enfermedad de Pick) vinculan la EA con otras tauopatías, aunque las variantes de MAPT no son específicas de las formas prototípicas de EA. La amiloidopatía y la tauopatía han sido las dos hipótesis dominantes en la etiopatogenia de la EA durante años.

La presenilina actúa como el sitio catalítico de la  $\gamma$ -secretasa y las mutaciones más dominantes asociadas con EOAD familiar ocurren en el gen APP que codifica el sustrato APP o en los genes PSEN1 y PSEN2 que codifican la proteasa (presenilina) responsable de la escisión de APP, lo que lleva a una acumulación y deposición anormales de A $\beta$  en placas y vasos seniles. La apolipoproteína E4 (APOE-4) es el factor de riesgo más importante para la EA en más del 40% de los casos. La presencia del alelo APOE-4 afecta el aclaramiento de A $\beta$  del tejido cerebral. La inmunoterapia con diferentes anticuerpos anti-A $\beta$  (solanezumab, crenezumab y aducanumab) intenta reducir la acumulación de A $\beta$  y ralentizar el deterioro cognitivo en casos de EA presintomática y/o leve, como una nueva línea de intervención terapéutica.

Además de estos genes patógenos, se han identificado

nuevas mutaciones en asociación con la EA en estudios recientes con NGS (secuenciación de próxima generación) y GWAS (estudios de asociación de todo el genoma) en diferentes grupos étnicos, lo que indica que muchos genes patógenos pueden acumularse en cada caso de EA.

Un aspecto muy importante en el análisis de cualquier estudio genético en enfermedades poligénicas y complejas es sopesar la carga patógena que tiene cada gen en un caso individual. Utilizando un panel con los 18 genes más influyentes en la EA, el equipo del Dr. Ramón Cacabelos ha encontrado que (i) ningún paciente es portador de un solo gen patógeno; (ii) la mayoría de los pacientes (>60%) son portadores de varios genes patógenos (>10 variantes patogénicas por paciente); (iii) un número considerable de variantes de riesgo cerebrovascular están presentes en el genotipo de los pacientes con EA; y (iv) los genes que con mayor frecuencia (>50%) acumulan variantes patogénicas en el mismo caso de EA son A2M (54.38%), ACE (78.94%), BIN1 (57.89%), CLU (63.15%), CPZ (63.15%), LHFPL6 (52.63%), MS4A4E (50.87%), MS4A6A (63.15%), PICALM (54.38%), PRNP (80.70%) y PSEN1 (77.19%).

En relación con la carga patogénica que el alelo APOE-4 puede representar en la expresión clínica de la EA y en su fenotipo neuropatológico, la influencia patogénica del alelo APOE-4, desde un punto de vista cuantitativo, no afecta a más del 35-40% de los casos de EA. Sin embargo, el papel patogénico de los genotipos APOE-2/4, APOE-3/4 y especialmente APOE-4/4 es altamente relevante en la edad de inicio, curso clínico, trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares concomitantes, y respuesta terapéutica al tratamiento.

De un grupo de 60 genes, potencialmente implicados en la farmacogenética de fármacos comunes, los genes más disfuncionales encontrados con frecuencia (>20%) en la EA son los siguientes: CYP1A1 (31.47%), CYP1B1 (82.23%), MAOB (47.72%), CES1 (96.45%), CHAT (36.04%), COMT (30.96%), GSTM1 (54.82%), GSTT1 (25.38%), NAT2 (43.65%), SOD2 (67.51%), ABCB1 (44.16%), ABCG2 (90.36%), FABP2 (90.86%), SLCA2 (59.90%), SLC22A1 (34.52%), SLC30A8 (48.22%), ADRB2 (41.62%), AGT (42.13%), APOE (30.96%), CHRNA7 (42.13%), DRD2 (45.18%), GABRA1 (55.33%), HMGCR (73.60%), HTR1A (65.48%), HTR2C (79.19%), OPRM1 (69.54%), PPARG (81.73%), PRKCE (41.62%) y VKORC1 (65.99%). Existe una acumulación de farmagenes defectuosos en aproximadamente el 85% de los pacientes con EA. Los genes patógenos y

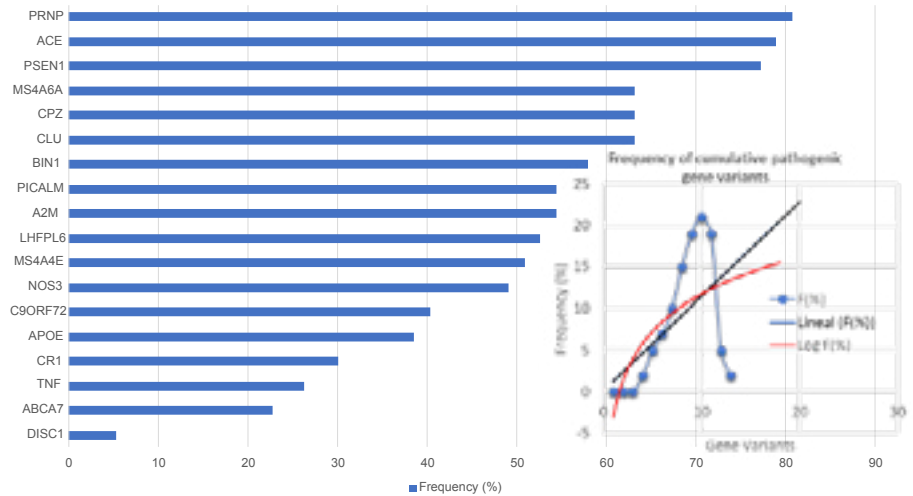
farmagenes relacionados con la EA están bajo el control redundante y promiscuo de la maquinaria epigenética (metilación/desmetilación del ADN, remodelación de histonas/cromatina, regulación del miRNA) que regula su expresión y/o represión en el cerebro y otros tejidos.

Cualesquiera que sean los nuevos medicamentos que desarrollemos en el futuro para tratar eficazmente la EA, los procedimientos de desarrollo de medicamentos no deben ignorar la farmacogenética para optimizar

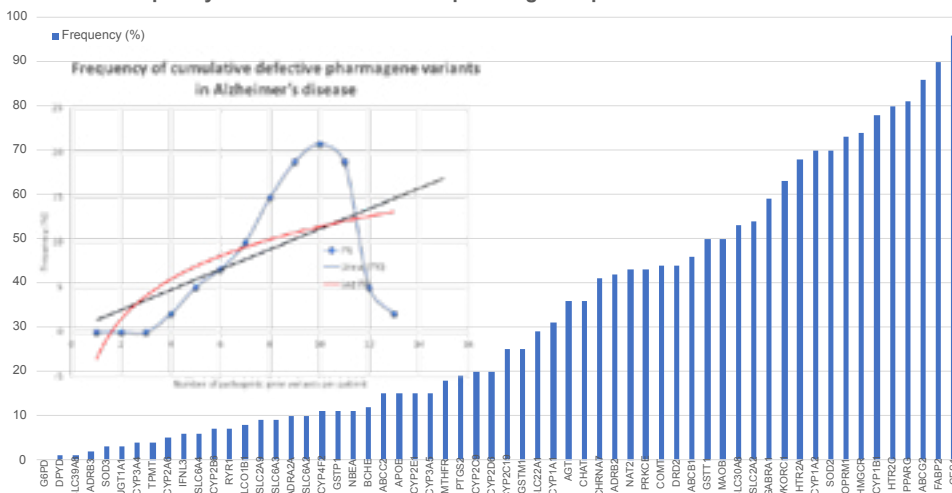
los recursos, el tiempo y el dinero. Aducanumab es un buen ejemplo: potencialmente útil en portadores de APOE-3, pero perjudicial en pacientes homocigotos para el alelo APOE-4. En la mayoría de los estudios farmacogenéticos, los portadores de APOE-3 tienden a ser buenos respondedores y los portadores de APOE-4 generalmente responden mal en diferentes estudios.

Acumulación de defectos genéticos que contribuyen a la degeneración cerebral en la enfermedad de Alzheimer

Frequency and accumulation of pathogenic gene variants in Alzheimer's disease



Frequency and accumulation of defective pharmacogenes patients with Alzheimer's disease



Acumulación de farmagenes defectuosos responsables de la eficacia y la toxicidad de fármacos en la enfermedad de Alzheimer

**Cacabelos R.** What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery? Expert Opin Drug Discov. 2022 Feb 6:1-15. doi: 10.1080/17460441.2022.2033724. Epub ahead of print. PMID: 35129021.





## EPIGENÉTICA DE LOS RATONES TRANSGÉNICOS APP/BIN1/COPS5 3XTG-AD CON LOS QUE SE ESTUDIA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SU TRATAMIENTO CON VACUNAS Y FÁRMACOS

Los modelos de ratones transgénicos de enfermedad de Alzheimer (EA) son herramientas esenciales para comprender los mecanismos subyacentes a la degeneración cerebral prematura. Recientemente se ha presentado un nuevo modelo de ratón triple transgénico (3xTg)-AD en el que los ratones expresan la mutación sueca del precursor de la proteína  $\beta$ -amiloide humana (APP), y otros dos genes mutantes en la EA, BIN1 y COPS5. Estos ratones APP/BIN1/COPS5 3xTg-AD exhiben depósitos A $\beta$  en las placas seniles y ovillos neurofibrilares resultantes de la fosforilación de la proteína Tau, además de un alto nivel de ansiedad y miedo, degeneración cerebral severa, déficits en la plasticidad sináptica, y problemas de memoria y aprendizaje, similares a los observados en el cerebro humano con EA. Los transgénicos APP/BIN1/COPS5 3xTg-AD reproducen más fielmente el fenotipo EA que otros modelos transgénicos convencionales (APP/PS1, Tg2576, 3xTg-AD, 5xFAD y APP23).

La acumulación de alteraciones epigenéticas a lo largo de la vida puede dar lugar a trastornos cerebrovasculares y neurodegenerativos. Los mecanismos epigenéticos clásicos incluyen metilación del ADN, remodelación de la cromatina/modificaciones de histonas y microARNs

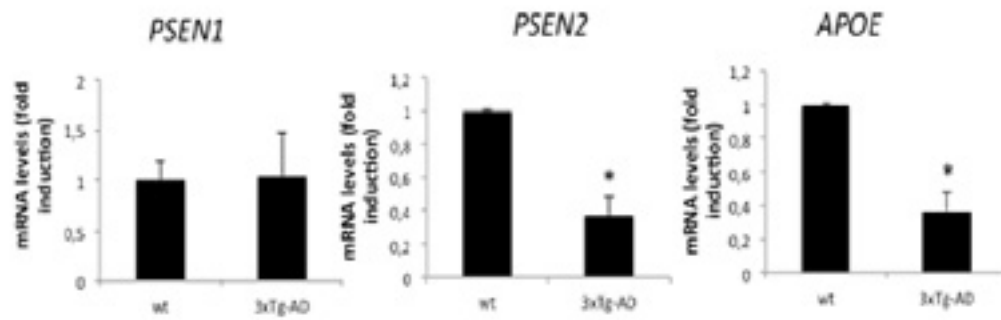
(miRNAs) que regulan y afectan los patrones de expresión génica. Se están realizando importantes esfuerzos de investigación para comprender el papel potencial de la epigenética en la patogénesis de la EA. Los cambios epigenéticos, incluida la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, están implicados en el aprendizaje y la memoria y recientemente se han reconocido como objetivos prospectivos para la terapia de la EA. La metilación y

desmetilación del ADN se alteran en la EA, con una disminución en la metilación del ADN en las células del hipocampo y de la corteza cerebral. Además, hay una reducción global en los niveles de 5mC y un aumento en la expresión de 5hmC en los cerebros de ratones envejecidos 3xTg-AD en comparación con los animales normales. De hecho, hay niveles bajos de 5mC en el hipocampo, la corteza cerebral y el cerebelo de los pacientes con EA. En los cerebros de gemelos monocigóticos discordantes para la EA, los niveles de 5mC están disminuidos en varios tipos de células en el gemelo con EA cuando se los compara con el gemelo no demente. Se han reportado alteraciones en la expresión de HDAC en la EA. El aumento de la expresión de HDAC3 se asocia con una disminución de la memoria en el cerebro del ratón con EA, mientras que la pérdida inducida de la expresión de HDAC3 en el hipocampo dorsal mejora la memoria. La acetilación de Tau promueve la agregación patológica de tau. SIRT1 desacetila tau, pero la expresión de SIRT1 disminuye tanto en la corteza del ratón transgénico como en la humana en la EA. Dado que la neuroepigenética puede desempeñar un papel importante en los procesos neurodegenerativos, el equipo de la Dra. Martínez-Iglesias realizó un interesante estudio para comprobar si el modelo de ratón transgénico APP/BIN1/COPS5 3xTg-AD era una buena herramienta para estudiar las aberraciones epigenéticas de la EA. Para ello, analizaron la expresión y actividad de SIRT1 y HDAC3, la expresión de varios genes relacionados con la EA (PSEN1, PSEN2, APOE), los marcadores proinflamatorios (COX-2, TNF- $\alpha$  e IL-6) y apoptóticos (NOS3), y la inmunorreactividad de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), CD11b y  $\beta$ -amiloide.

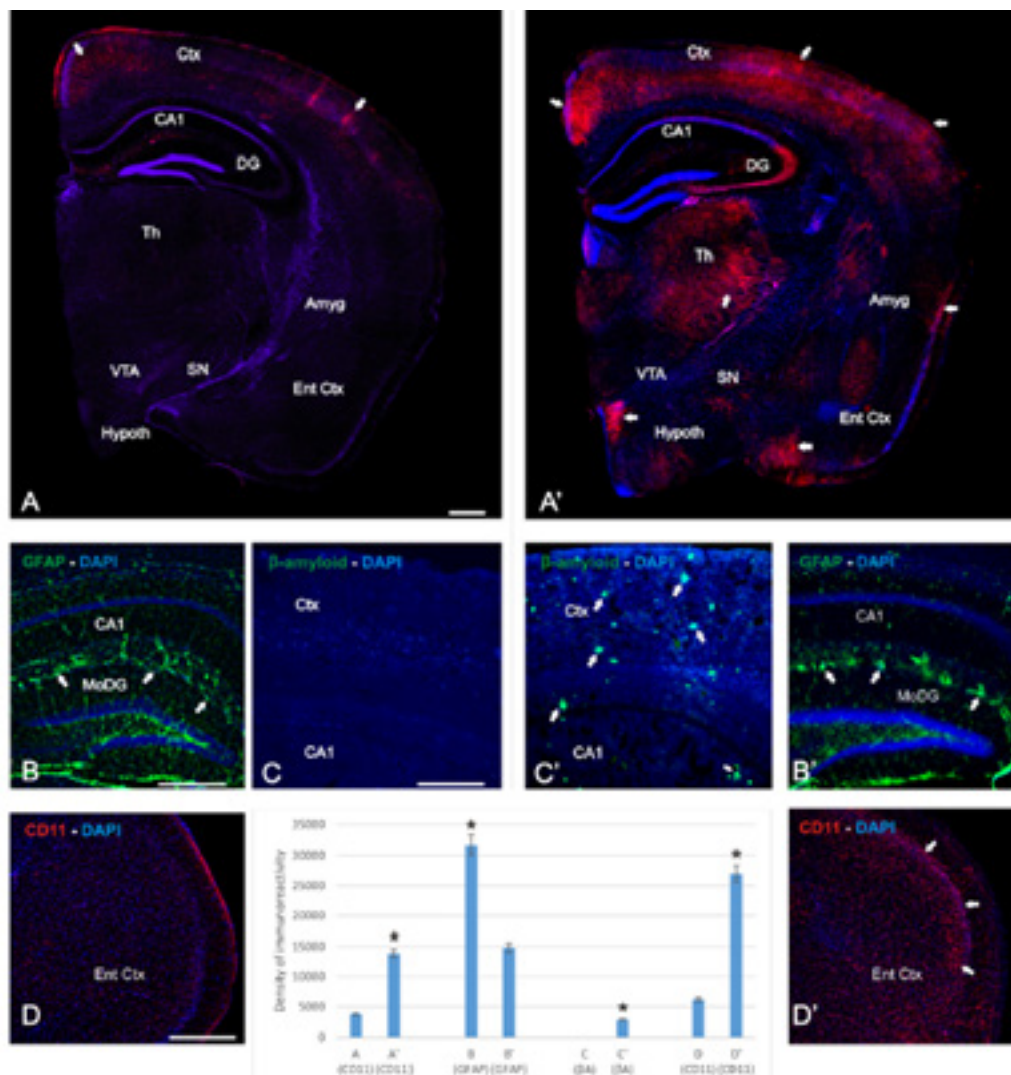
Nuestros hallazgos revelan que el modelo de ratón APP/BIN1/COP5 3xTg-AD es una herramienta útil para estudiar el papel de la epigenética en la patogénesis de la EA. Los investigadores del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes descubrieron que en el hipocampo de ratón APP/BIN1/COP5 3xTg-AD la expresión y la actividad de sirtuina estaban disminuídas, la expresión y la actividad de HDAC3 estaban aumentadas, los niveles de ARNm de PSEN1 no se alteraban, la expresión de PSEN2 y APOE se reducía de forma importante y los niveles del marcador proinflamatorio IL-6 estaban incrementados. Los niveles de COX-2, TNF $\alpha$  y NOS3 estaban ligeramente aumentados en el modelo transgénico. En el cerebro de los ratones transgénicos, la inmuno-reactividad para CD11b y la inmuno-tinción para A $\beta$  se hallaban marcadamente elevadas. Estos hallazgos demuestran que los ratones transgénicos APP/BIN1/COP5 3xTg-AD son un modelo adecuado para evaluar los cambios epigenéticos en la EA, para identificar nuevos biomarcadores predictivo-diagnósticos y para descubrir y testar vacunas y nuevos epifármacos para el tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa.

**Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R.** Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COP5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2446. <https://doi.org/10.3390/ijms23052446>

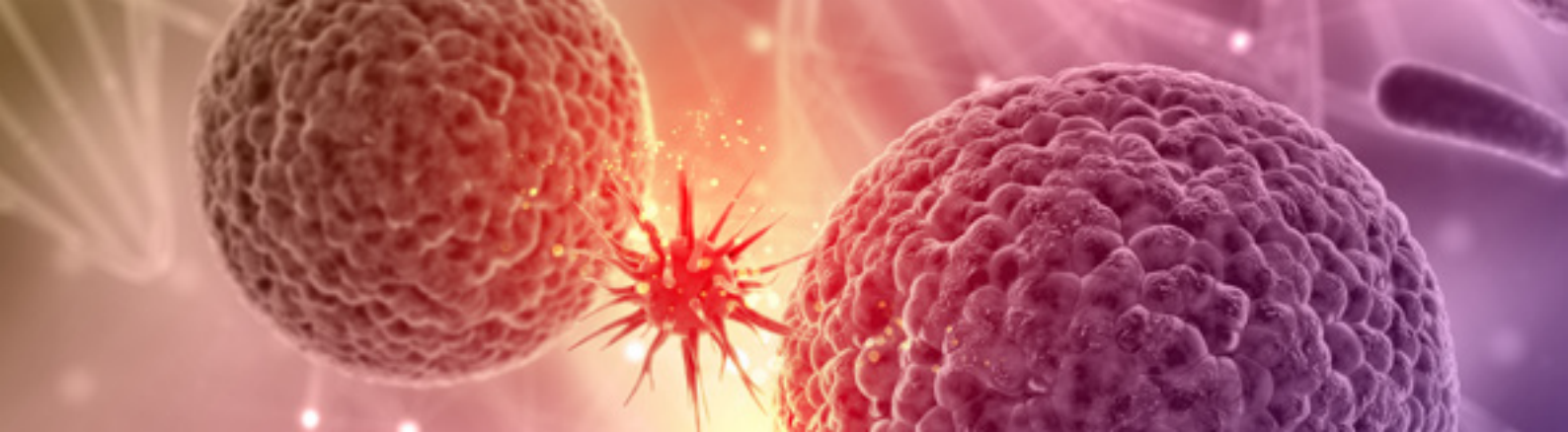
Expresión de los genes de presenilina y APOE en ratones transgénicos APP/BIN1/COP5 3xTg-AD.



Inmunolocalización de marcadores neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer en el cerebro de ratones transgénicos APP/BIN1/COP5 3xTg-AD



Abreviaturas y símbolos: Amyg, amígdala;  $\beta$ A, proteína  $\beta$ -amiloide; CA1, región CA1 del hipocampo; CD11b, marcador de inflamación CD11b; Ctx, córtex cerebral; DAPI, marcador nuclear; DG, giro dentado; GFAP, glial fibrillary acidic protein; Th, tálamo; Ent Ctx, corteza entorrinal; Hypoth, hipotálamo; SN, sustancia negra; VTA, área tegmental ventral.



## **EFFECTOS EPIGENÉTICOS DE ANTIGAN, UN POTENTE AGENTE EPINUTRACÉUTICO ANTITUMORAL DE AMPLIO ESPECTRO EN DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER**

El cáncer, una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, se caracteriza por un crecimiento celular incontrolado y la capacidad adquirida de propagarse a otros órganos. El cáncer y las neoplasias malignas fueron la principal causa de muerte en el grupo de edad de 45 a 64 años en los Estados Unidos en 2020; alrededor de 1.8 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer, y 600 000 personas murieron a causa de la enfermedad. El cáncer de colon y el de hígado son el tercero y séptimo tipos de cáncer, respectivamente, más frecuentes.

El metabolismo celular desregulado es un sello distintivo del cáncer y ocurre debido a mutaciones genéticas acumuladas, cambios epigenéticos y factores ambientales. La epigenética, el estudio de alteraciones reversibles y heredables en la expresión génica y la función celular causadas por mecanismos basados en la cromatina sin cambios en la secuencia original de ADN, está influenciada por factores ambientales. Las alteraciones aberrantes del aparato epigenético, por lo tanto, promueven la aparición inadecuada de expresiones genéticas y tumorigénesis. Los mecanismos epigenéticos clásicos incluyen la metilación del ADN, la remodelación de la cromatina/modificaciones de histonas y la regulación del microARN (miARN). Las alteraciones epigenéticas deficientes, como la hipermetilación promotora de los genes supresores de tumores y las modificaciones anormales de histonas post-traduccionales causadas por la desregulación de la acetilación/metilación y los cambios en la expresión de miRNA, se asocian con varios tipos de cáncer.

La metilación del ADN sigue siendo el sello epigenético más investigado. La metilación del ADN es un mecanismo reversible en el que las metiltransferasas del ADN (DNMT) catalizan la transferencia de grupos metilo del cofactor S-adenosilmetionina a la posición C5 de las citosinas en los dinucleótidos CpG; estas citosinas se convierten en 5-metilcitosinas (5mC), lo que afecta la estabilidad y accesibilidad del ADN, regulando así la expresión génica. La familia DNMT comprende las enzimas canónicas DNMT1, DNMT3a y DNMT3b. DNMT1 conserva la metilación en hebras de ADN recién sintetizadas y mantiene la herencia de las marcas de metilación; DNMT3a y DNMT3b son DNMT *de novo* que generan patrones de metilación.

La acetilación de histonas implica la transferencia de un grupo acetilo a un residuo de lisina en el extremo N de las histonas; esto reduce la carga positiva sobre las histonas, debilitando su interacción con el ADN cargado negativamente. La acetilación de histonas promueve la transcripción de genes al facilitar la unión de factores de transcripción y complejos enzimáticos relacionados con el ADN. Sin embargo, las histonas deacetilasas producen el efecto contrario e inhiben la expresión génica. Las sirtuinas se descubrieron como represores de transcripción en levaduras, pero ahora se sabe que existen en bacterias y eucariotas, incluidos los mamíferos. La familia de proteínas sirtuina en humanos comprende siete histonas deacetilasas de clase III (SIRT1-SIRT7). Las sirtuinas difieren en sus actividades enzimáticas, localizaciones subcelulares y funciones fisiológicas. Todas ellas, sin embargo, son proteínas desacetilasas dependientes de NAD/ribosiltransferasas ADP que desempeñan un papel importante en la estructura de la cromatina, la

regulación del ciclo celular, la diferenciación celular, la respuesta al estrés celular, el metabolismo y los procesos de envejecimiento. SIRT1, la sirtuina de mamíferos más ampliamente estudiada, regula la diferenciación neuronal, la progresión tumoral, la apoptosis, la estabilidad del ADN y la estructura cromosómica, la expresión génica y la progresión del ciclo celular.

Como los modificadores epigenéticos son sensibles a los factores extrínsecos y reversibles, están surgiendo como objetivos prometedores en una variedad de patologías, incluido el cáncer. Varios epifármacos, compuestos que se dirigen a enzimas con actividad epigenética o el epigenoma, se han utilizado en ensayos clínicos para la terapia del cáncer. Sin embargo, se han reportado efectos tóxicos significativos con esos agentes. Ciertos complementos alimenticios pueden ayudar a mejorar los resultados del cáncer, lo que sugiere que el uso de productos naturales puede ser una estrategia viable para tratar una amplia gama de enfermedades. Dada la ausencia general de toxicidad en los nutraceuticos, la terapia epigenética, la orientación específica del aparato epigenético con compuestos bioactivos de origen natural, puede ayudar a la prevención y el tratamiento del cáncer.

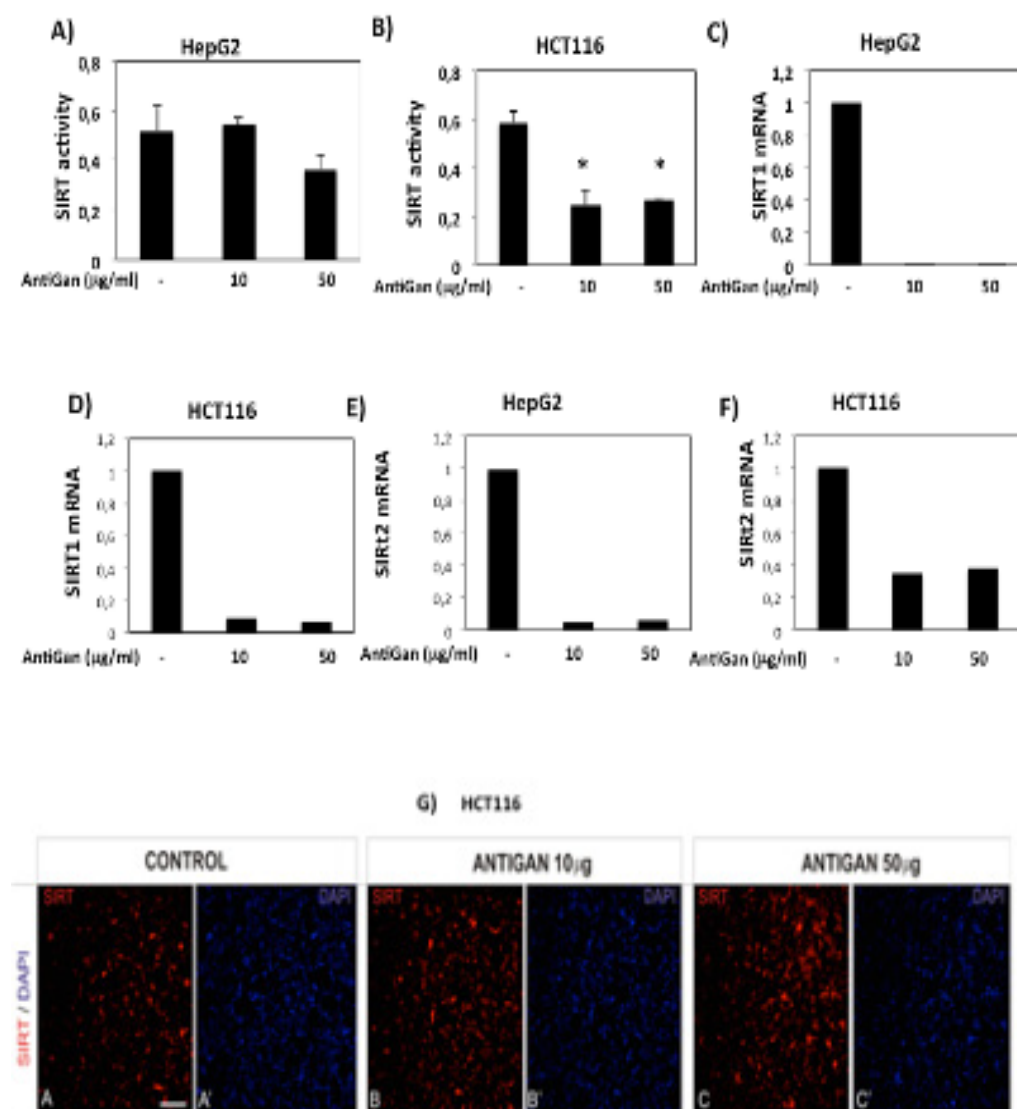
E-Congerine-10423 (AntiGan) es una galectina de la mucosa producida en la epidermis y el esófago del congrio, que muestra propiedades de fortificación inmunológica. AntiGan es citotóxico para las células de adenocarcinoma colorrectal en cultivo y contra la inflamación relacionada con el cáncer de colon *in vivo*. En humanos, AntiGan reduce los niveles de marcadores tumorales en sujetos sanos; esta respuesta es pronunciada en pacientes con diferentes tipos de cáncer.

En un excelente estudio, la Dra. Olaia Martínez-Iglesias, Jefa del Departamento de Epigenética Médica, y sus colaboradores del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes, investigaron, *in vitro*, el efecto de AntiGan contra el carcinoma hepatocelular, así como la actividad citotóxica de AntiGan contra el cáncer colorrectal y los efectos epigenéticos de AntiGan en los procesos de oncogénesis.

En este estudio comprobaron que AntiGan reduce en un 30% la viabilidad de células tumorales, induce apoptosis (muerte celular programada) en diferentes líneas tumorales, regula la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) e interleucina-17 (IL-17), regula la metilación del ADN en células HepG2 y HCT116, y regula la expresión de sirtuina y sus efectos en células tumorales, demostrando con ello que AntiGan es un poderoso compuesto antitumoral y epigenético contra las células de cáncer de hígado y colon.

**Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R.** AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life (Basel)*. 2022 Jan 10;12(1):97. doi: 10.3390/life12010097. PMID: 35054489; PMCID: PMC8780983.

Efecto de AntiGan sobre la expresión y actividad de Sirtuina-1 en células tumorales



02

**ARTÍCULOS  
DIVULGATIVOS**

---



# FARMACOGENÉTICA PARA PREVENIR EFECTOS SECUNDARIOS DE MEDICAMENTOS DE USO COMÚN

## RAMÓN CACABELOS

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina  
Genómica 15165-Bergondo, A Coruña

### INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se están convirtiendo en un importante problema de salud en todo el mundo en personas sometidas a intervenciones terapéuticas agudas o crónicas. Las RAM se consideran una de las 10 principales causas de muerte y enfermedad en los países desarrollados. Alrededor de medio millón de RAM se reportan en los Estados Unidos cada año, con costos médicos directos de más de \$ 150 mil millones/año. Las RAM aumentan la mortalidad, los ingresos hospitalarios, los períodos de hospitalización, los costos de atención médica y la retirada de medicamentos del mercado.

Las RAM convencionales de tipo A (ampliadas) y de tipo B (extrañas) muestran características diferenciales según el genotipo, la edad, el sexo, la raza, la patología, la categoría de fármacos, la vía de administración y las interacciones farmacológicas cuando se administran varios medicamentos juntos (polifarmacia). Se han notificado RAM de tipo A y B y, en menor medida, de tipo C y D, según el sistema de clasificación de Rawlins, con muchas categorías diferentes de medicamentos posteriores a la comercialización. En muchos casos, las RAM son la consecuencia de interacciones farmacológicas que involucran mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos. Sin embargo, datos sustanciales respaldan la idea de que el perfil genotípico individual es determinante para la manifestación de las RAM; en consecuencia, la farmacogenómica (PGx) proporciona al médico pistas efectivas para optimizar la eficacia y seguridad de los fármacos.

Las RAM son responsables del 6% de todos los ingresos hospitalarios y del 9% de los gastos hospitalarios. La prevalencia de hospitalización

relacionada con RAM en la población adulta es de aproximadamente 6-12% en diferentes países. Las categorías de medicamentos más comunes que causan RAM son los fármacos comúnmente administrados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares; y los pacientes con RAM necesitan períodos de hospitalización más largos para su recuperación. Los pacientes en unidades de cuidados intensivos son particularmente vulnerables, con un riesgo elevado de RAM asociado con medicamentos específicos.

Los trastornos cardiovasculares (20-30%), el cáncer (25-30%) y los trastornos del sistema nervioso central (SNC) (10-20%) representan más del 80% de la morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. El tratamiento farmacológico de estas afecciones médicas representa más del 20% de los costos directos, y las RAM están presentes en más del 40% de los casos, lo que contribuye a un aumento adicional del 10% en los gastos en salud.

La farmacogenética condiciona el 20-95% de la variabilidad de la respuesta farmacológica, con un papel significativo en la incidencia y gravedad de las RAM. Aproximadamente el 30% de las RAM al ingreso hospitalario son causadas por fármacos con anotaciones farmacogenéticas en los prospectos. Alrededor del 50% de los fármacos actuales ya tienen un perfil farmacogenético identificado que es útil para el genotipado preventivo y el beneficio clínico para los pacientes en términos de mejorar la eficacia y reducir las RAM.

### LA MAQUINARIA FARMACOGENÉTICA

La maquinaria farmacogenética integra los elementos involucrados en una vía genética particular en la que se producen una serie de



reacciones entre medicamentos y productos genéticos después de la administración de los medicamentos. Una vía farmacocinética recapitula los eventos interactivos fármaco-gen en el proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME); y una vía farmacodinámica representa los eventos fármaco-gen a nivel fármaco-diana cuando el fármaco muestra su mecanismo de acción para neutralizar eventos patógenos asociados con genes responsables de una enfermedad concreta. La integridad estructural y funcional de una vía farmacogenética da como resultado la eficacia del fármaco, y las disfunciones y/o deficiencias en cualquier vía basada en la farmacogenética son responsables de la seguridad y toxicidad del medicamento, incluidas las RAM. Las categorías de genes implicados en la maquinaria farmacogenética incluyen (i) genes patógenos, relacionados con la causa de la enfermedad; (ii) genes mecánicos, relacionados con el mecanismo de acción de los fármacos; (iii) genes metabólicos, responsables del metabolismo de los fármacos en hígado y otros tejidos y posterior eliminación en orina, heces, bilis o sudor; (iv) genes transportadores, que codifican las proteínas que permiten o bloquean el trasiego de un fármaco a través de membranas biológicas (barrera hemato-encefálica, barrera placentaria, barreras tumorales) o membranas de células específicas en un órgano diana (cerebro, tumor, etc); y (v) genes pleiotrópicos, involucrados en multitud de rutas metabólicas con repercusión en la eficacia o toxicidad de un fármaco determinado. Todos estos genes, que integran el aparato farmacogenético, se someten al control regulador del epigenoma y mecanismos epigenéticos (metilación de ADN, modificación de cromatina e histonas nucleares, regulación citoplásmica de la expresión de proteínas mediante micro-ARNs).

Alrededor del 80% del metabolismo oxidativo y el 50% de la eliminación de fármacos actualmente en uso se atribuyen a enzimas metabólicas de la superfamilia CYP (Citocromo P-450), expresadas principalmente en órganos espláncnicos clave para la oxidación y eliminación de fármacos, el hígado y el intestino. La condición fenotípica del metabolizador normal (NM), el metabolizador intermedio (IM), el metabolizador pobre (PM) y el metabolizador ultrarrápido (UM) asociados con variantes genéticas específicas son determinantes para la eficacia y toxicidad del fármaco. Estudios de control farmacogenético en 28 genes (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *DPYD*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *NAT1*, *NAT2*, *SLC15A2*,

*SLC22A2*, *SLCO1B1*, *SLCO2B1*, *TPMT*, *UGT1A1*, *UGT2B7*, *UGT2B15*, *UGT2B17* y *VKORC1*) confirman la presencia de al menos 108 variantes alélicas con efecto farmacogenético.

El análisis de 1931 biomarcadores farmacogenéticos en 231 genes en 18 poblaciones europeas mostró diferencias significativas entre poblaciones, especialmente en biomarcadores farmacogenéticos clínicamente activos en 7 poblaciones europeas, con efectos sobre eficacia y seguridad de los medicamentos asociados a 51 modalidades de tratamiento. Las diferencias en la prevalencia de genotipos de alto riesgo apuntan a las variantes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *VKORC1*, *SLCO1B1* y *TPMT*, como los genes más representativos. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han identificado nuevas asociaciones para las RAM idiosincrásicas, incluida la toxicidad hepática, la hipersensibilidad, la erupción cutánea y la miotoxicidad.

La implementación de procedimientos farmacogenéticos para el tratamiento personalizado de los principales problemas de salud con alto costo para la sociedad reduciría los costos totales en un 20-30%. La evaluación del riesgo de medicamentos impulsada por la farmacogenética en pacientes con polifarmacia es útil para identificar regímenes farmacológicos inadecuados y prevenir las RAM. En cuanto a los costos del desarrollo de fármacos y los ensayos clínicos, cuando la tasa de respuesta se eleva solo en un 5%, la industria farmacéutica reduciría el costo de un ensayo clínico en aproximadamente un 40% en comparación con el de un ensayo convencional.

## **GENÓMICA DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS RELACIONADAS CON LA EDAD**

### **Farmacogenética en niños**

Más del 50% de los recién nacidos a término y prematuros tienen un alto riesgo de RAM graves. Las clases de órganos del sistema más comúnmente reportadas son lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento (16%), trastornos generales y condiciones del sitio de administración (12.5%) y trastornos de la sangre y del sistema linfático (12%). Más del 70% de los neonatos con RAM se recuperan completamente y menos del 4% mueren como consecuencia de las RAM. Las categorías

farmacéuticas más incriminadas en las RAM neonatales son los antiinfecciosos, los medicamentos del SNC y los medicamentos del tracto alimentario. Las RAM más frecuentemente graves son causadas por zidovudina, ibuprofeno y nevirapina.

En los recién nacidos y en edad pediátrica, la eficacia y la seguridad de los medicamentos están influenciadas por el crecimiento y el desarrollo de la ADME del fármaco y las afecciones específicas de la edad. La distribución de fármacos en el neonato está influenciada por factores dependientes de la edad (contenido total de agua corporal, distribución de agua y fluctuaciones de hidratación, transportadores de fármacos, unión a proteínas del tejido sanguíneo, pH del tejido sanguíneo, perfusión sanguínea). Las enzimas metabólicas relacionadas con la farmacogenética exhiben variaciones en su expresión relacionadas con la edad: (i) enzimas expresadas durante el período fetal, que se silencian o se expresan en niveles bajos de 1 a 2 años después del nacimiento; (ii) enzimas expresadas a niveles constantes a lo largo del desarrollo fetal, con aumento postnatal de la expresión; y (iii) enzimas con expresión después del tercer trimestre de vida. Las RAM en pacientes pediátricos son tres veces más frecuentes que en adultos debido a interacciones farmacológicas y tratamientos inadecuados.

Las RAM en niños son diferentes de las de los adultos, y los datos de los estudios clínicos en adultos no se pueden extrapolar a los niños. Aunque la farmacogenética pediátrica necesita estudios extensos con la mayoría de los medicamentos, la aplicación de procedimientos farmacogenéticos basados en el perfil genómico de los niños puede ayudar a los pediatras a ajustar la dosis del medicamento para reducir las RAM en niños en riesgo. Las barreras financieras (reembolso de la prueba, costo de la prueba) son los principales obstáculos percibidos por las instituciones pediátricas que intentan la implementación clínica de la farmacogenética. Algunos países han creado Redes de Farmacogenómica para la Seguridad de los Medicamentos para desarrollar predicciones personalizadas basadas en la genética de la respuesta a los medicamentos pediátricos y la probabilidad de experimentar RAM. La prescripción guiada por genotipo en pediatría previene las RAM y mejora la respuesta terapéutica. Los genotipos de riesgo, donde se puede indicar un cambio de prescripción, proporcionan valor a la implementación de la farmacogenética pediátrica. Por ejemplo, en una población de 2.9 millones de pacientes pediátricos, el ondansetrón antiemético (prevalencia anual de

exposición: 8107 por 100 000 niños), los opioides tramadol (295 por 100 000), codeína (571 por 100 000) y oxycodona (2116 por 100 000), y los antidepresivos citalopram, escitalopram y amitriptilina (250 por 100 000 cada uno) son comúnmente prescritos, con exposiciones de riesgo más altas para oxycodona y ondansetrón (>300 por 100 000 pacientes anualmente). La mayoría de estos fármacos son sustratos de las enzimas CYP2D6 y CYP2C19, con posibilidades de cribado fácil y barato.

Las RAM cutáneas son las RAM más prevalentes (2-3%) en niños hospitalizados. Alrededor del 65.6% de los casos son graves y el 34.4% no graves. La L-asparaginasa (16%), la amoxicilina (8.3%), el cotrimoxazol (7.2%), la carbamazepina (4.9%) y la lamotrigina (3.7%) representan alrededor del 40% de todos los medicamentos sospechosos, causantes de RAM en niños.

El cisplatino es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado en tumores sólidos. La pérdida auditiva permanente es una RAM grave del tratamiento con cisplatino en niños. Las variantes genéticas en *TPMT* (rs12201199) y *ABCC3* (rs1051640) se asocian con pérdida auditiva relacionada con cisplatino con una sensibilidad del 50.3% y una especificidad del 92.7%.

A pesar de la necesidad urgente de un rápido desarrollo de la farmacogenética pediátrica, los avances en las últimas dos décadas han sido bastante pobres. Menos del 10% de los pediatras están familiarizados con la farmacogenética y más del 80% de los pediatras solicitarían oportunidades educativas en farmacogenética para la interpretación de datos y recomendaciones terapéuticas. Para minimizar el riesgo de RAM, la integración de la farmacogenética en la atención pediátrica debe ser una prioridad para la mayoría de los departamentos de pediatría en hospitales y en servicios ambulatorios de atención pediátrica primaria.

### **Farmacogenética en adultos y ancianos**

Las RAM son más prevalentes en la población de edad avanzada. Las personas mayores con trastornos crónicos pueden tomar más de 10-12 medicamentos diferentes al día y la farmacogenética puede ayudar a optimizar las intervenciones destinadas a mejorar el uso apropiado de la polifarmacia dentro de esta población frágil vulnerable. El riesgo de RAM en polifarmacia se correlaciona con edad avanzada, comorbilidades múltiples, demencia, fragilidad física

y esperanza de vida limitada. La multimorbilidad y la polifarmacia son factores de riesgo importantes para los ingresos hospitalarios relacionados con los medicamentos en personas mayores. Más del 50% de los adultos mayores hospitalizados bajo regímenes de polifarmacia tienen una mayor frecuencia de RAM y complicaciones graves relacionadas con el régimen terapéutico al que son sometidos. Las causas de los errores de prescripción en los ancianos son multifactoriales y complejas, incluida la falta de experiencia de los prescriptores en el manejo de los trastornos geriátricos, el conocimiento deficiente de la farmacoterapia, la prescripción excesiva de regímenes de polifarmacia y la prescripción inadecuada de fármacos.

Varios medicamentos (incluidos en los Criterios de Beers) tienen mayores posibilidades de causar RAM en la población geriátrica. Los residentes de hogares de ancianos reciben un mayor número de medicamentos potencialmente inapropiados (PIM) que los pacientes en hospitales de atención terciaria. Los PIM recetados a las mujeres en hogares de ancianos son más altos que en otros entornos. Aproximadamente, el 55% de los residentes de hogares de ancianos reciben al menos un PIM (27% dos PIMs), en comparación con aproximadamente el 26% (2% dos PIMs) en otras instituciones médicas. Las benzodiazepinas son las PIM más comúnmente prescritas en hogares de ancianos, y los antiácidos son las PIM más comunes en los centros de atención terciaria. El segundo PIM más común en el 15% de los residentes de hogares de ancianos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La exposición inadecuada a los medicamentos, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, la reducción de la reserva homeostática y las interacciones farmacológicas contribuyen a las RAM en la vejez.

Aunque se han propuesto muchas recomendaciones y pautas procedentes de fuentes bien documentadas, con buena voluntad, la farmacogenética todavía no se ha introducido en la medicina geriátrica con suficiente determinación para combatir la peligrosa pandemia de RAM relacionada con la polifarmacia en los ancianos.

## **GENÓMICA DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS RELACIONADAS CON EL SEXO**

Los parámetros farmacocinéticos (biodisponibilidad oral, absorción, metabolismo intestinal y hepático, eliminación renal) son diferentes en mujeres y

hombres; y los parámetros farmacodinámicos también muestran diferencias de género. Las diferencias relacionadas con el sexo en la genómica estructural, la expresión génica, la epigenética, las vías reguladoras celulares y las funciones fisiológicas (esteroides sexuales) pueden afectar directa e indirectamente a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos, contribuyendo a las RAM.

La farmacogenética relacionada con el sexo puede explicar las diferencias en la aparición de RAM entre mujeres y hombres. Existen diferencias en la actividad enzimática CYP entre mujeres y hombres; por ejemplo, la actividad del CYP3A4 es mayor en las mujeres que en los hombres, mientras que la actividad del CYP1A2 tiende a ser menor en las mujeres que en los hombres. La glucuronidación por UGT es más lenta en las mujeres.

Las mujeres tienden a manifestar un 30-50% más de RAM que los hombres. Las principales razones de esta diferencia de sexo se atribuyen a la polifarmacia, las interacciones farmacológicas, las diferencias de sexo en farmacocinética o farmacodinámica y la variación del perfil farmacogenético individual. En general, las mujeres tienden a estar más sobremedicadas que los hombres. La mayoría de los medicamentos aprobados por la FDA muestran concentraciones sanguíneas más altas y tiempos de eliminación más largos en las mujeres, en paralelo con las RAM. La evaluación de 86 fármacos reveló que (i) 76 fármacos tenían valores farmacocinéticos más altos en mujeres; (ii) 59 fármacos mostraron RAM sesgadas por sexo en el 88% de los casos; y (iii) el 96% de los fármacos con valores farmacocinéticos sesgados en mujeres se asociaron con una mayor incidencia de RAM en mujeres que en hombres.

Se han encontrado RAM relacionadas con el sexo en pacientes tratados con medicamentos para la insuficiencia cardíaca (IC). Las RAM son más frecuentes en mujeres y en pacientes mayores con IC. Se ha notificado una mayor incidencia de RAM en mujeres tratadas con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), digoxina o antagonistas de los receptores mineralocorticoides. No se han encontrado RAM relacionadas con el sexo en pacientes tratados con agentes bloqueantes de los receptores de angiotensina II y  $\beta$ -adrenérgicos. Después del tratamiento con varios fármacos, hay una mayor incidencia de mujeres con prolongación del intervalo QT inducida por fármacos y una arritmia potencialmente mortal como *torsades de pointes*. Las mujeres tienen un intervalo QT basal más largo,

una tasa de mortalidad más alta después del infarto de miocardio y una tasa más alta de accidente cerebrovascular hemorrágico después de recibir terapia trombolítica que los hombres. El alivio del dolor con opioides también es más efectivo en mujeres que en hombres. Ambos sexos difieren en su capacidad para metabolizar fármacos a través de enzimas de fase I y fase II. Los sustratos de las enzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y/o transportador ABCB1 provocan efectos diferenciales en mujeres y hombres. Los niveles de tiopurina metiltransferasa (TPMT), la enzima responsable del metabolismo de la 6-mercaptopurina, son aproximadamente un 14% más altos en el hígado de los hombres, que requieren dosis más altas del medicamento.

Los hombres tienen una peor supervivencia general y un mayor riesgo de muerte por leucemia linfoblástica aguda, ependimoma, neuroblastoma, osteosarcoma, carcinoma de tiroides y melanoma maligno en niños con 18 tipos diferentes de cáncer. Los efectos sexuales se observan en las intervenciones para la depresión, la diabetes mellitus tipo 2 y las afecciones de dolor crónico. El sexo también influye en la incidencia y progresión de una amplia variedad de enfermedades y afecciones relacionadas con el trasplante, probablemente debido a los efectos en la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos inmunosupresores y antiinfecciosos en los receptores de órganos.

Las RAM también son más frecuentes en mujeres que en hombres tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para la depresión. Los síntomas psicóticos en las mujeres responden a los neurolépticos a dosis más bajas que en los hombres, lo que indica que, a dosis convencionales, las mujeres están sobremedicadas y, en consecuencia, más expuestas a las RAM relacionadas con sobredosis.

Las RAM son responsables del 5% de los ingresos hospitalarios no planificados, especialmente en mujeres que tienen 1.5-1.7 veces más probabilidades de desarrollar RAM. Los anticoagulantes muestran un menor riesgo de ingreso con hematuria persistente, hemoptisis y hemorragia subdural en mujeres que en hombres y un mayor riesgo de hemorragia rectal en mujeres. Las mujeres tratadas con tiazidas diuréticas también tienen un mayor riesgo de ingreso que los hombres en condiciones de hipopotasemia e hiponatremia.

Las RAM relacionadas con el sexo se asocian en parte con variantes en genes metabólicos (CYPs) y transportadores (ABC) que determinan la condición de NM, IM, PM y UM para sustratos, inhibidores e inductores en mujeres y hombres.

## GENÓMICA DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS RELACIONADAS CON DIFERENCIAS ÉTNICAS

Las diferencias étnicas deben tenerse en cuenta en la prescripción de medicamentos. Abundantes datos documentan el impacto de la variación étnica en la eficacia y seguridad de los medicamentos, especialmente en la población asiática, africana, judía y árabe.

La función y expresión de las enzimas CYP es muy variable, influyendo en la exposición a fármacos y en los resultados terapéuticos. La expresión de las enzimas CYP está bajo el control de muchos factores de transcripción (TF) en el hígado, donde los reguladores génicos de la expresión de varias enzimas CYP muestran diferencias raciales.

La frecuencia y distribución multiétnica de los tres alelos *CYP2C19* más comunes (\*2, \*3 y \*17) en 2.29 millones de estadounidenses revelaron frecuencias generales de *CYP2C19*\*2, \*3 y \*17 de 15.2%, 0.3% y 20.4%, respectivamente, con alta variación étnica. Los diplotipos más comunes son *CYP2C19*\*1/\*17 (26%) y *CYP2C19*\*1/\*2 (19.4%), y los diplotipos menos comunes son *CYP2C19*\*2/\*17 (6.0%), *CYP2C19*\*17/\*17 (4.4%) y *CYP2C19*\*2/\*2 (2.5%). Alrededor del 15% de los pacientes reciben uno o más medicamentos *CYP2C19* de alto riesgo (por ejemplo, antiulcerosos, inhibidores de la bomba de protones; antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; anticoagulantes, clopidogrel; y antifúngicos, voriconazol).

El *CYP3A4* está implicado en el metabolismo de cientos de agentes xenobióticos. Los mutantes *CYP3A4* que codifican enzimas con pérdida de actividad en fenotipos PM pueden sufrir alteraciones graves en el metabolismo de fármacos específicos, induciendo RAM muy peligrosas. El *CYP3A5* (*CYP3A5*\*1, alelo funcional; *CYP3A5*\*3 (rs776746), variante no funcional) metaboliza un gran número de sustratos endógenos y xenobióticos. La frecuencia de *CYP3A5*\*3 es la más alta en europeos. En las poblaciones indígenas de México, se observan frecuencias más altas de *CYP3A5*\*1 (>90%) y más bajas de *CYP3A5*\*3 (<90%). El genotipo *CYP3A5*\*3/\*3

es más frecuente en mujeres con hipertensión. El alelo *CYP3A5\*1* muestra protección contra la hipertensión. En la población española, la variante de pérdida de función *CYP3A4\*20* (1.2%) se asocia con una mayor frecuencia de RAM.

El primer estudio de antropología genética en 56 poblaciones árabes de las regiones de Oriente Medio y África del Norte distingue 4 grupos principales: (i) norteafricanos (argelinos, tunecinos, marroquíes, libios), así como el primer grupo de la Península Arábiga (saudíes, kuwaitíes, yemeníes), todos relacionados con el Mediterráneo occidental y los íberos; (ii) Árabes levantinos (palestinos, jordanos, libaneses, sirios), iraquíes y egipcios, relacionados con el Mediterráneo oriental; (iii) Sudaneses y comoranos, en grupos con subsaharianos; y (iv) el segundo grupo de la Península Arábiga, integrado por omaníes, emiratíes y bahreiníes. Los bereberes y las minorías kurdas son indígenas genéticamente similares a las poblaciones anfitrionas y vecinas. Con respecto a los genes HLA clase I (-A, -B) y clase II (-DRB1, -DQB1), los alelos HLA clase I más frecuentes en los árabes son *A\*01, A\*02, B\*35, B\*51, DRB1\*03:01, DRB1\*07:01, DQB1\*02:01 y DQB1\*03:01*, mientras que *DRB1\*03:01-DQB1\*02:01 y DRB1\*07:01-DQB1\*02:02* son los haplotipos de clase II más prevalentes. Egipcios y jordanos comparten una distribución y frecuencia similares en las variantes *CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 y DPYD* a otras poblaciones caucásicas. Las variantes *CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 y ABCB1* en la población rusa también son similares a las caucásicas. La frecuencia de las variantes *CYP2C9* y *CYP2C19* en los iraníes es similar a la de otras poblaciones caucásicas, excepto el alelo *CYP2C9\*3* que difiere significativamente. En albaneses, romaníes y macedonios, las variantes del *CYP2D6* no difieren de otras poblaciones europeas. La variación del alelo y genotipo *CYP2C9* en el grupo étnico Sistani de Gorgan, al sureste del Mar Caspio y al noreste de Irán, muestra diferencias importantes en comparación con otras poblaciones (*CYP2C9\*1/\*1*, 53.9%; *CYP2C9\*1/\*2*, 22.1%; *CYP2C9\*1/\*3*, 11.4%; *CYP2C9\*2/\*2*, 2.9%; *CYP2C9\*2/\*3*, 4.3%; *CYP2C9\*3/\*3*, 0%).

Las variantes *CYP2C9* y *VKORC1* involucradas en la farmacogenética de la warfarina muestran diferencias importantes en los grecochipriotas y los helenos de Grecia en comparación con los caucásicos, asiáticos y africanos. Alrededor del 18% de los grecochipriotas son portadores de más de tres alelos de riesgo, y aproximadamente el 50% de los miembros de esta población son portadores de al menos dos

alelos de riesgo independientes asociados con la sensibilidad a la warfarina, con un alto riesgo potencial de hemorragia a dosis convencionales. En la población croata, las variantes *CYP2C9, CYP2C19* y *CYP2D6* muestran frecuencias similares a otras poblaciones europeas con valores intermedios entre las poblaciones de la Europa central y mediterránea.

En la población italiana, las variantes *CYP2C9, CYP2C19* y *CYP2D6* también muestran frecuencias similares a las de otras poblaciones caucásicas; sin embargo, en España e Italia, así como en otras poblaciones mediterráneas, la frecuencia de *CYP2D6-UM* es mayor que en los europeos del norte, mostrando un gradiente decreciente de *CYP2D6-UM* de poblaciones africanas a norteeuropeas. La distribución y frecuencia de los alelos *CYP2C19* y *CYP2D6* en toda Europa muestran gradientes sur-norte claros. Las frecuencias de duplicaciones de genes *CYP2D6* disminuyen de sureste a noroeste, con <1% en Suecia y Dinamarca a 6% en Grecia y Turquía, y una distribución inversa de los alelos de pérdida de función *CYP2D6\*4* y *CYP2D6\*5*. El alelo inactivo *CYP2C19\*2* también muestra un gradiente de noroeste a sureste. El alelo *CYP2C19\*17* es prevalente en Europa Central (25-33%) con una prevalencia decreciente en los europeos mediterráneos del sur (11-24%). En la población judía asquenazí (AJ) de Nueva York, los genotipos *CYP2C9* no difieren de los de otras poblaciones caucásicas de América del Norte; sin embargo, la frecuencia de *CYP2C19\*4* es diferente; y la frecuencia de *CYP2D6-UM* es dos veces mayor que la de otros caucásicos de América del Norte, imitando los números observados en poblaciones mediterráneas. La prevalencia de *CYP2D6-PM* en los nigerianos yoruba de África es similar a la reportada en los negros.

En la población vietnamita Kinh, un grupo étnico importante en Vietnam, no se detectaron sujetos con el alelo *CYP2C9\*2*, de manera similar a otras poblaciones asiáticas. *CYP2C9\*3* es la principal variante alélica en la población Kinh. Se han identificado nuevas variantes polimórficas y variaciones estructurales en el gen *CYP2D6* en la población Kinh. Algunos de las nuevas variantes (3157G>T (R329L), 3851G>A (W358X), 2988G>A) afectan a la actividad enzimática. Los alelos más comunes en esta población vietnamita son *CYP2D6\*10* (43.75%), *\*1* (18.75%) y la disposición en tándem *\*36-\*10* (12.13%). Las frecuencias de las variantes del *CYP2C9* en la población minoritaria china Li son similares a las reportadas en asiáticos orientales y africanos.

Las diferencias bien establecidas entre los grupos étnicos en las respuestas a los medicamentos se deben principalmente a la diversidad genética de las variantes farmacogenéticas. El estudio de 85 *Very Important Pharmacogenes* (VIP), según los criterios de PharmGKB, en la población Lhoba del suroeste de China, mostró que 23, 28, 16, 10, 20, 16, 24, 19, 22, 21 y 36 de las frecuencias de genotipo de variante VIP seleccionadas diferían de las de los afroamericanos del suroeste de los Estados Unidos (ASW), residentes de Utah con ascendencia del norte y oeste de Europa (CEU), Chinos Han en Beijing, China (CHB), chinos en el área metropolitana de Denver, Colorado (CHD), indios Gujarati en Houston, Texas (GIH), japoneses en Tokio, Japón (JPT), Luhya en Webuye, Kenia (LWK), MEX, Maasai en Kinyawa, Kenia (MKK), Toscani en Italia (TSI) y Yoruba en Ibadan, Nigeria (YRI) de las 11 principales poblaciones de HapMap.

Un meta-análisis de 336 000 sujetos de diferentes grupos étnicos mostró que la probabilidad de no tener un fenotipo *CYP2D6-NM* era más alta en Argelia (61%) y más baja en Gambia (2.7%), y la misma probabilidad para *CYP2C19* fue más alta en India (80%) y más baja en México (32%). La probabilidad de no tener un fenotipo NM en todo el mundo es del 36.4% para *CYP2D6* y del 61.9% para *CYP2C19*.

Las frecuencias combinadas de alelos de delección/duplicación en *CYP2A6*, *CYP2B6* y *CYP2E1* varían de 2 a 10% en poblaciones judías afroamericanas, asiáticas, caucásicas, hispanas y asquenazíes. La formación común de *CYP450* CNV podría estar mediada por una recombinación homóloga no alélica que resulta en desequilibrios en el número de copias de genes completos y de fusión de genes que afectan a la eficacia y a la toxicidad de los fármacos.

En poblaciones nativas americanas e iberoamericanas, clasificadas como nativos americanos, latinoamericanos mezclados, afroamericanos, latinoamericanos blancos de Cuba, íberos y judíos asquenazíes argentinos, y geográficamente diferenciados como amerindios del norte, centro y sur (de México, Costa Rica y Perú, respectivamente), la distribución y frecuencia de variantes *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19* muestran diferencias étnicas. Los nativos americanos albergan más alelos de tipo salvaje y variantes *CYP2D6\*41*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C19\*17* menos frecuentes, con un menor número de *CYP2C19-UMs*.

Los genotipos de antígeno leucocitario humano (HLA) asociados con las RAM cutáneas incluyen

*HLA-B\*57:01* para abacavir en caucásicos, *HLA-B\*58:01* para alopurinol en asiáticos, *HLA-B\*15:02* en chinos Han y *HLA-A \*31:01* en europeos y coreanos para carbamazepina, *HLA-B\*59:01* para metazolamida en coreanos y japoneses, y *HLA-B\*13:01* para dapsona en asiáticos.

De acuerdo con estas diferencias étnicas en la eficacia y seguridad de los medicamentos, se recomienda el genotipado predictivo farmacogenético para pacientes tratados con medicamentos comunes; además, se debe tener precaución al extrapolar los datos de los ensayos clínicos realizados en caucásicos a otras poblaciones.

## DIFICULTADES PARA UNA IMPLANTACIÓN EFECTIVA DE LA FARMACOGENÉTICA CLÍNICA

Las principales limitaciones para el uso rutinario de los procedimientos farmacogenéticos en clínica para prevención de las RAM son la falta de educación y capacitación en médicos y farmacéuticos, la caracterización deficiente de la farmacogenética relacionada con algunos medicamentos, la ausencia de biomarcadores de eficacia y toxicidad de los medicamentos, desconocimiento de la rentabilidad económica, problemas administrativos en hospitales y centros de salud y una regulación insuficiente para el uso generalizado de la farmacogenética en el entorno clínico. La implementación de la farmacogenética requiere: (i) educación de médicos, farmacéuticos, profesionales de la salud y todas las demás partes involucradas en el entendimiento y uso de la farmacogenética; (ii) estudios prospectivos para demostrar los beneficios del genotipado farmacogenético; (iii) normalización de los procedimientos farmacogenéticos y desarrollo de guías clínicas; (iv) NGS y microarrays para cubrir genes con alto potencial farmacogenético; y (v) nuevos reglamentos para el desarrollo de nuevos medicamentos tratamientos personalizados y el etiquetado de la farmacogenética de cada medicamento en sus respectivos prospectos informativos.

**Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC.** Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 10;22(24):13302. doi: 10.3390/ijms222413302. PMID: 34948113; PMCID: PMC8704264.

# DISFUNCIÓN CEREBRAL ASOCIADA A SÍNDROME XENOESTROGÉNICO

## IVÁN TELLADO

Departamento de Diagnóstico Digital  
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina  
Genómica 15165-Bergondo, A Coruña

El síndrome xenoestrogénico (SXE) es un cuadro clínico que se manifiesta a través de una serie de síntomas que abarcan desequilibrios emocionales, ansiedad, mareos, migraña, insomnio, depresión e incluso ligero deterioro cognitivo, entre otros. El SXE afecta a: a) Mujeres en edad fértil que consumen anticonceptivos de forma crónica, y b) mujeres perimenopáusicas que siguen terapia hormonal sustitutiva para mitigar los efectos de la menopausia. En ambos casos, estas pacientes poseen un perfil genómico y/o farmacogenético caracterizado por una mala tolerancia al tratamiento con estrógenos y progestágenos, que se complica en ocasiones con interacciones peligrosas con otros medicamentos, generando reacciones cruzadas de muy alto riesgo (1, 2).

La sintomatología presente en estas mujeres es un fuerte indicador de que el SXE está asociado con alteraciones a nivel del sistema nervioso central (SNC). En nuestra Institución hemos evaluado el impacto que tiene el SXE sobre el SNC utilizando el electroencefalograma cuantitativo (qEEG) o cartografía cerebral. La cartografía cerebral es una técnica que muestra la distribución energética a nivel de la corteza cerebral y permite visualizar directamente la actividad de las neuronas (3, 4). Para su estudio, la actividad cerebral se divide en diferentes bandas en función de su frecuencia en herztios (Hz): Actividad lenta (*delta* (1.5-4 Hz) y *theta* (4-8 Hz)), actividad *alfa* (8-13 Hz) y actividad rápida (*beta* (13-30 Hz) y *gamma* (>30 Hz)). Nuestra casuística nos muestra que las pacientes con SXE suelen tener ciertas anomalías cerebrales que se presentan en forma de un enlentecimiento frontal (ilustración 1), así como por un exceso de actividad beta (ilustración 2) y por la presencia de ondas agudas y puntas en regiones occipitales (ilustración 3).

A pesar de que la información aportada por la cartografía cerebral acerca de la distribución energética cortical es útil para evaluar la función cerebral, es necesaria información adicional para conocer en más detalle dónde está el origen de esa actividad bioeléctrica en el cerebro. La búsqueda de las fuentes generadoras de la actividad registrada en el qEEG se puede realizar mediante diferentes métodos. Uno de los más usados en la actualidad es LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography), que como indica su nombre en inglés es un tipo especial de tomografía, en la que se visualizan las áreas del cerebro por secciones o cortes, y que además incorpora un paquete potente de análisis bioestadístico (5).

En una investigación reciente, usamos LORETA para comparar la actividad bioeléctrica cerebral de 54 pacientes que sufren SXE con la de 34 mujeres sanas de su misma edad. Las 88 mujeres incluidas en el estudio llevaron a cabo un registro de la actividad cerebral mediante un electroencefalograma cuantitativo (qEEG) en reposo y con los ojos cerrados. Periodos de registro superiores a un minuto, libres de artefactos, fueron seleccionados para calcular la densidad bioeléctrica espectral usando el software de análisis eLORETA con una resolución de 1 Hz, desde 1 a 30 Hz. Las imágenes funcionales eLORETA de densidad espectral fueron calculadas para ocho bandas de frecuencia: *delta* (1.5-4 Hz), *theta* (4-8 Hz), *alpha1* (8-10 Hz), *alpha2* (10-13 Hz), *beta1* (13-15 Hz), *beta2* (15-21 Hz), *beta3* (21-30 Hz) y *gamma* (>30 Hz). Los resultados obtenidos muestran que las pacientes con SXE presentan: (a) significativamente mayor actividad *theta* en la región frontal derecha, en especial el área de Brodmann 11; (b) mayor actividad *alpha1* y *alpha2* también en regiones frontales del hemisferio derecho, en especial en el área de Brodmann 32 y en regiones que forman

parte del lóbulo límbico; y finalmente (c) un aumento significativo de la actividad *beta2* en regiones frontales del hemisferio izquierdo, que también afecta al área de Brodmann 32, cíngulo anterior y lóbulo límbico (ilustración 4).

Estos hallazgos muestran una disfunción en regiones del lóbulo frontal básicas para la regulación de las emociones, la función ejecutiva, la atención y la memoria (6), así como para la regulación de la presión sanguínea y el ritmo cardíaco (7). Esta disfunción está caracterizada por un enlentecimiento frontal derecho junto con un exceso de actividad rápida *beta2* en la región frontal izquierda.

Nuestro estudio confirma la afectación cerebral en SXE e indica que los síntomas pueden estar causados en gran medida por la disfunción de circuitos cerebrales a nivel del lóbulo frontal.

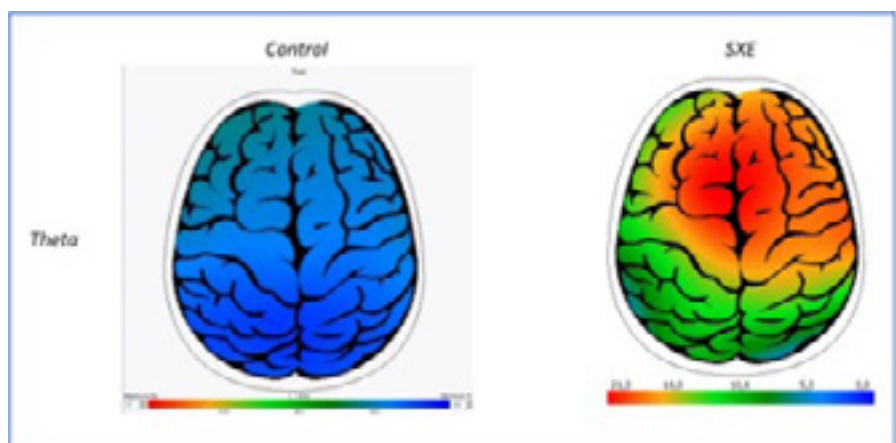


Ilustración 1. Actividad Theta Controles Vs. SXE. Mapa de análisis espectral que muestra enlentecimiento frontal en forma de mayor índice espectral en la banda theta en las pacientes SXE respecto a las controles.

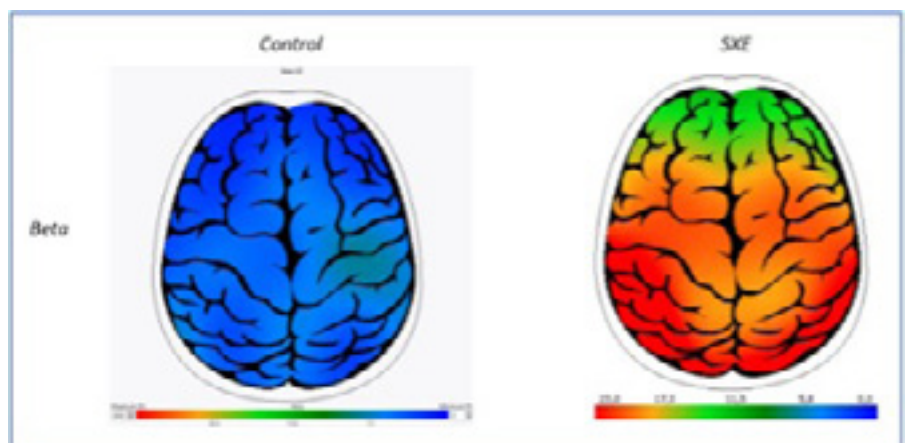


Ilustración 2. Actividad Beta Controles Vs. SXE. Mapa de análisis espectral que muestra mayor índice espectral en la banda beta en las pacientes SXE respecto a las controles.



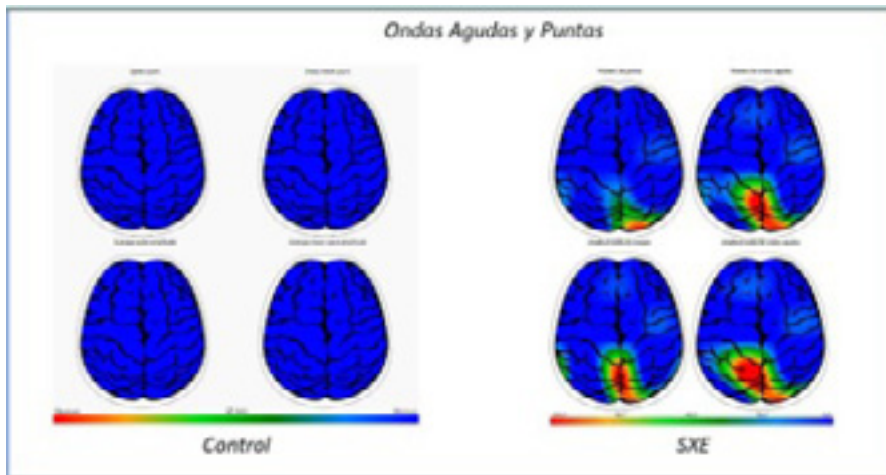


Ilustración 3. Ondas agudas y puntas Controles Vs. SXE. Mapas que muestran la presencia de ondas agudas y puntas en regiones occipitales en pacientes con SXE durante registro en reposo y con ojos cerrados.

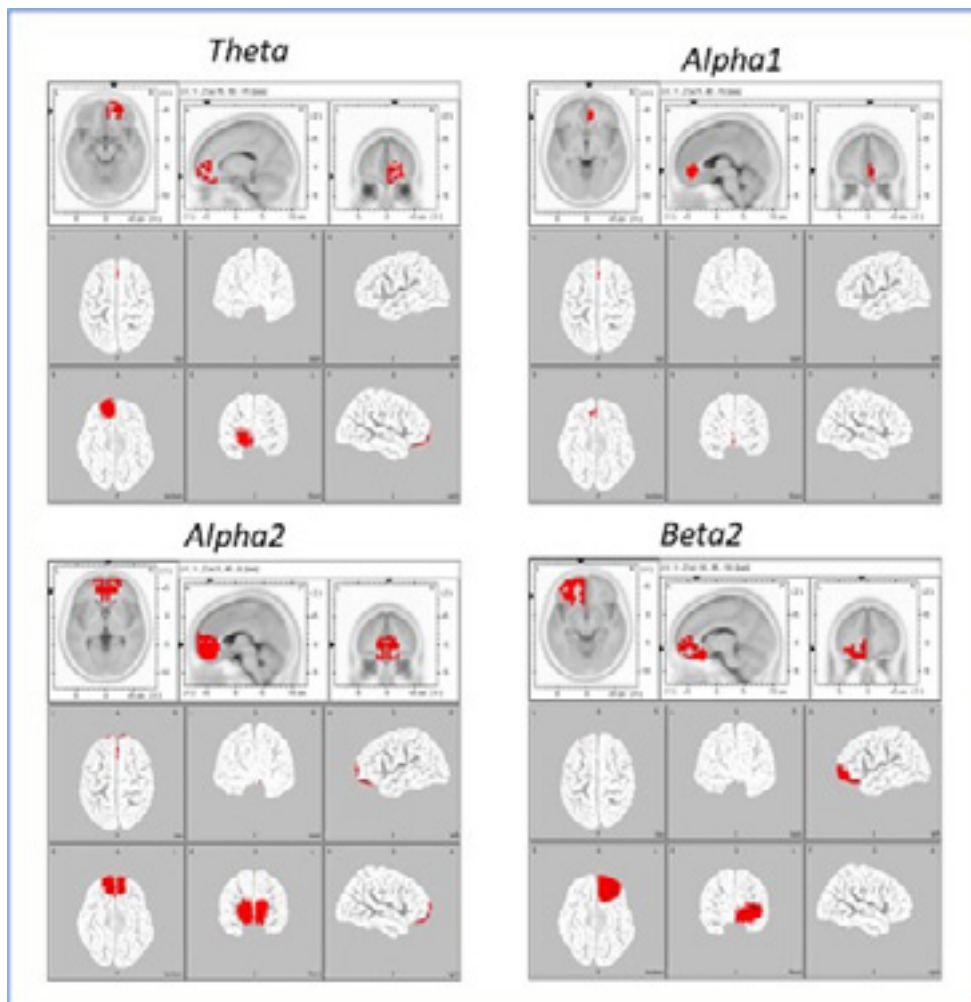


Ilustración 4. Mapas estadísticos LORETA de Theta, Alpha1, Alpha2 y Beta2 de las pacientes SXE Vs. Controles. Las áreas coloreadas representan la extensión espacial de las regiones con diferencia estadísticamente significativa en la densidad de fuente bioeléctrica ( $p < 0.05$ ). Las cortes RMN localizan las coordenadas de mayor significación estadística. La escala de color representa los valores de la proporción LogF (umbral:  $\log F: 1.069$ ,  $p < 0.05$ ). L: Izquierda, R: Derecha, A: Anterior, P: Posterior.

## Referencias

1. Síndrome Xenoestrogénico: El alto precio de los anticonceptivos y la terapia hormonal sustitutiva. Boletín Médico EuroEspes Health 17 (Octubre 2021).
2. Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. Corunna: EuroEspes Publishing; 2012.
3. Duffy FH, Hughes JR, Miranda F, Bernad P, Cook P. Status of quantitative EEG (QEEG) in clinical practice, 1994. Clin Electroencephalogr. 1994 Oct;25(4):VI-XXII. doi: 10.1177/155005949402500403. PMID: 7813090.
4. Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. Neurology. 1997 Jul;49(1):277-92. doi: 10.1212/wnl.49.1.277. PMID: 9222209.
5. (LOW RESOLUTION BRAIN ELECTROMAGNETIC TOMOGRAPHY, LORETA, sLORETA, eLORETA, by R.D. Pascual-Marqui (uzh.ch))
6. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci. 2000 Jun;4(6):215-222. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01483-2. PMID: 10827444.
7. Gianaros PJ, Derbyshire SW, May JC, Siegle GJ, Gamalo MA, Jennings JR. Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress. Psychophysiology. 2005 Nov;42(6):627-35. doi: 10.1111/j.1469-8986.2005.00366.x. PMID: 16364058; PMCID: PMC2246096.

# ETIOLOGÍA Y MANEJO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME VERTIGINOSO

## JOAQUÍN GUERRA

Unidad de Neuro-Otorrinolaringología  
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina  
Genómica 15165-Bergondo, A Coruña.

### INTRODUCCIÓN

El vértigo es un motivo frecuente de consulta médica, ya que afecta al 20-30% de la población. Esta prevalencia aumenta gradualmente hasta el 35% de los pacientes mayores de 40 años de edad y es especialmente relevante en los ancianos, siendo un factor de riesgo de mortalidad de causa accidental como consecuencia de caídas en más de la mitad de los casos. Genéricamente, podemos clasificarlo en función de su origen como vestibular o central, caracterizándose el vértigo de origen vestibular como un batimiento de ojos (nistagmo) que bate hacia el lado contralateral del oído hipofuncionante y se inhibe por la mirada, siendo más notable cuando el paciente mira hacia el lado afectado, y menos evidente cuando mira hacia el no afectado. Los pacientes suelen describir una verdadera sensación de giro con síntomas vegetativos asociados (sudoración, taquicardia, náuseas...), agravadas por la edad y la severidad del daño vestibular. Por su parte, el vértigo de origen central genera un nistagmo que puede variar según la posición de la mirada, puede ser vertical o puramente rotatorio y no se inhibe o incluso puede estar aumentado con la fijación; las dificultades para caminar son mucho más notables y se suelen asociar otros síntomas neurológicos. La etiología del vértigo es diversa y su afectación no tiene por qué reducirse a la vía vestibular (*Tabla 1*).

A nivel neuroquímico, el vértigo implica diferentes tipos de neurotransmisores con carácter excitatorio, inhibitorio, modulador, o desconocido. La sustancia excitatoria más importante es el glutamato, que actúa a través de receptores AMPA y NMDA, disminuyendo la acción de las neuronas vestibulares centrales y modulando la transmisión sináptica; el aspartato también ejerce un efecto similar. La acetilcolina

ejerce un efecto excitatorio a nivel central y periférico (por medio de sinapsis eferente) interactuando con los receptores nicotínicos y muscarínicos. El GABA y la glicina tienen un efecto inhibitorio sobre neuronas vestibulares y oculomotoras de segundo orden a través de los receptores A y de tipo B vestibulo-ocular verticales en el primer caso y a través de receptores vestibulo-oculares horizontales en el segundo. La histamina ejerce un efecto neuromodulador como resultado de su distribución difusa en las estructuras de la vía vestibular. Finalmente, la noradrenalina provoca un efecto central modulador. Sustancias adicionales tales como encefalina, motilina, y la somatostatina también pueden estar involucradas, pero sus mecanismos de acción son desconocidos. Otros neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina, están implicados en las náuseas y los vómitos que caracterizan los episodios agudos.

### FARMACOLOGÍA DEL VÉRTIGO

El tratamiento del vértigo varía dependiendo de su etiología, características y secuelas, e incluye maniobras, medicamentos tópicos y sistémicos, cirugía y rehabilitación. Dentro del tratamiento farmacológico, es importante recalcar que la mayoría de los medicamentos que se utilizan para el alivio de los síndromes vestibulares también se utilizan para otros trastornos del sistema nervioso central. Así podemos diferenciar:

**Corticosteroides:** Tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores que mejoran la lesión del nervio vestibular causada por edema e inflamación; también compensan el vértigo mediante mecanismos desconocidos. Se emplean en neuritis vestibulares y otros cuadros agudos de etiología autoinmune.

- Anticonvulsivantes: La carbamazepina y oxcarbazepina son tratamientos de primera línea en la paroximia vestibular. En caso de baja tolerancia, la lamotrigina, la fenitoína o el valproato pueden ser una alternativa. También se utilizan en otros eventos breves de vértigo giratorio (*quick spins*) relacionados con algunos tipos de vértigo central.
  - Anticolinérgicos: Actúan como supresores centrales reduciendo el nistagmo y son especialmente efectivos para el control del mareo cinético (cinetosis).
  - Calcio-antagonistas: Inducen cambios en la endolinfa, y muchos de ellos combinan un efecto antihistamínico y anticolinérgico. Se han utilizado con frecuencia en el tratamiento de la migraña vestibular y también son eficaces contra la enfermedad de Menière.
  - Beta-bloqueantes: Se pueden utilizar como tratamiento alternativo en cuadros de vértigo asociado a migraña.
  - Otros bloqueantes iónicos: La fenitoína es un bloqueador del canal de sodio para el control de la enfermedad de Menière y la paroximia vestibular aunque pocos estudios han analizado este hecho hasta ahora. Las aminopiridinas son bloqueadores del canal de potasio usados en el up-beating y down-beating nistagmus relacionado con situaciones tales como atrofia cerebelosa o isquemia y en el síndrome de Arnold Chiari. Estimulan las células de Purkinje, aunque su efecto es breve. También son eficaces contra las ataxias, mejorando los efectos inhibitorios del GABA y la marcha.
  - Antihistamínicos: Se utilizan con frecuencia para la cinetosis. Aunque el mecanismo de acción no está completamente definido para el control del vértigo, la expresión de los genes HRH1 y HRH3 en el oído interno justificaría su uso. Los antihistamínicos que no ejercen un efecto central no son útiles. La betahistina es un agonista H1 débil y un antagonista H3 que aumenta la compensación central. Se ha utilizado para la enfermedad de Menière y ha demostrado ser más eficaz en dosis altas (480 mg/día).
  - Diuréticos: Alivian la retención hídrica en el laberinto en estados de hidrops endolinfático que aparecen en la enfermedad de Menière.
- Se recomienda un control de la presión arterial y los niveles de electrolitos en sangre para el ajuste de dosis. La acetazolamida se puede utilizar en diferentes tipos de vértigo central.
- Ergotamínicos: Se emplean en diferentes tipos de vértigo de origen central con componente vascular.
  - Nootrópicos: Sustancias como el piracetam, un derivado cíclico del GABA o la citicolina podrían ser útiles en el tratamiento del vértigo asociado con la insuficiencia vertebrobasilar y otros trastornos centrales.
  - Benzodiazepinas: A través de los receptores del GABA, tienen un efecto modulador y son eficaces para suprimir el daño vestibular. Es importante considerar los efectos secundarios de la administración a largo plazo que pueden llevar a la dependencia. Los que tienen una vida media larga no son útiles para el control del mareo.
  - Antidepresivos: Eficaces para tratar el vértigo asociado a la migraña. Si el paciente puede tolerar bien los efectos secundarios, es mejor elegir la amitriptilina ya que tiene efectos antihistamínicos y anticolinérgicos.
  - Vasodilatadores: Usados en asociación con otros tratamientos pueden ser efectivos contra diferentes tipos de vértigo vascular.
  - Otros medicamentos de efecto central: El medicamento más útil para el tratamiento del vértigo agudo es la sulpirida, pero se ha comprobado que es de poca utilidad para el tratamiento preventivo como resultado de sus efectos secundarios endocrinos y neurológicos. El baclofeno, un modulador del GABA, y la amantadina, una medicación antiparkinsoniana, se utilizan principalmente para controlar el nistagmo central o la compresión en el nervio vestibular. El Ginkgo biloba puede ser efectivo como resultado de su acción vasodilatadora y antioxidante, aunque su empleo es controvertido.

## FARMACOGENÉTICA DEL VÉRTIGO

El vértigo puede ser tratado en función de marcadores genómicos y biológicos seleccionando aquellos medicamentos involucrados en su acción terapéutica de forma individualizada o para grupos de pacientes con un perfil genómico similar. Las diferencias individuales para muchos medicamentos utilizados en síndromes vertiginosos se deben principalmente a polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores de fármacos y dianas de fármacos. Considerando que hasta el 70% de los pacientes tratados con psicofármacos (sustancias con un rol importante en el manejo del vértigo) no están tomando el fármaco más adecuado a su perfil farmacogenético, la prescripción de las estrategias basadas en el perfil de farmacogenética tiene un efecto positivo sobre la respuesta terapéutica. Dado que el vértigo es una entidad compleja y heterogénea que presenta varias líneas de tratamiento, es clave el ajuste de dosis efectiva y control de la toxicidad del fármaco. Esta toxicidad incluye diferentes síntomas, tales como sedación (benzodiazepinas, antihistamínicos), alteraciones cardiovasculares (antidepresivos, anticolinérgicos, beta-bloqueantes), o dependencia (benzodiazepinas). Por tanto, estudios farmacogenéticos son necesarios para optimizar su tratamiento.

La gran mayoría de los estudios farmacogenéticos en trastornos del sistema nervioso central se han abordado a partir de la evaluación del impacto de las enzimas del citocromo P450 en el metabolismo de los fármacos. Así, las enzimas de Fase I eliminan grupos funcionales de sustrato por oxidación, reducción o hidrólisis, mientras que las enzimas de Fase II conjugado mediante la transferencia de los restos de un cofactor en un sustrato. Según el fenotipo de estas enzimas, que indica el grado de metabolización de los fármacos empleados en el vértigo, se pueden clasificar como: (a) ultra-rápido, caracterizado por una metabolización acelerada, bajos niveles del fármaco en sangre y aumento del riesgo de fracaso terapéutico; (b) extensivo, caracterizado por metabolizadores normales; (c) intermedio, caracterizado por un metabolismo parcialmente reducido; y (d) pobre, caracterizado por una marcada reducción en el metabolismo, aumento de los niveles séricos del medicamento, y un mayor riesgo de efectos secundarios. Tras la exposición a múltiples xenobióticos, algunas enzimas tienen un efecto inductor para la desintoxicación, pero también pueden disminuir la eficacia del tratamiento o aumentar los niveles de metabolitos tóxicos, y otros tienen un efecto inhibidor (reversible, cuasi-irreversible, o irreversible).

Estos efectos pueden aumentar la biodisponibilidad del fármaco, disminuyendo su eliminación con el consiguiente aumento de su concentración o la toxicidad, y en el caso de profármacos la reducción de las concentraciones del metabolito activo.

El grupo de genes CYP2D6/2C19/2C9/3A4 codifican enzimas que están implicadas en el metabolismo de 60%-80% de los medicamentos actuales. De ellos, la mayoría de los fármacos implicados en el vértigo se metabolizan a través de CYP3A4. CYP2D6 y CYP2C19 son genes muy polimórficos con una importante variabilidad interétnica. CYP2D6 desempeña un papel importante en el metabolismo de los antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina) o fármacos antiarrítmicos (propranolol), mientras que el verapamilo es el fármaco más importante que metabolizan a través de CYP2C19 utilizado en vértigo. Sin embargo, hay algunos otros que metabolizan sustratos menores, como los antidepresivos, antiarrítmicos, anticonvulsivos, o benzodiazepinas. CYP2C9 presenta diferentes variaciones - las más frecuentes \*3 y \*4. La variación \*3 exige ajuste de la dosis hasta un tercio de la dosis habitual. Presenta un mayor riesgo de efectos no deseados neurológicos dosis-dependiente y acompañado de mareos, nistagmo y ataxia descritos en una población en el sur de la India. Verapamilo y torasemida son ejemplos de sustratos mayores, y el Ginkgo biloba es un sustrato moderado.

Por su parte, las variantes polimórficas de genes transportadores pueden alterar el metabolismo, la penetración cerebral, la accesibilidad a las neuronas y glía, y la resistencia a los medicamentos. Así mutaciones en genes del grupo de proteínas ABC influyen en la patogénesis y la terapéutica. Dentro de este grupo, ABCB1 es uno de los transportadores de proteínas más importantes que intervienen en el vértigo, con 490 sustratos, inhibidores de 618, 182, y 269 inductores variantes. SCL y SCLO también son relevantes ya que regulan el tránsito de moléculas en el cerebro.

Como genes receptores específicos en la terapéutica de los síndromes vestibulares, destaca la expresión del grupo de receptores histaminérgicos. En el oído interno se expresa el receptor HRH1 en el epitelio de revestimiento del saco endolinfático mientras que HRH3 se halla exclusivamente en la red capilar subepitelial. La función del receptor HRH1 es inmunorreguladora, mientras que HRH3 inhibe la neurotransmisión vestibular y la vasodilatación central. Estos resultados pueden justificar el

**Tabla 1. Etiología topoesional del vértigo**

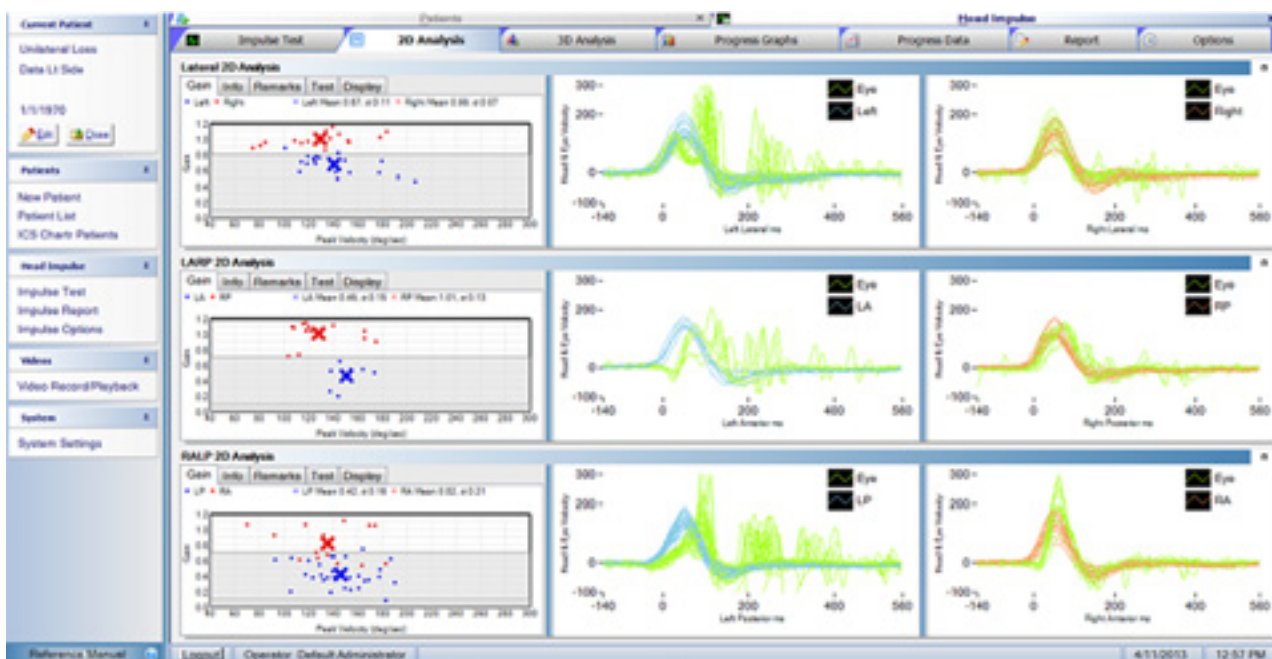
**Tabla 1**

<b>Por lesión de los receptores del oído interno.</b>	<b>Por lesión del VIII par craneal.</b>
. Anulación vestibular periférica.	. Enfermedad de Recklinghausen.
. Barotrauma. Descompresión súbita.	. Fractura de Peñasco.
. Capsiesclerosis.	. Meningitis.
. Cocleopatías alérgicas o metabólicas.	. Metástasis tumorales.
. Cocleopatías autoinmunes (Síndrome de Cogan).	. Neurinoma del acústico.
. Colesteatoma.	. Neurinoma del facial.
. Conmoción laberíntica.	. Neuritis del VIII par virásica (Herpes zoster oticus, Sarampión, Paperas, Gripe, etc.).
. Contusión laberíntica.	. Neuronitis vestibular.
. Cupulolitiasis. Canaliculolitiasis.	. Neuronopatía vestibular.
. Déficit laberíntico combinado o mixto.	. Polineuritis del estatoacústico.
. Fístula laberíntica.	. Síndrome de Gradenigo.
. Fractura laberíntica.	. Status post neurectomía del VIII par craneal.
. Infarto Vascular del oído interno.	. Paroxismia vestibular.
. Laberintitis otógena aguda.	<b>Por alteraciones oculares.</b>
. Laberintitis otógena crónica.	. Anisometropía.
. Laberintoplejía súbita.	. Astigmatismo.
. Laberintotoxias.	. Catarata monocular.
. Malformaciones congénitas del laberinto.	. Causas psicoópticas.
. Morbus Menière.	. Desprendimiento de retina.
. Otosclerosis.	. Diplopia.
. Síndrome de Lermoyez.	. Estrabismo.
. Síndrome de Menière.	. Estrabismo agudo.
. Otitis interna de origen bacteriano o virásico.	. Gafas descentradas, mal graduadas o inadaptadas.
. Retinitis pigmentosa asociada a cocleopatía.	. Glaucoma.
. Tumor glómico de oído medio.	. Heteroforia.
<b>Por patología cervical.</b>	. Nistagmo congénito.
. Estenosis de arteria vertebral.	. Nistagmo espontáneo de mineros.
. Síndrome cervicobraquial y otros.	. Parálisis oculomotoras.
. Síndrome costoclavicular con vértigo.	. Procesos maculares.
. Síndrome del escaleno.	<b>Por alteraciones de raquis cervical y bulbo.</b>
. Síndrome simpático cervical.	. Ataxia olivopontocerebelosa.
. Siringomielia.	. Disgenesia olivar.
. Tortícolis.	. Encefalopatía tóxica crónica.
. Trauma por aceleración. Síndrome del Latigazo.	. Esclerosis múltiple.
. Vértigo cervical propioceptivo.	. Impresión basilar.
. Vértigo por patología osteoarticular de columna.	. Insuficiencia basilar.
. Vértigo por disregulación del tono muscular cervical.	. Insuficiencia vertebral.
<b>Por alteraciones de corteza parieto-temporal.</b>	. Intoxicaciones tronculares (CO, Fenol).
. Absceso cerebral.	. Platibasia.
. Apoplejía.	. Síndrome de la PICA (Art. Cerebelosa Posteroinferior).
. Atrofia cortical por hambre o trauma.	. Síndrome de Arnold Chiari.
. Compresión cerebral.	. Síndrome dorsolateral bulbar.
. Conmoción cerebral.	. Siringomielia y Siringobulbia.
. Contusión cerebral.	. Traumatismos cervicales.
. Encefalitis.	<b>Por lesiones cerebelosas.</b>
. Epilepsia temporal.	. Absceso cerebeloso.
. Fractura craneal.	. Cerebelitis.
. Meningitis.	. Degeneración cerebelosa.
. Meningoencefalitis.	<b>Por lesiones pontinas.</b>
. Morbus Alzheimer.	. Déficit neurológico isquémico prolongado (PRIND).
. Quistes cerebrales.	. Encefalitis.
. Trauma de lóbulo temporal con o sin hematoma.	. Esclerosis múltiple.
. Tumores de lóbulo temporal.	. Estenosis del acueducto.
<b>Procesos isquémicos de causa general.</b>	. Estenosis de la arteria cerebral posterior.
. Anemia.	. Infecciones específicas (Tbc, Lues, etc.).
. Estados vertiginosos postembolismo.	. Isquemia troncular transitoria.
. Vértigo arterioesclerótico.	. Meningiomas basales.
. Vértigos cardiovasculares.	. Morbus Wilson.
. Vértigo por infarto de miocardio.	. Síndrome de enlentecimiento troncular.
. Vértigo hipotónico.	. Síndrome de la AICA (Arteria Cerebelosa Anteroinferior).
. Migraña.	. Traumatismos del troncoencéfalo.
<b>Por alteraciones metabólicas.</b>	<b>Por otras causas.</b>
. Estados vertiginosos por hiperglucemia.	. Estados vertiginosos imprecisos tipo VPPB.
. Estados vertiginosos por hipoglucemia.	. Presbiataxia.
. Uremia.	. Presbivértigo.
<b>Por alteraciones del sistema extrapiramidal.</b>	. Síndrome de intoxicación psicoorgánica.
. Síndrome discénico con distaxia motora.	. Vértigos farmacológicos (efectos indeseados).
. Síndrome de Parkinson.	. Vértigos hormonales postmenopáusicos.
. Tortícolis espástica.	. Vértigos psiconeuróticos.
	. Vértigos por quimioterapia antitumoral.

tratamiento con betahistina, principalmente por su acción antihistamínica a través del receptor HRH3, y con otros fármacos que ofrecen un efecto similar al receptor HRH1 tales como flunarizina, cinnarizina, dimenhidrinato, meclizina, o proclorperazina. También destaca el receptor de la vitamina D (VDR), presente en diferentes estructuras epiteliales vestibulares. Ratones con déficit de VDR tienen malos resultados en pruebas diferentes que evalúan el equilibrio global. Además, hay líneas de investigación que incorporan el tratamiento con vitamina D en el vértigo posicional paroxístico benigno, proporcionando un beneficio adicional para las maniobras de reposición.

## CONCLUSIÓN

El vértigo y los síndromes vestibulares relacionados son un grupo complejo de enfermedades que comparten síntomas comunes, pero su presentación y tratamiento varía ampliamente entre los pacientes. La farmacogenómica representa el siguiente paso, estudiando variaciones en la respuesta de fármacos que no pueden ser explicadas sobre la base del polimorfismo genético. A pesar de los importantes avances en diversas áreas de investigación, se requiere mucha más investigación y desarrollo metodológico para entender el papel de las diversas variantes farmacogenéticas en el tratamiento del vértigo.



Resultado del test de impulso cefálico en un paciente con hipofunción vestibular izquierda (puntos y cruces azules) en el contexto de un síndrome vertiginoso agudo, observándose ganancias bajas y abundantes sacadas de refijación (líneas verdes). En un cuadro agudo el manejo farmacológico se basa en el uso de sedantes vestibulares, recomendándose su empleo el mínimo tiempo posible para no retrasar la compensación del equilibrio.

## Referencias

1. Cacabelos R, ed. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. Coruña: EuroEspes Publishing; 2012.
2. Guerra J, Cacabelos R. Pharmacoeigenetics of vertigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R, ed. by. Pharmacoeigenetics. 1st ed. San Diego: Elsevier; 2019. p. 775-779.
3. Hain TC, Yacovino D. Pharmacologic treatment of persons with dizziness. *Neurol Clin.* 2005;23:831-853.
4. Hernandez Sanchez H. Otorrinolaringología » vértigo [Internet]. *Articulos.sld.cu.* 2019 [cited 17 October 2019]. Available from: <https://articulos.sld.cu/otorrino/?tag=vertigo>
5. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and current therapy of vestibular syndromes. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141(23):1698-1710



# VITAMINA D Y CEREBRO (PARTE II)

## Vitamina D y enfermedad de Alzheimer

**LOLA CORZO, SUSANA RODRÍGUEZ.**

Laboratorio de Bioquímica Clínica.  
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina  
Genómica 15165-Bergondo, A Coruña

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia. La demencia es la palabra médica utilizada para definir la pérdida de la función cognitiva suficientemente grave como para interferir con la vida cotidiana de un individuo. En la actualidad, 55 millones de personas (el 8.1% de las mujeres y el 5.4% de los hombres mayores de 65 años) viven con demencia. Se calcula que esta cifra aumentará a 78 millones para 2030 y a 139 millones para 2050.

La edad es el principal factor de riesgo para desarrollar EA, y a la vez incrementa la tendencia a padecer deficiencia de vitamina D. Por ello, se investiga si esta relación es casual, coincidente en el tiempo, o pudiera tener una relación causa-efecto.

Estudios clínicos indican una posible asociación de la deficiencia de vitamina D con el desarrollo de EA y Parkinson (1-4). Además, un estado carencial de vitamina D ha sido implicado en la patogénesis de las demencias (5, 6).

Oudshoorn *et al.* encontraron una asociación entre función cognitiva, evaluada mediante el test Mini-Mental State Examination (MMSE), y los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en 225 pacientes mayores ambulatorios diagnosticados de probable EA. Los pacientes con suficientes niveles de vitamina D tenían puntuaciones MMSE significativamente más altas en comparación con los pacientes con niveles insuficientes de vitamina D (7).

En 2012, Balion *et al.* sugieren que las concentraciones más bajas de vitamina D se asocian con una función cognitiva más pobre y un mayor

riesgo de EA según un meta-análisis realizado sobre 37 estudios relacionados con demencia y vitamina D (8).

### INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA DEMENCIA

La dieta juega un importante papel en el desarrollo de la EA. Japón hizo una transición de la dieta típica japonesa (arroz, poca carne, mucho pescado) hacia una dieta occidental (mucho carne, lácteos y azúcar) desde 1960s a los 1990s y esto fue asociado con un incremento de la enfermedad del 1% en 1985 hasta 7% en 2008 (9). El retraso de 20-25 años entre los cambios en la dieta y el aumento de la prevalencia de la enfermedad fue observado en numerosos estudios. No sólo el tipo de dieta, sino también el modo de cocinar los alimentos, pueden influir de manera importante en el desarrollo de enfermedades. Cocinar carne a altas temperaturas aumenta la producción de productos glicados (10). Existen importantes correlaciones entre el consumo de estos productos y la prevalencia de EA en numerosos países [11].

La mayoría de la vitamina D se produce dentro del cuerpo como consecuencia de la exposición a la luz solar. La vitamina D solo se encuentra de forma natural en unos pocos alimentos, incluidos los aceites grasos de pescado y de hígado de pescado. Las fuentes alimenticias más comunes de vitamina D son los alimentos fortificados, como la leche, los cereales para el desayuno y el zumo de naranja. Los suplementos de vitamina D están también ampliamente disponibles y su uso se ha incrementado en los últimos años.

## MECANISMOS BIOLÓGICOS DE LA VITAMINA D EN EA

El hecho de que se localicen receptores de vitamina D en el cerebro apoya, de alguna manera, la participación de la vitamina D en las funciones neurológicas de un individuo (7). Los científicos han encontrado en el hipocampo de personas con EA menos receptores de vitamina D. El hipocampo es la parte del cerebro que participa en la formación de recuerdos.

El mecanismo por el cual los valores insuficientes de vitamina D afectan a un cerebro con demencia todavía no se conoce claramente. Varios mecanismos han sido estudiados por diferentes grupos de investigación para explicar esta asociación.

Se ha reportado que los receptores de vitamina D presentes en el cerebro están implicados en la protección contra los elementos que pueden dañarlo, incluyendo el desarrollo de las placas y ovillos neurofibrilares que se forman en EA (12). Los polimorfismos TaqI y Apal del gen *VDR* (vitamin D receptor) fueron asociados con la susceptibilidad a padecer EA, en un meta-análisis elaborado por la Universidad de Corea (13).

Recientemente, varios estudios básicos y clínicos han demostrado que la vitamina D modula la protección mediada por la biosíntesis de neuroesteroides como la progesterona en un cerebro dañado. El efecto protector de la progesterona fue reducido en animales con deficiencia de vitamina D y se observó que los tratamientos combinados de progesterona y vitamina D fueron más efectivos que la progesterona sola (14). Estudios humanos *in vitro* confirmaron que la vitamina D induce la síntesis de progesterona y la expresión génica de enzimas relacionados con su metabolismo (15).

Por otra parte, se ha observado que la vitamina D ayuda a la plasticidad sináptica y a la neurotransmisión en los circuitos neuronales dopaminérgicos y ejerce actividades antiinflamatorias y neuroprotectoras dentro del cerebro al reducir la síntesis de citoquinas proinflamatorias y la carga de estrés oxidativo. Además, la acción de la vitamina D en el cerebro se ha relacionado con la eliminación de las placas amiloides, que representan una característica de la EA. Sobre la base de estas consideraciones, muchos estudios han investigado el papel de los niveles circulantes de vitamina D en pacientes afectados por un deterioro cognitivo para evaluar el papel

final de la vitamina D como un biomarcador o un factor de riesgo en la EA (16).

## UTILIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LA EA

### Prevención de EA

Varios meta-análisis analizaron los resultados de diferentes estudios sobre vitamina D y EA; demostrando que niveles de vitamina D son menores en personas con Alzheimer (17) y que personas con niveles bajos de vitamina D empeoran en las pruebas que miden la actividad cognitiva (18). Sin embargo, los investigadores no pueden afirmar si el suplemento con vitamina D puede prevenir o no la demencia.

Buell *et al.* encontraron una asociación entre los niveles de 25(OH)D insuficientes (<20 ng/ml) y mayor riesgo de padecer demencias de cualquier causa (EA, vascular, y otras) (5). Afzal *et al.* realizaron un seguimiento a 10 186 individuos blancos de la población general danesa durante más de 30 años y observaron que aquellos que desarrollaban demencia durante el estudio tenían niveles basales más bajos de vitamina D en su sangre. Los investigadores sugieren que un nivel bajo de vitamina D puede aumentar la probabilidad de desarrollar EA en el futuro (19). Lo mismo han observado Littlejohns *et al.* en un estudio evolutivo a 4 años. Personas con niveles basales de vitamina D por debajo de 50 nmol/L fueron mucho más propensas a desarrollar la enfermedad (20) y Miller *et al.* en 382 sujetos con una edad media de 70 años. Los sujetos que presentaban niveles bajos de vitamina D tenían 3 veces más probabilidades de desarrollar Alzheimer en los siguientes 5 años (21).

Se ha visto una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y el inicio y la progresión de la EA, y se han realizado algunos estudios de intervención para evaluar el papel de la vitamina D en la prevención de la aparición de esta enfermedad. Sin embargo, muchas limitaciones afectaron a los estudios disponibles, incluidas las discrepancias sustanciales en los métodos utilizados y la falta de datos estandarizados. A pesar de muchos estudios, sigue sin estar claro si la vitamina D puede tener un papel en el deterioro cognitivo y si es un factor de riesgo modificable para prevenir el inicio de la EA.

## Tratamiento de EA

Estudios científicos muestran una relación bastante consistente entre los niveles bajos de vitamina D y la enfermedad de Alzheimer, pero no se han realizado experimentos bien diseñados capaces de mostrar claramente si los niveles bajos de vitamina D causan EA. Hasta ahora, tampoco hay ninguna evidencia científica clara que muestre que la suplementación de vitamina D pueda ayudar a tratar la demencia o mejorar la memoria.

En un ensayo clínico realizado en 2012 en Francia (ClinicalTrials.gov Id: NCT01409694), Annweiler *et al.* demostraron que la vitamina D y la memantina, un medicamento utilizado para manejar los síntomas de EA, trabajaban sinérgicamente para mejorar la memoria y la conciencia en personas con enfermedad de Alzheimer, en comparación con la memantina o la vitamina D sola (22). Los cambios fueron analizados mediante el test MMSE. Sin embargo, este estudio no fue un ensayo controlado y se realizó en un número pequeño de personas, por lo que no se pueden sacar conclusiones claras.

Los resultados de un ensayo clínico en fase IV realizado en China (ChiCTR-IIR-16008994) sugieren que la suplementación oral diaria de vitamina D (800 UI/día) durante 12 meses puede mejorar la función cognitiva y disminuir los biomarcadores relacionados con la proteína  $\beta$ -amiloide en pacientes de edad avanzada con EA (23).

Actualmente la Universidad de California dirige un ensayo clínico en fase II (ClinicalTrials.gov Id: NCT03613116) para el estudio de la eficacia de suplementos de vitamina D a dosis altas en la función cognitiva y en la estructura cerebral evaluada mediante RMN de personas mayores, con potencial utilidad en el manejo futuro de personas con riesgo de demencia (24).

## CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS DE VITAMINA D EN EA

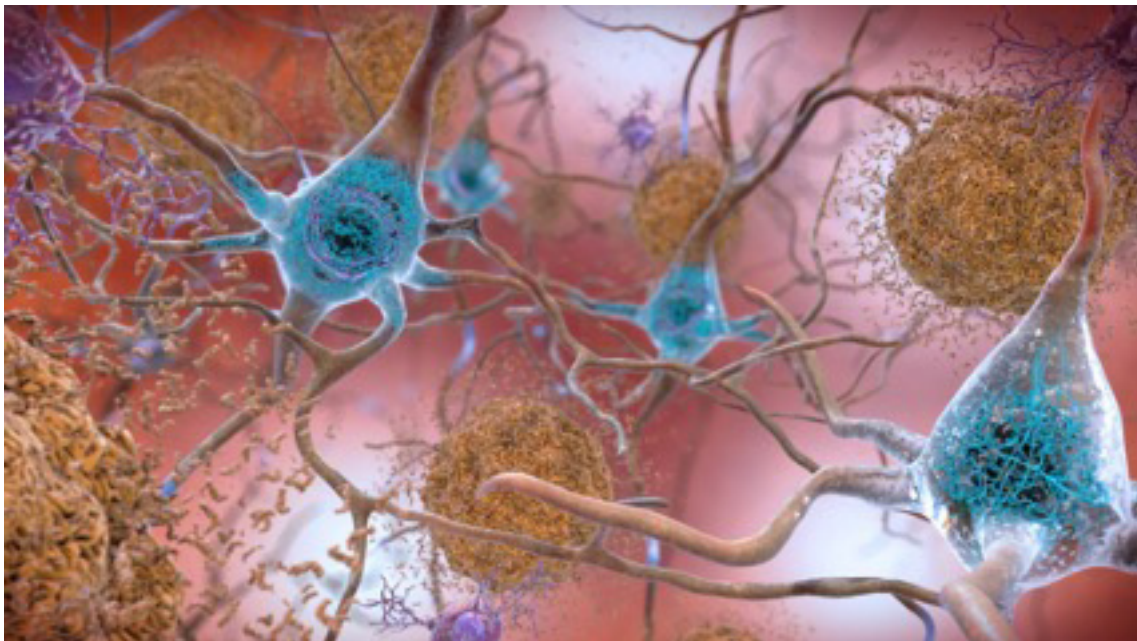
- Los estudios evidencian que existe una relación entre niveles bajos de vitamina D en sangre y personas que padecen EA o que van a desarrollarla más tarde. Varias investigaciones también han demostrado que personas que tienen más exposición al sol o que obtienen grandes cantidades de vitamina D por otros medios son menos propensas a padecer EA. Ambos hechos sugieren que la vitamina

D podría reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad.

- La suplementación con vitamina D en pacientes con demencia manifiesta o en personas que desean evitar su desarrollo es bastante segura en dosis adecuadas, siempre por debajo de 10000 UI/día. Sin embargo, no está comprobado si esta suplementación producirá una mejoría en sus síntomas o retrasará el desarrollo de EA. Se necesitan ensayos aleatorios a mayor escala a más largo plazo de vitamina D.
- Varios autores y organizaciones internacionales recomiendan la suplementación con vitamina D como parte del tratamiento en aquellos pacientes con deficiencia que padezcan enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas.
- Es importante consultar al médico antes de empezar cualquier tratamiento vitamínico para evitar posibles contraindicaciones y monitorizar los niveles de vitamina D en sangre para asegurar los niveles óptimos evitando situaciones de hipervitaminosis.

### ALIMENTOS QUE CONTIENEN VITAMINA D

Aceite de bacalao	1 cucharadita	400 UI
Leche fortificada con vitamina D	1 litro	290-300 UI
Salmón enlatado	20 ml	142 UI
Sardinas enlatadas	29 ml	90 UI
Yema de huevo	una	73 UI
Sardinas	1 cucharadita	15 UI
Hígado de res	90 ml	11,0 UI
Queso cottage	1 taza	2 UI
Ovillo de sardinas	4	2,6 UI
Santoquile	1 cucharadita	1,4 UI



Cerebro afectado por Alzheimer, con niveles anormales de la proteína beta-amiloide (vista en marrón) y acumulaciones anormales de la proteína tau, que forma enredos (visto en azul). Crédito: National Institute on Aging, NIH.

## Referencias

1. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. 2011. A novel perspective for Alzheimer's disease: Vitamin D receptor suppression by amyloid- $\beta$  and preventing the amyloid-b induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis* 23(2): 207-219.
2. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, et al. 2008. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 65(10): 1348-1352.
3. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. 2009. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 34(Suppl 1): S265-277.
4. Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan A, Cachat J, Kalueff A. 2009. Vitamin D, nervous system and aging. *Psychoneuroendocrinology*, 34(Suppl 1): 278-286.
5. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 2010. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 74(1): 18-26.
6. Farid K, Volpe-Gillot L, Petras S, et al. 2012. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and regional cerebral blood flow in degenerative dementia. *Nucl Med Commun* 33(10): 1048-1052.
7. Oudshoorn C, Mattace-Raso FUS, van der Velde N, et al. 2008. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25(6): 539-543.
8. Balion C, Griffith LE, Striffler L, et al. 2012. Vitamin D, cognition, and dementia. A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 79(13): 1397-1405.
9. Grant WB. 2014. Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries. *J Alz Dis* 38(3): 611-20.
10. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, et al. 2010. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 110(6): 911-16.e12.
11. Perrone L, Grant WB. 2015. Observational and ecological studies of dietary advanced glycation end products in national diets and Alzheimer's disease incidence and prevalence. *J Alzheimers Dis* 45(3): 965-979.
12. Soni M, Kos K, Lang IA, et al. 2012. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 243: 79-82.
13. Lee YH, Kim JH, Song GG. 2014. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci* 35(12): 1947-53. doi: 10.1007/s10072-014-1868-4.
14. Hua F, Reiss JL, Tang H, et al. 2012. Progesterone and low-dose vitamin D hormone treatment enhances sparing of memory following traumatic brain injury. *Horm Behav* 61(4): 642-651.

## Referencias

15. Yagishita T, Kushida A, Tamura H. 2012. Vitamin D3 enhances all-trans retinoic acid (ATRA)-mediated neurosteroid biosynthesis in human glioma GI-1 cells. *J Biochem*, 152(3): 285-292.
16. Bivona G, Lo Sasso B, Gambino CM, Giglio RV, Scazzone C, Agnello L, & Ciaccio M. 2021. The Role of Vitamin D as a Biomarker in Alzheimer's Disease. *Brain sciences*, 11(3), 334.
17. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, et al. 2012. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: A 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67(11): 1205-1211.
18. Brouwer-Brolsma EM, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, et al. 2015. Cognitive Performance: A Cross-Sectional Study on Serum Vitamin D and Its Interplay With Glucose Homeostasis in Dutch Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 16(7):621-7
19. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. 2014. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement* 10(3): 296-302.
20. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, et al. 2014. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 83(10): 920-8.
21. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, et al. 2015. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol* 72(11): 1295-303.
22. Annweiler C, Herrmann FR, Fantion B, et al. 2012. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol* 25(3): 121-7.
23. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. 2019. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A $\beta$ -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90(12):1347-1352.
24. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials. Gov. High-dose Vitamin D Supplements in Older Adults. Accessed February 23, 2022, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03613116>.

03

# ACTUALIDAD COVID-19

---



## ARBITRARIEDAD GEOGRÁFICA DE LA POLÍTICA SANITARIA ANTI-COVID-19 Y ERRORES METODOLÓGICOS

Nuevos estudios parecen confirmar el origen animal del coronavirus en un mercado de Wuhan, China.

El gobierno del Reino Unido ha anunciado el fin de todas las restricciones relacionadas con COVID-19, así como la disponibilidad de una cuarta dosis de vacuna para las personas de 75 años o más. Del mismo modo, la Unión Europea está presionando por un frente unido para levantar las restricciones de viaje para los viajeros vacunados. La política anti-COVID-19 es heterogénea y diversa según la región geográfica o el país.

La administración Biden ha solicitado \$30 millones adicionales para mantener operativas las respuestas al COVID-19. La solicitud está destinada a ser agregada a los proyectos de ley de asignaciones del año fiscal 22 cuya fecha límite es el 11 de marzo.

A medida que los casos de COVID-19 disminuyen en todo el país, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han anunciado una actualización de sus pautas para el uso de mascarillas, lo que indica que la mayoría de los estadounidenses, aproximadamente el 70% que vive en áreas que la agencia considera de riesgo bajo o medio, pueden optar por quitarse las máscaras en entornos públicos interiores.

En varios países, incluidos Islandia, Italia, Nueva Zelanda, Canadá y Corea del Sur, se están levantando las restricciones con respecto a las máscaras, las pruebas y los viajes. Por el contrario, los nuevos casos en Hong Kong continúan creciendo, y los funcionarios del país ahora están considerando un confinamiento y exigiendo pruebas a todos los residentes.

Un grave error metodológico de la política sanitaria al obligar una vacunación masiva es que a partir de ahora será imposible discriminar las consecuencias a largo plazo de la COVID-19 y los efectos secundarios de las vacunas. Lo más probable es que ambos hallazgos se mezclen; y salvo que se planifiquen estudios para comparar salud de vacunados y salud de no vacunados, será imposible establecer diferencias entre amplios grupos de población. Aún así, debieran programarse estudios comparativos que hiciesen un seguimiento de la

salud de vacunados sin COVID, vacunados que hayan sufrido COVID y personas no vacunadas que hayan superado la COVID de forma asintomática.

## VARIANTES ÓMICRON CON SIMILAR INFECTIVIDAD Y SEVERIDAD CLÍNICA

Un informe de **Meredith Wadman** (Science, doi: 10.1126/science.ada1615) del 23 de Febrero indica que la Organización Mundial de la Salud (OMS) acaba de hacer público que una versión más contagiosa de Ómicron, la variante del SARS-CoV-2 que ya ha barrido el mundo en los últimos meses, no enferma a las personas más que el Ómicron original. La subvariante no merece una designación separada con su propia letra griega.

No hay evidencia de que la subvariante, denominada BA.2, cause una enfermedad más grave que BA.1, el Ómicron original. Ese virus, también conocido como BA.1, causa casos relativamente más leves de COVID-19 que Delta o algunas otras variantes de preocupación. Algunos científicos han argumentado que las diferencias entre las dos variantes son lo suficientemente significativas como para que BA.2, que tiene alrededor de 50 mutaciones que la distinguen de la cepa pandémica más temprana de SARS-CoV-2, aproximadamente 30 de ellas compartidas con BA.1, debería etiquetarse como una variante independiente de preocupación. (BA.1 también tiene mutaciones adicionales que no comparte con BA.2; el efecto neto es una diferencia de aproximadamente 40 mutaciones entre las dos cepas).

A pesar de que los casos de COVID-19 están disminuyendo en todo el mundo, BA.2 continúa creciendo en proporción a los casos para los que hay secuencias virales disponibles. Representa el 21% de los casos secuenciados en todo el mundo a principios de este mes. La subvariante ha llegado a dominar en Dinamarca, India y otros países. En Sudáfrica, creció del 27% al 86% de los casos secuenciados entre el 4 de febrero y el 11 de febrero. En Estados Unidos, su prevalencia se



triplicó, hasta el 3.6%, entre finales de enero y el 5 de febrero. En la semana que terminó el 19 de febrero, era del 3.8%. Los datos epidemiológicos publicados el mes pasado, y confirmados desde entonces por el grupo de Sato, sugieren que BA.2 es hasta un 40% más contagiosa que BA.1. En Sudáfrica, investigadores del Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles (NICD) analizaron recientemente datos de más de 95 000 personas que se infectaron con SARS-CoV-2 en Sudáfrica entre el 1 de diciembre de 2021 y finales de enero. Los investigadores no encontraron un mayor riesgo de hospitalización entre aquellos cuyas pruebas de diagnóstico indicaban que tenían BA.1 y aquellos cuyas pruebas apuntaban a BA.2. Tampoco encontraron un mayor riesgo de enfermedad grave de BA.2 que de BA.1 en más de 3000 personas hospitalizadas.

### **DESCUBIERTA UNA DE LAS CAUSAS QUE PERMITE A ÓMICRON EVADIR EL CONTROL INMUNOLÓGICO**

Dos años después de la pandemia de COVID-19, han surgido varias variantes del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que muestran una mayor infectividad o evaden la inmunidad. La variante Ómicron tiene 37 mutaciones en la proteína espiga, que es responsable de la entrada del virus en la célula huésped. La mayoría de estas mutaciones se encuentran en dos dominios dirigidos por anticuerpos neutralizantes: el dominio de unión al receptor (RBD) y el dominio N-terminal (NTD).

**Matthew McCallum** y su equipo del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Washington en Seattle, identificaron estructuras del pico viral unido a S309, un anticuerpo terapéutico que mantiene la actividad neutralizante contra Ómicron, y estructuras del RBD unidas a S309 y al receptor humano ACE2. Las estructuras muestran cómo Ómicron retiene la unión de alta afinidad a ACE2 al tiempo que reduce en gran medida la unión a otros anticuerpos terapéuticos. *Science* 2022; 375 (6583):864-868; DOI: 10.1126/science.abn8652.

### **DAÑO CEREBRAL Y AGRAVAMIENTO DEL PROCESO DE DESMIELINIZACIÓN EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE VACUNADOS CONTRA LA COVID-19**

Diversos estudios de reciente aparición demuestran daño cerebral y síntomas neurológicos en personas vacunadas contra la COVID-19, especialmente mujeres y jóvenes. Los primeros informes sugerían que las personas con esclerosis múltiple (EM) tenían un mayor riesgo después de contraer COVID-19, mientras que otros estudios cuestionaban estas afirmaciones. Otro estudio indicaba que no había efectos significativos en las tasas de recaída de la EM después de la infección por COVID-19. No obstante, es bien sabido que en personas sin enfermedades neurológicas previas, la infección por COVID-19 puede causar una amplia gama de complicaciones neurológicas que afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico, incluidos los casos de enfermedad desmielinizante de nueva aparición o EM después de la infección por COVID-19.

A finales de 2020, las primeras vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 estuvieron disponibles con sus mecanismos de acción basados en la introducción del antígeno viral inactivado de la proteína espiga al huésped. Si bien se ha demostrado que las vacunas COVID-19 son notablemente seguras y efectivas, hay informes que refieren presuntas afecciones neurológicas posteriores a la vacunación, como la parálisis de Bell, el síndrome de Guillain-Barré (GBS), la mielitis transversa y la primera manifestación de EM o recaídas de EM. También se han reportado casos de inflamación cardíaca después de la vacunación contra COVID-19 y casos severos de accidentes cerebrovasculares múltiples en mujeres jóvenes, así como casos aislados de epilepsia y brotes psicóticos en pacientes previamente asintomáticos. Los ensayos clínicos fundamentales realizados sobre la seguridad y eficacia de las cuatro principales vacunas contra la COVID-19 [Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (ARNm-1273), Johnson & Johnson/Janssen (JNJ-78436735) y Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19, AZD1222)] excluyeron a pacientes con comorbilidades inmunológicas o infecciosas mayores, incluida la EM. Por lo tanto, se desconoce en gran medida hasta qué punto las vacunas contra la COVID-19 son seguras y efectivas en la población con EM.

La vacunación se ha recomendado generalmente a pacientes con EM, en función de la alta morbilidad asociada con COVID-19, el curso impredecible de la enfermedad y la necesidad de una inmunización generalizada para lograr la inmunidad colectiva. Sin embargo, teniendo en cuenta la escasez de datos de seguridad, persisten algunas dudas sobre la vacuna COVID entre los pacientes con EM. Un informe reciente sobre la seguridad de la vacuna COVID-19 en 555 pacientes con EM no sugirió un aumento en la tasa de recaída posterior a la vacunación. Sin embargo, un estudio de **Mahsa Khayat-Khoei** y colaboradores del Departamento de Neurología del *Brigham and Women's Hospital* de Harvard, en Boston, revela severos daños causados por vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 a las pocas semanas de la primera o segunda dosis. Los hallazgos más sorprendentes fueron nuevos síntomas neurológicos y alteraciones en imágenes de resonancia magnética consistentes con desmielinización activa del sistema nervioso, casos de enfermedad desmielinizante de nueva aparición o neuromielitis óptica y exacerbación de síntomas en pacientes con EM conocida.

**Khayat-Khoei, M., Bhattacharyya, S., Katz, J. et al.** COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series. *J Neurol* 269, 1093-1106 (2022).

<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10780-7>.

## TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS PERSISTENTES DEL SÍNDROME POST-COVID-19

Los síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos que persisten o se desarrollan tres meses después de la aparición de COVID-19 representan una amenaza significativa para el sistema de salud mundial. Estos síntomas aún no se han caracterizado adecuadamente. Para determinar la prevalencia de síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos notificados 12 semanas (3 meses) o más después del inicio agudo de COVID-19 en adultos, **Lavienraj Premraj**, de la *Griffith University School of Medicine*, en Gold Coast, y del *The Prince Charles Hospital*, en Brisbane, Australia, junto con colegas de otros países y americanos de la *Johns Hopkins University School of Medicine*, en Baltimore, coordinados por **Sung-Min Cho**, realizaron un interesante meta-análisis entre el uno de enero de 2020 y el uno de agosto de 2021, que incluía casos de lo que el NICE (National Institute for Healthcare Excellence) define como síndrome Post-COVID-19. De 1458 artículos, analizaron 19 estudios, que abarcaron un total de 11 324 pacientes. La prevalencia general de síntomas neurológicos post-COVID-19 fue la siguiente: fatiga 37% (24%-50%), niebla cerebral 32% (9%-55%), problemas de memoria 27% (18%-36%), trastorno de atención 22% (10%-34%), migraña 18% (4%-32%), anosmia 12% (7%-17%), disgeusia 11% (4%-17%) y dolor de cabeza 10% (1%-21%). Las condiciones neuropsiquiátricas incluyeron: trastornos del sueño 31% (18%-43%), ansiedad 23% (13%-33%) y depresión 12% (7%-21%). Los síntomas neuropsiquiátricos aumentaron sustancialmente en prevalencia entre el seguimiento a medio y largo plazo. En comparación con los pacientes no hospitalizados, los pacientes hospitalizados por COVID-19 agudo tuvieron una frecuencia reducida de anosmia, ansiedad, depresión, disgeusia, fatiga, dolor de cabeza, migraña y trastornos del sueño a

los tres o más meses después de la infección. Por el contrario, el ingreso hospitalario se asoció con una mayor frecuencia de problemas de memoria. Las cohortes con >20% de los pacientes ingresados en la UCI por COVID-19 agudo experimentaron una mayor prevalencia de fatiga, ansiedad, depresión y trastornos del sueño que las cohortes con <20% de ingreso en la UCI.

La fatiga, la disfunción cognitiva (niebla cerebral, problemas de memoria, trastorno de atención) y los trastornos del sueño parecen ser características clave del síndrome post-COVID-19. Las manifestaciones psiquiátricas (trastornos del sueño, ansiedad y depresión) son comunes y aumentan significativamente en prevalencia con el tiempo.

## EL CORONAVIRUS PUEDE CAUSAR GRAVES DAÑOS EN EL CORAZÓN Y EN EL SISTEMA CARDIO Y CEREBROVASCULAR

Desde muy temprano en la pandemia, estaba claro que el SARS-CoV-2 podía dañar el corazón y los vasos sanguíneos mientras las personas estaban gravemente enfermas. Los pacientes desarrollaban coagulopatías, inflamación cardíaca, arritmias e insuficiencia cardíaca. Las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad aguda por coronavirus 2019 (COVID-19) estaban bien descritas, pero las manifestaciones cardiovasculares postagudas de COVID-19 aún no se han caracterizado de manera integral. **Yan Xie** y colaboradores del Centro de Epidemiología Clínica del VA St. Louis Health Care System y de la Veterans Research and Education Foundation de St. Louis, y del Departamento de Epidemiología y Bioestadística del College for Public Health and Social Justice, en la Saint Louis University, utilizaron bases de datos nacionales de atención médica del Departamento de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos para construir una cohorte de 153 760 individuos con COVID-19, así como dos cohortes de control con 5 637 647 (controles contemporáneos) y 5 859 411 (controles históricos) de personas, para estimar los riesgos cardiovasculares incidentes a un año vista. Después de los primeros 30 días que siguen a la infección, las personas con COVID-19 tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular incidente que abarca varias categorías, incluidos trastornos cerebrovasculares, disritmias, cardiopatía isquémica y no isquémica, pericarditis, miocarditis, insuficiencia cardíaca y enfermedad tromboembólica. Estos riesgos y cargas son evidentes incluso entre personas que no fueron hospitalizadas durante la fase aguda de la infección y aumentan de manera gradual de acuerdo con el entorno de atención durante la fase aguda (no hospitalizados, hospitalizados e ingresados en cuidados intensivos). Estos resultados proporcionan

**Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J et al.** Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022 Jan 29;434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162. Epub ahead of print. PMID: 35121209; PMCID: PMC8798975.

evidencia contundente de que el riesgo y la carga de enfermedad cardiovascular en sobrevivientes de COVID-19 agudo son sustanciales a lo largo del primer año post-COVID. La principal conclusión, en términos de salud pública, es que todos los supervivientes de COVID, sintomáticos y asintomáticos, deben recibir atención y seguimiento cardiovascular al menos durante los 2-3 primeros años que siguen a la infección para detectar el potencial daño cardíaco y las consecuencias cardio y cerebrovasculares de la COVID-19.

**Xie, Y., Xu, E., Bowe, B. et al.** Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>

Mecanismos responsables del daño cardíaco causado por coronavirus

### Damaging the heart

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection has the potential to directly and indirectly induce cardiac damage.

**Heart**

Myocardium

Pericardium

SARS-CoV-2

Spike protein

ACE2

Cardiomyocyte

Cytokines, chemokines

Lymphocytes

SARS-CoV-2 can **directly infect** cardiomyocytes, attaching to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) through its spike protein and entering the cells by fusing viral and cellular membranes.

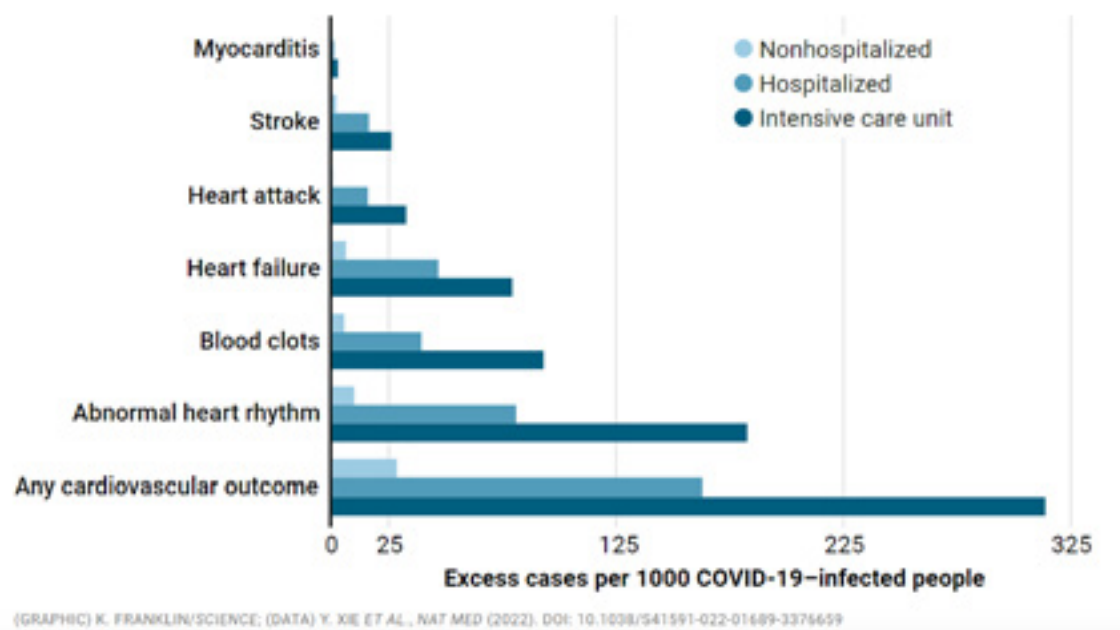
SARS-CoV-2 infection can **indirectly damage** cardiomyocytes through systemic inflammatory responses and diminished blood supply (e.g., from blood clots and endothelitis, not shown).

◀ **Complications**

Damaged cardiomyocytes, necrosis, and cardiogenic shock can result from direct and/or indirect effects of SARS-CoV-2 infection. This can lead to scarring and thinning of the myocardium, myocarditis, cardiomyopathy, arrhythmias, and potentially cardiac arrest.

Fuente: V. ALTOUNIAN/SCIENCE.

Patologías cardiovasculares asociadas a infección por coronavirus



04

## BREVIALIA

---



---

## PÉRDIDA DE SUEÑO CON LA EDAD

Los seres humanos pasan aproximadamente un tercio de sus vidas dormidos, pero esto no se distribuye equitativamente a lo largo de su vida. La cantidad y la calidad del sueño disminuyen a medida que avanza la edad, y el insomnio y el fraccionamiento del sueño son comunes en las personas mayores. El sueño es esencial para la vitalidad y la salud. A cualquier edad, la privación crónica del sueño causa una variedad de problemas, incluida la alteración de la cognición y la memoria. En consecuencia, las quejas de sueño en las personas mayores se asocian con un mayor riesgo de deterioro de la salud física y mental y con la mortalidad. Más allá de la evidencia de núcleos subcorticales degenerados en trastornos del sueño asociados a la edad, los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros a pesar de décadas de conciencia del problema y sus consecuencias.

El equipo de **Shi-Bin Li**, del *Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine*, y del *Wu Tsai Neurosciences Institute* de la Universidad de Stanford en California, estudiaron este fenómeno en el cerebro murino y comprobaron que la hiperexcitabilidad de las neuronas hipocretínicas era uno de los mecanismos centrales subyacente a la interrupción del sueño en ratones envejecidos.

**Li S-B, Martínez Damonte V, Cheng C et al.**

Hyperexcitable arousal circuits drive sleep instability during aging. *Science*, 25 Feb 2022; Vol 375, Issue 6583; DOI: 10.1126/science.abh3021.

---

## PSEUDOINTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA ANTICIPARSE A LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Cuando a un paciente se le diagnostica una infección bacteriana, los médicos realizan pruebas de susceptibilidad a los antibióticos en el laboratorio y utilizan los resultados para prescribir el antibiótico apropiado. Pero las tasas de recurrencia son altas; por ejemplo, ~25% de las mujeres con infecciones del tracto urinario (ITU) desarrollan otra infección dentro de los 6 meses siguientes.

**Mathew Stracy** y colegas, del *Technion-Israel Institute of Technology*, en la Facultad de Biología de Haifa, Israel, y del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Oxford en el Reino Unido, descubrieron que las infecciones recurrentes a menudo son impulsadas por una cepa diferente a la infección original. Aunque la prescripción correcta de un antibiótico compatible con la susceptibilidad reduce las tasas de recurrencia en general, también aumenta las posibilidades de desarrollar una infección resistente causada por una cepa diferente. Por lo tanto, el tratamiento es un arma de doble filo, en la que los tratamientos compatibles con la susceptibilidad pueden allanar el camino para las cepas resistentes que acechan en la microbiota. Este riesgo se puede minimizar con un enfoque basado en datos que incorpora estadísticas de toda la población y la historia personal del paciente a través de un modelo de aprendizaje automático para hacer recomendaciones de antibióticos

**Stracy M, Snitser O, Yelin I et al.** Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science*, 24 Feb 2022, Vol 375, Issue 6583, pp. 889-894; DOI: 10.1126/science.abg9868.





Fuente: Graycen Wheeler,  
Science 20 Feb 2022.

---

## LOS VIRUS DE LA FLORA INTESTINAL AFECTAN A LAS FUNCIONES COGNITIVAS DEL CEREBRO

Los virus que viven en nuestros intestinos podrían desempeñar un papel importante, todavía inexplorado, en nuestra función cognitiva, según un informe, del 16 de febrero, de **Dan Robitzski**, *The Scientist*. En un estudio en voluntarios sanos se comprobó que la solución del rompecabezas era más rápida en aquellas personas que tenían niveles más altos de caudovirales en su intestino. Para probar si los virus tienen un efecto directo en la memoria, científicos del Departamento de Diabetes, Endocrinología, y Nutrición del Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona, liderados por José-Manuel Fernández-Real, alimentaron a un grupo de 92 moscas de la fruta con una dieta rica en caudovirales. En comparación con las moscas que no estaban comiendo virus adicionales, las moscas parecían aferrarse a sus recuerdos por más tiempo y expresaban más genes asociados con la plasticidad mental. Mientras que investigaciones anteriores sobre la relación entre el cerebro y el microbioma se han centrado en las bacterias que habitan en el intestino, los científicos dicen que este estudio plantea preguntas nuevas sobre cómo los virus afectan a nuestras funciones cerebrales.

**Mayneris-Perxachs J, Castells-Nobau A, Arnoriaga-Rodríguez M et al.** Caudovirales bacteriophages are associated with improved executive function and memory in flies, mice, and humans. *Cell Host & Microbe*, 2022,

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.01.013>.

---

## RIESGO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA POBLACIÓN RURAL CHINA: IMPACTO DE LOS GENES NDUFA6 Y APOE

**Yingzhe Cheng** y colegas del Departamento de Neurología del Hospital Provincial de Shandong afiliado a la *Shandong First Medical University* de Jinan, Shandong, China, y del *Aging Research Center and Center for Alzheimer Research*, del Instituto Karolinska en la Universidad de Estocolmo, Suecia, acaban de publicar un interesante estudio en el que analizan el impacto de los genes NDUFA6 y APOE en la prevalencia de enfermedad de Alzheimer (EA) y MCI (*Mild Cognitive Impairment*) en la población rural china. La prevalencia de EA y MCI en este colectivo es del 3.57% y del 22.65%, respectivamente. El genotipo TT versus CC/CT de NDUFA6 rs6982393 se relacionó con un mayor riesgo de EA en una muestra de más de 5000 personas mayores de 60 años. La interacción entre el genotipo NDUFA6 rs6982393 con grupos de edad (60-69 versus  $\geq 70$  años) fue significativa para riesgo de EA. La transmisión de NDUFA6 TT y APOE $\epsilon$ 4 se relacionó con un mayor riesgo de EA, sin relación con MCI.

**Cheng Y, Li Y, Liang X, Wang P et al.** Genetics Effects of NDUFA6 rs6982393 and APOE on Alzheimer's Disease in Chinese Rural Elderly: A Cross-Sectional Population-Based Study. *Clinical Interventions in Aging* 2022;17: 185-194.  
[https://www.dovepress.com/article\\_73189.t155206684](https://www.dovepress.com/article_73189.t155206684).

---

## HIPERCONECTIVIDAD HIPOTALÁMICA Y VARIANTES DEL GEN CNTN4 RS2619566 EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA ESPORÁDICA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neuromuscular caracterizado por atrofia muscular progresiva y parálisis, en la que el individuo afectado finalmente muere de insuficiencia respiratoria. La ELA se caracteriza por disfunción de la neurona motora superior e inferior, pero no se limita a estas regiones, habiendo también deterioro estructural o funcional en el giro temporal medio, ínsula, giro cingulado anterior y algunas regiones dentro de los lóbulos occipital y parietal.

Como una integración de la periferia y el sistema nervioso central, el hipotálamo gobierna muchos procesos fisiológicos como la termorregulación, el equilibrio energético, los ritmos circadianos y el comportamiento reproductivo. Estudios recientes han sugerido que las deficiencias funcionales y estructurales dentro del hipotálamo pueden estar involucradas en pacientes con ELA. Por ejemplo, los pacientes con ELA pueden sufrir defectos importantes en el metabolismo energético debido a la pérdida del control de la vía de la melanocortina hipotalámica. Los estudios de neuroimagen han observado que el hipotálamo se atrofia en la ELA en la etapa premórbida y se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC). Además, un estudio de imágenes de tensor de difusión mostró la participación selectiva de proyecciones orbitofrontales, insulares y de la corteza motora al hipotálamo en modelos murinos de ELA y en pacientes, y algunos estudios mostraron que las neuronas del hipotálamo inervan diversas estructuras motoras subcorticales como el cerebelo, los núcleos vestibulares e incluso la médula espinal, lo que puede estar asociado con disfunción motora en la ELA.

Investigaciones recientes sugieren que los factores genéticos también pueden desempeñar un papel importante en la ELA esporádica. El equipo de **Yao Wang** y colegas de los departamentos de Radiología y Neurología de la Universidad de Nanchang, en China, descubrieron que los sujetos que albergaban el alelo C menor del polimorfismo rs2619566 en el gen de la contactina-4 (CNTN4) y el alelo T menor de rs79609816 en el gen de la polifosfato-5-fosfatasa B (INPP5B) de inositol exhibían un mayor riesgo de desarrollo de ELA esporádica. En cambio, el alelo C menor de rs10260404 en la dipeptidil-peptidasa 6 (DPP6) desempeñaba

un papel protector en la ascendencia Han china. Desde hace algún tiempo se reconoce el mecanismo de CNTN4 en la ELA. El gen CNTN4 codifica moléculas de adhesión neuronal 1, y ser portador del alelo C menor (CC + CT) de este gen induce anomalías en la diferenciación, adhesión, proyección y plasticidad sináptica de las neuronas motoras, y alteraciones en la formación de la red neuronal y plasticidad en la ELA.

En un estudio reciente, los autores chinos plantearon la hipótesis de que la interrupción funcional y/o la plasticidad podrían ocurrir en redes funcionales hipotalámicas a gran escala y que podrían existir diferencias en pacientes con ELA esporádica en función del genotipo. Con esta idea pudieron demostrar que los polimorfismos rs2619566, rs79609816 and rs10260404 se asocian a ELA esporádica y que existen una reorganización funcional hipotalámica, en base al genotipo, en pacientes chinos de ascendencia Han. Existe hiperconectividad en el hipotálamo medial en pacientes con ELA esporádica portadores del alelo C menor del polimorfismo rs2619566 del gen de contactina-4 (CNTN4), mientras que los pacientes portadores del alelo TT muestran una red de hiperconectividad en el hipotálamo lateral derecho.

**Wang Y, He Y, Zhu Y et al.** Effect of the Minor C Allele of CNTN4 rs2619566 on Medial Hypothalamic Connectivity in Early-Stage Patients of Chinese Han Ancestry with Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:437-448.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S339456>.

---

## BASES GENÉTICAS DE LA ADICCIÓN A CANNABIS

Con el aumento de las tasas de consumo de cannabis, el trastorno por consumo de cannabis se está convirtiendo en uno de los trastornos por consumo de drogas más comunes a nivel mundial. El consumo de cannabis tiene varios eventos adversos físicos, psicológicos y sociales conocidos, como juicio alterado, malos resultados educativos y síntomas respiratorios. La propensión a tomar cannabis y el desarrollo de un trastorno por consumo de cannabis pueden estar genéticamente influenciados en muchas personas. Las estimaciones de heredabilidad sugieren una base genética para el consumo de cannabis, y varios estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han identificado posibles regiones genómicas vinculados a la adicción al cannabis.

En un excelente estudio, **Alannah Hillmer** y colaboradores del Departamento de Psiquiatría y Neurociencias Conductuales de la Universidad McMaster de Hamilton, en Ontario, Canadá, repasan los estudios realizados hasta el momento en los que se vincula el uso de cannabis con diversas variantes genómicas que potencialmente contribuyen a esta creciente plaga adictiva.

El rastreo bibliográfico realizado por estos canadienses identificó 5984 artículos en los que se reportan, al menos 96 variantes genéticas asociadas al consumo de cannabis. Los genes más directamente involucrados en esta conducta adictiva son ANKFN1, INTS7, PI4K2B, CSMD1, CST7, ACSS1 y SCN9A.

**Hillmer, A., Chawar, C., Sanger, S. et al.** Genetic basis of cannabis use: a systematic review. *BMC Med Genomics* 14, 203 (2021).

<https://doi.org/10.1186/s12920-021-01035-5>

---

## EL CONSUMO DE CANNABIS CAUSA ISQUEMIA CEREBRAL CON RIESGO DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

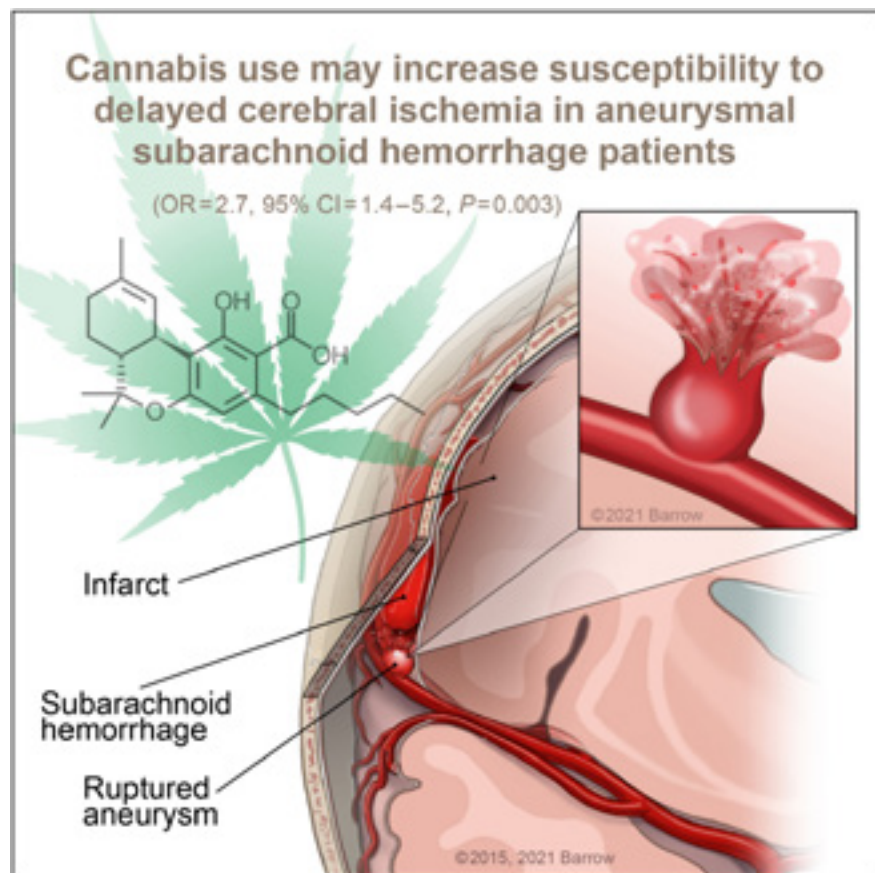
Abundantes evidencias vinculan el consumo de cannabis a la enfermedad cerebrovascular, incluida la hemorragia subaracnoidea por aneurisma (aSAH) y el accidente cerebrovascular isquémico agudo. En estudios poblacionales, la incidencia de aSAH es dos veces más alta en los consumidores de cannabis que en los no consumidores. Se desconoce la fisiopatología de esta asociación, pero la investigación sugiere que la estenosis intracraneal multifocal, el estrés oxidativo, y la disfunción mitocondrial cerebral contribuyen al accidente cerebrovascular vinculado al uso de cannabis. **Joshua S. Catapano** y colegas, del Departamento de Neurocirugía del *Barrow Neurological Institute*, en el *St. Joseph's Hospital and Medical Center* de Phoenix, en Arizona, investigaron los efectos del cannabis sobre la isquemia cerebral retardada (*delayed cerebral ischemia*, ICD) y otros percances en pacientes con aSHA.

Durante un período de 12 años, 1014 pacientes fueron hospitalizados y tratados por aSAH. La tasa de ICD fue del 36.2%, con una mortalidad del 13.5%. Cuarenta y seis pacientes fueron positivos para cannabis, con una tasa de positividad del 4.5%. La tasa de ICD fue significativamente mayor en pacientes con un cribado de drogas en orina positivo para cannabis (52.2% *versus* 35.4%). El consumo de cocaína, metanfetamina y tabaco no se asoció con DCI. Sin embargo, los grados de Hunt y Hess y Fisher, ambos predictores bien conocidos de DCI, se asociaron significativamente con DCI.

El vasoespasmo radiográfico fue significativamente más común en los consumidores de cannabis que en los no consumidores (88.9% *versus* 70.5%). En un análisis de subgrupos de pacientes con vasoespasmo radiográfico, el 50.0% de los consumidores de cannabis y el 39.0% de los no usuarios tenían ICD. En un análisis de regresión logística binaria ajustada por puntuación de propensión, el consumo de cannabis se asoció de forma independiente con una mayor probabilidad de ICD de forma altamente significativa.

Este estudio es el más extenso realizado hasta ahora para identificar la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de DCI, que contribuye a la

morbilidad y la mortalidad después de la aSAH. El DCI es 2.6 veces más probable en los consumidores de cannabis. Los pacientes con ICD son más propensos a experimentar resultados funcionales deficientes (puntuación modificada de la Escala de Rankin >2) y a fallecer como consecuencia del accidente vascular asociado al consumo de cannabis.



**Catapano JS, Rumalla K, Visish M, Srinivasan VM et al.** Cannabis Use and Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2022;53:e42-e43. 5 Jan 2022

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035650>.

---

## ESTENOSIS ARTERIOSCLERÓTICA INTRACRANEAL E ICTUS

La estenosis aterosclerótica intracraneal (*Intracranial atherosclerotic stenosis*, ICAS) es una de las causas más frecuentes de accidente cerebrovascular en todo el mundo y confiere uno de los mayores riesgos de accidente cerebrovascular recurrente en comparación con otras causas de accidente cerebrovascular. La ICAS asintomática se reconoce cada vez más como un factor de riesgo para los infartos cerebrales silenciosos y la demencia, lo que aumenta la carga global de ICAS. Aunque el diagnóstico de ICAS se basa en el análisis del lumen arterial, las técnicas de diagnóstico por imagen más nuevas, como la resonancia magnética de alta resolución, podrían ayudar a identificar subgrupos de población de alto riesgo para probar intervenciones que podrían reducir el riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular.

**Jose Gutierrez** y colegas del Departamento de Neurología del *Columbia University Irving Medical Center* de Nueva York, estudiaron los factores de riesgo, los procedimientos diagnósticos y algunas modalidades de intervención terapéutica en la ICAS. La prevención secundaria del accidente cerebrovascular en pacientes con ICAS consiste actualmente en el manejo intensivo de los factores de riesgo modificables y la terapia antiplaquetaria dual, que posteriormente se reduce a aspirina en monoterapia. A pesar de estas terapias, el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente en pacientes que presentan accidente cerebrovascular relacionado con 70-99% de ICAS supera el 20% a 1 año; por ello, se necesitan urgentemente mejores terapias. La duración óptima y la combinación del tratamiento antiplaquetario dual en pacientes con ICAS es incierta y se está investigando el uso de anticoagulación en dosis bajas y aspirina. Otros estudios en curso o proyecto podrían proporcionar datos observacionales de alta calidad sobre el papel de la angioplastia transluminal y la colocación de stents, la angioplastia con balón submáximo, el bypass arterial directo o indirecto y el acondicionamiento isquémico para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con ICAS.

**Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, Chimowitz MI.**

Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurology*; February 07, 2022; DOI:

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00376-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00376-8)



---

## CIERRE DE FORAMEN OVAL PERMEABLE EN PACIENTES CON ICTUS

Los accidentes cerebrovasculares asociados al foramen oval permeable (*Patent Foramen Ovale*, PFO) comprenden aproximadamente el 10% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en adultos de 18 a 60 años. Si bien el cierre del dispositivo disminuye el riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular en general, el mejor tratamiento para cualquier individuo a menudo no está claro.

**David M. Kent**, del *Predictive Analytics and Comparative Effectiveness Center, Tufts Medical Center, en la Tufts University School of Medicine*, de Boston, Massachusetts, y colegas de Los Ángeles, Filadelfia, Seattle, París, Ontario, Seúl, Berna y Copenhague, evaluaron la heterogeneidad del efecto del tratamiento del cierre del PFO sobre la recurrencia del accidente cerebrovascular sobre la base de sistemas de puntuación previamente desarrollados. Los investigadores del Consorcio de Evaluación Sistemática, Colaborativa y de Cierre de PFO (SCOPE) agruparon datos de pacientes individuales de 6 ensayos clínicos aleatorios que comparaban el cierre de PFO más terapia médica versus terapia médica sola en pacientes con accidente cerebrovascular asociado a PFO. Incluyeron un total de 3740 participantes de ensayos realizados en todo el mundo de 2000 a 2017. Los análisis de subgrupos se hicieron con la puntuación de riesgo de embolia paradójica (RoPE) (un sistema de puntuación de 10 puntos en el que las puntuaciones más altas reflejan una edad más joven y la ausencia de factores de riesgo vascular) y el sistema de clasificación de probabilidad causal asociada al accidente cerebrovascular asociado a PFO (PASCAL), que combina la puntuación RoPE con características de PFO de alto riesgo (ya sea un aneurisma septal auricular o una derivación de gran tamaño) para clasificar a los pacientes en 3 categorías de relación causal: improbable, posible y probable.

Sobre una media de seguimiento de 57 meses (IQR, 24-64), se produjeron 121 resultados en 3740 pacientes. La incidencia anualizada de accidente cerebrovascular con tratamiento médico fue del 1.09% y con el cierre del dispositivo fue del 0.47%. Los análisis de subgrupos mostraron efectos de interacción estadísticamente significativos. Los pacientes con puntuación RoPE

baja versus alta tuvieron HR de 0.61 y 0.21, respectivamente. Los pacientes clasificados como improbables, posibles y probables, utilizando el Sistema de Clasificación PASCAL, tuvieron HR de 1.14, 0.38 y 0.10, respectivamente. La reducción del riesgo absoluto a 2 años fue de -0.7% (-4.0% a 2.6%), 2.1% (0.6%-3.6%) y 2.1% (0.9%-3.4%) en las categorías PASCAL improbables, posibles y probables, respectivamente. Los eventos adversos asociados al dispositivo fueron generalmente más altos entre los pacientes clasificados como poco probables; los aumentos del riesgo absoluto en la fibrilación auricular más allá del día 45 después de la aleatorización con un dispositivo fueron del 4.41% (1.02% a 7.80%), 1.53% (0.33% a 2.72%) y 0.65% (-0.41% a 1.71%) en las categorías PASCAL improbables, posibles y probables, respectivamente. Entre los pacientes de 18 a 60 años con accidente cerebrovascular asociado a PFO, la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular recurrente con cierre de dispositivo varió entre los grupos clasificados por sus probabilidades de que el accidente cerebrovascular se relacionara causalmente con el PFO. La aplicación de este sistema de clasificación tiene el potencial de guiar la toma de decisiones de forma individualizada, con un nivel de certeza variable.

**Kent DM, Saver JL, Kasner SE, et al.** Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *JAMA*. 2021;326(22):2277-2286. doi:10.1001/jama.2021.20956

---

## REPARACIÓN MOLECULAR DE LESIONES EN LA BARRERA HEMATO-ENCEFÁLICA

La vasculatura especializada dentro del cerebro forma una barrera hematoencefálica (*Blood-Brain Barrier, BBB*) que excluye el contenido de plasma celular y soluble del funcionamiento interno del sistema nervioso central (SNC). Los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y los tumores cerebrales alteran las propiedades de BBB, lo que contribuye a incrementar la patogenia de estos procesos altamente disruptivos para el cerebro. El daño de la BBB demanda la implementación de nuevos enfoques terapéuticos para restaurar sus funciones. Al mismo tiempo, la BBB plantea un problema a la accesibilidad de los medicamentos al cerebro. La modulación de la función de barrera puede mejorar y ampliar la eficacia de los agentes terapéuticos en el SNC. El desarrollo y mantenimiento de la BBB está regulado por dos ligandos Wnt, Wnt7a y Wnt7b.

La barrera hematoencefálica es un filtro selectivo entre la sangre y el cerebro que se establece durante la embriogénesis temprana y se mantiene durante toda la edad adulta mediante comunicaciones neurovasculares que ocurren dentro de unidades neurovasculares funcionalmente integradas. En numerosos trastornos del SNC, estos microambientes neurovasculares homeostáticos se interrumpen y, en consecuencia, las infiltraciones excesivas de lípidos, moléculas y células alteran el entorno neuronal y empeoran el resultado de la enfermedad.

Una estrategia atractiva desde un punto de vista terapéutico es reparar la BBB disfuncional mediante el uso de moléculas que controlan endógenamente su formación durante la embriogénesis. Wnt7a/b son algunas de las señales inductoras de BBB más tempranas y mejor caracterizadas a través de vertebrados y, por lo tanto, constituyen a priori los principales candidatos como agentes reparadores de BBB. No obstante, el uso terapéutico seguro de ligandos Wnt como Wnt7a es poco probable debido a sus actividades de señalización pleiotrópica Frizzled (Fz) y la expresión generalizada de receptores Fz a través de células y tejidos. Sin embargo, en la BBB, los ligandos Wnt7a/b se fijan a un complejo receptor atípico que contiene el receptor acoplado a la proteína G de

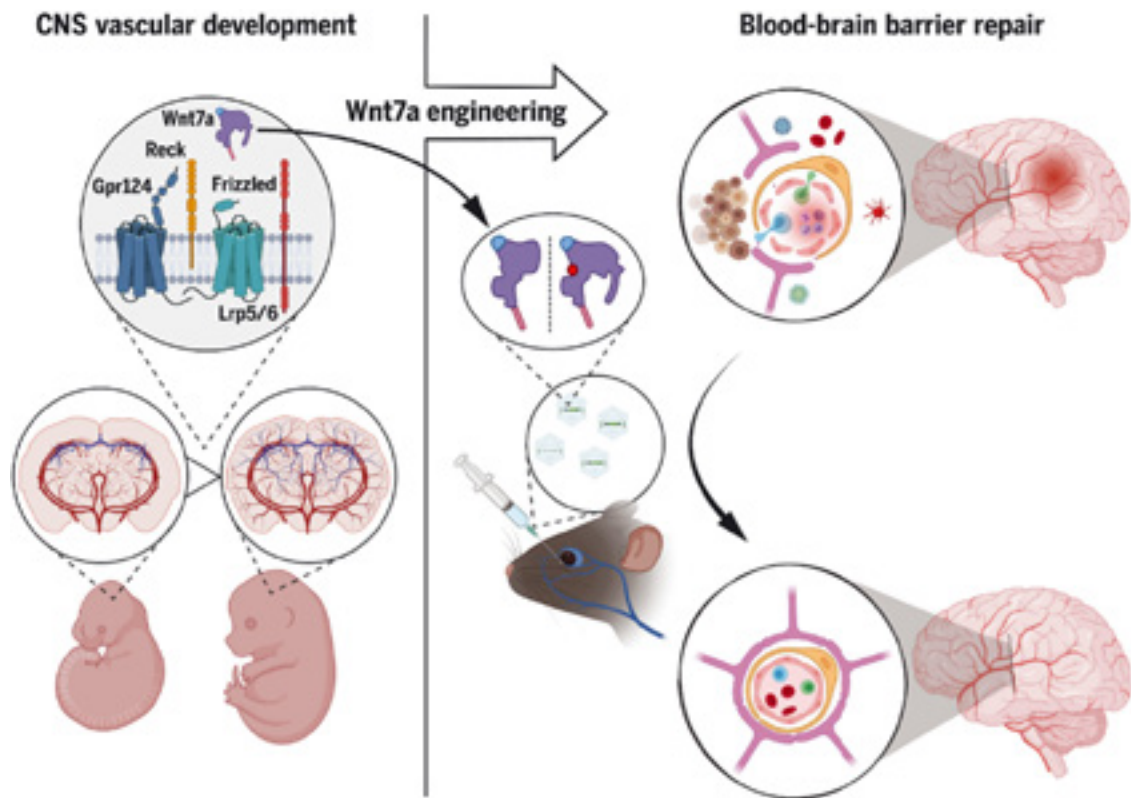
adhesión Gpr124 y la glicoproteína Reck anclada a glicosilfosfatidilinositol. Este complejo de receptores, más que los propios receptores Fz, podría explotarse para lograr la reparación de BBB con el nivel de especificidad requerido.

**Maud Martin**, del *Laboratory of Neurovascular Signaling*, en el Departamento de Biología Molecular del Instituto de Neurociencias de la Universidad Libre de Bruselas, Bélgica, y un nutrido grupo de colaboradores, dirigidos por **Benoit Vanhollebeke**, exploraron esta posibilidad.

Los ligandos Wnt exhiben una estructura conservada de dos dominios. Cada dominio hace un contacto funcionalmente importante con los receptores Fz. Un Wnt7a cortado, sin dominio C-terminal ni sitio de contacto Fz, conserva una actividad parcial pero selectiva en los complejos receptores que contienen Gpr124/Reck en la BBB. La presencia de Gpr124/Reck cambia las modalidades de las interacciones Fz-Wnt, y Wnt7a/b se puede usar como un andamio para lograr el agonismo específico de Gpr124/Reck. En consecuencia, los autores belgas identificaron una clase de agonistas gpr124/Reck altamente específicos y totalmente activos, que difieren de Wnt7a por un solo residuo expuesto a la superficie, a través de mutagénesis a gran escala. Mecánicamente, la selectividad de los agonistas descubiertos resultó de su estricta dependencia de Reck y Gpr124 para la unión y activación de Fz. En contraste con el ligando Wnt7a de tipo salvaje u otros ligandos Wnt canónicos, cuya sobreexpresión es incompatible con el desarrollo de vertebrados, los agonistas gpr124/Reck fueron bien tolerados *in vivo*, incluso cuando se administraron ubicuamente durante el desarrollo temprano de *Xenopus* o pez cebra, o en todo el cerebro neonatal del ratón. Además, los agonistas de Gpr124/Reck exhibieron eficacia terapéutica en modelos de ratón de tumores cerebrales y accidente cerebrovascular isquémico, donde la normalización de la BBB de larga duración se logró a través de una única administración de genes intravenosos. Al restaurar la señalización endotelial de Wnt, los agonistas Gpr124/Reck normalizaron la BBB pleiotrópicamente, afectando las vías de permeabilidad transcelular y paracelular.

Este trabajo, elegante y sofisticado, revela que la especificidad de señalización de los ligandos Wnt es ajustable y define una modalidad para tratar los trastornos neurológicos del SNC mediante la normalización de la función de la BBB. Las estrategias de intervención centradas en la BBB tienen un potencial extraordinario como tratamientos modificadores de la enfermedad o como agentes preventivos secundarios en diversas patologías del SNC, como los accidentes cerebrovasculares, la esclerosis múltiple, la epilepsia y los trastornos neurodegenerativos (Alzheimer, Parkinson).

Reutilización de ligandos Wnt7a en terapias BBB. Los ligandos Wnt7a/ b, que dominan la cascada de diferenciación neurovascular durante el desarrollo de los vertebrados, se reutilizan como terapias seguras para tratar daños de la barrera hematoencefálica en forma de agonistas gpr124/Reck altamente específicos.



**Martin M, Vermeiren S, Bostaille N et al.** Engineered Wnt ligands enable blood-brain barrier repair in neurological disorders. *SCIENCE*, 18 Feb 2022, Vol 375, Issue 6582, DOI: 10.1126/science.abm4459.

---

## EFFECTOS NEUROTÓXICOS DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Las sustancias químicas disruptoras del sistema endocrino (*endocrine disrupting chemicals*, EDC) son compuestos que interfieren con la regulación hormonal fisiológica. Los seres humanos están expuestos de manera generalizada a muchos EDC diferentes, y la exposición temprana a tales mezclas de EDC puede inducir cambios en el organismo que causan una mayor susceptibilidad a las enfermedades a lo largo de la vida, incluidos los trastornos del desarrollo neurológico. La exposición acumulativa a múltiples compuestos puede estar asociada con resultados adversos para la salud, incluso cuando las concentraciones de estos productos químicos individuales son ínfimas.

**Nicolò Caporale** y colegas del *High Definition Disease Modelling Laboratory* en el Instituto Europeo de Oncología, IRCCS, en Milán, dirigidos por **Giuseppe Testa**, se propusieron hacer que las asociaciones epidemiológicas entre la exposición a mezclas tóxicas y los resultados de salud fueran tratables experimentalmente. A diferencia de los estudios anteriores que se centraban en compuestos individuales, identificaron y probaron una mezcla de EDC asociada con resultados adversos del desarrollo neurológico en una cohorte de mujeres embarazadas (Swedish Environmental Longitudinal, Mother and Child, Asthma and Allergy (SELMA)).

Identificaron sustancias químicas asociadas con el retraso del lenguaje en los niños y las incluyeron en una mezcla MIX N. MIX N se sintetizó siguiendo las proporciones relativas y las concentraciones totales encontradas en la cohorte SELMA. En las células madre neurales primarias fetales humanas y los organoides cerebrales corticales tridimensionales, diferenciados de las células madre pluripotentes humanas, el análisis transcriptómico mostró que MIX N interfiere con las vías hormonales y desregula la expresión de genes y vías biológicas que están causalmente relacionadas con los trastornos del espectro autista. Los datos de los experimentos en *Xenopus leavis* y *Danio rerio*, modelos *in vivo* validados por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE),

confirmaron la función tiroidea como uno de los puntos clave y unificadores de vulnerabilidad a MIX N y relacionaron la disfunción tiroidea con los efectos del neurodesarrollo medidos como alteraciones en la actividad locomotora. Las relaciones dosis-respuesta resultantes se utilizaron para estimar un punto de partida (POD), que es la medida toxicológica para estimar la concentración sin efecto. Esto les permitió aplicar un enfoque de mezcla similar (SMACH) en el que (i) identificaron individuos en el estudio SELMA que estaban suficientemente expuestos de manera similar en comparación con las mezclas experimentales y (ii) determinaron la proporción de los niños SELMA con rangos de exposición preocupantes utilizando el POD como referencia.

Con los datos experimentales generados para evaluación de riesgos, encontraron mayores probabilidades de retraso del lenguaje en la descendencia de hasta el 54% de las mujeres embarazadas expuestas a disruptores endocrinos.

**Caporale N, Leemans N, Birgersson L et al.** From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *SCIENCE*, 18 Feb 2022, Vol 375, Issue 6582: DOI: 10.1126/science.abe8244.

05

# NOMBRAMIENTOS





## EUROESPES INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

---

El Consejo de Administración de EuroEspes ha aprobado el nombramiento de candidatos para el nuevo EuroEspes International Advisory Board (EIAB). El EIAB es un ente consultivo formado por distinguidas personalidades de diferentes países que colaboran con EuroEspes.

El EIAB está presidido por el Dr. Ramón Cacabelos, presidente del Grupo EuroEspes. La Vice-Presidencia la ocupa Mr. Jassem Mubarak de los Emiratos Árabes Unidos; y la Secretaría General está a cargo del Dr. Vinogran Naidoo, de Sudáfrica. Los miembros del EIAB son los siguientes: Andrius Baskys y Carmen Vigo de USA; Masatoshi Takeda de Japón; Sergey Bachurin y Vitali Batursky de Rusia; Jerzy Leszek de Polonia; Gergana Nikolova y Teodor Stoev de Bulgaria; Francesco Marotta de Italia; José Barrios de Perú; Reinaldo Segre y Beny Schmidt de Brasil; Elena Aguilar y Francisco Javier Jiménez de México. La representación española la ostentan Carlos Martínez-Izquierdo, Presidente de la Caja Rural de Soria; Eduardo Nolla, Ex-Rector de Universidad; y Javier Loizaga, Presidente de Moira, el accionista principal de EuroEspes.

## **DRA. OLGA NAVEIRA: MÉDICO ADJUNTO DEL DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS CLÍNICAS**

---

La Dra. Olga Naveira se incorpora al Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica como Médico Adjunto al Departamento de Neurociencias Clínicas.

La Dra. Naveira es especialista en Psiquiatría por la Universidad Central de Venezuela en Caracas y ha ejercido su profesión en Venezuela y España durante los últimos 15 años. Entre sus contribuciones científicas destaca el estudio de la depresión en pacientes con demencia.



06

**PUBLICACIONES  
CIENTÍFICAS**

---



**Cacabelos R.** What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery?, *Expert Opinion on Drug Discovery*, DOI:10.1080/17460441.2022.2033724 (2022).  
<https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2033724>.

**Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V.** What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov.* 2021 Dec;16(12):1415-1440. doi: 10.1080/17460441.2021.1960502. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34330186.

**Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC.** Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res.* 2021 Aug;82(5):695-706. doi: 10.1002/ddr.21784. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33458869.

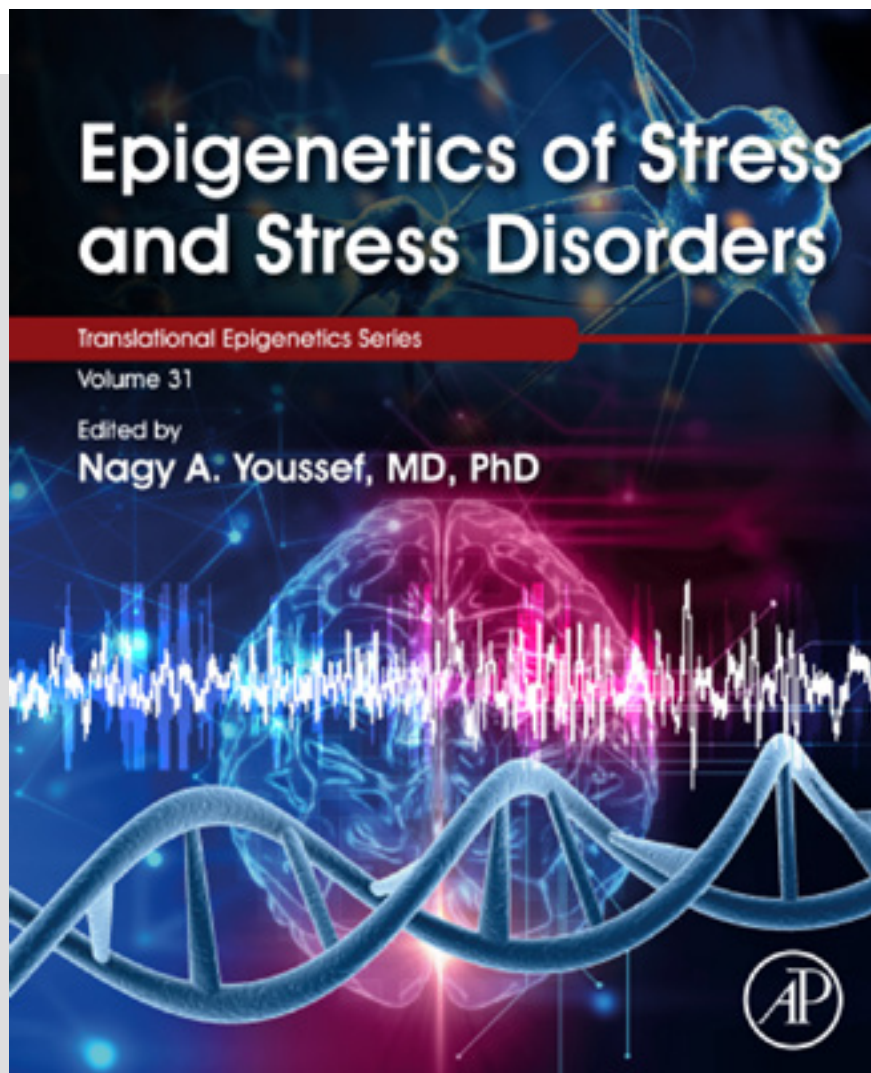
**Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Nebril L, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Naidoo V, Carril JC.** Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev.* 2021 Sep;41(5):2841-2886. doi: 10.1002/med.21838. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34106485.

**Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC.** Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 10;22(24):13302. doi: 10.3390/ijms222413302. PMID: 34948113; PMCID: PMC8704264.

**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.

**Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R.** AntiGan: An Epinutraaceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life (Basel).* 2022 Jan 10;12(1):97. doi: 10.3390/life12010097. PMID: 35054489; PMCID: PMC8780983.

**Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R.** Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COPS5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2446.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23052446>



**Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R.** Targeting epigenetics as future treatments of trauma and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. En: Epigenetics of Stress and Stress Disorders.

Youssef NA (Ed). Chapter 20. Academic Press/Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00012-5> (2022).



07

**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](http://www.euroespes.com)  
[info@euroespes.com](mailto:info@euroespes.com)

**euroespes  
health**

**MYLOGY**  
Pharmacogenetics

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

**euroespes  
health**



# PERFIL FARMACOGENÓMICO

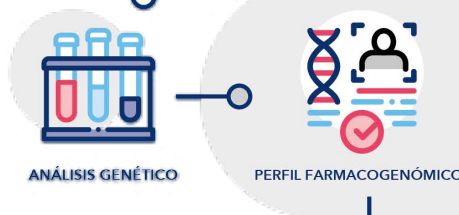


El 25-30% de los pacientes no responden adecuadamente a la dosis recomendada de fármaco. El Perfil Farmacogenómico identifica a esos respondedores anómalos y establece recomendaciones de ajuste de dosis para evitar efectos no deseados.



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



- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes
- Antiparkinsonianos
- Antidemencia
- Psicoestimulantes
- Antiepilépticos

## CARDIOLOGÍA



- Antihipertensivos
- Antiarrítmicos
- Antitrombóticos
- Inhibidores bomba de protones
- Betabloqueantes
- Bloqueantes canal de calcio
- Sistema renina - angiotensina
- Modificadores de lípidos

## TRAUMATOLOGÍA



- Analgésicos
- Anestésicos
- Anti-inflamatorios
- Corticosteroides

## ONCOLOGÍA



- Antineoplásicos

## ENF. INFECCIOSAS



- Antibióticos
- Anti-infecciosos

## OTRAS ESPECIALIDADES



- Antihistamínicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Anti-glaucoma



# **PgenP**

## **Perfil Genómico Personal**

### **Genómica y Farmacogenómica**



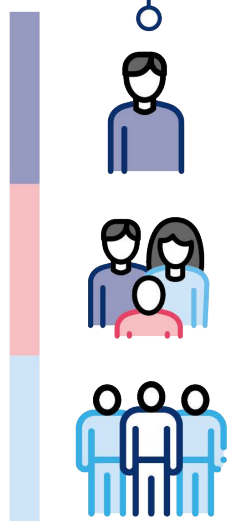
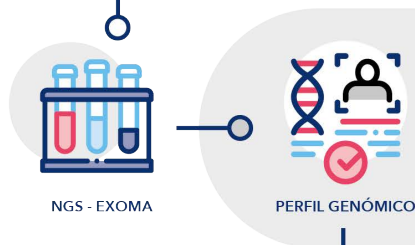
Centro Internacional  
de Neurociencias  
y Medicina Genómica

# 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.



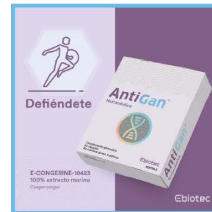
Energizante.  
Prometabólico.  
Inmunopotenciador.



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. Vinogran 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](http://www.euroespes.com)

**E :** [comunicacion@euroespes.com](mailto:comunicacion@euroespes.com)

[protocoloasistencial@euroespes.com](mailto:protocoloasistencial@euroespes.com)



Centro Internacional  
de Neurociencias  
y Medicina Genómica