



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

CONTENIDOS

01

Editorial Marzo

• Amantes de lo incierto y socios de la posverdad

Quejas subjetivas de deterioro cognitivo y pérdida de memoria en la población general

Avances en Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

Genética de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

02

Artículos Divulgativos

- Hacia una estrategia de prevención global de la Demencia. Ramón Cacabelos
- Mylogy: Plataforma digital de Medicina Genómica. Juan Carlos Carril
- Vitamina D y Cerebro (Parte III). Vitamina D y enfermedad de Parkinson. Lola Corzo y Susana Rodríguez

03

Actualidad COVID-19

- Mortalidad por COVID-19
- Estudios experimentales demuestran el efecto atenuado de la variante Ómicron y su menor patogenicidad
- Menos hospitalización y muerte en casos de COVID-19 por Ómicron
- Nuevos datos sobre las consecuencias de haber sufrido COVID-19
- Las secuelas de la estancia en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)
- Respuesta de células B y T a la vacuna anti-SARS-CoV2 en pacientes con terapias anti-CD20
- Trasplante de pulmón post-COVID-19
- Efecto de la vacuna anti-COVID-19 de Johnson & Johnson en Sudáfrica
- Evaluación de las vacunas en el mundo real
- Dudas sobre la eficacia de la Vacunación
- Desigualdad y Confusión en las Estrategias de Vacunación
- El Género también cuenta en el manejo de COVID-19
- Disparidad en las medidas de control de viajes internacionales
- Científicos y médicos norteamericanos se rebelan contra los abusos cometidos por la administración y la industria en la crisis de COVID-19



Brevialia

- La falta de sueño nos mata
- Terapia Génica en Mucopolisacaridosis tipo I
- Relación Genotipo-Fenotipo en estudios de Neuroimagen Cerebral
- Resultados de la Neurocirugía en casos de Traumatismo Cráneo-Encefálico
- Aspirina, Heparina o nada en la prevención del ictus
- Tratamiento del Angioedema Hereditario con Garadacimab (CSL312)
- Nutrición en el Ictus
- Descodificación genómica de embriones generados por fertilización in vitro
- Las emociones de los animales



Publicaciones científicas



Sección Promocional

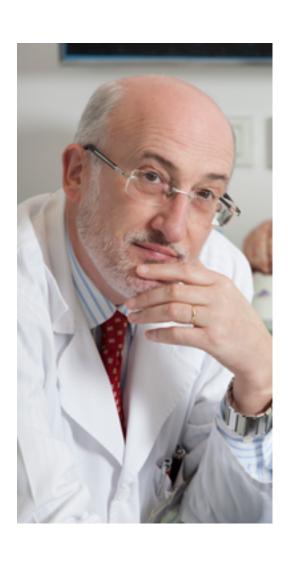
- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutracéuticos de Ebiotec

EDITORIAL MARZO

Amantes de lo incierto y socios de la posverdad

Desde que el ser humano pulula por la faz de la tierra, pocas cosas han merecido tanto debate y elucubración como la verdad y el amor; la primera, cocida en las ollas de la lógica y la razón al fuego del neocórtex; el segundo, salido de la factoría del sistema límbico y refinado en la depuradora de las funciones somatosensoriales y el hervor de los instintos.

La verdad es el resultado de mirar la realidad con pureza mental, desde diferentes puntos de vista, sin intereses ni trucos. Esto permite concebir la verdad desde una perspectiva plural, en evolución constante. **Esopo** ya anunciaba en sus *Fábulas* del siglo VI a.C., que "la verdad tiene dos caras" y que conviene mirar ambas antes de inclinarse por alguna. Cuando le das muchas vueltas a la verdad la puedes convertir en una falsedad. En Proverbs from Plymouth Pulpit (1889), el clérigo americano Henry Ward Beecher advertía a sus feligreses que "si empujas la verdad muy lejos puedes encontrarte con una contra-verdad". "Es tan absolutamente buena la verdad que nunca hace daño al que la dice", escribía Robert Browning en Fifine at the Fair (1872). Tampoco hay que temer que la verdad se lastime. **Samuel Butler** ironizaba en *Truth and Convenience* (1912) con que "algunos hombres aman tanto la verdad que viven en continuo miedo por si la sobreexposición la resfría". El mismo Butler fue quien dijo que no existen verdades absolutamente inamovibles; y fue **Clarence Day** quien escribió en *This Simian* World (1920): "A medida que pasa el tiempo, se descubren aspectos nuevos y más remotos de la verdad que, rara vez o nunca, pueden encajarse en credos inmutables". La verdad necesita digestión lenta. Con términos menos prosaicos lo expresaba **Emily Dickinson**, en un poema de 1868: "La verdad debe deslumbrar gradualmente o dejará ciegos a todos". De las vueltas que demos a nuestra conciencia, puede que las de madurez sean las más certeras. **Albert Camus** decía en *The Fall* (1956): "Llamamos primeras verdades a las que descubrimos después de todas las demás". A veces, lo improbable es lo más cierto. **Sir Arthur Conan Doyle** nos interroga en *The Sign* of Four (1889): "¿Cuántas veces te he dicho que cuando has eliminado lo imposible, lo que queda, por improbable que sea, debe ser la verdad?". La verdad siempre se adhiere a la inocencia, a la fragilidad, a la sencillez y a la transparencia. Matthew Arnold, en su poemario Sohrab and Rustum (1853) decía que "la verdad está siempre en boca de los moribundos", a los que se suman los niños y los borrachos.



RAMÓN CACABELOS M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

La verdad es un filtro que solo deja pasar lo cierto, con un determinado tamaño de partícula.

En Lacon (1825), **Charles Caleb Colton** razonaba que "la verdad pura, como el oro puro, es un artículo inadecuado en circulación, porque los hombres han descubierto que es mucho más conveniente adulterar la verdad que refinarse a sí mismos". Desde la sociología de la verdad, podríamos diferenciar 3 categorías de personas: los prisioneros de la verdad, que llegan a morir por ella; los oportunistas, que la usan o ignoran cuando les conviene; y los mentirosos, que la desprecian por norma. **Confucio**, en *Analects* (VI a.C), lo decía de forma más bella: "Los que conocen la verdad no son iguales a los que la aman, y los que la aman no son iguales a los que se deleitan con ella".

Probablemente, nunca en la historia reciente de la humanidad, quizá desde la Segunda Guerra Mundial, las personas de bien habían sido sometidas a tanto bombardeo de medias verdades y multitud de mentiras como en los años de pandemia. El factor sorpresa, la ignorancia, el desconocimiento y la oportunidad han sido el caldo de cultivo necesario para que un gran ejército de embusteros, ilusionistas, magos de la política y alquimistas de la economía lanzasen un ataque masivo contra las huestes desarmadas de una población despavorida. Los grandes estrategas de guerra se escondían en los bunkers de la política y la sanidad oficialista, desde donde se lanzaban las consignas y los ataques a gran escala, con total despliegue mediático.

Mientras la medicina de a pie hacía frente a la pandemia, con carencia de medios, directrices erráticas y desprotección, el sector señoritil de la sanidad se escondió, como las ratas, en las toberas lúgubres de sus despachos, en el silencio administrativo y en el seguidismo gubernamental durante 2 años. Una vez que todo ha pasado, ahora que la guerra Ruso-Ucraniana ha desbancado a la COVID-19 de las portadas de periódicos y telediarios, las ratas blancas de la sanidad y las ratas grises de la política salen de sus madrigueras a buscar comida y bebida mediática, como hipócritas defensores de la posverdad manipulada.

Los que han cultivado o secundado falacias informativas sobre la pandemia carecen de poder moral para ahora erigirse en fieles enarboladores de la bandera de la información veraz. Esta pandilla engloba a autoridades políticas y sanitarias, científicos a sueldo, ilusionistas, fabuladores, oportunistas y

amantes del flirteo con la posverdad. El rodearse de fastos, aroma y lenguaje pseudocientífico no les da más credibilidad que la cobardía de su silencio en momentos de crisis, cuando abandonaron a sus compañeros y despreciaron a la población, desatendiendo las necesidades de la gente corriente.

Los portadores de banderas con simbología de verdades absolutas son meros amantes del pensamiento único al que se opone la razón y la naturaleza. Escudados tras el parapeto de sus cargos se creen depositarios de verdades que pretenden imponer con fanfarria municipal o autonómica, donde alimentan su cortijo de fieles obligados. A esta estirpe de voceros, Einstein les diría: "Los axiomas éticos se encuentran y prueban de manera no muy diferente de los axiomas de la ciencia. La verdad es lo que sostiene el texto de la experiencia". En la sordidez de los despachos, en los platós y en la confrontación político-ideológica no se adquiere experiencia científico-sanitaria para lanzarse a predicar verdades incontrovertibles. **Emerson** lo pone muy claro: "Toda verdad necesaria es su propia evidencia... La verdad ya ha dejado de ser ella misma si se dice polémicamente...Ningún hombre tiene una percepción correcta de la verdad, si no ha sido sacudido por ella, hasta el extremo de aceptar el martirio en su defensa". Pocos mártires hay en política o en la función pública, donde el sillón tiene pegamento; y poca verdad puede salir de tan hediondos entornos. William Hazlitt lo rubrica así en The Round Table (1817): "La verdad política es una blasfemia de verdad difamatoria".

Los que más beneficios disfrutan no se sacian con los privilegios que ostentan; abusan de la tolerancia impuesta por la necesidad; y son cultivadores de deshonra y nepotismo. El primer ejercicio de la falta de honradez es la adulteración de la verdad. **Eric Hoffer** juega a químico en *The Passionate State of Mind* (1954): "Agregue unas gotas de veneno a una verdad a medias y tendrá una verdad absoluta".

Quien dice la verdad no precisa hacer proselitismo. La verdad se difunde sola, aunque la asfixien; aunque le pongan grilletes, por años; aunque la sometan a la hoguera del ostracismo, porque el humo de sus cenizas se eleva; aunque la entierren, porque su aparente descomposición la multiplica en fértiles partículas que revitalizan el subsuelo.

La verdad no es una doctrina celosa de seguidores; es un mensaje de transparencia a través del que cada cual debe filtrar su conciencia, su conocimiento y su libre albedrío. La verdad no tiene bandos; siempre se coloca en medio. La elección es nuestra. Por eso tiene sentido la sabia sentencia de Maurice Maeterlinck en The Deeper Life, un apartado de su obra The Treasure of the Humble (1896): "No es suficiente poseer la verdad; es esencial que la verdad nos posea".

La verdad no se fabrica; es un material precioso cargado de impurezas. Si lo preferimos en términos más poéticos, en el prefacio de De lésprit (1758), Claude-Adrien Helvétius nos dice: "La verdad es una antorcha que alumbra en la niebla, pero no la disipa".



QUEJAS SUBJETIVAS DE DETERIORO COGNITIVO Y PÉRDIDA DE MEMORIA EN LA POBLACIÓN GENERAL

La demencia es un síndrome con deterioro progresivo en el funcionamiento cognitivo, que puede afectar la memoria, el juicio, el lenguaje y otras funciones de la cognición. Actualmente se estima que cincuenta millones de personas viven con demencia en todo el mundo, y se prevé que aumente a 152 millones en los próximos 30 años. Muchas estrategias nacionales de demencia reconocen las preocupaciones de memoria que no son demencia como un punto de intervención para la atención primaria para brindar consejos sobre la conciencia de la demencia y un estilo de vida más saludable. Las preocupaciones iniciales de memoria, cuando no forman parte de la presentación de la demencia en sí, también se pueden denominar quejas subjetivas de memoria (SMC) (donde no se encuentra un deterioro claro mediante pruebas psicométricas objetivas) o deterioro cognitivo leve (DCL), donde hay evidencia objetiva de deterioro, que no es lo suficientemente grave como para interferir con las actividades diarias y definirse como demencia. Los estudios comunitarios han encontrado que SMC afecta aproximadamente a una cuarta parte de las personas de 65 a 69 años de edad y aumenta a más de la mitad de las personas de más de 90 años. El deterioro cognitivo afecta hasta a una de cada cinco personas mayores de 65. Las personas con SMC (aproximadamente 2.2-6.6%) tienen el doble de probabilidades de desarrollar demencia después de 5 años, en comparación con los adultos mayores cognitivamente sanos.

Si bien existe cierta comprensión de las características de las personas con SMC y DCL en las poblaciones examinadas en la comunidad, solo ha habido un pequeño número de estudios que

investigan a las personas que presentan estas quejas a la atención primaria. Algunos estudios reportaron una prevalencia de DCL de 31.4%, en muestras de personas que asisten a atención primaria con quejas de memoria. En muestras más grandes (>millón de pacientes en 432 consultorios de atención primaria alemanes) los casos de DCL no llegan al 1%, lo que corresponde a menos del 10% de su verdadera prevalencia comunitaria.

Brendan Hallam y colegas del *UCL Research* Department of Primary Care & Population Health, University College London, en Londres, estudiaron las quejas subjetivas en los pacientes que acuden a los servicios de atención primaria en el Reino Unido.

Los autores británicos incluyeron 1 310 838 personas de 65 a 99 años e identificaron 55 941 individuos (4.3%) con quejas de memoria (*Memory Concerns*, MC) y 14869 pacientes (1.1%) con deterioro cognitivo. Después de 3 años de seguimiento, el 45.5% de estos pacientes fueron diagnosticados de demencia. Las mujeres, las personas en grupos de mayor edad y las que viven en áreas más desfavorecidas son las que más probabilidades tienen de evolucionar hacia un diagnóstico de demencia.

Hallam B, Petersen I, Cooper C, Avgerinou C, Walters K. Time Trends in Incidence of Reported Memory Concerns and Cognitive Decline: A Cohort Study in UK Primary Care. Clin Epidemiol. 2022;14:395-408.

https://doi.org/10.2147/CLEP.S350396



AVANCES EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa rara pero fatal, que generalmente conduce a debilidad muscular, atrofia y, finalmente, insuficiencia respiratoria dentro de los 2-4 años posteriores al inicio de los síntomas.

El último desafío para la investigación radica en la escasez de tratamientos efectivos. Dos terapias, riluzol y edaravona, han sido aprobadas en varios países. Sin embargo, se demostró que el riluzol prolonga la supervivencia solo en 2-3 meses, mientras que la edaravona ralentizó la tasa de pérdida funcional en un 33% durante 24 semanas, según la Escala de Calificación Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica revisada (ALSFRS-R) en el Estudio MCI-186 19. El primer ensayo de fase 3 (MCI-186 Estudio 16) no mostró eficacia de la edaravona para retrasar la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica. Sin embargo, un análisis post-hoc y estudios de extensión posteriores revelaron una subpoblación de eficacia esperada (EESP) que se cree que se beneficia de la edaravona. Un modelo de aprendizaje automático mostró recientemente un efecto significativo del tratamiento con edaravona en una cohorte con una gama más amplia de características que la del EESP. Sin embargo, un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo en Alemania, que incluyó tres veces el número de pacientes que el Estudio MCI-186 19, no encontró diferencias en ningún beneficio modificador de la enfermedad entre edaravona más riluzol y riluzol solamente. Esta discrepancia no es infrecuente; el diseño y la realización de ensayos sobre la ELA han sido notoriamente difíciles debido a la gran heterogeneidad clínica y genética, la escasez de criterios de valoración primarios apropiados y la escasez de biomarcadores

pronósticos. El criterio de valoración primario más común en estos ensayos solía ser la tasa de supervivencia, pero ahora es la puntuación ALSFRS-R. Aún así, el uso del ALSFRS-R ha sido discutido durante mucho tiempo debido a su baja sensibilidad durante los períodos de meseta sin progresión de la enfermedad y su posible representación engañosa de la progresión de la enfermedad cuando se manejan los síntomas.

Otra necesidad importante no satisfecha es la de biomarcadores para facilitar el diagnóstico y el inicio temprano del tratamiento. En entornos de investigación, los criterios de inscripción basados en biomarcadores para identificar subgrupos que podrían beneficiarse de un tratamiento específico y, a su vez, la evaluación precisa de la eficacia del tratamiento probablemente reducirán los costos. Se justifica la incorporación de biomarcadores como criterios de valoración primarios o secundarios. Los biomarcadores comprenden no solo medidas de sangre y LCR, sino también neuroimagen, EEG y técnicas de captura de hiperexcitabilidad.

Hallazgos recientes apuntan a proteinopatías asociadas con TDP-43 y deposición de tau en ELA y demencia frontotemporal. Estas enfermedades están vinculadas por la genética y la patología compartidas, y por lo tanto se conocen colectivamente como el continuo de demencia frontotemporal de la ELA. En la mayoría de los pacientes con demencia frontotemporal, el análisis patológico revela degeneración lobar frontotemporal asociada con inclusiones de tau o TDP-43, aunque pocos con la proteína de unión al ARN de FUS. Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes con ELA pueden tener inclusiones citoplasmáticas aberrantes de TDP-43 y FUS, algunos individuos con tauopatía de 4 repeticiones presentan predominantemente fenotipos motores similares a la ELA. La co-ocurrencia de patología TDP-43 y tau se encuentra con frecuencia en personas con encefalopatía traumática crónica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal o enfermedad argirofílica del grano. Todas estas tauopatías son bien conocidas por tener una patología tau predominante.

Se ha demostrado que las mutaciones de SPTLC112 dan lugar a una síntesis excesiva de esfingolípidos y, por lo tanto, causan una forma de ELA de inicio en la infancia, lo que sugiere un mecanismo metabólico para la enfermedad. En particular, este mecanismo contrasta con el de las variantes de SPTLC1 que resultan en concentraciones elevadas de desoxiesfingolípidos y neuropatía sensorial y autonómica hereditaria, que recuerda la superposición entre la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas, como se ve con el gen KIF5A en la ELA, la paraplejia espástica hereditaria y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2. Un objetivo de investigación prometedor es descubrir el papel de las mutaciones involucradas en el metabolismo, especialmente los componentes importantes en la homeostasis del SNC.

Las evidencias más recientes apuntan a la hipótesis gentiempo-ambiente, que postula que la predisposición genética interactúa con las exposiciones ambientales a largo plazo, que acaban desencadenando una ELA. En consecuencia, el análisis de exposomas (exposición acumulativa de por vida a todos los factores de riesgo) podría proporcionar evidencias de que las interacciones complejas pueden modificar el riesgo de enfermedad, la penetrancia y los fenotipos. Un ejemplo de ello es un estudio sobre la sorprendente discrepancia de vida útil de ratones C9orf72-/genéticamente idénticos en diferentes ambientes. El estudio reveló que los determinantes de la inflamación

asociada a C9orf72 y la muerte prematura en ratones se encuentran en factores ambientales y, en particular, en el microbioma intestinal. En un estudio de cohorte clínico, las concentraciones de metabolitos de N-óxido de trimetilamina de la microbiota intestinal de pacientes con ELA eran diferentes de las de los controles sanos emparejados por edad y sexo, pero no de los de sus cónyuges. Por lo tanto, es razonable especular que algunos individuos con un riesgo genético de ELA podrían terminar sin síntomas o con un inicio muy tardío debido a una microbiota intestinal saludable. Los futuros regímenes de tratamiento precisos para pacientes con enfermedad familiar podrían incluir interferencias dirigidas a mutaciones junto con moduladores de exposomas para detener o retrasar idealmente la neurodegeneración.

Goutman SA et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of ALS. Lancet Neurol. 2022; (published online March 22.) https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00465-8

Tang L, Fan D. Amyotrophic lateral sclerosis: new era, new challenges. Lancet Neurol. 2022; March 22, 2022;

DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00084-9.



GENÉTICA DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

En un excelente artículo publicado en The Lancet Neurology el 22 de marzo, un distinguido grupo de autores, liderado por Stephen A Goutman, del departamento de Neurología de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, Orla Hardiman, del Trinity College de Dublin, Ammar Al-Chalabi, del Maurice Wohl Clinical Neuroscience Institute y del King's College de Londres, Adriano Chió, del departamento de Neurociencias Rita Levi Montalcini de la Universidad de Turin y Matthew C Kiernan, del Brain and Mind Centre de la Universidad de Sydney, han hecho una exhaustiva revisión de la genética de ELA.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa mortal que afecta a las neuronas motoras en el cerebro, el tronco encefálico y la médula espinal. El nombre deriva de la pérdida muscular (amiotrofia) y la pérdida axonal en las columnas laterales de la médula espinal (esclerosis lateral) características de la enfermedad. La ELA se presenta con debilidad progresiva de los músculos voluntarios, que se extiende a los segmentos corporales vecinos, lo que generalmente conduce a la muerte por insuficiencia respiratoria dentro de los 2-4 años posteriores al diagnóstico. Además de la pérdida de neuronas motoras, los principales hallazgos neuropatológicos son inclusiones citoplasmáticas intracelulares de cuerpos de Bunina eosinofílicos y TDP-43 ubiquitinado. También existe una considerable heterogeneidad fenotípica en la presentación de la enfermedad, que implica cambios cognitivos y conductuales en hasta el 60% de los pacientes y demencia frontotemporal en aproximadamente el 15% de los pacientes.

ARQUITECTURA GENÉTICA DE LA ELA

Aunque existen varios riesgos genéticos conocidos para la ELA, alrededor del 85% de los casos no tienen una sola causa genética. La ELA se clasifica convencionalmente como familiar o esporádica. Sin embargo, esta subdivisión simple ignora la compleja arquitectura genética de la enfermedad, que se caracteriza por la herencia monogénica, oligogénica y poligénica, la penetrancia genética y la heredabilidad. La ELA familiar mendeliana representa el 10-15% de los casos, aunque con penetrancia incompleta en la mayoría de las familias. En el 85% restante, los grandes estudios de asociación del genoma completo (GWAS) podrían ser capaces de identificar variantes raras y las llamadas mutaciones privadas o mutaciones encontradas en una sola familia que podrían modular el riesgo de enfermedad y la presentación fenotípica.

La proporción de pacientes con enfermedad familiar es probablemente inferior a la que se reporta, debido a la variación en la definición de ELA familiar.

Nuestro conocimiento actual de los genes validados para la ELA se deriva principalmente de poblaciones ancestrales europeas (Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia) y asiáticas. Aunque al menos 40 genes se han asociado con la enfermedad, cuatro genes representan aproximadamente el 48% de los casos familiares y aproximadamente el 5% de los casos esporádicos dentro de las poblaciones de origen europeo. Estos genes son C9orf72, SOD1, TARDBP (codificando para TDP-43) y FUS. En los últimos 5 años se han identificado nuevos genes para la ELA (TBK1, NEK1, CCNF, C21orf2 (también conocido como CFAP410), ANXA11, TIA1, KIF5A, GLT8D1, LGALSL y DNAJC7).

Es importante destacar que los genes asociados a la ELA varían en patogenicidad y riesgo de susceptibilidad. Las mutaciones altamente penetrantes generalmente conducen a ELA (por ejemplo, en TARDBP, SOD1 y FUS), mientras que algunas variantes asociadas con ELA no necesariamente causan la enfermedad, sino que representan un riesgo de desarrollar la enfermedad (por ejemplo, ANG, ATXN2 y DCTN1). Sin embargo, incluso las mutaciones causales no son completamente penetrantes, y las interacciones con el medio ambiente modifican el riesgo de desarrollar la enfermedad. Por lo tanto, el riesgo genético representa un proceso continuo de alta (mutaciones raras) a baja (variantes comunes) probabilidad de desarrollar una patología. Incluso los proyectos de genómica más grandes podrían no identificar con precisión variantes raras de penetrancia intermedia para la ELA debido al alto riesgo de por vida y la baja frecuencia de alelos patógenos.

Un estudio identificó alrededor del 1% de los genes como patógenos o probablemente patógenos (111 mutaciones en 23 genes), el 10% como benignos o probablemente benignos, y más del 89% como de importancia incierta. De las variantes patógenas o probablemente patógenas, el 10% mostró heterogeneidad geográfica que subraya las interacciones poblacionales y ambientales de las variantes para ELA. Debido a que la herencia mendeliana solo representa una pequeña proporción de casos, se ha generado un modelo oligogénico de ELA (que comprende unos pocos genes de riesgo).

HEREDABILIDAD

Existe una sólida evidencia en favor de una interacción entre factores hereditarios y ambientales, incluso para los pacientes que portan una mutación altamente penetrante. Por lo tanto, la heredabilidad o medida en que la variación en el riesgo de enfermedad es atribuible a la variación genética, es un concepto importante en la ELA. Las estimaciones de heredabilidad son específicas de la población, lo que refleja la subestructura genética subyacente y las interacciones gen-ambiente. La evaluación de la heredabilidad se ha basado en estudios de gemelos (38-78%), GWAS (18%), y registros de población (53%). En el registro irlandés de ELA, el riesgo de por

vida para un familiar de primer grado de un paciente con ELA, sin mutaciones genéticas conocidas asociadas con la enfermedad, es del 0.7% (y del 1.4% si se desconoce el status genético). Este riesgo de por vida equivale a una heredabilidad del 36.9% en la población no C9orf72 y 52.3% en la población total. La heredabilidad restante en estas poblaciones depende de la epigenómica y las contribuciones ambientales (exposoma).

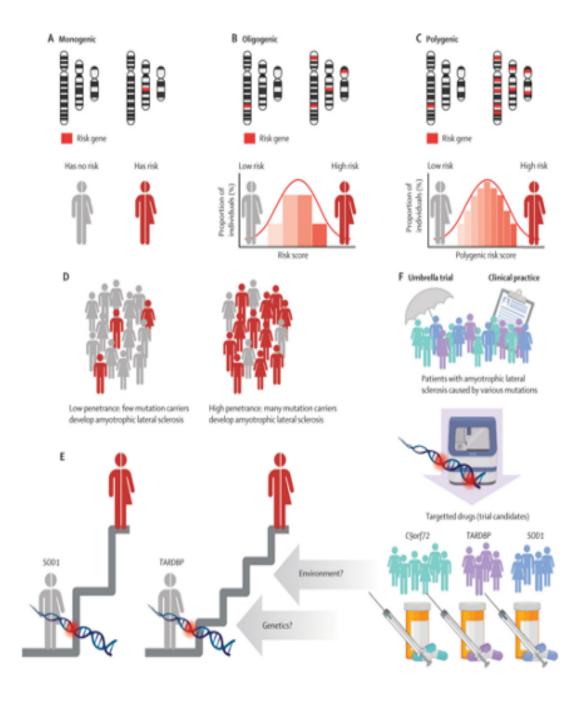
En base al conocimiento actual, las pruebas genéticas de ELA identifican un 70% de casos familiares y un 15% de casos esporádicos.

Fuente: Goutman et al. 2022.

Goutman SA et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. March 22, 2022;

DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00414-2.

Arquitectura genética de la ELA



GENES RELACIONADOS CON LA ELA

	Patrones de Herencia	ELA familiar (%)*	ELA esporádica (%)*	Función	Fisiopatología asociada
ANXA11	Autosómico dominante	~1%	~1.7%	Proteína de unión a fosfolípidos dependiente de calcio; tráfico de vesículas	Inclusiones de anexina A11; alteración de la unión a calciclina; supuestas LLP
C21orf2 (también conocido como CFAP410)	No establecido	<1%	<1%	Reparación de daño en el ADN (putativa) de estructura actínica (procedimiento)	Defectos citoesqueléticos
CCNF	Autosómico dominante	~1–3.3%	<1%	Componente de un complejo de ubiquitina ligasa E3; regulación del ciclo celular	Defectos de proteostasis
DNAJC7	No establecido	<1%	<1%	Proteína de choque térmico cochaperona	No establecido
GLT8D1	Autosómico dominante	<1%	<1%	Glicosiltransferasa; función celular desconocida, ampliamente expresada	No establecido; localizado en el cuerpo de Golgi papel sugerido en la síntesis de gangliósidos deteriorados y la adición de β-N-acetilglucosamir a unida a O
KIF5A	Autosómico dominante	~ 0.5–3%	<1%	Proteína motora del microtúbulo de la kinesina	Defectos citoesqueléticos o de tráfico
LGALSL	No establecido	<1%	<1%	No establecido	No establecido
NEK1	No establecido	~1–2%	<1%	Serina-treonina quinasa; regulación del ciclo celular; desarrollo u orientación axonal; polaridad axonal; reparación del daño al ADN	Acumulación de daño de ADN putativo; agregación de proteínas

	Patrones de Herencia	ELA familiar (%)*	ELA esporádica (%)*	Función	Fisiopatología asociada
ТВК1	Autosómico dominante	3	<1%	Serina-treonina quinasa; regula la inmunidad innata, la autofagia y el ciclo celular	Autofagia; inflamación
TIA1	Autosómico dominante	~2.2%	<1%	Proteínas de Unión al ARN	Alteración del metabolismo del ARN; LLPS
ALS2	Autosómica recesiva	<1%	<1%	GEF	Defectos de tráfico vesicular
ANG	Factor de riesgo	<1%	<1%	Ribonucleasa	Angiogénesis
ATXN2	Autosómico dominante; factor de riesgo	<1%	<1%	Proteínas de Unión al ARN	Defectos de ribostasis; LLPS putativos
C9orf72	Autosómico dominante	40%	7%	GEF putativo, tráfico de endosomas y regulación de la autofagia; reparación del ADN	Alteración del metabolismo del ARN; alteración de la proteostasis o autofagia; tráfico intracelular; defectos de transporte nucleocitoplasmitico; LLPS; inflamación
CHCHD10	Autosómico dominante	<1%	<1%	Proteína mitocondrial localizada en las uniones de las crestas en el espacio intermembrana	Disfunción mitocondrial y bioenergética
СНМР2В	Autosómico dominante	<1%	<1%	Componente complejo ESCRT- III	Proteostasis alterada; defectos de tráfico vesicular
DCTN1	Autosómico dominante; factor de riesgo	<1%	<1%	Subunidad de proteína motora de microtúbulo de dinactina	Defectos en el tráfico de axones

	Patrones de Herencia	ELA familiar (%)*	ELA esporádica (%)*	Función	Fisiopatología asociada
ELP3	No establecido	<1%	<1%	Subunidad de histona acetiltransferasa del complejo elongador de ARN polimerasa II	Defectos de ribostasis; defectos citoesqueléticos
FUS	Autosómico dominante; autosómico recesivo	4%	1%	Proteína de unión al ARN; regulación de la transcripción; empalme; localización y degradación del ARN; reparación del ADN	Defectos de ribostasis, defectos de transporte nucleocitoplasmá tico, LLPS
HNRNPA1	Autosómico dominante; factor de riesgo	<1%	<1%	Proteínas de Unión al ARN	Defectos de ribostasis, LLPS
HNRNPA2B1	Autosómico dominante; factor de riesgo	<1%	<1%	Proteínas de Unión al ARN	Defectos de ribostasis, LLPS
MATR3	Autosómico dominante	<1%	<1%	Proteína de unión al ARN localizada en la matriz nuclear	Defectos de ribostasis, LLPS
NEFH	Autosómico dominante; factor de riesgo	<1%	<1%	Proteínas de Neurofilamentos	Defectos en el tráfico de axones
OPTN	Autosómico dominante; autosómico recesivo	<1%	<1%	Bobina enrollada que contiene la proteína que regula el tráfico de membrana, el tráfico de vesículas y la activación de la transcripción	Autofagia; inflamación
PFN1	Autosómico dominante	<1%	<1%	Polimerización reguladora de la proteína de unión a actina	Defectos citoesqueléticos o de tráfico; alteración del crecimiento axonal
SETX	Autosómico dominante	<1%	<1%	Helicasa	Defectos de ribostasis

	Patrones de Herencia	ELA familiar (%)*	ELA esporádica (%)*	Función	Fisiopatología asociada
SPG11	Autosómica recesiva	<1%	<1%	Proteína transmembrana putativa fosforilada tras daño al ADN	Daño en ADN
SOD1	Autosómico dominante; autosómico recesivo	12%	1-2%	Enzima desintoxicante del anión superóxido	Defectos de proteostasis; estrés oxidativo; transmisión tipo priónica; inflamación
SQSTM1	Autosómico dominante	1%	<1%	Proteína adaptadora de autofagia de unión a ubiquitina (regula NF-кВ)	Autofagia; inflamación
TARDBP	Autosómico dominante; autosómico recesivo	4%	1%	Proteína de unión al ARN; regulación de la transcripción; empalme, localización y degradación del ARN	Ribostasis, proteostasis y defectos de transporte nucleocitoplasm ticoLLPS; transmisión tipo priónica; inflamación
TUBA4A	Autosómico dominante	<1%	<1%	Proteína de microtúbulos	Defectos citoesqueléticos o de tráfico
UBQLN2	Ligado al cromosoma X, autosómico dominante	<1%	<1%	Proteína similar a la ubiquitina (se asocia con proteasoma y ubiquitina ligasas)	Defectos de proteostasis; LLPS
VAPB	Autosómico dominante	<1%	<1%	Proteína de la membrana de la vesícula intracelular y del plasma	Defectos de proteostasis
VCP	Autosómico dominante	1%	1%	Degradación de la proteína reguladora de la enzima ATPasa, fusión de la membrana intracelular, reparación y replicación del ADN, activación de NF-kB y ciclo celular	Defectos de proteostasis; inflamación

OZ

ARTÍCULOS DIVULGATIVOS



HACIA UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN GLOBAL DE LA DEMENCIA

RAMÓN CACABELOS

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica Centro de Investigación Biomédica EuroEspes 15165 Bergondo, A Coruña

Las enfermedades degenerativas y, especialmente, la demencia (enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia) representan un serio problema de salud en los países desarrollados y en países en vías de desarrollo, con alto coste para la sociedad y una enorme carga psicológica para las familias, aparte de la incapacidad progresiva del paciente, intrínseca a la naturaleza de esta enfermedad.

Todas las enfermedades de la vida adulta son el resultado de un daño progresivo a lo largo de la vida, de tal forma que cuando dan síntomas y se establece un diagnóstico de cierta fiabilidad, la intervención terapéutica posible siempre es limitada. El tratamiento llega tarde y casi nunca es curativo.

En el caso concreto de la EA, desde hace 20 años venimos abogando por un Plan de Prevención basado en 4 postulados: (i) programas predictivos para identificar el riesgo años antes del inicio de los síntomas mediante el uso del screening genómico; (ii) prevención de patologías concomitantes que contribuyen a agravar el daño cerebral; (iii) implantación de biomarcadores genómicos y epigenéticos; y (iv) profilaxis y tratamientos personalizados.

DIAGNÓSTICO

Aunque los criterios diagnósticos para la EA están relativamente bien establecidos por diferentes entidades científicas y grupos de expertos, todavía existe una alta tasa de diagnósticos erróneos y un posible sobrediagnóstico de la EA (se diagnostica un 30% de casos que no son EA, sino otras formas de demencia, algunas previsibles y tratables y, unas pocas, curables).

En centros altamente especializados y en la selección y seguimiento de pacientes sometidos a ensayos clínicos para el estudio de la seguridad y eficacia de los fármacos anti-demencia, los autores recomiendan un protocolo que comprende los siguientes ítems: (i) evaluación clínica (general, psiquiátrica, neurológica); (ii) análisis de sangre (bioquímica, hematología, metabolismo, hormonas, neurotransmisores) y otros fluidos corporales (orina, líquido cefalorraquídeo); (iii) evaluación neuropsicológica y psicométrica (cognición, estado de ánimo, comportamiento, función motora) con herramientas psicométricas adaptadas y validadas en cada país); (iv) evaluación cardiovascular (ECG); (v) neuroimagen estructural; (vi) neuroimagen funcional; (vii) cribado genético (grupos de genes de EA y genes patogénicos cerebrovasculares); y (viii) perfil farmacogenético.

DIFERENCIAS DE GÉNERO

En una cohorte de pacientes, seleccionados aleatoriamente, con diagnóstico de EA (criterios DSM-V y NINCDS-ADRDA) (N=2.701; edad: 67.63±0.19 años; rango: 50-96 años) de ambos sexos (1491 mujeres (55%); edad: 68.26±0.27 años; rango: 50-96 años; 1210 varones (45%); edad: 66.86±0.28), reclutados retrospectivamente de la base de datos del CIBE (período: 2000-2020), el análisis fenotípico revela diferencias sustanciales entre mujeres y hombres tanto en parámetros antropométricos como en multitud de parámetros biológicos. Solo el 28% de los pacientes muestra un peso normal (29% F; 20% M), con obesidad en >25% de los casos y solo un 1% con bajo peso.

Las diferencias biológicas entre mujeres y hombres están presentes en los siguientes parámetros: (i) bioquímicos (glucosa, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas hepáticas (ALAT, GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina, CPK, LDH, iones, hierro, ferritina, folato, vitamina B12); (ii) hormonales (TSH, PRL, ACTH, FSH, LH, estrógeno, testosterona); (iii) hematológicos (RCB, HCT, Hb, MCV, MCH, WBC, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas); (iv) marcadores cognitivos; y (v) marcadores emocionales. No se encuentran diferencias en los marcadores tumorales

Los marcadores cognitivos (MMSE, ADAS) indican que las mujeres muestran un peor rendimiento cognitivo que los hombres. El deterioro cognitivo y la depresión son los primeros síntomas que aparecen en más del 90% de los casos con demencia tardía, y en el 80% y el 9%, respectivamente, en los casos de demencia precoz.

La depresión tardía se asocia con deterioro cognitivo, y la depresión se asocia con un mayor riesgo de Algunos sustratos patógenos superpuestos (estrés, niveles de cortisol, hipoperfusión cerebral, neuroinflamación, disfunción neurotrófica, acumulación de AB, conexiones tauopáticas, factores epigenéticos, microbiota intestinal-eje cerebral) pueden explicar la comorbilidad de ambas entidades clínicas. Los trastornos del estado de ánimo son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Más del 60% de los pacientes con EA muestran síntomas depresivos. Asimismo, la ansiedad también es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Alrededor del 50% de los hombres no muestran ansiedad, mientras que solo el 30% de las mujeres con demencia están libres de síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. Tanto la ansiedad como la depresión fluctúan con el curso clínico de la enfermedad. Los trastornos del comportamiento y los síntomas psicóticos también son frecuentes (20-90%) en pacientes con EA a lo largo del curso clínico de la enfermedad.

El ECG es anormal en el 40% de los pacientes (38% F; 43% M). Un ECG normal se encuentra con mayor frecuencia en mujeres (52%) que en hombres (43%) y un ECG borderline aparece con mayor frecuencia en hombres (12%) que en mujeres (9%). Los portadores de APOE-4/4 muestran ECG anormales (52%) con más frecuencia que los portadores de APOE-3/3, especialmente en hombres (36%) en comparación con las mujeres (10%); por el contrario, los portadores homocigotos de APOE-2/2 exhiben la frecuencia más baja de ECG anormal en toda la muestra (25%), con el doble de hombres (50%) que muestran ECG anormal que las mujeres APOE-2/2 (25%).

No se encuentran diferencias relacionadas con el sexo en las anomalías de las pruebas de neuroimagen estructural (atrofia cerebral, leucoaraiosis, microinfartos cerebrales, tumores cerebrales), que están presentes en más del 70% de los casos.

Además de los marcadores clínicos convencionales, que nos permiten realizar un diagnóstico diferencial y valorar la posibilidad de enfermedades concomitantes, los biomarcadores más útiles para un diagnóstico predictivo o confirmación diagnóstica de EA son los marcadores genómicos, los biomarcadores epigenéticos, los neurotransmisores y los niveles de Aß/tau en el cerebro (PET Scan) y/o en fluidos corporales.

MARCADORES GENÓMICOS

Más de 600 genes humanos están asociados con la EA. Las mutaciones en los genes de la proteína precursora amiloide (APP) (>50 mutaciones diferentes), presenilina 1 (mutaciones PSEN1>300) y presenilina-2 (mutaciones PSEN2>40) están presentes en varios casos de EA(5-10%), induciendo amiloidopatía cerebral. Las mutaciones del gen de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) (>100), también presentes en algunos pacientes con EA, pueden causar tauopatías cerebrales (por ejemplo, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick). Ambas condiciones (amiloidopatía y tauopatía) son las dos hipótesis patógenas dominantes en la EA.

Las mutaciones de APP pueden causar EA precoz, con aumento de los niveles de Aß, mientras que algunas variantes codificantes (APP A673T) pueden ser protectoras con niveles reducidos de Aß. Las mutaciones dominantes de EA precoz tienden a ocurrir en la región codificante de APP o en el sitio catalítico relacionado con la presenilina (y-secretasa), cuya disfunción de la proteasa es responsable del proceso anormal de escisión de APP y la consiguiente acumulación de AB en placas y vasos seniles. En >40% de los casos de EA, la presencia del alelo APOE-4 es el factor de riesgo más importante, implicado en el deterioro del aclaramiento de Aß en tejido cerebral, en la aterosclerosis y en la hipoperfusión. La mayoría de las intervenciones inmunoterapéuticas con anticuerpos anti-Aß (aducanumab, solanezumab, crenezumab) intentan detener el amiloidogénico y ralentizar el deterioro cognitivo en la EA leve o en casos presintomáticos con disfunción genómica demostrada. Además de estos genes patógenos primarios, muchos otros genes

se han asociado con la EA en estudios con NGS y estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) en diferentes poblaciones.

Estudios recientes demuestran que múltiples defectos genéticos pueden acumularse en el mismo caso de EA, condicionando sus características fenotípicas. En un panel genómico de 18 genes patógenos relacionados con la EA y genotipos relacionados con trastornos cerebrovasculares se puede comprobar que >60% de los pacientes son portadores de más de 10 variantes patógenas.

Los genes que con mayor frecuencia acumulan variantes patogénicas (>50%) en casos de EA son los siguientes: PRNP (80.70%), ACE (78.94%), PSEN1 (77.19%), CLU (63.15%), CPZ (63.15%), MS4A6A (63.15%), BIN1 (57.89%), A2M (54.38%), PICALM (54.38%), LHFPL6 (52.63%) y MS4A4E (50.87%).

BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS

Diversas aberraciones epigenéticas están asociadas a la patogénesis de la EA, incluyendo la hipometilación/ hipermetilación en los promotores de genes patógenos, alteraciones en histonas y cambios en la estructura lineal y tridimensional de la cromatina nuclear, así como alteraciones profundas en los microARNs (miRNAs) que regulan la expresión génica en el citoplasma celular. Algunas de estas alteraciones epigenéticas se han propuesto como potenciales biomarcadores de la EA.

El principal problema observado con el uso de biomarcadores epigenéticos en la EA es su variabilidad y falta de especificidad. Los cambios en la metilación global del ADN son muy sensibles y aparecen disminuidos en un gran número de enfermedades del SNC, como la EA, la enfermedad de Parkinson, los trastornos cerebrovasculares y el ictus, la depresión mayor, la migraña, la epilepsia y la discapacidad orgánica intelectual (OID), y en menor medida en la esquizofrenia. Estos valores son muy sensibles a las intervenciones terapéuticas, pero poco fiables como valores predictivos o diagnósticos. El bajo valor diagnóstico de la metilación del ADN se compensa con la exquisita sensibilidad de este biomarcador, que responde de manera altamente sensible a la respuesta terapéutica de cada paciente. Además, lo que parece ser importante en la EA es que la metilación global del ADN muestra un patrón dependiente de APOE. Los portadores de APOE-4 tienden a mostrar un patrón de hipometilación del ADN más severo

que los pacientes portadores del alelo APOE-3, que se agrava en paralelo con el grado de deterioro cognitivo.

Los biomarcadores epigenéticos también pueden ayudar en la personalización de los tratamientos anti-EA (Farmacoepigenética), y servir de guía en la búsqueda de fármacos epigenéticos con acción profiláctica y/o terapéutica en el tratamiento de la

NEUROTRANSMISORES

Convencionalmente, el principal neurotransmisor afectado en la EA es la acetilcolina y los mecanismos que regulan la neurotransmisión colinérgica; sin embargo, la muerte neuronal prematura altera los niveles de muchos otros neurotransmisores esenciales para el funcionamiento normal del sistema nervioso.

Los déficits de noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina, GABA, glutamato y diversos neuropéptidos CRF, somatostatina, vasopresina) particularmente relevantes. cuya alteración puede conducir a trastornos neuropsiquiátricos relacionados con la EA. Sin embargo, ninguno de estos biomarcadores es lo suficientemente sensible o específico a la EA, aunque su cuantificación en LCR o sangre es útil para monitorizar el daño cerebral y/o la eficacia o ineficacia de los tratamientos que recibe el paciente.

Los niveles de noradrenalina en la sangre aumentan significativamente en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, incluidos los síndromes atáxicos, la EA, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Parkinson, así como en las encefalopatías vasculares y en casos OID. Por el contrario, los niveles de serotonina tienden a disminuir en ansiedad, EA, depresión y ELA, mostrando niveles altos en síndromes atáxicos, OID, y en el síndrome xenoestrogénico, una nueva entidad clínica presente en mujeres con uso crónico de anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva.

NIVELES DE AB/TAU

Los biomarcadores más populares para la EA en fluidos corporales (LCR, plasma) son la cuantificación de β-amiloide (Aβ42), tau total (T-tau) y tau fosforilada (P-tau) en el LCR (perfil de LCR de EA: disminución de los niveles de Aβ42 junto con

el aumento de los niveles de T-tau y P-tau). Otros marcadores del LCR (sinaptotagmina, rab3a, SNAP-25, neurogranina) también se pueden encontrar alterados. Sin embargo, la heterogeneidad de la EA, y el inconveniente de tener que realizar una punción lumbar para obtener LCR, no permiten que estos biomarcadores alcancen altas cuotas de sensibilidad y especificidad, ni un uso generalizado.

TRASTORNOS CONCOMITANTES

La mayoría de los pacientes con demencia (>90%) necesitan tratamientos multifactoriales para el tratamiento de trastornos concomitantes y/o síntomas neuropsiquiátricos asociados con la demencia. La administración crónica de diferentes categorías de fármacos aumenta el riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas.

Los trastornos concomitantes más frecuentes presentes en los casos de EA son los siguientes: hipertensión hipertensión sistólica (21%),diastólica (28%), obesidad (>70%), diabetes mellitus tipo 2 (26%), hipercolesterolemia (40%), hipertrigliceridemia (20%), hiperuricemia (6%), síndrome metabólico (20%), transaminitis (11%), hiperbilirrubinemia (15%), trastornos endocrinos (5%), anemia ferropénica (7%), déficit de folato (17%), déficit de vitamina B12 (10%), trastorno cardiovascular (40%), trastornos endocrinos (5%), trastorno cerebrovascular (>90% en pacientes mayores de 80 años), ansiedad (60%), depresión (65%), trastornos del comportamiento (20-90%) y cáncer (10%).

Los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, dislipidemia) y las anomalías del ECG son más frecuentes en hombres que en mujeres. La hipertensión está presente en el 21% de los casos. La presión arterial sistólica es similar en mujeres y hombres, pero la presión arterial diastólica es significativamente mayor en hombres que en mujeres. Los niveles de colesterol (Total, LDL) son más altos en los hombres y los niveles de colesterol HDL y triglicéridos son más elevados en las mujeres. El daño cerebral y el aumento del deterioro cognitivo actualmente se asocian con trastornos cardiovasculares y cambios en la presión arterial en la EA. Los portadores de APOE-4 con demencia también exhiben trastornos cardiovasculares, aterosclerosis y daño cerebrovascular, como se indicó anteriormente. Los trastornos del metabolismo lipídico contribuyen al componente cerebrovascular de la EA. Las anomalías en el

metabolismo del colesterol, la disfunción de *lipid* rafts en las membranas celulares y la arteriosclerosis son patogénicamente relevantes para la isquemia cerebral y la hipoperfusión, acelerando la muerte neuronal prematura en pacientes con predisposición a la EA. En contraste, el vínculo epidemiológico entre la diabetes y la EA parece ser circunstancial, sin implicaciones patogénicas aparentes más allá de los efectos nocivos de la hiperglucemia en la función cerebral.

RECOMENDACIONES

Aparte de la atención estándar que todo paciente con demencia necesita, en el manejo general de la EA es importante mejorar la precisión diagnóstica (>30% de error), identificar y tratar correctamente las patologías concomitantes, implementar protocolos diagnósticos presintomáticos, personalizar los tratamientos farmacológicos e iniciar programas de prevención en la población de riesgo. Un problema importante en el manejo de la EA es la falta de tratamientos curativos, la polifarmacia relacionada con patologías concomitantes y el abuso innecesario de psicofármacos, especialmente en hogares de ancianos.

Una vez establecido el diagnóstico diferencial de la EA, con diversos procedimientos, es necesario optimizar los recursos terapéuticos adaptados a cada forma de demencia, dependiendo del predominio del deterioro cognitivo y conductual sobre el componente motor o viceversa.

Las patologías concomitantes y la necesidad de polifarmacia aumentan con la edad. En personas mayores de 80 años, prácticamente el >95% de los pacientes consumen más de diez medicamentos diferentes al día para el tratamiento de dolencias que contribuyen al agravamiento del cuadro clínico de la demencia (enfermedades cardiovasculares y patologías asociadas, insuficiencia cerebrovascular y microinfartos cerebrales, trastornos metabólicos, artropatías, etc.).

Cuando la polifarmacia es inevitable, se deben implementar procedimientos farmacogenéticos para la personalización de tratamientos farmacológicos indispensables con el fin de evitar las reacciones adversas y las interacciones farmacológicas. En la población caucásica, solo el 20% de los casos son metabolizadores normales de fármacos metabolizados a través de las enzimas CYP2D6-2C9-2C19-3A4/5. Esto implica que, por ensayo y error, los tratamientos

administrados a estos pacientes, sin conocimiento de su perfil farmacogenético, en más del 60% de los casos perjudicarán o no proporcionarán ningún beneficio, desde un punto de vista terapéutico.

Además de los tratamientos convencionales disponibles (donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina, aducanumab) para las diferentes formas de demencia, asumiendo sus limitaciones en términos de relación costo-beneficio, y sin olvidar que la búsqueda de tratamientos etiopatogénicos es una prioridad ineludible, hoy en día no se debe descartar la búsqueda de nuevas formas de tratamientos sintomáticos, así como el uso de terapias alternativas que contribuyan a aliviar la disfunción, desconexión del entorno sociofamiliar, y comportamientos aberrantes presentes en un elevado número de pacientes con demencia.

Una vez establecidos los tratamientos necesarios, se deben implementar programas de seguimiento terapéutico con biomarcadores fiables para garantizar la eficacia de los tratamientos administrados y eliminar aquellos fármacos ineficaces que también podrían contribuir a agravar el cuadro clínico de la demencia.

En términos de prevención, se deben implementar programas de detección genómica para identificar a la población en riesgo. Estos programas deben incluir clusters genómicos con los genes patógenos más informativos a un precio razonable. Las nuevas técnicas NGS y GWAS deben validarse en diferentes etnias para cubrir eficazmente el riesgo genómico.

Actualmente, existen más de 4000 genes humanos para los que no se ha establecido ninguna asignación funcional o estructural ni una alteración asociada a ninguna patología. Se espera que en los próximos años, algunos de estos genes muestren variantes sutiles potencialmente asociadas con enfermedades raras y/o procesos degenerativos.

La acumulación de variantes patogénicas en un mismo paciente apoya la principal regla de oro de la medicina genómica. Una regla común a todas las enfermedades complejas, poligénicas y multifactoriales, como la EA, es que cuanto mayor es el número de genes afectados, más temprana es la aparición de la enfermedad, más acelerado es su curso clínico y peor es la respuesta a los tratamientos convencionales; y cuantos menos genes estén afectados, más tarde será la aparición de la enfermedad, más lento será el curso clínico y más favorable será la respuesta terapéutica.

Una cuestión importante es validar el peso que tiene cada variante polimórfica en la patogénesis de la EA. APOE es un ejemplo paradigmático. Todo el mundo acepta que el alelo APOE-4 es un factor de riesgo importante para la EA. Sin embargo, las dificultades técnicas, la falta de interés (o ambos) significan que el papel patógeno de APOE-4 se ha considerado negligentemente hasta ahora en términos terapéuticos.

Es muy poco probable que los tratamientos actuales, incluido el aducanumab, contribuyan al manejo eficiente de las deficiencias terapéuticas de la EA. En condiciones óptimas (y solo en casos presintomáticos o en casos muy leves), aducanumab puede ser útil en menos del 20% de los pacientes, sin olvidar que en algunos casos (portadores de APOE-4) sus efectos podrían ser perjudiciales. Otro inconveniente es el alto costo del tratamiento, que difícilmente será asumido por el sistema de salud pública en muchos países y establecerá una mayor desigualdad entre ricos y pobres.

La única manera de combatir eficazmente la EA es a través de la prevención. La EA está destruyendo los cerebros de la población en riesgo décadas antes de dar síntomas, desde que el cerebro deja de madurar alrededor de los 30-35 años de edad. A partir de entonces, pueden pasar más de 30 años antes de que aparezcan los síntomas. Ese es el tiempo disponible para el paciente y la comunidad médica para interceptar el curso de la enfermedad y retrasar o detener el proceso neurodegenerativo en individuos genómicamente vulnerables. Para ello, es necesario implementar programas preventivos con intervenciones profilácticas y tratamientos dirigidos a proteger el cerebro frente al proceso destructivo de la neurodegeneración. Entre las estrategias preventivas, no se deben ignorar todas las enfermedades intercurrentes, que cualquier persona a lo largo de la vida puede sufrir y cuyo tratamiento inadecuado puede contribuir al daño neuronal.

En la actualidad, ninguna estrategia preventiva es lo suficientemente específica como para combatir eficazmente la neurodegeneración prematura asociada con la EA, entre otras cosas porque la etiopatogenia de la enfermedad en sí está en cuestión, ya que se centra principalmente en el binomio patógeno de amiloidosis-tauopatía con poco éxito terapéutico durante dos décadas. Sin embargo, toda estrategia preventiva futura debe basarse en las siguientes medidas metodológicas:

(i) identificación de la población en riesgo mediante el cribado genómico; (ii) identificación de posibles patologías concomitantes que aumentan el riesgo cerebral (enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y metabólicas); (iii) inicio de la intervención profiláctica multifactorial (tratamientos neuroprotectores y antidegenerativos) una vez que el cerebro deja de madurar (30-35 años); (iv) seguimiento de la eficacia de la estrategia preventiva con biomarcadores epigenéticos, proteómicos y metabolómicos; e (v) intervención profiláctica de patologías concomitantes y/o tratamiento de dolencias sintomáticas.

La aplicación práctica de la farmacogenética basada en el perfil genómico individual de cada paciente requiere lo siguiente: (i) ajustar la dosis de cada tratamiento según la condición de normometabolizador (NM)(dosis regular), metabolizador intermedio (IM)(reducción del 50% de la dosis habitual), metabolizador lento (PM) (evitar fármacos cuya única vía de metabolización esté asociada a la enzima mutante) o metabolizador ultra-rápido (UM) (aumentar la dosis en un 25%; si no hay respuesta o aparecen efectos secundarios, cambiar el régimen de drogas); (ii) evitar la administración conjunta de fármacos que sean sustratos e inhibidores de la misma enzima metabólica; (iii) en los IMs, utilizar la ayuda de inductores que mejoren la capacidad metabólica de la enzima con disminución de la actividad; (iv) en algunos casos, sería posible modular la actividad enzimática de los genes mutantes con fármacos epigenéticos; y (v) evitar cualquier tratamiento para el cual haya evidencia de toxicidad por la condición mutante del paciente.

Cuando la farmacogenética se convierta en una disciplina madura, la forma más efectiva de optimizar los recursos terapéuticos disponibles, además de reducir efectos adversos e interacciones farmacológicas, es la implementación procedimientos farmacogenéticos de rutina. El uso rutinario de la farmacogenética en la clínica diaria está limitado por una serie de factores educativos (déficit de información entre los profesionales de la salud), factores técnicos (mala caracterización de las propiedades farmacogenéticas de más del 50% de los medicamentos de uso común). factores biomédicos (escasez de biomarcadores de eficacia y toxicidad de los medicamentos), factores económicos (alto costo del cribado farmacogenético), factores administrativos (falta de organización en hospitales y centros de salud para la personalización del tratamiento médico), y factores

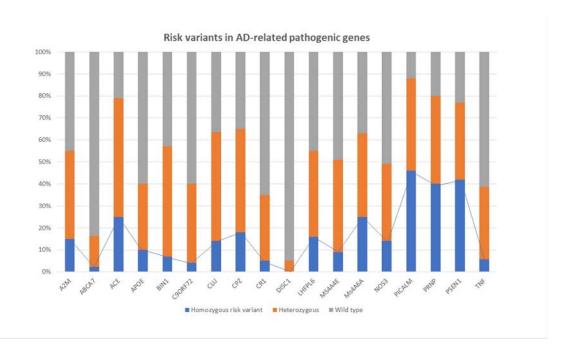
regulatorios (mala definición de los parámetros farmacogenéticos por parte de las agencias reguladoras para el uso de medicamentos y para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos).

Fuente: Cacabelos et al., 2022.

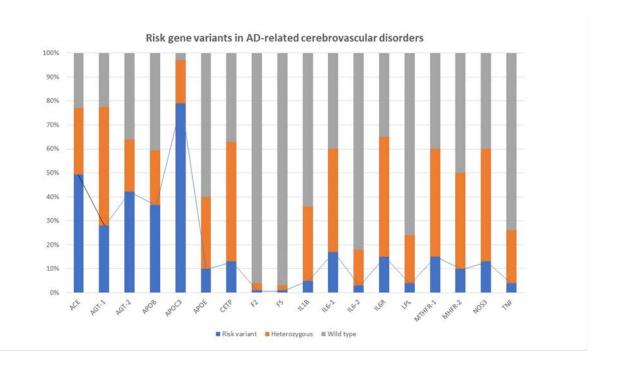
Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's disease. Life 2022; 12, 460.

https://doi.org/10.3390/life120030460.

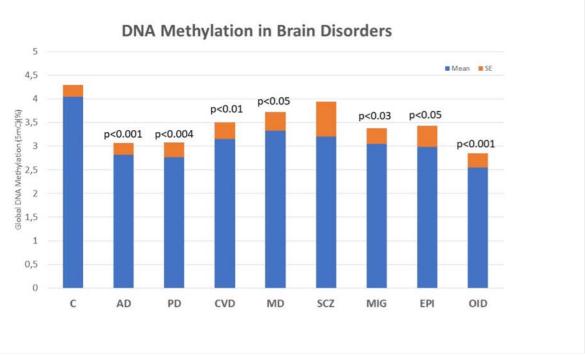
Variantes patogénicas de riesgo para enfermedad de Alzheimer



Variantes patogénicas de riesgo para trastornos cerebrovasculares

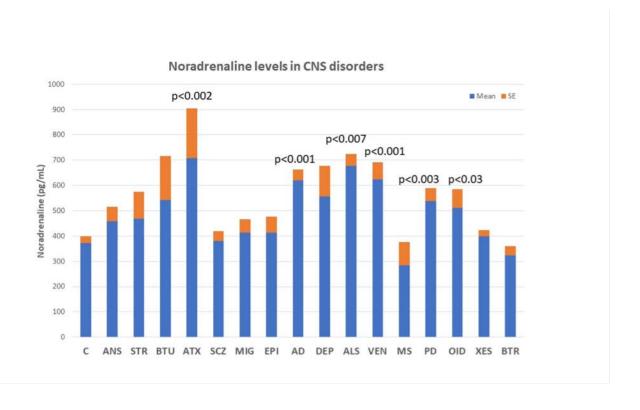


Metilación global de ADN en enfermedades cerebrales

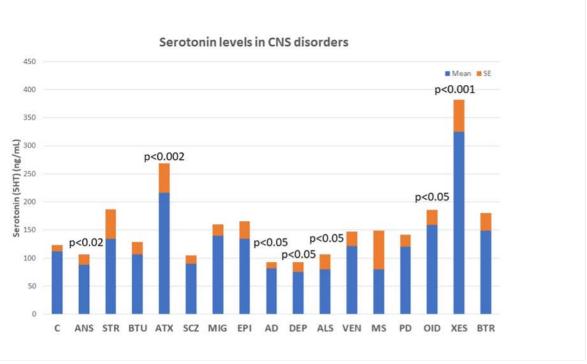


C: Control; AD: enfermedad de Alzheimer; PD: enfermedad de Parkinson; CVD: enfermedades cerebrovasculares; MD: depresión mayor; SCZ: esquizofrenia and síndrome psicóticos; MIG: migraña; EPI: epilepsia; OID: discapacidad intelectual orgánica.

Niveles de Noradrenalina en trastornos cerebrales



Niveles de Serotonina (5-Hidroxi-Triptamina) en trastornos cerebrales



C: Control; ANS: ansiedad; STR: ictus; BTU: tumores cerebrales; ATX: ataxia; SCZ; esquizofrenia y psicosis; MIG: migraña; EPI: epilepsia; AD: enfermedad de Alzheimer; DEP: depresión; ALS: ELA; VEN: encefalopatía vascular; MS: EM; PD: Enfermedad de Parkinson; OID: discapacidad intelectual orgánica; XES: síndrome xenoestrogénico; BTR: traumatismo cerebral.

MYLOGY: PLATAFORMA DIGITAL DE MEDICINA GENÓMICA

JUAN CARLOS CARRIL

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

Tras el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, quizás el mayor hito de la medicina en el último siglo ha consistido en descodificar el "libro de instrucciones" de la vida, el genoma humano, cuya secuencia fue publicada en 2003, tras 20 años de notables esfuerzos de iniciativas públicas y privadas, en lo que se ha dado en conocer como Proyecto Genoma Humano. A partir de ahí, el conocimiento, cada vez más exhaustivo, de nuestra información genómica, ha permitido el desarrollo de la Medicina Genómica, también conocida como "medicina personalizada" o "medicina de precisión".

GENOMA HUMANO

El genoma es el material genético de un ser vivo, un set completo de su ADN, que contiene todos los genes que necesita el organismo para desarrollarse, crecer y mantenerse. La mayoría de las células contienen un set completo de ADN, nuestras instrucciones de funcionamiento, organizado en 23 pares de moléculas filamentosas llamadas cromosomas, un par heredado de nuestro padre y el otro de nuestra madre. Esta secuencia de 3200 millones de pares de bases, identificadas como una sucesión de letras (A, T, C, G), es "leída y traducida" por la maquinaria celular, convirtiendo los tripletes de nucleótidos en aminoácidos (según el código genético), que dan lugar a proteínas. Finalmente, la expresión de los 25000 genes que contiene el genoma humano es la responsable del fenotipo, desde el color del cabello hasta la susceptibilidad para contraer una enfermedad (Genética Predictiva) o la capacidad de respuesta a un medicamento (Farmacogenética).

Secuenciar significa averiguar el orden exacto de los pares de bases ("las letras") en un segmento de ADN. Las bases o nucleótidos son las "piezas fundamentales" del ADN, que almacenan la información sobre nuestros genes. La expresión de los genes, junto con los factores ambientales (como la dieta y el ejercicio), interaccionan para generar el fenotipo de un individuo: el grupo de rasgos (características) que determinan qué aspecto tiene y cómo funciona su cuerpo (lo que engloba desde el pigmento que da color a los ojos hasta las enzimas que necesita para metabolizar fármacos).

MEDICINA GENÓMICA

El fundamento de la Medicina Genómica reside en el conocimiento, por parte del médico, de la naturaleza molecular de la enfermedad a la que se enfrenta y de la individualidad química del paciente en cuestión. Cuando el médico instruido en Medicina Genómica dispone del perfil genético del individuo, resulta mucho más eficaz al abordar un tratamiento farmacológico más preciso, eligiendo con más garantías el fármaco y la dosis que mejor se adecúan a las características fisicoquímicas del paciente.

El gasto en salud se está convirtiendo en un importante problema socioeconómico, dentro del cual el gasto farmacéutico es de miles de millones anuales y, a su vez, donde el gasto derivado de toxicidades por efectos adversos (ADR, por sus siglas en inglés), también es milmillonario.

Las tres grandes patologías que concentran el 80% de la morbimortalidad en países desarrollados son las enfermedades cardiovasculares (25-35%), el cáncer (20-30%) y los trastornos cerebrales (10-20%). El 80-90% de estas enfermedades prevalentes tienen una patogenia multifactorial en la que convergen factores genómicos y factores ambientales. Aunque estas enfermedades pueden

ocurrir a cualquier edad, en más del 70% de los casos son patologías edad-dependientes, que se acentúan con la edad, aumentando su prevalencia en la edad adulta y en la vejez. Consecuentemente, son enfermedades que se van gestando a lo largo de la vida y, por lo tanto, son detectables con los procedimientos predictivos adecuados, y susceptibles de prevención, puesto que cuando se manifiestan ya llevan décadas minando nuestro organismo. Además, y debido a su concomitancia al envejecer, dan lugar a situaciones complejas como la polimedicación, con los problemas añadidos de interacciones farmacológicas que ello conlleva, por lo que entender cómo nuestro organismo responde a estos medicamentos y cómo la coadministración de estos puede afectar a su eficacia, hacen de la Farmacogenética una herramienta imprescindible en el manejo de este tipo de pacientes polimedicados.

La Medicina Genómica es una disciplina claramente emergente hoy en día, ya que gracias a las nuevas tecnologías, tales como los "microarrays" de ADN para detección de mutaciones puntuales (SNP, "Single Nucleotide Polymorphism") y la secuenciación masiva (NGS, "Next Generation Sequencing"), se puede obtener información genómica de una persona, clave para comprender mejor las características de esa persona y poder brindarle la atención adecuada en cada momento, tanto de forma preventiva, como diagnóstica y paliativa. Estas nuevas tecnologías permiten un uso más amplio de la información genómica, relacionándola con la influencia de los factores ambientales y el estilo de vida, entre otras posibilidades, con el fin de servir a los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, etc.) y a los investigadores a comprender mejor las enfermedades y saber cómo predecir, prevenir, diagnosticar y tratarlas mejor, con el consiguiente ahorro en el gasto sanitario, farmacéutico y, consecuentemente, generando una mejora en la calidad de vida de las personas.

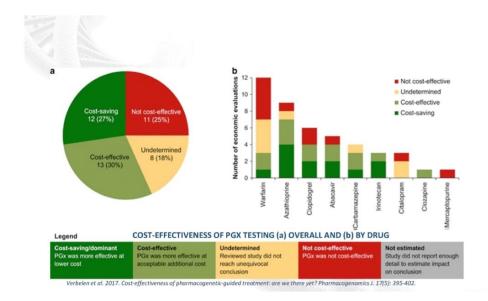
Lo que persigue la Medicina Genómica es implementar el uso de biomarcadores que ayuden a predecir el riesgo de la enfermedad muchos años antes de que se manifieste. Este Diagnóstico Predictivo es el único que nos permitirá implantar Programas de Prevención Personalizados para retrasar la aparición de una enfermedad o para evitarla, cuando esto sea posible.

Otro de los grandes avances de la Medicina Genómica es la implantación del Tratamiento Personalizado adaptado al perfil genético de cada paciente, ya que ningún medicamento actúa de igual forma en todas las personas. Debe tenerse en cuenta que la eficacia real de la mayoría de los medicamentos es tan solo del 20-30%, siendo, por tanto, en el 70-80% de los casos ineficaces o tóxicos.

En este contexto es importante resaltar la importancia de la Farmacogenómica, que estudia la interacción de fármacos y genes en la consecución de un objetivo terapéutico más preciso y eficaz. Por otro lado, la farmacovigilancia investiga las reacciones adversas de los medicamentos de uso humano. Las Reacciones Medicamentosas Adversas constituyen el elemento clave del crecimiento esperado para el mercado de farmacovigilancia a nivel global, un mercado estimado en 10000 millones de euros para 2027.

Es decir, mediante procedimientos de Farmacogenómica es posible optimizar el uso de los medicamentos, mejorando la eficacia y reduciendo la toxicidad de más de un 60-80% de los fármacos de uso común en cualquier especialidad médica.



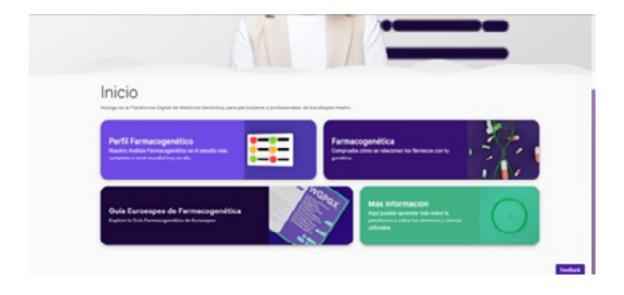


MYLOGY

Debido a lo antes apuntado, y para hacer más accesible la información genómica de los pacientes, hemos desarrollado Mylogy, la Plataforma Digital de Medicina Genómica, para particulares y profesionales, del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes.

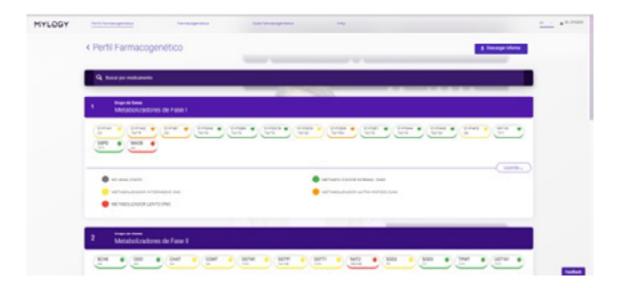
Mylogy es una herramienta de comunicación digital de Medicina Genómica compuesta de sitio web (www. mylogygenomics.com) y web App (app.mylogygenomics.com), accesible desde cualquier dispositivo móvil, aplicada a la optimización farmacogenómica en función del perfil genético individual de cualquier persona, así como a la predicción de riesgos y al diagnóstico precoz de enfermedades con base genética.

Actualmente, Mylogy consta de tres aplicaciones accesibles, previa identificación por parte del usuario con los sistemas de seguridad legalmente exigibles, donde los usuarios registrados podrán realizar diferentes consultas en función de su perfil de usuario: 1) Perfil Farmacogenético, 2) Farmacogenética y, 3) Guía Farmacogenética.



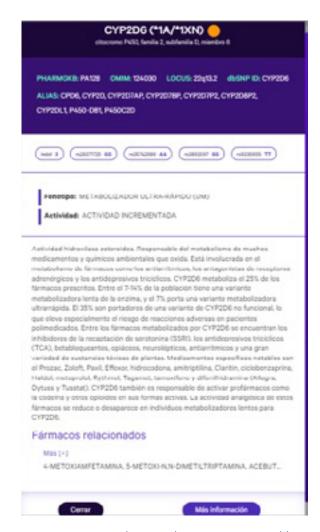
APLICACIÓN 1: PERFIL FARMACOGENÉTICO

Aquí se muestra el perfil farmacogenético del paciente, que actualmente consta de 60 fármacogenes, entre los que se analizan aquellos que codifican para enzimas metabolizadoras de fase I (15), enzimas metabolizadoras de fase II (12), genes que codifican para transportadores (13), receptores (11), y genes considerados como pleiotrópicos (9), cuya actividad afecta a diferentes procesos celulares y, entre ellos, a la respuesta a múltiples fármacos.



Antes de abordar una consulta personalizada sobre la idoneidad de un tratamiento farmacológico, debemos conocer la capacidad global de respuesta del paciente en función del fenotipo de respuesta a fármacos que el análisis de estos 60 genes nos ofrece.



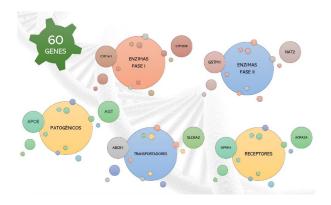


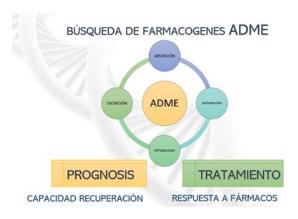
FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

La relación entre la dosis de un fármaco dado a un paciente y su utilidad en el tratamiento de la enfermedad son aspectos que se describen por las dos áreas principales de la Farmacología: La Farmacocinética y la Farmacodinámica.

La Farmacocinética puede definirse como el enfoque cuantitativo del comportamiento de los fármacos en el organismo, abarcando los mecanismos por los cuales este último influye en la concentración de aquellos, sea introduciéndolos y distribuyéndolos por el sistema (absorción y distribución), modificándolos (metabolismo, biotransformación) y/o desechándolos (excreción); estos procesos farmacocinéticos son descritos frecuentemente con el acrónimo ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción). Expresando el concepto de una manera algo diferente, la farmacocinética considerarse como la descripción cuantitativa de un fármaco y de su concentración en el organismo o en sus compartimentos a lo largo del tiempo.

La Farmacodinámica estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos, así como sus mecanismos de acción. Por efecto se entiende toda modificación bioquímica o fisiológica que produce un fármaco sobre el organismo. Los medicamentos no crean nuevas funciones, sino que modifican funciones existentes. Como mecanismo de acción se considera a las modificaciones que ocurren a nivel molecular. Puede entenderse, entonces, que la Farmacocinética estudia lo que "el organismo le hace al fármaco" y la Farmacodinámica, "el efecto que el fármaco tiene sobre el organismo" (lo que "el fármaco le hace al organismo").





TRANSPORTE DE FÁRMACOS

Habitualmente un fármaco debe atravesar una serie de barreras para que pueda acceder al sitio en el que el efecto ha de ser realizado, así como también, para que pueda llegar a producirse su posterior eliminación. El principal "componente" de tales barreras está representado por las membranas celulares. El proceso de paso a través de las membranas celulares recibe el nombre genérico de permeación y puede estar o no mediado por el uso de energía, a través de la ruptura hidrolítica de moléculas de adenosina trifosfato (ATP). En el primer caso se habla de procesos de transporte activo, mientras que, en el segundo, los procesos se denominan de transporte pasivo.

Existen moléculas portadoras especiales para ciertas sustancias que no poseen la suficiente liposolubilidad y/o no son de un peso molecular lo suficientemente pequeño para atravesar la membrana con facilidad, pero que, no obstante, han de ser transportadas. Este tipo de transportador es también dependiente del gradiente de concentración (lo cual explica el hecho de que no se requiera suministro de energía). Dada la presencia de un transportador, este mecanismo puede llegar a ser saturable (por existir un número limitado de sitios) y es además susceptible de sufrir competición por ligandos semejantes.

El transporte activo requiere energía para transportar la molécula de un lado al otro de la membrana, siendo por tal razón el único que puede transportar moléculas contra un gradiente de concentración. El gasto energético de la transferencia está dado por el uso de moléculas de ATP. En este tipo de transporte intervienen proteínas similares a las descritas para la difusión facilitada, pero el proceso no depende de gradientes de concentración, ya que la energía que lo dirige proviene de la hidrólisis de moléculas

de alta energía (ATP). Este proceso también es saturable y puede sufrir competición.

ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

La absorción puede definirse de una manera sencilla como el paso de un fármaco desde el sitio de administración al torrente sanguíneo. Este proceso está implícito en prácticamente cualquier uso de medicamentos, con la excepción de las vías intravasculares y del uso de ciertos preparados de los que se espera obtener un efecto local, en el mismo sitio de su administración ("preparados tópicos").

Cabe destacar dos parámetros de importancia, que se refieren a la velocidad y al grado de absorción (en parte relacionado con la biodisponibilidad). La primera es un paso limitante del inicio del efecto terapéutico, mientras que el segundo se relaciona con la magnitud de dicho efecto, ya que, en la gran mayoría de los casos, hay una correlación directa entre la cantidad de fármaco que llega a la sangre y la cantidad que llega al sitio de acción, habiendo, por tanto, concordancia con el efecto a lograr (relación dosis-efecto).

DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

La distribución de los fármacos puede definirse como la llegada y disposición de un fármaco en los diferentes tejidos del organismo. Es un proceso muy importante, dado que, según su naturaleza, cada tejido puede "recibir" cantidades diferentes del fármaco, el cual, además, pasará allí tiempos variables.

Las proteínas en general, y las plasmáticas, en particular (albúmina, glicoproteínas, lipoproteínas) grupos funcionales potencialmente exhiben capaces de interactuar con sustancias presentes en ese medio, incluyendo fármacos administrados. Esta interacción tiene ciertas características en común con la que se produce entre un ligando y un receptor, tiene una capacidad finita (puede producirse saturación de la unión) y entraña la posibilidad de que se presenten fenómenos de competición. La diferencia básica con el modelo de unión ligando-receptor viene dada por el hecho de que la unión de fármacos a proteínas suele ser de poca especificidad y, por tanto, de baja afinidad. Esta unión determina un factor importante de la distribución, toda vez que la fracción unida del fármaco, por no tener capacidad de ser transferida,

no forma parte del equilibrio vascular-tisular, no se metaboliza, no es excretada y no induce el efecto farmacológico (a menos que el mismo esté determinado por la unión mencionada).

Dado lo anterior, en conjunción con la posibilidad de competición, debe considerarse que ciertos fármacos pueden desplazar a otros de su unión plasmáticas, aumentando, proteínas consiguiente, la fracción libre del desplazado, lo que conlleva un mayor efecto farmacológico.

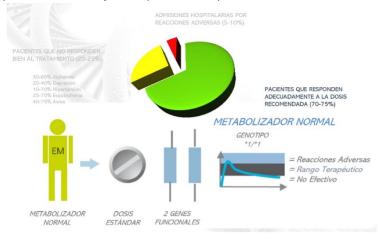
METABOLISMO DE FÁRMACOS

El metabolismo puede definirse, de manera general, como la transformación química de sustancias, habitualmente mediada por enzimas, que ocurre en el organismo, razón por la que a veces se le conoce como biotransformación. Normalmente, los productos de la biotransformación, conocidos como metabolitos, presentan una menor actividad farmacológica que las drogas originales; sin embargo, hay casos en los que dicha actividad se puede ver mantenida, incrementada o alterada, incluyendo aquellas circunstancias en las que el metabolito resulte incluso más tóxico que el precursor.

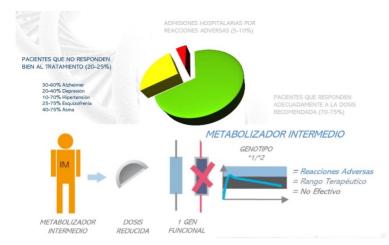
En ciertos casos, el fármaco administrado no presenta actividad ("profármaco" o "prodroga"), adquiriéndola sólo si es biotransformado, en un proceso conocido como bioactivación. Obviamente, en este caso la respuesta no depende de la concentración del fármaco, sino de la concentración de su metabolito. Usualmente, la administración del profármaco y no del fármaco activo se basa en razones farmacocinéticas, particularmente desde el punto de vista de la liposolubilidad: el profármaco sería más liposoluble, por lo que sería absorbido en gran extensión y generaría concentraciones plasmáticas de la forma activa que serían mayores a las obtenidas con la administración directa de dicha forma.

El concepto de dosis media de fármaco es como la "talla única para todos" en el vestir: se ajusta bastante bien a un gran número de individuos, pero a casi ninguno de manera perfecta. La realidad es que las variaciones interindividuales que afectan a las enzimas hepáticas encargadas de metabolizar los fármacos nos permiten diferenciar entre cuatro tipos de pacientes en función del tratamiento farmacológico que estemos abordando: metabolizadores normales (NM), metabolizadores ultrarrápidos (UM), metabolizadores intermedios (IM) y metabolizadores lentos (PM). En función de la capacidad metabolizadora del paciente, así deberá ajustarse la dosis de fármaco recomendada, e incluso variar el tratamiento de elección para cada paciente en concreto:

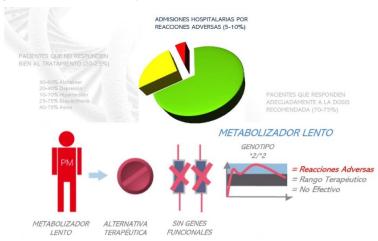
Los metabolizadores eficientes o normales (NM), antes denominados EM, "Extensive Metabolizers", responden adecuadamente a la dosis media de fármaco recomendada. A no ser que existan otros factores que lo desaconsejen, se pueden emplear dosis estándar de fármaco con estos pacientes.



Los metabolizadores intermedios (IM) sintetizan la mitad de enzima activa, por lo que la dosis media puede ser excesiva para ellos. Se deben evitar interacciones farmacológicas que disminuyan aún más la capacidad metabolizadora del individuo.



Los metabolizadores lentos (PM) (en inglés, "Poor Metabolizers") son especialmente propensos a las reacciones medicamentosas adversas, responsables del 5% de las urgencias hospitalarias y de más de cien mil muertes al año en USA. Se requiere la disminución de la dosis de fármaco por una menor tasa de eliminación que incrementa el riesgo de efectos secundarios.



Los metabolizadores rápidos (RM) y ultrarrápidos (UM) tampoco responden bien a los tratamientos, ya que la dosis estándar resulta insuficiente por su elevada capacidad metabólica. Requieren el aumento de la dosis del fármaco para alcanzar la respuesta terapéutica óptima.



APLICACIÓN 2: FARMACOGENÉTICA

Una de las prioridades del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica es la implantación de Planes de Prevención de enfermedades prevalentes para identificarlas en fases presintomáticas o en fases precoces y poder actuar profilácticamente sobre ellas para que no se manifiesten, retrasen su aparición o puedan ser intervenidas terapéuticamente de forma eficaz con protocolos personalizados de Farmacogenética.

El Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica EuroEspes es pionero a nivel mundial en la implantación de una Medicina Personalizada basada en el conocimiento del Genoma Humano. Euro Espes pone al alcance de la sociedad una medicina predictiva, que permite ir un paso por delante de la prevención y que se convertirá en los próximos años en la medicina del futuro.

Mediante esta herramienta de consulta de Farmacogenética, Mylogy permite filtrar un extenso vademécum de fármacos, organizado por categorías farmacológicas, aplicando el perfil personalizado del paciente e indicando, de este modo, y para más de 1800 fármacos y más de 3000 sustancias químicas adicionales, el perfil individual de respuesta y la recomendación de uso de cada medicamento en función de los fármacogenes involucrados en la biotransformación y mecanismo de acción de cada principio activo.



Las búsquedas de información de cada fármaco se pueden hacer tanto con el nombre del principio activo como utilizando nombres comerciales, de los cuales, actualmente, están incorporados más de 31000 entradas en la base de datos.





APLICACIÓN 3: GUÍA FARMACOGENÉTICA

El conocimiento científico que sustenta la creación de este canal digital de comunicación de Medicina Genómica es la World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics (R. Cacabelos, Ed. EuroEspes Publishing, 2012) (WGPGX o Guía Farmacogenética), que es una obra enciclopédica, resultado de un trabajo multidisciplinar, que sistematiza el conocimiento disponible sobre farmacogenómica en una obra de consulta de gran utilidad para médicos, genetistas, farmacólogos, farmacéuticos, biólogos moleculares, investigadores, profesionales de la salud, agencias reguladoras, administradores de la salud y todo tipo de usuario con la voluntad de formarse y entender las claves de una farmacogenómica práctica y eficaz.

La Guía Farmacogenética se estructura en bloques temáticos, con más de 52.000 entradas divididas en 5 secciones: Fármacos (7.750), Nombres Comerciales (31.750), Categorías Farmacéuticas (1.891), Genes (4.450), y Enfermedades (9.200).

Esta estructura permite al usuario búsquedas inmediatas sobre las propiedades y efectos de todos los fármacos aprobados por las agencias reguladoras de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), Unión Europea (European Medicines Agency, EMA), Japón (Koseisho) y otras partes del mundo (América Latina). La aportación más importante de esta guía es que añade a cada fármaco su perfil farmacogenético, indicando los genes responsables de su efecto terapéutico, transporte, toxicidad y metabolismo, lo cual permite al médico y al usuario saber, en base al perfil farmacogenético individual, los medicamentos que una persona puede consumir y los que debe evitar. La WGPGX es también una base de datos de Medicina Genómica, en la que figuran todas las enfermedades reconocidas por la Organización Mundial de la Salud y los genes que hasta el momento se consideran asociados a la causa o al riesgo de padecer cualquier enfermedad. Esta documentación permite establecer programas preventivos en aquellos sectores de la población cuya estructura genética pueda predecir el riesgo de padecer una enfermedad concreta.

Desde este apartado de la guía, y dependiendo de su perfil de acceso, el usuario puede ampliar la información sobre cualquiera de los fármacos analizados, así como de los genes que constituyen el análisis farmacogenético, pudiendo acceder a toda la información contenida en la WGPGX o bien descargando solamente el fármaco o el gen sobre el que requiera una información más extensiva.



De este modo, Mylogy, en esta primera fase de desarrollo, se convierte en una herramienta de consulta farmacogenética que permite una accesibilidad e inmediatez a la información por parte del paciente y, sobre todo, de su médico, fácil de entender y de gestionar mediante una simple consulta desde cualquier dispositivo con acceso a internet (ordenador, smartphone o tablet) para que la personalización de los tratamientos y, por lo tanto, la medicina personalizada pueda llegar a todo el mundo.



VITAMINA D Y CEREBRO (PARTE III) Vitamina D y enfermedad de Parkinson

LOLA CORZO, SUSANA RODRÍGUEZ.

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

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es uno de los importantes reguladores de la transcripción de esteroides y controla las transcripciones de un gran número de genes. El suplemento de vitamina D se recomienda habitualmente a los ancianos para prevenir enfermedades óseas. Nuevas evidencias han indicado que la vitamina D juega también un papel crucial en el desarrollo del cerebro, la regulación de la función cerebral y la neuroprotección. La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo comúnmente observado en los ancianos, caracterizado por trastornos movimiento que incluyen temblor, acinesia y pérdida de los reflejos posturales. Los síntomas motores son en gran parte el resultado de la muerte continua de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. La causa y el mecanismo de la muerte neuronal son actualmente desconocidos. La deficiencia de vitamina D es común en pacientes con EP, lo que sugiere su potencial preventivo y terapéutico [1].

Aproximadamente 500 000 personas en los Estados Unidos sufren de Parkinson, y 50 000 nuevos casos son diagnosticados cada año. En España, y según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), entre 120 000 y 150 000 personas padecen esta enfermedad de la que cada año se diagnostican unos 10 000 nuevos casos. El 70% de las personas diagnosticadas de Parkinson en España tienen más de 65 años. Actualmente, el 2% de los mayores de 65 años y 4% de los mayores de 85 años padecen Parkinson, con una incidencia de 8-18/100000 personas/año. Algunos estudios señalan mayor prevalencia en varones y otras posibles diferencias entre razas, aunque estos datos están pendientes de confirmar. Por lo tanto, la edad es un importante factor de riego para su desarrollo. Otro aspecto

de interés son los factores genéticos, sobre todo en aquellos que debutan con la enfermedad por debajo de los 45 años y que presentan historia familiar. Han pasado 20 años desde la descripción de la primera mutación genética relacionada con la enfermedad (a-sinucleína); desde entonces han sido descritas 22 mutaciones asociadas a la EP que pueden explicar hasta un 30% de las formas familiares y un 5% de las formas esporádicas [2].

RECIENTES INVESTIGACIONES SOBRE VITAMINA D Y EP

Asociación de vitamina D y EP

La etiología de la enfermedad de Parkinson (EP) es presumiblemente multifactorial y probablemente involucra interacciones entre factores genéticos y ambientales, así como disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación. Entre los factores ambientales, la vitamina D se asocia con el riesgo de EP.

Vitamina D baja en EP

La prevalencia de la deficiencia de vitamina D parece ser mayor en las personas con EP que en otras poblaciones. En un meta-análisis sobre la relación entre el nivel de vitamina D y la EP que incluyó 20 estudios (1 intervencionista, 14 observacionales y 5 estudios en roedores), los niveles séricos de vitamina D 25(OH) en pacientes con EP fueron más bajos que en los controles y los niveles más altos de vitamina D se asociaron con mejores funciones motoras en la mayoría de los estudios incluidos [3]. Además,

los niveles más altos de vitamina D en pacientes con EP se asociaron con un mejor estado de ánimo y función cognitiva [4]. Numerosos estudios realizados por **Sato** et al. [5,6] han demostrado que los niveles insuficientes y deficientes de vitamina D son comunes en la EP.

Exposición de Vitamina D y predicción de riesgo de EP

Estudios observacionales indirectos demuestran que la exposición a la luz del sol, fuente principal de vitamina D, podría estar relacionada con el riesgo de EP. Un estudio realizado en población danesa (3819 hombres con EP y 19 282 controles) encontró que el trabajo y la actividad al aire libre se asociaron con un menor riesgo de padecer EP [7]. En Estados Unidos, se observó mayor prevalencia de EP en latitudes más altas donde hay menos luz solar UVB [8].

Exposición de Vitamina D y predicción de riesgo de EP

Estudios observacionales indirectos demuestran que la exposición a la luz del sol, fuente principal de vitamina D, podría estar relacionada con el riesgo de EP. Un estudio realizado en población danesa (3819 hombres con EP y 19 282 controles) encontró que el trabajo y la actividad al aire libre se asociaron con un menor riesgo de padecer EP [7]. En Estados Unidos, se observó mayor prevalencia de EP en latitudes más altas donde hay menos luz solar UVB [8].

Niveles elevados de vitamina D se asociaron a menor riesgo de desarrollar EP en población finlandesa. Estos resultados fueron observados en un estudio longitudinal realizado a lo largo de 29 años. Los resultados son consistentes con la hipótesis de que altos niveles de vitamina D proporcionan protección contra la enfermedad de Parkinson [9].

Receptor de vitamina D (VDR) y riesgo de EP

Resultados de un meta-análisis realizado en la Universidad de Corea, asocian el alelo A del polimorfismo Bsml del gen del receptor de vitamina D (VDR) con la susceptibilidad a padecer EP en los asiáticos, y el alelo F del polimorfismo Fokl con la enfermedad de Parkinson en general [10]. Sin embrago, Han et al. encontraron un aumento de la frecuencia del alelo C del polimorfismo Fokl en

el grupo de EP en comparación con los controles. No se observaron relaciones con el polimorfismo de Bsml. Un estudio húngaro también encontró una asociación entre la EP y el alelo Fokl C [11]. No se observaron asociaciones con Bsml, Apal o Tagl en la población húngara.

Suzuki et al. examinaron en población japonesa la gravedad de la EP, los niveles de vitamina D, cinco polimorfismos VDR y dos polimorfismos del gen de la proteína unida a vitamina D (VDBP) en 137 personas con EP [12]. Observaron una asociación entre los polimorfismos y los niveles de vitamina D. El genotipo TT de GC1 y el genotipo AA de GC2 del gen VDBP se asociaron con niveles más bajos de vitamina D. En cuanto a la asociación entre los polimorfismos y la severidad de la enfermedad, el genotipo Fokl CC de VDR se asoció con una forma más leve de EP. En una población de las Islas Feroe no se observaron asociaciones con los polimorfismos evaluados, Apal, Bsml y Taql, pero hubo una asociación entre los niveles de vitamina D y el genotipo Apal/AC [13].

Agliardi et al. (2021) genotiparon los polimorfismos Apal, Bsml, Taql, Fokl y rs1989969 del VDR en una cohorte de 406 pacientes con EP y 800 controles sanos y encontraron una fuerte asociación entre el genotipo Fokl (rs2228570) de VDR y EP. Así, el genotipo TT y el alelo T resultaron asociados con EP en la población global analizada de EP. La estratificación de los datos basada en el género indicó que se mantuvieron los resultados para el genotipo Fokl TT y el alelo T en pacientes masculinos con EP, mientras que el alelo Fokl T solo se confirmó como un factor de riesgo para la EP en mujeres [14].

En cuanto a los polimorfismos, el genotipo Fokl CC se asocia con riesgo de EP en múltiples estudios. VDR y VDBP son biomarcadores potenciales para la EP. La expresión de VDR en la sangre puede aumentar en personas con EP [15]. La proteína VDBP en el LCR puede ayudar a predecir la EP cuando se usa como parte de un perfil de multianalitos [16].

Vitamina D y Prevención de EP

No existen ensayos clínicos bien diseñados que confirmen el efecto de la suplementación con vitamina D en la prevención de EP. La cantidad de vitamina D necesaria sería difícil de determinar ya que los efectos de la vitamina D pueden tardar en

manifestarse muchos años. En base a los resultados para otras enfermedades, sin embargo, parece que sería beneficioso mantener los niveles de vitamina D por encima de 40 ng/mL (100 nmol/L).

Vitamina D y Tratamiento de EP

Pacientes con EP presentan generalmente una menor densidad mineral ósea y un aumento del riesgo de fracturas de cadera y cataratas [17]. Parece recomendable que los pacientes con EP intenten llevar los niveles de vitamina D a los deseables para una salud óptima. Un estudio de intervención realizado a un paciente mostró una mejoría en los síntomas de EP con la suplementación de vitamina D[18].

Un ensayo piloto de intervención aleatorio y doble ciego para medir los efectos a corto plazo de dosis altas de vitamina D (10 000 UI/día) en el equilibrio, así como en otras características motoras y no motoras de la EP, sugiere que la suplementación con dosis altas de vitamina D parece segura en personas con EP, pero su potencial para mejorar el equilibrio solo se observa en la población más joven con EP. Este hallazgo plantea la posibilidad de un papel dependiente de la edad para la vitamina D en la enfermedad de Parkinson. La suplementación con dosis altas de vitamina D en la EP necesita más estudio, especialmente a la luz de una nueva investigación que sugiere que las dosis altas e incluso las dosis moderadas (tan bajas como 4000 UI al día) pueden aumentar las caídas en una población mayor [19].

Por otro lado, la eficacia de la toma de suplementos de vitamina D parece influenciada por las variantes genéticas que presentan los pacientes con EP. En un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo que combinó 1200 UI de vitamina D3 diariamente durante tres meses realizado en Japón encontraron un beneficio a nivel motor frente al grupo control. Analizando los polimorfismos del gen VDR observaron que las personas con las variaciones genéticas Fokl TT eran las más beneficiadas por la vitamina D, seguidas por aquellas con Fokl CT, mientras que el grupo con la variante genética Fokl CC no obtuvo beneficio. Se necesita más investigación, pero parece que la vitamina D podría desempeñar un papel en la desaceleración de la progresión de la EP en algunos pacientes [20].

MECANISMOS BIOLÓGICOS DE LA VITAMINA D **EN EP**

Los mecanismos por los cuales la vitamina D podría disminuir el riesgo de la EP no son bien conocidos. Muchas células en el cuerpo, incluidas las del cerebro, tienen receptores de vitamina D. La activación de estos receptores controla la expresión de muchos genes y la utilización del material genético. La vitamina D altera las vías de neurotransmisores colinérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos en el sistema nervioso central (SNC) [21]. Se ha demostrado que la vitamina D desempeña un papel en la síntesis de dopamina a través de la regulación de la expresión génica de la tirosina hidroxilasa [22]. Además, la vitamina D puede desempeñar un papel en la plasticidad neuronal y la axogénesis [23]. Varios estudios demostraron que la vitamina D mejora la síntesis de factores neurotróficos y las vías de desintoxicación que protegen la integridad y la estructura de las neuronas [24]. Investigaciones en animales sugieren que la vitamina D puede tener efectos protectores contra productos tóxicos capaces de dañar las células dopaminérgicas, principal causa de EP [18] y reducir la inflamación en el cerebro [25].

CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS DE VITAMINA DENEP

La cantidad de exposición al sol y los niveles de vitamina D en la vida anterior pueden influir en el riesgo de desarrollar EP. Personas con EP tienden a tener niveles más bajos de vitamina D que las personas de edad similar sin EP. Los niveles de vitamina D suelen estar generalmente asociados con reducida densidad mineral ósea (DMO) en las personas con EP, que no remite con vitamina D.

Investigaciones transversales sugieren una relación entre niveles de vitamina D y la severidad de los síntomas de EP. La vitamina D puede tener efectos sobre los síntomas de EP y, tal vez, incluso en el riesgo de desarrollo o progresión de la enfermedad, pero se necesitan más estudios de intervención bien diseñados para confirmar estos resultados [18].

Por lo tanto, si bien se necesita más investigación, dados los numerosos beneficios potenciales y los riesgos limitados, la evaluación del nivel de vitamina D en pacientes con EP y la suplementación para aquellos con deficiencia e insuficiencia parecen justificadas [26].

Referencias

- Liu Y, Li YW, Tang YL, Liu X, Jiang JH, Li QG, Yuan JY. 2013. Vitamin D: preventive and therapeutic potential in Parkinson's disease. Curr Drug Metab 14(9):989-93. doi: 10.2174/1389200211314090005. PMID: 24160295.
- 2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). World Wide Web URL: https://omim.org/
- 3. 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): 1348-52.
- 4. Sleeman I, Aspray T, Lawson R, Coleman S, Duncan G, Khoo TK, Schoenmakers I, Rochester L, Burn D, Yarnall A. 2017. The Role of Vitamin D in Disease Progression in Early Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis 7(4):669-75.
- 5. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J. 2007. Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracturein elderly men with Parkinson disease. Neurology 68(12):911-5.
- 6. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. 2005. Abnormal bone and cal-cium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. Mov Disord 20(12):1598-603.
- 7. Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, et al. 2011. Outdoor work and risk for Parkinson's disease: a population-based case-control study. Occup Environ Med 68(4): 273-278. doi:10.1136/oem.2010.057448.
- 8. Betemps EJ, Buncher CR. 1993. Birthplace as a risk factor in motor neurone disease and Parkinson's disease. Int J Epidemiol 22(5): 898-904.
- 9. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, et al. 2010. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. Arch Neurol 67(7): 808-11. doi: 10.1001/archneurol.2010.120.
- 10. 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.
- 11. Torok R, Torok N, Szalardy L, et al. 2013. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease in Hungarians. Neurosci Lett 551 (13):70-4.
- 12. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. 2012. 25-hydroxyvitamin D, vitamin Dreceptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. Mov Disord 27 (2):264–71.
- 13. Petersen MS, Bech S, Christiansen DH, Schmedes AV, Halling J. 2014. The role of vita-min D levels and vitamin D receptor polymorphism on Parkinson's disease in the Faroe Islands. Neurosci Lett 561(21):74-9.
- Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, Bolognesi E, Meloni M, Riboldazzi G, Zangaglia R, Sturchio A, Casali C,
 Di Lorenzo C, Minafra B, Clerici M. 2021. The VDR Fokl (rs2228570) polymorphism is involved in Parkinson's disease. J Neurol Sci 428:117606. doi: 10.1016/j.jns.2021.117606.

Referencias

- Scherzer CR, Eklund AC, Morse LJ, et al. 2007. Molecular markers of early Parkinson's disease based on gene expression in blood. Proc Natl Acad Sci USA 104(3):955-60.
- Zhang J, Sokal I, Peskind ER, et al. 2008. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. Am J Clin Pathol 129(4):526-9.
- 17. Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS et al. 2009. Osteoporosis in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 15(5): 339-46.
- 18. Peterson AL. A review of vitamin D and Parkinson's disease. 2014. Maturitas 78(1): 40-4. doi: 10.1016/j. maturitas.2014.02.012.
- 19. Hiller AL, Murchison CF, Lobb BM, O'Connor S, O'Connor M, Quinn JF. 2018. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: Does age matter? PLoS One 13(9):e0203637. doi: 10.1371/journal.pone.0203637.
- 20. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. 2013. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. Am J Clin Nutr 97(5): 1004-13. doi: 10.3945/ajcn.112.051664.
- 21. Sonnenberg J, Luine V, Krey L, Christakos S. 1986. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. Endocrinology 118:1433-9.
- 22. Evatt M, DeLong M, Kumari M, Auinger P, McDermott M, Tangpricha V. 2011. High prevalence of Hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. Neurology 68:314-9.
- 23. Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, et al. 2006. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. J Neurosci Res 83:1179-89.
- 24. Kang H, Schuman EM. 2000. Intracellular Ca (2+) signaling is required for neurotrophin-induced potentiation in the adult rat hippocampus. Neurosci Lett 282:141-4.
- 25. Kim JS, Ryu SY, Yun I, et al. 2006. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) protects dopaminergic neurons in rodent models of Parkinson's disease through inhibition of microglial activation. J Clin Neurol 2(4):252-7.
- 26. Fullard ME, Duda JE. 2020. A Review of the Relationship Between Vitamin D and Parkinson Disease Symptoms. Front Neurol 11:454.

03

ACTUALIDAD COVID-19



MORTALIDAD POR COVID-19

Las estadísticas de mortalidad son fundamentales para la toma de decisiones de salud pública. La mortalidad varía según el tiempo y el lugar, y su medición se ve afectada por sesgos bien conocidos que se han exacerbado durante la pandemia de COVID-19. Un estudio de The Lancet, analiza el exceso de mortalidad por la pandemia de COVID-19 en 191 países y territorios, y 252 unidades subnacionales para países seleccionados, desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2021.

Aunque las muertes reportadas por COVID-19 entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021 totalizaron 5.94 millones en todo el mundo, se estima que 18.2 millones de personas murieron en todo el mundo debido a la pandemia de COVID-19 (medida por el exceso de mortalidad) durante ese período. La tasa mundial de exceso de mortalidad en todas las edades debido a la pandemia de COVID-19 fue de 120.3 muertes (113.1-129.3) por 100 000 habitantes, y la tasa de exceso de mortalidad superó las 300 muertes por cada 100 000 habitantes en 21 países. El número de muertes en exceso debido a COVID-19 fue mayor en las regiones del sur de Asia, el norte de África y Oriente Medio, y Europa del Este. A nivel nacional, las cifras más altas de exceso de muertes acumuladas debido a COVID-19 se estimaron en India (4.07 millones), Estados Unidos (1.13 millones), Rusia (1.07 millones), México (798 000), Brasil (792 000), Indonesia (736 000) y Pakistán (664 000). Entre estos países, la tasa de exceso de mortalidad fue más alta en Rusia (374.6 muertes por 100 000) y México (325.1 por 100 000), y fue similar en Brasil (186.9 por 100 000) y en los Estados Unidos (179.3 por 100 000).

El impacto total de la pandemia ha sido mucho mayor de lo que indican las muertes reportadas debido solo a COVID-19. El fortalecimiento de los sistemas de registro de defunciones en todo el mundo, que durante mucho tiempo se entendió que era crucial para la estrategia mundial de salud pública, es necesario para mejorar la monitorización

COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. Lancet, March 10, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3. de esta pandemia y las pandemias futuras. Además, se justifica la realización de más investigaciones para ayudar a distinguir la proporción de exceso de mortalidad causada directamente por la infección por SARS-CoV-2 y los cambios en las causas de muerte como consecuencia indirecta de la pandemia.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES DEMUESTRAN EL EFECTO ATENUADO DE LA VARIANTE ÓMICRON Y SU MENOR PATOGENICIDAD

La reciente aparición de B.1.1.529, la variante Ómicron, ha suscitado preocupación por la posibilidad de escape a la protección por vacunas y anticuerpos terapéuticos. Una prueba clave para tomar posibles medidas contra B.1.1.529 es su actividad en modelos preclínicos de roedores de enfermedad del tracto respiratorio. Peter J. Halfmann y su equipo del

Influenza Research Institute de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Wisconsin, en Madison, utilizando la red de colaboración del programa de Evaluación de la Evolución Viral (SAVE) del SARS-CoV-2 del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), estudiaron la capacidad de B.1.1.529 para causar infección y enfermedad en ratones y hámsteres inmunocompetentes y humanos que expresan ACE2 (hACE2). A pesar de los datos que indican que el pico B.1.1.529 puede unirse más ávidamente a los ratones ACE2 de ratón, observaron menos infección por B.1.1.529 en ratones transgénicos 129, C57BL/6, BALB/c y K18-hACE2 que por variantes anteriores de SARS-CoV-2, con limitada pérdida de peso y menor carga viral en las vías respiratorias superiores e inferiores. En hámsteres transgénicos de tipo salvaje y hACE2, la infección pulmonar, la enfermedad clínica y la patología con B.1.1.529 también fueron más leves que con cepas identificadas y aisladas previamente u otras variantes del SARS-CoV-2. En general, los experimentos de la red SAVE/NIAID con varias cepas aisladas de B.1.1.529 demuestran una enfermedad pulmonar atenuada en roedores, que es paralela a los datos clínicos preliminares en humanos.

A similares conclusiones llegaron Huiping Shuai

y colegas del State Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases y del Carol Yu Centre for Infection, Li Ka Shing Faculty of Medicine, en la Universidad de Hong Kong, en Pokfulam. Los autores chinos demostraron que la replicación de Omicron está sustancialmente atenuada en células humanas de Calu3 y Caco2. Otras investigaciones mecanicistas revelan que Ómicron es ineficiente en su uso de la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) en comparación con el SARS-CoV-2 de tipo salvaje (HKU-001a) y variantes anteriores, lo que puede explicar su reducida replicación en células Calu3 y Caco2. La replicación de Ómicron está marcadamente atenuada en las vías respiratorias superior e inferior de los ratones K18hACE2 infectados en comparación con la de la cepa de tipo salvaje y la variante Delta (B.1.617.2). En comparación con el SARS-CoV-2 de tipo salvaje y las variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (1.351) y Delta, la infección por Ómicron causa menor reducción del peso corporal y tasa de mortalidad más baja.

Halfmann, P.J., Iida, S., Iwatsuki-Horimoto, K. et al. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. Nature 603, 687-692 (2022).

https://doi.org/10.1038/s41586-022-04441-6.

Shuai, H., Chan, J.FW., Hu, B. et al. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. Nature 603, 693-699 (2022).

https://doi.org/10.1038/s41586-022-04442-5.

MENOS HOSPITALIZACIÓN Y MUERTE EN CASOS **DE COVID-19 POR ÓMICRON**

La variante ómicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2 ha demostrado un escape parcial de la vacuna y una alta transmisibilidad, con estudios tempranos que indican una menor gravedad de la infección que la de la variante delta (B.1.617.2). Tommy Nyberg, de la Unidad de Bioestadística de la Universidad de Cambridge, **Neil M Ferguson**, del *NIHR Health* Protection Research Unit for Modelling and Health Economics, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Jameel Institute, Imperial College London, y colegas del Reino Unido, estudiaron la gravedad de ómicron en relación con delta mediante la evaluación del riesgo relativo de asistencia hospitalaria, ingreso hospitalario o muerte en una cohorte nacional grande.

El cociente de riesgos instantáneos (CRI) ajustado a la asistencia hospitalaria por ómicron en comparación con delta fue de 0.56; para el ingreso hospitalario y la muerte, las estimaciones de HR fueron de 0.41 y 0.31, respectivamente. Las estimaciones de HR de ómicron versus delta variaron con la edad para todos los criterios de valoración examinados. La FC ajustada para el ingreso hospitalario fue de 1.10 en los menores de 10 años, disminuyendo a 0.25 en los de 60 a 69 años, y luego aumentando a 0.47 en los de al menos 80 años. Para ambas variantes, la infección pasada dio cierta protección contra la muerte tanto en casos vacunados como no vacunados. En los casos vacunados, la infección pasada no ofreció protección adicional contra el ingreso hospitalario más allá de la proporcionada por la vacunación; sin embargo, para los casos no vacunados, la infección pasada dio una protección moderada. Las estimaciones de HR de ómicron versus delta fueron más bajas para el ingreso hospitalario en casos no vacunados que la HR correspondiente estimada para todos los casos en el análisis primario. La vacunación de refuerzo con una vacuna de ARNm fue altamente protectora contra la hospitalización y la muerte en casos de ómicron, y la protección ofrecida después de un refuerzo no se vio afectada por la vacuna utilizada para las dosis 1 y 2.

El riesgo de resultados graves después de la infección por SARS-CoV-2 es sustancialmente menor para ómicron que para delta, con reducciones más altas para los criterios de valoración más graves y una variación significativa con la edad. Detrás de los riesgos observados hay una mayor reducción en la gravedad intrínseca (en individuos no vacunados) contrarrestada por una reducción en la efectividad de la vacuna. La infección previa documentada por SARS-CoV-2 ofrece cierta protección contra la hospitalización y una alta protección contra la muerte en individuos no vacunados, pero solo ofrece protección adicional en individuos vacunados para el criterio de valoración de la muerte. La vacunación de refuerzo con vacunas de ARNm mantiene una protección de más del 70% contra hospitalización y muerte en infecciones por Ómicron.

Nyberg T et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. Lancet, March 16, 2022

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7.

NUEVOS DATOS SOBRE LAS CONSECUENCIAS DE HABER SUFRIDO COVID-19

Aumenta la información sobre las secuelas de COVID-19, con mayor incidencia en pacientes que fueron hospitalizados.

Bruce Soloway, del Editorial Board del New England Journal of Medicine (NEJM) Journal Watch General Medicine, revisó dos nuevos estudios (Xie Y et al. BMJ 2022 Feb 16; Cohen K et al. BMJ 2022 Feb 9) en los que los investigadores examinaron secuelas en pacientes que se habían recuperado de COVID-19. En un estudio, los investigadores evaluaron a 150 000 pacientes en el U.S. Veterans Affairs (VA) Healthcare System que sobrevivieron al menos 30 días después del diagnóstico de COVID-19 en 2020. El seguimiento comenzó 30 días después del diagnóstico de COVID-19 y duró aproximadamente 1 año. En comparación con los pacientes en grandes grupos de control no COVID-19, los pacientes que se recuperaban de COVID-19 tenían un riesgo significativamente elevado para 28 trastornos de salud mental preespecificados (por ejemplo, trastornos de ansiedad, trastornos depresivos, trastornos de estrés y adaptación, trastornos por abuso de sustancias opioides y no opioides, deterioro neurocognitivo, trastornos del sueño). Los riesgos para todos los diagnósticos se elevaron significativamente en aquellos que no fueron hospitalizados por COVID-19 agudo y fueron aún mayores en aquellos que fueron hospitalizados. Los pacientes que se recuperaban de COVID-19 también tenían riesgos significativamente mayores que los que se recuperaban de la influenza estacional y los que tenían hospitalizaciones no relacionadas con COVID-19.

En otro estudio, los investigadores utilizaron una base de datos de seguros Medicare Advantage de los Estados Unidos para identificar a 88 000

pacientes mayores (≥65 años) con COVID-19. El 27% fueron hospitalizados. Un tercio de estos pacientes buscaron atención médica para problemas que surgieron durante el período postagudo (20 días después del diagnóstico de COVID-19) o comenzaron durante el período agudo y continuaron en el período postagudo. En comparación con los controles, la proporción de pacientes con secuelas tardías fue un 11% mayor en el grupo de COVID-19 en general y fue un 24% mayor en el subgrupo de pacientes hospitalizados. Las diferencias de riesgo fueron mayores para la insuficiencia respiratoria (7.6%) y la hipertensión (4.4%); los cocientes de riesgos instantáneos fueron más altos para la insuficiencia respiratoria, las afecciones trombóticas y la encefalopatía. Los pacientes hospitalizados también tenían un riesgo 9% mayor de secuelas tardías que los controles que tenían infecciones virales del tracto respiratorio inferior no relacionadas con COVID-19.

Xie Y et al. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: Cohort study. BMJ 2022 Feb 16; 376:e068993.

https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068993.

Cohen K et al. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: Retrospective cohort study. BMJ 2022 Feb 9; 376:e068414.

https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068414.

LAS SECUELAS DE LA ESTANCIA EN UNIDADES **DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**

Casi tres cuartas partes de los pacientes ingresados en UCI presentan síntomas físicos persistentes, y una cuarta parte ve deteriorada su salud mental. Muchos pacientes experimentan efectos físicos, mentales o cognitivos negativos a largo plazo después de un ingreso en la UCI. Apenas estamos empezando a entender estas consecuencias entre la increíble cantidad de pacientes que han requerido atención de UCI por COVID-19.

Un grupo de investigadores holandeses, liderados por H. Heesakkers, estudiaron a 246 pacientes, con una media de edad de 61 años, que habían sido admitidos en la UCIs un año antes para recibir atención por COVID-19. La duración media de la estancia en UCI fue de 18.5 días. Casi todos los pacientes habían sido mantenidos con ventilación mecánica invasiva. Tras la realización de una encuesta, los autores encontraron que los síntomas físicos fueron muy comunes, con más de la mitad de los pacientes reportando fatiga persistente. Otros síntomas, descritos con frecuencia, fueron rigidez y dolor en las articulaciones, debilidad muscular y disnea. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes informaron de síntomas mentales persistentes, con ansiedad y depresión reportadas en un 18% de los encuestados. Alrededor del 16% de los pacientes se quejaron de síntomas cognitivos. Casi un tercio de los pacientes tenían síntomas continuos en al menos dos ámbitos, y más de la mitad tenían problemas relacionados con el trabajo.

Heesakkers H et al. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. JAMA 2022 Feb 8; 327:559.

https://doi.org/10.1001/jama.2022.0040.

RESPUESTA DE CÉLULAS B Y T A LA VACUNA **ANTI-SARS-COV2 EN PACIENTES CON TERAPIAS ANTI-CD20**

Robert T. Naismith, director del Neurology Clerkship de la Universidad de Washington en St. Louis, analiza en el NEJM Journal Watch Neurology el trabajo de **Barbara Kornek**, del departamento de Neurología de la universidad de Viena, la respuesta de anticuerpos y células de defensa a la vacuna anti-COVID. Parece que la respuesta de anticuerpos se ve afectada por la vacuna mientras que las células B se agotan y las células T se preservan.

estudios han demostrado reducidas respuestas a la vacuna en pacientes que reciben cualquiera de las terapias modificadoras de enfermedad para la esclerosis múltiple (EM), como los moduladores anti-CD20 y de esfingosina-1fosfato. Los investigadores evaluaron las respuestas inmunes humorales y celulares a la vacunación contra el SARS-CoV-2 en 82 pacientes con EM u otras enfermedades neuroinmunes que recibieron terapia anti-CD20 y 82 controles de edad y sexo que contribuyeron con muestras de sangre de 14 a 21 días después de la primera vacunación y de 21 a 28 días después de la segunda vacunación. Al inicio del estudio, 3 pacientes y un participante sano tenían anticuerpos contra el pico de SARS-CoV-2. Después de la segunda vacunación, todos los controles sanos desarrollaron anticuerpos, al igual que el 70% de los pacientes tratados con anti-CD20. En pacientes con células B detectables, la tasa de respuesta inmune humoral fue del 100%; en aquellos con células B indetectables, fue del 46%. Las respuestas de las células T de 1 a 2 semanas después de la segunda dosis de la vacuna fueron del 100% en pacientes con agotamiento de células B y del 68% en pacientes sin agotamiento de células B. Después de 6 semanas, las respuestas de las células T estuvieron presentes en el 92% frente al 17% de los pacientes con células B agotadas y no agotadas.

Los pacientes en terapias que agotan las células B tienen una respuesta humoral deteriorada a la vacunación, pero parecen tener una respuesta celular preservada. Se desconoce si la respuesta

de las células T proporciona protección contra la infección sintomática y disminuye la gravedad de la infección.

Kornek B et al. B cell depletion and SARS-CoV-2 vaccine responses in neuroimmunologic patients. Ann Neurol 2022 Mar; 91:342.

https://doi.org/10.1002/ana.26309.

TRASPLANTE DE PULMÓN POST-COVID-19

En una serie de casos recientes, no se reportaron decesos entre 30 pacientes que recibieron trasplantes por insuficiencia pulmonar en etapa terminal debido a COVID-19.

Los casos críticos de COVID-19 pueden progresar a fibrosis pulmonar en etapa terminal, y el 7% de los trasplantes de pulmón en los Estados Unidos se han realizado recientemente para esta indicación (N Engl J Med 2022 Jan 26). Un estudio de Kurihara et al informa sobre 30 pacientes trasplantados como resultado de COVID-19 en comparación con 72 pacientes que recibieron trasplantes de pulmón para otras indicaciones. Para ser considerados para el trasplante de pulmón, los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) causado por COVID-19 tenían que no mostrar mejoría ≥4-6 semanas después del episodio, con seronegatividad para SARS-CoV-2 en el tracto inferior.

En el momento del trasplante, los pacientes con COVID-19 tenían más probabilidades que los que no tenían COVID-19 de estar a tratamiento con ECMO (56.7% vs. 1.4%) o ventilación mecánica invasiva (13.3% vs. a 2.8%) y eran más jóvenes (53 vs 62 años). Después de la operación, los pacientes con COVID-19 tuvieron tasas más altas de disfunción temprana del injerto primario (70.0% vs. 20.8%) y estancias más largas en la UCI (18 vs. 9 días) y en el hospital (28 vs. 6 días). También fueron más propensos a requerir hemodiálisis permanente (13.3% vs. 5.5%). Todos los receptores que se recuperaron de COVID-19 estaban vivos en el último seguimiento (media de 351 días).

Kurihara C et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome who underwent lung transplant. JAMA 2022 Feb 15; 327:652.

https://doi.org/10.1001/jama.2022.0204.

EFECTO DE LA VACUNA ANTI-COVID-19 DE **JOHNSON & JOHNSON EN SUDÁFRICA**

Linda-Gail Bekker y colegas, del The Desmond Tutu HIV Centre, en la University of Cape Town, Cape Town, Sudáfrica, estudiaron la efectividad de una dosis única de la vacuna Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) en trabajadores de la salud en Sudáfrica durante dos oleadas de la epidemia sudafricana de COVID-19.

En el estudio Sisonke de implementación de fase 3B, abierto, se invitó a los trabajadores de la salud de 18 años o más a vacunarse en uno de los 122 sitios de vacunación a nivel nacional. Los participantes recibieron una dosis única de 5 × 1010 partículas virales de la vacuna Ad26. COV2.S. El resultado primario fue la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 grave, definida como el ingreso hospitalario relacionado con la COVID-19, la hospitalización que requiere cuidados críticos o intensivos, o la muerte, en trabajadores de la salud en comparación con la población general, determinada 28 días o más después de la vacunación.

Entre el 17 de febrero y el 17 de mayo de 2021, se inscribieron y vacunaron 477 102 trabajadores de la salud, de los cuales 357 401 (74.9%) eran mujeres y 119 701 (25.1%) eran hombres, con una mediana de edad de 42.0 años (33.0-51.0). 215 813 individuos vacunados fueron emparejados con 215 813 individuos no vacunados. A partir del corte de datos (17 de julio de 2021), la efectividad de la vacuna derivada de la cohorte total emparejada fue del 83% para prevenir las muertes relacionadas con COVID-19, del 75% (69-82) para prevenir los ingresos hospitalarios relacionados con COVID-19 que requieren cuidados críticos o intensivos, y del 67% (62-71) para prevenir las hospitalizaciones relacionadas con COVID-19. La eficacia de la vacuna se mantuvo en los trabajadores de la salud de edad avanzada y en aquellos con comorbilidades, incluida la infección por VIH. Durante el curso del estudio, las variantes beta (B.1.351) y delta (B.1.617.2) del SARS-CoV-2 fueron dominantes, y la efectividad de la vacuna se mantuvo consistente.

La efectividad de la vacuna contra el ingreso hospitalario relacionado con COVID-19 durante la onda beta fue del 62% y durante la onda delta fue del 67%, y la efectividad de la vacuna contra la muerte relacionada con COVID-19 durante la onda beta fue del 86% y durante la onda delta fue del 82%.

La vacuna de dosis única Ad26.COV2.S muestra efectividad contra la enfermedad COVID-19 grave y la muerte relacionada con COVID-19 después de la vacunación, y contra las variantes beta y delta.

Este trabajo fue financiado por: National Treasury of South Africa, the National Department of Health, Solidarity Response Fund NPC, The Michael & Susan Dell Foundation, The Elma Vaccines and Immunization Foundation, and the Bill & Melinda Gates Foundation.

Bekker L-G et al. Effectiveness of the Ad26.COV2.S vaccine in health-care workers in South Africa (the Sisonke study): results from a single-arm, open-label, phase 3B, implementation study. Lancet 2022; 399 (10330):1141-1153. March 19, 2022

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00007-1.

EVALUACIÓN DE LAS VACUNAS EN EL MUNDO REAL

La efectividad de las vacunas de ARNm para prevenir la progresión de la COVID-19 en 2021 estableció nuevas expectativas sobre el papel de las estrategias de prevención. La eficacia observada en los ensayos fue de más del 90%. La eficacia de otras vacunas evaluadas en grandes ensayos aleatorios, como las vacunas Oxford-AstraZeneca (70%) y Sputnik V (91%), han sido criticadas por elementos de la realización del ensayo y preocupaciones sobre la seguridad. Por esa razón, las vacunas de ARNm se han distribuido más ampliamente en entornos más ricos, mientras que otras vacunas, como Sinopharm y Sinovac, con algunas excepciones, se han proporcionado en países de ingresos bajos y medianos. La oportunidad de realizar en sayos clínicos directos que evalúen la efectividad comparativa de la vacuna ya no existe porque muchas personas han recibido al menos una dosis de una vacuna. Lo que sucede en un ensayo clínico también puede diferir de las experiencias de los programas y despliegues de vacunas reales. Hasta ahora, la efectividad en el mundo real de estas vacunas de perfil más bajo no ha sido bien establecida.

En The Lancet, **Analia Rearte** y colegas informan de una evaluación en el mundo real de la efectividad de las vacunas rAd26-rAd5 (Sputnik V), ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) y BBIBP-CorV (Sinopharm). El gran estudio a nivel nacional en Argentina involucró a 1 282 928 individuos (693 170 [54.0%] mujeres) de 60 años o más. Las dos vacunas de vectores virales, rAd26-rAd5 (93.1%) y ChAdOx1 nCoV-19 (93.7%), fueron más efectivas para prevenir la muerte por COVID-19 que la vacuna BBIBP-CorV del virus inactivado (85.0%) después de dos dosis. Incluso con una sola dosis de cualquiera de las tres vacunas, la efectividad de prevenir la muerte fue de más del 70%.

El trabajo de Rearte y colegas es una contribución importante que tiene ramificaciones para muchos países de ingresos bajos y medios porque la elección de las vacunas disponibles en un país rara vez depende del tamaño del efecto observado en los ensayos clínicos primarios, sino más bien de las negociaciones de adquisición con varios fabricantes al principio de la pandemia. Por lo tanto, los hallazgos son tranquilizadores en términos de que estas vacunas de perfil más bajo ofrecen importantes beneficios de prevención, incluso en personas mayores de 60 años que no habían sido reclutadas adecuadamente en estudios primarios de las vacunas. Los hallazgos refuerzan las ventajas de la dosificación adicional de las vacunas para mejorar la prevención y reducir la mortalidad; sin embargo, también muestran que una dosis única ofrece un gran beneficio de prevención, apoyando la implementación generalizada de una dosis única hasta que haya otras dosis disponibles.

Evaluar la efectividad en el mundo real de las vacunas para cualquier enfermedad es un desafío, pero aún más con COVID-19 porque el despliegue de las vacunas se produjo con una velocidad sin precedentes en entornos sociales y geográficos divergentes. Estas vacunas se desarrollaron durante el período inicial de la pandemia, cuando las variantes del SARS-CoV-2 eran poco conocidas. El despliegue en Argentina ocurrió cuando la variante lambda (C.37) era el subtipo dominante en el continente de América del Sur. Argentina ahora está experimentando un aumento en los casos, muy probablemente vinculado a ómicron (B.1.1.529). A diferencia de otros continentes, la variante delta (B.1.617.2) no se ha expandido demasiado en la región, pero la aparición de ómicron como una variante altamente transmisible ahora requiere una monitorización cuidadosa para determinar la propagación de la misma en América del Sur. Es probable que las nuevas mutaciones debiliten la morbilidad asociada con la infección. La evidencia de América del Norte reportada a principios de 2022 indicó que dos dosis de vacuna pueden ser menos efectivas de lo esperado para proteger contra la infección por ómicron. Una tercera dosis de vacuna, con una vacuna de ARNm, parece ofrecer una cierta protección (82%), que disminuye con el tiempo. La definición de vacunado completamente ahora es de tres dosis.

La evidencia de que las vacunas rAd26-rAd5 y ChAdOx1 nCoV-19 ofrecen un poco más de protección que BBIBP-CorV debe equilibrarse con los costos y la disponibilidad de estas vacunas.

Un factor importante a considerar es la evidencia emergente que indica que la mezcla de vacunas ofrece resultados favorables y apoya la distribución de cualquier vacuna que esté fácilmente disponible.

Rearte A et al. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. Lancet. 2022; March 15; https:// doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00011-

Mills EJ, Reis G. Evaluating COVID-19 vaccines in the real world. Lancet, March 15, 2022;

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00194-5.

DUDAS SOBRE LA EFICACIA DE LA VACUNACIÓN

Se prevén altas tasas de cobertura de vacunación contra la COVID-19 para poner fin a la pandemia. Sin embargo, la disminución de la protección inducida por la vacuna es una preocupación creciente que ha sido fomentada por los datos sobre la efectividad de la vacuna contra la variante de preocupación (COV) de ómicron SARS-CoV-2 que circula actualmente.

Un estudio de Daniel R Feikin y sus colegas en The Lancet, a finales de febrero, proporciona evidencias sólidas sobre la disminución de la efectividad de la vacuna con el tiempo. Los autores identificaron 18 estudios que coincidían con sus criterios de inclusión, de los cuales tres fueron ensayos controlados aleatorios. Los estudios con participantes de cualquier edad se incluyeron en el análisis principal, con nueve de 18 estudios que también incluyeron adolescentes (≥12 años). No se proporcionó información sobre la distribución por sexo o etnia. La evidencia de la metarregresión sugirió una disminución en la protección contra la infección por SARS-CoV-2 en un 21.0% durante un período de 6 meses a partir de la vacunación completa en todas las edades y para todos los tipos de vacunas investigados (Pfizer-BioNTech Comirnaty, Moderna-mRNA-1273, Janssen-Ad26. COV2.S y AstraZeneca-Vaxzevria). La efectividad de

la vacuna contra la enfermedad grave disminuyó en un 10.0%; sin embargo, la efectividad de la vacuna contra la enfermedad grave se mantuvo superior al 70% durante 6 meses. El análisis de subgrupos de los estudios con adultos mayores no mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con los análisis de todas las edades. El análisis de tiempo específico de la variante apoyó que la reducción de la efectividad de la vacuna no solo se relaciona con la efectividad alterna contra variantes específicas, sino que es probable que disminuya la inmunidad. Los autores plantearon preocupaciones acerca del grave riesgo de sesgo causado por la confusión de varios ECA. En general, todos los estudios concuerdan en una sustancial disminución de la eficacia de las vacunas con el tiempo y la ineficacia de las vacunas contra la variante ómicron.

Según Vanessa Piechotta y Thomas Harder, del Robert Koch Institute de Berlin, en Alemania, los hallazgos de Feikin y sus colegas se relacionan con el efecto de la disminución de la inmunidad después de la vacunación completa, sin dosis de refuerzo. Además, se limitan a las evidencias antes de la aparición de ómicron. Un informe sobre datos de seguimiento basados en la población del Reino Unido mostró disminución de la protección contra la enfermedad sintomática después de los calendarios de vacunación de dos y tres dosis, que también se observó cuando comenzaron las infecciones por la variante de ómicron. La disminución de la protección en el Reino Unido fue más distintiva para la variante ómicron que para la delta. Con una dosis de refuerzo basada en ARNm (Pfizer-BNT162b2 o ARNm-1273), la eficacia de la vacuna contra la ómicron alcanzó más del 60% dos semanas después de la dosis de refuerzo. Aproximadamente, 4 meses después del refuerzo, se observó una disminución en la protección. Similar a los hallazgos de Feikin y sus colegas, se observó una reducción en la efectividad de la vacuna contra la enfermedad grave (hospitalización) después de la vacunación completa; sin embargo, esta reducción fue menos grande que la observada después de la infección sintomática. El efecto protector contra la hospitalización después de la infección por omicrón podría restaurarse hasta en un 90% con un refuerzo de la vacuna de ARNm, con una disminución al 75% 3-4 meses después.

La necesidad de repetir la vacunación de refuerzo se discute ampliamente, y algunos países comienzan a ofrecer una cuarta dosis. Los datos preliminares de Israel sugieren un mayor efecto protector contra la infección y enfermedad grave 12 o más días después de la cuarta dosis en comparación con las personas que recibieron tres dosis. Se buscan estrategias de vacunación óptimas, y se están discutiendo los calendarios de vacunación heterólogos, el intervalo de tiempo óptimo entre dosis o las vacunas adaptadas a variantes. El objetivo general de la vacunación contra COVID-19 es prevenir enfermedades graves y muertes. La prevención de enfermedades graves está fuertemente relacionada con el mantenimiento de un sistema de salud que funcione y, por lo tanto, combina el riesgo para la salud individual y pública de la pandemia de COVID-19. Por lo tanto, el objetivo de las medidas de salud pública también es limitar la propagación del virus e interrumpir las cadenas de transmisión. La vacunación también tiene un efecto sobre las tasas de transmisión; sin embargo, la magnitud del efecto cambió con la mutación del coronavirus. Un estudio de Dinamarca investigó las transmisiones domésticas de la variante ómicron y delta. La tasa de ataque secundario fue aproximadamente un 10% menor en los hogares con casos delta primarios completamente vacunados y un 20% más baja en los hogares con casos delta primarios vacunados de refuerzo, en comparación con los casos primarios no vacunados. Aunque también se observó una reducción de la transmisión inducida por la vacuna en pacientes infectados por ómicron, la respuesta fue menos eficaz, y posiblemente lo será todavía menos con la aparición de nuevas variantes que impedirán en el corto plazo erradicar la COVID-19. Sin una cobertura suficiente de la vacuna y un acceso equitativo a la vacunación de refuerzo, la disminución de la efectividad de la vacuna representa un riesgo tanto para la salud individual como para la salud pública.

Piechotta V, Harder T. Waning of COVID-19 vaccine effectiveness: individual and public health risk. Lancet 399 (10328):887-889, March 05, 2022.

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00282-3.

Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. Lancet. 2022; (published online Feb 21.)

https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0.

DESIGUALDAD Y CONFUSIÓN EN LAS ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

Los datos clínicos finales de fase 3 para la vacuna vectorial de adenovirus tipo 5 de CanSino Biologics muestran que Ad5-nCoV es eficaz. Sin embargo, se otorgó la aprobación de emergencia en diez países antes de que se dispusiera de datos sobre su eficacia, a pesar de que otras vacunas ya estaban aprobadas. Si los resultados del ensayo hubieran sido desfavorables, millones de personas habrían sido vacunadas y se les habría otorgado una falsa sensación de protección. Si este escenario hubiera ocurrido, la decisión de aprobar la vacuna para uso de emergencia habría sido imperdonable, dado que existían otras vacunas probadas en ese momento. La autorización de la vacuna no probada en ese momento, una decisión ya criticable, fue la consecuencia de que la pandemia de COVID-19 (y los gobiernos) agravaron las desigualdades sanitarias previamente existentes entre países.

Aparte de Chile y Hungría, los países que otorgaron la aprobación de uso de emergencia fueron países de ingresos bajos y medios, según el Banco Mundial. Con otras vacunas, como las basadas en tecnología de ARNm, repetidamente agotadas o vendidas a un precio excesivo, la pregunta no era qué vacuna comprar, sino si había alguna vacuna para comprar. Incluso hacia finales de 2021, un momento en que muchos países de ingresos bajos y algunos de ingresos medios tenían tasas de vacunación muy bajas, los países de ingresos altos estaban procediendo con la tercera y cuarta dosis. La aprobación y compra de vacunas sin resultados de fase 3 es un síntoma de inequidad en el acceso a las vacunas, y un acto irresponsable por parte de los Ministerios de Sanidad que lo permiten y los laboratorios que lo promueven.

Núñez I. Vaccine approval before phase 3 trial results: a consequence of vaccine access inequity. Lancet, March 02, 2022;

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00164-7.

EL GÉNERO TAMBIÉN CUENTA EN EL MANEJO **DE COVID-19**

Dos años después de la pandemia de COVID-19, está claro que existen diferencias de género, y que las mujeres, los hombres y las minorías se ven afectados de manera diferencial por la pandemia. Flor, Gakidou y colegas proporcionaron datos para reforzar este hecho. Gran parte de la investigación sobre los impactos de COVID-19 (fuera de aquellos cuyo trabajo se centra en las diferencias de sexo y género) se ha centrado en los impactos directos relacionados con la salud de COVID-19, como el hecho de que más hombres han sido hospitalizados y han muerto por causas atribuibles a COVID-19 que las mujeres. Aún así, los datos desagregados de sexo y género no se recogen e informan de manera rutinaria debido a la falta de conocimiento, recursos o voluntad política. Estudios recientes encuentran brechas de género en el manejo de COVID-19 en 193 países. En la mayoría de los indicadores, las mujeres se ven afectadas negativamente de manera desproporcionada en comparación con los hombres. En relación con el empleo, por ejemplo, en septiembre de 2021, las mujeres tenían más probabilidades que los hombres de reportar la pérdida del empleo (26.0% vs. 20.4%). En relación con la educación, las mujeres y las niñas tenían 1.21 veces más probabilidades de informar abandono escolar en comparación con los hombres y los niños. Las mujeres también fueron más propensas que los hombres a informar que percibían que la violencia de género había aumentado durante la pandemia (53.7% vs. 43.8%).

Existen desigualdades de género a nivel mundial en varias cuestiones sociales y económicas clave. También existen importantes variaciones y disparidades a nivel regional, nacional y local. Con respecto a la pérdida de empleo, las mayores brechas de género se observaron en África septentrional y

Oriente Medio (proporción de mujeres/hombres: 1.52) y América Latina y el Caribe (1.38), mientras que las tasas más altas de pérdida de ingresos se registraron en el África subsahariana. Con respecto a la educación, las mayores brechas de género se observaron en Europa central, Europa oriental y Asia central (4.10) y Asia meridional (1.48); y con respecto a la violencia de género, las tasas más altas fueron reportadas por las mujeres de América Latina y el Caribe (61%), seguidas por los países de altos ingresos (59.9%) y África subsahariana (56.7%). En general, el África subsahariana tuvo las diferencias más pronunciadas en comparación con los datos mundiales, mientras que los países de altos ingresos tuvieron los efectos negativos más pequeños de la COVID-19 en todos los indicadores notificados.

Morgan R, Pimenta DN, Rashid S. Gender equality and COVID-19: act now before it is too late. Lancet, March 02, 2022;

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00278-1.

Flor LS Friedman J Spencer CN et al. Quantifying the effects of the COVID-19 pandemic on gender equality on health, social, and economic indicators: a comprehensive review of data from March, 2020, to September, 2021. Lancet. 2022; March 2;

https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00008-3.

DISPARIDAD EN LAS MEDIDAS DE CONTROL DE VIAJES INTERNACIONALES

La rápida propagación mundial de las nuevas variantes del SARS-CoV-2, a pesar de las restricciones de viaje, ha revelado deficiencias en las estrategias existentes y la necesidad de evaluarlas. Tales estrategias, por ejemplo, pasaportes de vacunas, prohibiciones de vuelos regulares, aislamiento de viajeros que dan positivo para SARS-CoV-2 o cuarentenas generales, y cambios importantes en los protocolos de viaje, a menudo han tenido justificaciones de apoyo muy débiles. Muchos gobiernos continúan adaptando varias combinaciones de medidas de viaje internacional y, cada vez más, las reducen sin establecer objetivos claros. En una era de variantes del SARS-CoV-2 y para la preparación futura para una pandemia, existe la necesidad de un enfoque transparente y basado en la evidencia para las estrategias de viaje, respaldado por el desarrollo de estándares internacionales claros.

Según Adam J. Kucharski y colegas del Centre for Epidemic Preparedness and Response, de la London School of Hygiene & Tropical Medicine, en el Reino Unido, hay varios objetivos potenciales que las pruebas de viaje y las restricciones pueden ayudar a abordar, entre ellos: el seguimiento de las variantes entrantes de SARS-CoV-2 entre los viajeros; reducir el riesgo de brotes resultantes de casos importados; retrasar la introducción y el establecimiento de nuevas variantes preocupantes; y estimar la prevalencia del SARS-CoV-2 en otros países para informar sobre evaluaciones de riesgos. La elección de un objetivo para las medidas de viaje debe depender de la prevalencia local y mundial de las variantes de SARS-CoV-2. Cuando inicialmente hay una baja prevalencia nacional de una variante en particular, como ocurrió al principio de la pandemia de COVID-19, las restricciones temporales de viaje pueden retrasar las introducciones y podrían proporcionar a los gobiernos tiempo para desarrollar estrategias a largo plazo, como reforzar la vigilancia, el rastreo de contactos, las medidas de salud pública y las campañas de vacunación. Sin embargo, el valor marginal de retrasar la importación de variantes como ómicron (B.1.1.529) ha disminuido en muchos países porque la velocidad de las importaciones superó con creces la capacidad de la mayoría de los gobiernos para aplicar políticas de viajes regulados. Una vez que las variantes se establezcan localmente, las restricciones de viaje en curso tendrán un impacto extremadamente limitado en la epidemia local. Además, imponer restricciones de viaje a los países que descubren y reportan nuevas variantes podría ser un desincentivo para informar rápidamente de los hallazgos, dañando un sistema de alerta temprana vital para el resto del mundo.

Si el objetivo es monitorizar la importación de variantes de SARS-CoV-2, generalmente se requiere la secuenciación completa del genoma de las infecciones entrantes, pero un retraso en la notificación de datos dificultará las medidas reguladas de viaje. Dados los costos y los retrasos que conlleva, el muestreo genómico nacional específico sería más eficiente si el objetivo es identificar variantes de preocupación y proporcionar una conciencia situacional temprana para apoyar la planificación y la respuesta locales.

Aunque las pruebas de SARS-CoV-2 pueden ayudar a identificar infecciones, la cuarentena se ha utilizado en muchos países para reducir los riesgos de transmisión posterior de los viajeros entrantes con un estado de infección desconocido o incierto. La cuarentena no puede prevenir completamente la transmisión local; se requirieron restricciones domésticas estrictas para contener los brotes posteriores en la era anterior a la vacuna, y la contención se ha vuelto más difícil con variantes más transmisibles. La cuarentena estricta para todos los viajeros también conlleva costos individuales y sociales sustanciales. Sin embargo, esos costos pueden mitigarse mediante el uso de pruebas después de la llegada.

Dado el volumen de conexiones indirectas en la red mundial de vuelos, los esfuerzos por simplemente retrasar las introducciones, en lugar de impedirlas por completo, tienen un valor limitado, a menos que el objetivo sea simplemente retrasar la propagación unos días, o si el retraso se complementa con medidas nacionales adicionales. Frente a las nuevas variantes, una alternativa económicamente menos disruptiva a las prohibiciones de viaje absolutas es utilizar las pruebas de llegada de SARS-CoV-2, como requieren muchos países. Aunque las pruebas rápidas de antígenos son menos sensibles que las pruebas de PCR para detectar infecciones, la mayoría tienen una alta sensibilidad para detectar individuos en el punto en el que es probable que transmitan la infección. Los estudios modelo han estimado que las pruebas rápidas de antígenos repetidas tienen más probabilidades de detectar infecciones activas que las pruebas de PCR menos frecuentes, que a menudo se asocian con resultados más lentos y mayores costos. Las pruebas diarias

de individuos considerados un riesgo potencial de transmisión con pruebas rápidas de antígenos podrían reemplazar la cuarentena domiciliaria sin un aumento esperado en la transmisión. Otro enfoque potencial podría incluir perros entrenados que distingan entre individuos infectados y no infectados utilizando muestras de olor. Una ventaja de este enfoque sería su velocidad y el hecho de que no se requiere una muestra de laboratorio o un kit de prueba; los perros pueden potencialmente evaluar hasta 250 viajeros por hora por perro, y se están realizando ensayos en el Reino Unido. Sin embargo, se necesitan más evidencias antes de que tal enfoque pueda implementarse de forma rutinaria.

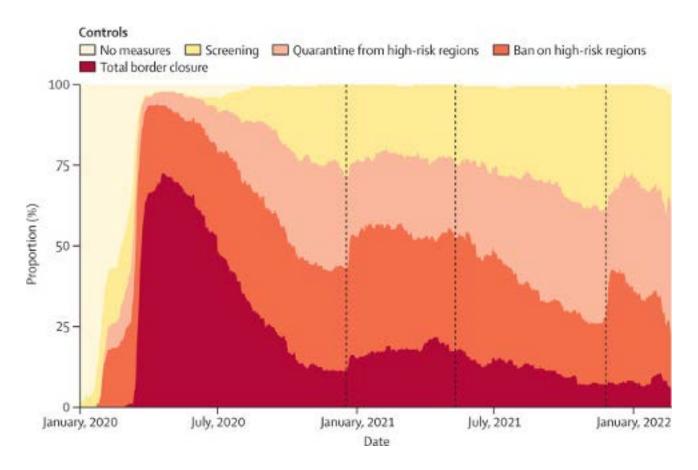
Junto con las pruebas, la certificación de vacunación COVID-19 se ha utilizado cada vez más en los requisitos de viajes internacionales y, en algunos casos, como un sustituto de pruebas más disruptivas y medidas de cuarentena. Sin embargo, si un objetivo estratégico es reducir el riesgo de las variantes contra las cuales las vacunas son menos efectivas, la prueba de la vacunación por sí sola no sería suficiente para prevenir la importación de tales variantes, como lo demuestra la propagación de ómicron. Por lo tanto, la certificación solo puede ser un componente de una estrategia de mitigación de riesgos más amplia. Además, en muchos países se están identificando certificados de vacunación y resultados de pruebas falsos; y, a medida que más países redefinan la vacunación completa para incluir refuerzos e introducir políticas nacionales de pasaportes de vacunación, será cada vez más importante garantizar la alineación de las normas a nivel internacional.

A medida que los gobiernos reevalúan las barreras a los viajes internacionales, un principio que muchos han utilizado es la epidemiología equivalente; es decir, permitir los viajes entre países con niveles similares de transmisión del SARS-CoV-2 y variantes de preocupación. En 2020, esto se utilizó con éxito para permitir viajes menos restrictivos entre países con baja prevalencia de SARS-CoV-2, como en las regiones del Pacífico occidental o el Báltico. Sin embargo, el uso de los casos notificados como medida de equivalencia está plagado de dificultades: los datos de casos de rutina no tienen en cuenta la capacidad limitada de notificación en muchos países o la variación en la estrategia de prueba real de un país a otro. Dadas las extensas pruebas de SARS-CoV-2 para viajes que se están utilizando a nivel mundial, es una oportunidad perdida que los datos de las pruebas no se hayan

utilizado mejor para mejorar la comprensión de la dinámica global del SARS-CoV-2. Las pruebas a la llegada no solo proporcionan información sobre las infecciones entrantes, sino que también permiten estimar la prevalencia en los países de partida. El intercambio rutinario de esos datos podría servir de base para las evaluaciones de riesgos de cualquier medida futura basada en una epidemiología equivalente.

Los gobiernos tienen una sólida base de evidencia para identificar y abordar objetivos racionales para los viajes internacionales. A medida que la inmunidad de la población al SARS-CoV-2 aumenta en los países, tanto por la infección natural como por la vacunación, los objetivos anteriores cambiarán. Sin embargo, el auge de ómicron ha demostrado que es crucial tener objetivos y medidas de viaje que sean transparentes y estén bien alineados. El Reglamento Sanitario Internacional (2005), negociado por los Estados miembros de la OMS, podría servir como centro de intercambio de pruebas obtenidas de diversas estrategias gubernamentales y ayudar a coordinar las acciones de los gobiernos para reducir el riesgo de variantes y la interrupción de los viajes internacionales.

Cambios en la proporción de países con mayor rigor en las medidas de control de viajes. Fuente: Oxford COVID-19 Government Response Tracker via Our World In Data.



Kucharski J et al. Travel measures in the SARS-CoV-2 variant era need clear objectives. Lancet, March 02, 2022;

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00366-X

CIENTÍFICOS Y MÉDICOS NORTEAMERICANOS SE REBELAN CONTRA LOS ABUSOS COMETIDOS POR LA ADMINISTRACIÓN Y LA INDUSTRIA EN **LA CRISIS DE COVID-19**

Desde comienzos de la pandemia, multitud de autores, médicos y científicos, elevaron su voz contra los abusos que la industria farmacéutica estaba cometiendo con el beneplácito de las administraciones públicas. Revistas de todas las tendencias pusieron de manifiesto el daño que el manejo de la COVID-19 estaba causando a la ciencia y al progreso científico, así como a los pacientes, debido a informaciones sesgadas, incompletas o intencionadamente engañosas. Acusaban a la industria de ocultar información sobre ensayos clínicos realizados fraudulentamente y tachaban a la administración y a la industria de ser "Cárteles" de mafia organizada susceptibles de litigios criminales.

Actualmente, a medida que la presión mediática disminuye y ya casi todo el mundo se da cuenta del dudoso efecto de las vacunas, al producirse multitud de casos de COVID-19 en personas vacunadas con 2 ó 3 dosis de diferentes vacunas anti-COVID, la reacción de la ciencia y de los médicos castigados por la administración se ha endurecido. Un duro estudio acaba de ser presentado por un grupo liderado por J.A. Thorp en La Gaceta de Ciencias Médicas de USA.

En una declaración de septiembre de 2021 sobre la difusión de información errónea sobre COVID-19, la Junta Americana de Obstetricia y Ginecología (ABOG) amenazó a más de 22.000 miembros con acciones disciplinarias, incluida la revocación de licencias y certificaciones de la junta. En esta declaración, ABOG hizo referencia a la Federación de Juntas Médicas Estatales (FSMB) y a la Junta Americana de Especialidades Médicas (ABMS). Hay 1013 revistas médicas revisadas por evaluadores independientes que documentan las morbilidad y mortalidad causada por la terapia experimental con ácidos nucleicos COVID-19. Los datos de VAERS demuestran un riesgo significativo asociado con esta terapia génica experimental en mujeres en edad reproductiva y mujeres embarazadas.

ABOG y otros organismos autorizados, que regulan a los trabajadores de la salud, emitieron órdenes de mordaza inapropiadas sobre sus electores, impidiendo así que estuvieran informados, adulterando el consentimiento informado y destruyendo la relación médico-paciente. Muchas

fuentes acreditadas de datos, literatura médica y VAERS señalan el peligro que representa el uso de vacunas contra la COVID-19, especialmente durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva. Los autores del trabajo mantienen que ABOG debe retractarse de sus amenazas inapropiadas y hacer recomendaciones contra el uso de la vacunación contra la COVID-19 en el embarazo hasta que se realicen ensayos prospectivos a largo plazo.

Thorp JA et al. Patient Betrayal: The Corruption of Healthcare, Informed Consent and the Physician-Patient Relationship. G Med Sci. 2022; 3(1): 046-069.

https://www.doi.org/10.46766/thegms. medethics.22021403.

04

BREVIALIA



LA FALTA DE SUEÑO NOS MATA

El sueño es un estado que lo abarca todo y que hace que los animales sean inmóviles e hiposensibles a la estimulación. Es poco probable que una sola respuesta explique la función del sueño, ya que procesos como la cognición, la inmunidad y el metabolismo dependen del sueño. Innumerables estudios clínicos y experimentales vinculan el sueño insuficiente con problemas de salud graves, y la restricción del sueño puede conducir a la muerte prematura en organismos modelo, incluidos perros, ratas, cucarachas y moscas.

Alexandra Vaccaro y colegas del Departamento de Neurobiología de la *Harvard* Medical School, en Boston, investigaron las razones que hacen que el sueño sea necesario para la supervivencia en el sentido más básico.

El sueño es generado por las neuronas, por lo que se ha asumido que la muerte observada con la privación del sueño es el resultado de una función cerebral deteriorada. Esta idea está respaldada por el deterioro cognitivo que se produce tras la pérdida de sueño. Dos propuestas principales para las funciones restauradoras del sueño relacionadas con el cerebro son la reducción de la escala de las sinapsis formadas durante la vigilia y la eliminación de sustancias nocivas de las áreas cerebrales intersticiales. Debido a que es difícil inducir estos procesos durante la vigilia o inhibirlos durante el sueño, se desconoce su contribución a la letalidad asociada con la privación del sueño. Además de deteriorar la cognición, la pérdida de sueño conduce a la disfunción de los sistemas gastrointestinal, inmunológico, metabólico y circulatorio. No está claro si estas son consecuencias secundarias de la función alterada del sistema nervioso o efectos directos e independientes de la privación del sueño. Tampoco está claro si alguno de estos impedimentos contribuye a la muerte prematura de los animales privados de sueño.

Una función del sueño es la prevención del estrés oxidativo en el cerebro. Múltiples estudios han reportado una respuesta antioxidante alterada en el cerebro durante la pérdida de sueño, y recientemente se encontró que la pérdida de sueño altera el estado redox de varias neuronas reguladoras del sueño en el cerebro de la mosca, influyendo en su actividad. Debido a que el cerebro no parece estar significativamente dañado por la privación del sueño, algunos laboratorios han buscado signos de estrés oxidativo en otros lugares.

En roedores, la defensa antioxidante endógena se debilita en el hígado, y los órganos viscerales muestran evidencia de oxidación después de la restricción del sueño a largo plazo. Como no se conocen orígenes localizados de moléculas oxidativas durante la privación del sueño, no se sabe si esta oxidación es causa o consecuencia de otros daños y si es la razón por la que los animales privados de sueño mueren.

En la búsqueda de factores que vinculan directamente la pérdida de sueño y la muerte, los autores americanos adoptaron un enfoque agnóstico en términos de anatomía, examinando múltiples tejidos en paralelo. El primer modelo fue la mosca, ya que las moscas y los mamíferos comparten atributos centrales del sueño y dado que las moscas requieren dormir para una vida normal. Después de determinar cuánto tiempo tarda la privación del sueño en causar la muerte, examinaron varios marcadores de daño celular. Identificaron especies reactivas de oxígeno (ROS), moléculas inestables, de corta duración y altamente reactivas, como impulsoras del daño celular y la letalidad durante la privación del sueño. Las ROS generadas endógenamente tienen importantes funciones de señalización, pero cuando sus niveles exceden la capacidad antioxidante celular, se desencadena una cadena de reacciones que resulta en una oxidación generalizada. Los radicales libres formados por ROS son particularmente reactivos porque sus electrones no están apareados. Para ganar estabilidad, interactúan con macromoléculas (ADN, proteínas, lípidos), despojándolas de electrones y, en consecuencia, desestabilizándolas.

Tres métodos independientes de privación del sueño en la mosca condujeron a la acumulación de ROS en el intestino, desencadenando el estrés oxidativo en este órgano. Cuando se detuvo la privación, las ROS y los marcadores de estrés oxidativo se eliminaron gradualmente. La privación del sueño en el ratón produjo un resultado similar, con ROS acumulándose específicamente en los intestinos delgado y grueso y desencadenando el estrés oxidativo. En moscas, las ROS acumuladas están causalmente relacionadas con la disminución de la supervivencia, ya que eliminarlas del intestino (con compuestos antioxidantes orales o expresión dirigida al intestino de enzimas antioxidantes) puede permitir una vida útil normal con poco o ningún sueño.

La privación del sueño conduce a la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y al consiguiente estrés oxidativo, específicamente en el intestino. Las ROS no son solo correlatos de la privación del sueño, sino impulsores de la muerte. La muerte por restricción severa del sueño puede ser causada por el estrés oxidativo. El intestino es central en este proceso y la supervivencia sin sueño es posible cuando se previene la acumulación de ROS.

> Alexandra Vaccaro A et al. Sleep Loss Can Cause Death through Accumulation of Reactive Oxygen Species in the Gut. Cell 2020; 181 (6):1307-1328.

DOI:https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.049.

TERAPIA GÉNICA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I

La terapia génica es una medicina potencialmente curativa para muchas enfermedades actualmente intratables, y el adenovirus recombinante (recombinant adeno-associated virus, rAAV) es el vehículo de entrega de genes más exitoso para aplicaciones in vivo. Sin embargo, la terapia génica basada en rAAV sufre de varias limitaciones, como el tamaño restringido de la carga de ADN y las toxicidades causadas por la expresión no fisiológica de un transgen. Jiaming Wang y colegas del Horae Gene Therapy Center, en la University of Massachusetts Chan Medical School, en Worcester (USA), muestran que la administración de rAAV de un ARNt supresor (rAAV.sup-tRNA) rescata de manera segura y eficiente una enfermedad genética en un modelo de ratón portador de una mutación sin sentido para Mucopolisacaridosis tipo 1, con efectos que duran más de 6 meses después de un solo tratamiento. Mecánicamente, esto se logró a través de un efecto sinérgico de lectura prematura de codones de detención e inhibición de la desintegración del ARNm sin sentido. rAAV.sup-tRNA tiene un efecto limitado en la lectura global en codones de parada normales y no perturba la homeostasis endógena de ARNt, según lo determinado por el perfil de ribosomas y la secuenciación de ARNt, respectivamente. Al optimizar la cápside AAV y la vía de administración, se logra eficacia terapéutica en varios tejidos diana, incluyendo hígado, corazón, músculo esquelético y cerebro. Este estudio demuestra la viabilidad de desarrollar una caja de herramientas de ARNt supresores sin sentido administrados por AAV que operan en codones de terminación prematura (AAV-NoSTOP) para rescatar mutaciones patógenas sin sentido y restaurar la función génica bajo regulación endógena. Como las mutaciones sin sentido representan el 11% de las mutaciones patógenas, AAV-NoSTOP puede beneficiar a un gran número de pacientes. AAV-NoSTOP evita la necesidad de administrar un gen codificador de proteínas de longitud completa que puede exceder el límite de empaque de rAAV, provocar respuestas inmunes adversas o causar toxicidades relacionadas con los transgenes. Por lo tanto, representa una valiosa contribución a la terapéutica génica.

Wang, J., Zhang, Y., Mendonca, C.A. et al. AAVdelivered suppressor tRNA overcomes a nonsense mutation in mice. Nature (2022).

https://doi.org/10.1038/s41586-022-04533-3.

RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN CEREBRAL

La resonancia magnética (MRI) ha transformado nuestra comprensión del cerebro humano a través del mapeo de estructuras específicas, tanto de tipo lesional como funcional. La investigación y la atención de la salud mental aún no han logrado avances relevantes con el uso de la resonancia magnética. Un importante desafío ha sido replicar las asociaciones entre las diferencias interindividuales en la estructura o función cerebral y los fenotipos cognitivos o de actividad mental (estudios de asociación en todo el cerebro; brain-wide association studies, BWAS). Tales BWAS se han basado en tamaños de muestra apropiados para el mapeo cerebral clásico (tamaño medio de la muestra: 25), pero este muestreo resulta pequeño para capturar asociaciones reproducibles del fenotipo cerebro-conducta.

Scott Marek y su equipo del Departamento de Psiquiatría de la Washington University School of Medicine, en St Louis, utilizaron tres de los conjuntos de datos de neuroimagen más grandes actualmente disponibles, con un tamaño de muestra total de alrededor de 50 000 individuos, para cuantificar las magnitudes del efecto BWAS y la reproducibilidad en función del tamaño de la muestra. Las asociaciones de BWAS fueron más pequeñas de lo que se pensaba, lo que resultó en estudios con poco poder estadístico, magnitudes de efecto excesivas y fallos de replicación en magnitudes de muestra típicos. A medida que el tamaño de la muestra creció a miles, las tasas de replicación comenzaron a mejorar y el incremento de la magnitud del efecto disminuyó. Detectaron efectos BWAS más robustos para la resonancia magnética funcional (versus estructural), las pruebas cognitivas (versus cuestionarios de salud mental) y los métodos multivariantes (versus univariantes). Las asociaciones cerebro-fenotipo más pequeñas de lo esperado y la variabilidad entre las submuestras de población pueden explicar los fracasos generalizados de replicación de BWAS. Estos estudios demuestran que para obtener buenas correlaciones genotipo-fenotipo en cerebro hacen falta miles de casos que garanticen poder estadístico suficiente y den fiabilidad a los datos.

> Marek, S., Tervo-Clemmens, B., Calabro, F.J. et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. Nature 603, 654-660 (2022).

https://doi.org/10.1038/s41586-022-04492-9.

RESULTADOS DE LA NEUROCIRUGÍA EN CASOS DE TRAUMATISMO CRÁNEO-ENCEFÁLICO

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) representan un importante problema de salud a nivel mundial, con altos costes para la sociedad y alto grado de discapacidad para los afectados. Las intervenciones neuroquirúrgicas son un aspecto importante de la atención para los pacientes con TCE, pero hay pocos datos epidemiológicos disponibles sobre esta población de pacientes. David Clark y colegas de la División de Neurocirugía del Addenbrooke's Hospital en el Cambridge Biomedical Campus del Reino Unido estudiaron diferencias en la mezcla de casos, el tratamiento y la mortalidad de los pacientes que recibían neurocirugía de urgencia para TCE.

El estudio incluyó 1635 registros de 159 hospitales en 57 países, recopilados entre el 1 de noviembre de 2018 y el 31 de enero de 2020. 328 registros (20%) procedían de países en el nivel de IDH muy alto, 539 (33%) de países en el nivel de IDH alto, 614 (38%) de países en el nivel medio de IDH y 154 (9%) de países en el nivel bajo de IDH. La media de edad era de 35 años (IQR 24-51), con los pacientes de mayor edad en el nivel de IDH muy alto (media de 54 años, IQR 34-69) y los más jóvenes en el nivel de IDH bajo (media de 28 años, IQR 20-38). Los procedimientos más comunes fueron la elevación de una fractura de cráneo deprimida en el nivel bajo del IDH (45%), la evacuación de un hematoma extradural supratentorial en el nivel medio del IDH (31%) y el nivel alto del IDH (32%), y la evacuación de un hematoma subdural agudo supratentorial en el nivel muy alto del IDH (47%). La media de tiempo desde la lesión hasta la cirugía fue de 13 h (IQR 6-32). La mortalidad general fue del 18%. Las probabilidades de muerte son mayores en el nivel medio del IDH y en el nivel alto del IDH, pero no en el nivel bajo del IDH, con una variación significativa entre hospitales.

Los pacientes sometidos a neurocirugía de emergencia por TCE difirieren considerablemente en sus características de admisión y manejo en todos los entornos. El nivel de desarrollo humano se asoció con la mortalidad. La variación entre hospitales en la mortalidad sugiere que los cambios a nivel institucional podrían influir en los resultados y la investigación de efectividad comparativa podría identificar las mejores prácticas.

Clark D et al. Casemix, management, and mortality of patients receiving emergency neurosurgery for traumatic brain injury in the Global Neurotrauma Outcomes Study: a prospective observational cohort study. Lancet Neurol., 2022; March 16, 2022

DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00037-0.

ASPIRINA, HEPARINA O NADA EN LA PREVENCIÓN **DEL ICTUŚ**

La aspirina y la heparina no fraccionada a menudo se usan durante el tratamiento del accidente cerebrovascular endovascular para mejorar la reperfusión y los resultados. Sin embargo, se desconocen los efectos y riesgos de los antitrombóticos para esta indicación. Wouter van der Steen y colegas del Departamento de Neurología del Centro Médico de la Universidad Erasmus, en Rotterdam, estudiaron la seguridad y la eficacia de la aspirina intravenosa, la heparina no fraccionada, ambas o ninguna como tratamiento endovascular en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. Los autores holandeses realizaron un ensayo controlado aleatorio, multicéntrico y abierto con un diseño factorial de 2×3 en 15 centros de los Países Bajos. Se reclutaron pacientes adultos (≥18 años) con accidente cerebrovascular isquémico debido a una oclusión intracraneal de grandes vasos en la circulación anterior en los que se pudo iniciar el tratamiento endovascular dentro de las 6 horas posteriores al inicio de los síntomas. Los pacientes elegibles tenían una puntuación de 2 o más en la Escala de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud, y una tomografía computarizada o resonancia magnética que descartaba una hemorragia intracraneal. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir aspirina intravenosa periprocedimental (bolo de 300 mg) o ninguna aspirina, y asignados al azar (1:1:1) para recibir heparina no fraccionada en dosis moderadas (bolo de 5000 UI seguido de 1250 UI/h durante 6 h), heparina no fraccionada en dosis bajas (bolo de 5000 UI seguido de 500 UI/h durante 6 h), o ninguna heparina no fraccionada. El resultado primario fue la puntuación en la escala de Rankin modificada a los 90 días. La hemorragia intracraneal sintomática fue el principal resultado de seguridad.

Entre el 22 de enero de 2018 y el 27 de enero de 2021, asignaron aleatoriamente a 663 pacientes; de los cuales, 628 (95%) dieron su consentimiento diferido o murieron antes de que se pudiera solicitar el consentimiento y se incluyeron en la población modificada por intención de tratar. El 4 de febrero de 2021, después de desenmascarar y analizar los datos, el comité directivo del ensayo detuvo permanentemente el reclutamiento de pacientes y el ensayo se detuvo por motivos de seguridad. El riesgo de hemorragia intracraneal sintomática fue mayor en los

pacientes asignados a recibir aspirina que en los que no recibieron aspirina (43 [14%] de 310 vs. 23 [7%] de 318), así como en los pacientes asignados a recibir heparina no fraccionada que en los que no recibieron heparina no fraccionada (44 [13%] de 332 frente a 22 [7%] de 296). Tanto la aspirina como la heparina no fraccionada condujeron a un cambio no significativo hacia peores puntuaciones modificadas de la Escala de Rankin. La aspirina intravenosa periprocedimental y la heparina no fraccionada durante el tratamiento del accidente cerebrovascular endovascular se asocian con un mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática sin evidencia de un efecto beneficioso sobre el resultado funcional.

van der Steen W et al. Safety and efficacy of aspirin, unfractionated heparin, both, or neither during endovascular stroke treatment (MR CLEAN-MED): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2022; 399 (10329):1059-1069. February 28,

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00014-9.

TRATAMIENTO DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO **CON GARADACIMAB (CSL312)**

El angioedema hereditario es una enfermedad autosómica dominante rara y potencialmente mortal caracterizada por ataques recurrentes e impredecibles de angioedema en la piel, los genitales, la pared intestinal y las vías respiratorias superiores. El factor XII (FXII) es un iniciador clave del sistema de activación de contacto intrínseco y la vía calicreína-quinina. FXII también participa en el inicio de las vías fibrinolítica y del complemento. La activación de FXII conduce a la producción de bradiquinina, un mediador central del angioedema en la vía calicreína-quinina. En individuos sanos, el inhibidor de la C1-esterasa (C1-INH), un inhibidor clave de numerosas serina proteasas, regula la vía calicreínaquinina. Sin embargo, en pacientes con angioedema hereditario que tienen una deficiencia de C1-INH (pacientes AEH-C1-INH), la vía calicreína-quinina no está regulada y la bradiquinina se produce en exceso, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular y el posterior angioedema.

Los pacientes con angioedema hereditario enfrentan una carga sustancial de enfermedad, y aproximadamente el 50% de los pacientes experimentarán al menos un ataque laríngeo potencialmente fatal durante su vida. El impacto de estos ataques afecta a los pacientes tanto físicamente, por la restricción de las actividades diarias, como mentalmente, debido a la imprevisibilidad de los ataques y el potencial de que sean potencialmente mortales. Un tratamiento profiláctico que se pueda administrar regularmente para la prevención de ataques podría reducir la carga de la enfermedad en pacientes con angioedema hereditario, sus familias y el sistema de salud.

A pesar del notable progreso en el manejo del angioedema hereditario, los pacientes aun enfrentan una carga de enfermedad sustancial que restringe su vida diaria, tanto física como mentalmente, debido a la imprevisibilidad de los ataques. Actualmente se han autorizado varias terapias para el tratamiento de pacientes con angioedema hereditario, pero pocas han demostrado ser eficaces y bien toleradas para la profilaxis a largo plazo. La mejora de las terapias actuales para reducir aún más la frecuencia de los ataques mientras se mantiene una dosificación conveniente es un objetivo de tratamiento deseable y se espera que mejore enormemente el curso de la enfermedad de los pacientes con este

trastorno genético de por vida. Entre el 1 de enero de 2018 y el 12 de febrero de 2021, sólo se publicaron nueve ensayos controlados aleatorios. De estos, seis fueron ensayos que incluyeron concentrados de inhibidores de la C1-esterasa (C1-INH) y los otros tres fueron ensayos que investigaron los inhibidores de la calicreína: avoralstat, berotralstat y lanadelumab. Hasta la fecha, ningún estudio ha informado sobre la profilaxis del angioedema hereditario dirigiéndose al iniciador de la vía calicreína-quinina, el factor XII activado (FXIIa).

Timothy Craig, del Departamento de Medicina y Pediatría, de la Penn State University, en Hershey, Markus Magerl, del Instituto de Alergología, de la Charité-Universitätsmedizin Berlin, en Berlin, y colegas de otras instituciones evaluaron la eficacia y la seguridad de garadacimab en la prevención de ataques en pacientes con AEH-C1-INH. Garadacimab (CSL312) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G4 activado (FXIIa) de primera clase, totalmente humano. Garadacimab tiene afinidad picomolar por FXIIa y se ha demostrado que previene la formación de bradiquinina en muestras plasmáticas de pacientes con angioedema hereditario. Garadacimab, a diferencia de otros tratamientos para el angioedema hereditario inhibe el iniciador de la vía calicreína-quina, FXIIa, disminuyendo así la producción de bradiquinina.

Un estudio aleatorizado de fase 2, doble ciego, controlado con placebo, proporciona la primera evidencia clínica del papel de FXIIa en el angioedema hereditario. Además, prueba que la administración subcutánea de 200 mg o 600 mg de garadacimab cada 4 semanas durante un total de 12 semanas reduce significativamente el número de ataques mensuales en más del 90% de pacientes con AEH-C1-INH.

Craig T et al. Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2022; 399 (10328):945-955.

DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02225-X

NUTRICIÓN EN EL ICTUS

La nutrición es crucial en el tratamiento de los pacientes con accidente cerebrovascular agudo. Las características clínicas que ponen a los pacientes en riesgo de desnutrición incluyen disfagia, alteración de la conciencia, déficits de percepción y disfunción cognitiva. Estar desnutrido o en riesgo de desnutrición al ingreso hospitalario después del accidente cerebrovascular está relacionado con malos resultados funcionales y mortalidad, y el empeoramiento del estado nutricional durante la etapa aguda posterior al accidente cerebrovascular se asocia con resultados adversos similares. Por lo tanto, las guías dedicadas a la atención del accidente cerebrovascular agudo generalmente incluyen el manejo nutricional. La guía para el diagnóstico y tratamiento de la disfagia posterior al accidente cerebrovascular de la Organización Europea del Accidente Cerebrovascular y la Sociedad Europea de Trastornos de la deglución, por ejemplo, recomienda la nutrición enteral temprana a través de una sonda nasogástrica si no es posible una nutrición oral suficiente. La asignación a la alimentación temprana por sonda se asocia con una reducción no significativa de la mortalidad en un 5.8%.

Jingjing Zhao y colegas reportan resultados del ensayo Optimizing Early Enteral Nutrition in Severe Stroke (OPENS). El ensayo OPENS comparó una intervención de 7 días de nutrición enteral completa (70-100% de los requerimientos calóricos estimados), nutrición enteral completa modificada (70-100% de los requerimientos calóricos estimados con fármacos procinéticos agregados) y nutrición enteral hipocalórica (40-60% de los requerimientos calóricos estimados). El ensayo se detuvo antes de lo previsto, después de la asignación aleatoria de 321 pacientes, porque se produjo un exceso significativo de mortalidad a los 90 días en el grupo de nutrición enteral hipocalórica (35 [34%] de 104 pacientes) en comparación con el grupo de nutrición enteral modificada (18 [17%] de 105 pacientes); la diferencia no fue significativa en comparación con los pacientes que recibieron nutrición enteral completa (24 [23%] de 106 pacientes). Curiosamente, en el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, las curvas de mortalidad se separaron rápidamente, lo que sugiere que el efecto de la alimentación ya podría ser evidente durante la etapa aguda. No se observaron diferencias entre los grupos para el resultado primario de eficacia, que fue la proporción de pacientes con un resultado deficiente a los 90 días (puntuación modificada de la Escala de Rankin de 3-6). 86 de 105 pacientes (82%) en el grupo de nutrición enteral completa, 85 de 106 pacientes (80%) en el grupo de nutrición enteral modificada y 76 de 104 pacientes (73%) en el grupo de nutrición enteral hipocalórica alcanzaron este punto final. Estos resultados, aunque posiblemente sesgados por la interrupción temprana del ensayo, indican que la reducción de la letalidad en pacientes que

recibieron nutrición enteral completa podría lograrse a expensas de una mayor proporción de pacientes que sobreviven pero están gravemente discapacitados.

Además de la disfagia orofaríngea, el accidente cerebrovascular agudo se asocia con dismotilidad del tracto gastrointestinal superior, particularmente retraso en el vaciamiento gástrico y reflujo gastroesofágico, lo que en última instancia aumenta el riesgo de aspiración de alimentos y neumonía posterior incluso en pacientes alimentados por sonda sin interrupción por vía oral. Este problema se ha abordado en un pequeño estudio en el que 60 pacientes disfágicos con accidente cerebrovascular subagudo que recibieron alimentación por sonda fueron asignados al azar al fármaco procinético metoclopramida, un antagonista de los receptores de dopamina, o a placebo. El tratamiento con metoclopramida se asoció con una reducción significativa en la incidencia de neumonía y con un mejor estado funcional al final del ensayo. En consecuencia, la procinética se cubre en una quía reciente sobre el tratamiento de la disfagia posterior al accidente cerebrovascular, aunque se caracteriza como una recomendación débil con un bajo nivel de evidencia de apoyo. En todo caso, el ensayo OPENS apoya este enfoque terapéutico, ya que los pacientes que recibieron nutrición enteral completa con fármacos procinéticos agregados tuvieron evidencias no significativas de menor retención gástrica en comparación con los pacientes en el grupo de nutrición enteral completa. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en OPENS el agonista del receptor de serotonina mosaprida se utilizó como fármaco procinético en todos los pacientes excepto en uno. Además, a diferencia del estudio anterior, no hubo reducción de la neumonía en el grupo que recibió fármacos procinéticos en comparación con los otros grupos en el ensayo de Zhao y colegas.

Dziewas R. Nutrition in acute stroke management: food for thought. Lancet Neurology 2022; 21 (4):296-297.

DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00078-3

Dziewas R et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. Eur Stroke J. 2021; 6: LXXXIX-LXXCXV.

Yuan ZJ et al. Safety and efficacy of three enteral feeding strategies in patients with severe stroke in China (OPENS): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blindend-endpoint trial. Lancet Neurol. 2022; (published online Feb 24.)

https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00010-2.

DESCODIFICACIÓN GENÓMICA DE EMBRIONES GENERADOS POR FERTILIZACION *IN VITRO*

El pasado 22 de marzo, Jennifer Couzin-Frankel ha levantado el debate en Science sobre la descodificación genómica de embriones creados por fertilización in vitro (FIV), tal y como anuncia una compañía californiana. Esta es una hazaña desafiante debido al pequeño volumen de material genético disponible para el análisis. El avance depende de secuenciar completamente el ADN de ambos padres y "reconstruir" el genoma de un embrión con la ayuda de esos datos. La compañía sugiere que podría hacer posible pronosticar el riesgo de enfermedades comunes que se desarrollan décadas después. Actualmente, dicha predicción de riesgo genético se está probando en adultos y, a veces, se ofrece clínicamente. La idea de aplicarlo a embriones obtenidos por FIV ha generado una intensa controversia científica y ética. Pero eso no ha impedido que la tecnología galope hacia adelante.

Las afecciones cardíacas, las enfermedades autoinmunes, el cáncer y muchas otras dolencias de los adultos tienen orígenes complejos y, a menudo, misteriosos, alimentados por una mezcla de influencias genéticas y ambientales. Cientos de variaciones en el genoma humano pueden aumentar o reducir colectivamente el riesgo de una enfermedad en particular. Predecir la probabilidad de una persona a padecer una enfermedad específica mediante la combinación de esta variabilidad genética en lo que se llama una "puntuación de riesgo poligénico" sigue siendo un estudio realizado en adultos, en parte porque nuestra comprensión de cómo las variantes genéticas se unen para impulsar o protegernos contra la enfermedad sigue siendo un trabajo en desarrollo. En los embriones es aún más difícil probar la precisión de una puntuación de riesgo.

Con las tecnologías actuales, es muy difícil secuenciar con precisión un genoma completo de solo unas pocas células, aunque se haya intentado con diferentes métodos. El nuevo trabajo sobre las puntuaciones de riesgo poligénico para embriones de FIV es una "investigación exploratoria", según dice Premal Shah, CEO de MyOme, la compañía que informa de estos resultados espectaculares. El trabajo acaba de publicarse en Nature Medicine. El equipo de MyOme, dirigido por los cofundadores y científicos de la compañía Matthew Rabinowitz & Akash

Kumar, junto con colegas de otras instituciones, describen la creación de tales puntajes mediante la secuenciación temprana de los genomas de 10 pares de padres que ya se habían sometido a FIV y habían tenido bebés. Este análisis puede detectar un número anormal de cromosomas, ciertas enfermedades genéticas y reordenamientos de grandes trozos de ADN, y se ha convertido en una parte cada vez más común del tratamiento de FIV en los Estados Unidos. Al combinar estos datos embrionarios irregulares con las secuencias más completas del genoma parental, y aplicar técnicas estadísticas y de genómica poblacional, los investigadores pudieron explicar el trasiego de genes que ocurre durante la reproducción y calcular qué cromosomas había transmitido cada padre a cada embrión. De esta manera, podrían predecir gran parte del ADN de ese embrión.

La reacción de la comunidad científica no se ha hecho esperar, con notables voces en contra; entre ellas, la Sociedad Europea de Genética Humana, que ya en diciembre de 2021se había opuesto a estas técnicas calificándolas de poco éticas.

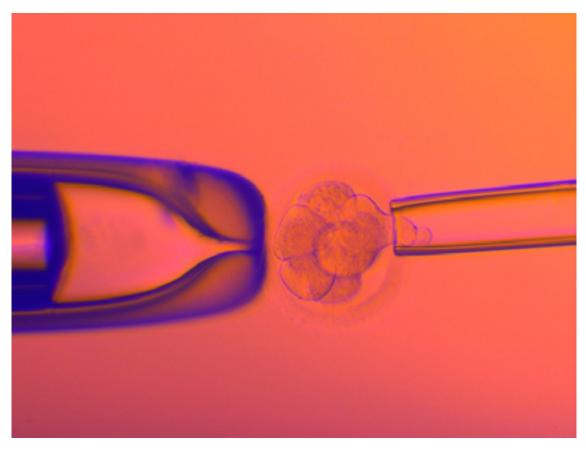
Lo cierto es que cuando la ciencia da un paso hacia adelante, lo ético o no ético depende del uso correcto o incorrecto que los humanos hagan del progreso científico; pero no se pueden poner barreras al progreso.

Couzin-Frankel J. Scientists say they can read nearly the whole genome of an IVF-created embryo. Selecting embryos based on such screening is premature, other researchers warn. Science, March 22; doi: 10.1126/science.abq1468

Editorial. The alarming rise of complex genetic testing in human embryo selection. Nature 2022; 603:549-550.doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-00787-z.



Fuente: Science, March 22; doi: 10.1126/science.abq1468.



Fuente: *Nature* 2022; 603:549-550. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-00787-z.

LAS EMOCIONES DE LOS ANIMALES

Frans B. M. de Waal, del Departamento de Psicología de la Emory University en Atlanta, y Kristin Andrews, del Departamento de Filosofía, de la York University, en Toronto, debaten la creciente corriente a favor de las emociones de los animales, con importantes consecuencias éticas en cuanto a la relación de los seres humanos y los animales y el impacto sobre el equilibrio ecológico y la alimentación humana.

Las emociones y las experiencias sentidas (sensibilidad) no se limitan a animales cercanos a los humanos, como los mamíferos. Este tema ha sido muy debatido tanto en neurociencia afectiva como en filosofía (¿cuál es la relevancia moral de las experiencias animales?), pero parece estar surgiendo un consenso sobre los criterios y las implicaciones de reconocer la sensibilidad animal, tal como se desprende de un trabajo liderado por **J. Birch** de la London School of Economics and Political Science.

Hace más de una década, el mismo debate giraba en torno a los peces. ¿Los peces sienten dolor? Se pensaba que estos animales solo tenían nocicepción, reacciones inconscientes a estímulos nocivos mediados por el sistema nervioso periférico, como cuando los humanos retiran reflexivamente una mano de una estufa caliente antes de que se den cuenta de la quemadura. Los peces pueden reaccionar al dolor, se pensó, pero sin ningún sentimiento asociado. Debido a que la nocicepción no necesariamente llega al sistema nervioso central y a la conciencia, no equivale a la sintiencia. La sintiencia en este caso requiere experiencias juzgadas por el organismo como atractivas, positivas o aversivas/ negativas. Este debate se resolvió cuando se descubrió que los peces aprendían de los encuentros con estímulos negativos evitando lugares peligrosos. La mejor explicación es que los peces recuerdan estos lugares porque sintieron y procesaron neuronalmente experiencias aversivas.

La misma lógica se ha seguido para los artrópodos, como los cangrejos, que en experimentos aprenden a evitar los lugares donde han sido impactados. La nocicepción no puede explicar el aprendizaje asociativo porque no hay motivación para evitar el estímulo si no se siente mal en ese momento. Las experiencias negativas subyacentes a su comportamiento pueden incluso integrarse con otras evaluaciones, porque los cangrejos ermitaños necesitan choques más fuertes para evacuar una concha de alta calidad que protege su abdomen que una concha de mala calidad. Si las experiencias sentidas guían el comportamiento de maneras complejas, el sistema nervioso central debe estar involucrado. En los vertebrados, la vía típica para hacerlo es a través de las emociones. Las emociones son estados físicos y mentales temporales que preparan al organismo para la acción adaptativa. Los estudios sobre cangrejos sostienen que los artrópodos sienten emociones y, por lo tanto, son sintientes.

Después de un largo período de negaciones cartesianas de las emociones animales debido a las dudas sobre lo que sienten, o incluso al escepticismo que sienten, la mayoría de los científicos afectivos se han decidido por una

distinción entre sentimientos y emociones. Los sentimientos son estados conscientes privados que no son observables públicamente y, por lo tanto, son inaccesibles para la ciencia, mientras que las emociones son estados fisiológicos y/o neuronales medibles que a menudo se reflejan en el comportamiento. La ciencia afectiva se concentra en las emociones de los animales, mientras que generalmente se mantiene neutral en sus sentimientos asociados.

La distinción entre emociones y sentimientos es menos relevante en nuestra especie porque los humanos comunican sentimientos por medio del lenguaje. Los seres humanos aceptan declaraciones verbales sobre estados internos como evidencia de esos estados y, a la inversa, equiparan la ausencia de lenguaje con la ausencia de esos estados. Hasta bien entrada la década de 1980, este argumento se extendió incluso a los miembros de nuestra propia especie. Escéptico de que los bebés humanos preverbales sintieran algo, la profesión médica los sometió libremente a cirugía sin anestesia. En relación con los bebés humanos, el enfoque lingüístico ha sido abandonado y se tiene en cuenta su dolor. Por lo que a los animales se refiere, una potente corriente intelectual defiende que negarles las emociones sentidas no parece una posición razonable dada la similitud fundamental entre los sistemas nerviosos de los humanos y otras especies animales y la historia evolutiva compartida que ha promovido reacciones emocionalmente mediadas similares al medio ambiente y a los interlocutores sociales.

La neurociencia afectiva se basa en animales para estudiar qué áreas del cerebro y circuitos neuronales se activan durante reacciones emocionales específicas, como el miedo, la ira, el disgusto y la atracción. Estos hallazgos a menudo se extienden a los humanos. Este trabajo comenzó con observaciones del comportamiento animal sugestivas de estados emocionales. Por ejemplo, la cara, la ventana proverbial a las emociones humanas, expresa emociones a través de contracciones musculares similares a las de otros primates debido a una musculatura facial homóloga, que es casi indistinguible entre humanos y chimpancés. Obviamente, las especies cada vez más distantes tienen expresiones cada vez más diferentes de las emociones, pero la investigación ha encontrado que los cambios fisiológicos, la temperatura más baja de las extremidades y la activación de la amígdala durante el miedo son notablemente similares en ratas temerosas y humanos temerosos. Incluso fuera de los mamíferos, se observan continuidades en la expresión y fisiología subyacente de las emociones. La investigación en endocrinología comparada encuentra un papel para los glucocorticoides (estrés) y un sistema peptídico de tipo oxitocina/vasopresina (reproducción, enlace) en una amplia gama de animales que incluye invertebrados.

Los animales son exquisitamente sensibles a los signos de emoción en los conespecíficos, lo que resulta en reacciones empáticas, como el consuelo de los individuos angustiados por medio del contacto corporal, y el comportamiento sincronizado, como cuando el miedo y la alarma de un individuo despiertan miedo y alarma en los conespecíficos cercanos. Cuando los humanos muestran empatía, ya sea a través de un abrazo o verbalmente con "Siento tu dolor", esto se percibe como que también experimentan la emoción del otro, y si no muestran las reacciones emocionales apropiadas, la empatía no se juzga genuina.

A pesar de que los sentimientos pueden no ser demostrados directamente en otros animales, estos hallazgos insinúan fuertemente su existencia. Reconociendo que solo hay evidencias indirectas de los sentimientos humanos, los humanos no experimentan directamente lo que otras personas sienten, también parece apropiado adoptar una postura de consistencia y parsimonia evolutiva tal que expresiones y procesos emocionales similares en especies relacionadas requieran descripciones psicológicas similares cuando se trata de sensibilidad. La exhortación frecuente a evitar el lenguaje antropomórfico a menudo es errónea, especialmente para las especies que son evolutivamente cercanas a los humanos, porque nos obliga a distinciones lingüísticas entre su comportamiento y el nuestro que no están respaldadas por evidencias de una distinción real. Las advertencias de antropomorfismo asumen que hay marcadas diferencias entre humanos y animales, una suposición que es cuestionable dado que los humanos son animales. Aunque cada especie animal es distinta, la ciencia reconoce similitudes fundamentales cuando se trata de neurofisiología, cognición, emociones y sensibilidad.

No es difícil ver que la negación de las emociones animales, y por extensión de los sentimientos animales, ha sido moralmente conveniente durante la historia humana de la explotación animal. Por el contrario, su reconocimiento está destinado a sacudir nuestra toma de decisiones morales. Esto se debe a que la sensibilidad es ampliamente aceptada como suficiente para lo que los éticos llaman posición moral, o el estado de tener los intereses de uno moralmente importa. Lo que esto significa en la práctica es que para actuar moralmente, una persona debe tener en cuenta a aquellos individuos con posición moral. Aunque estamos acostumbrados a pensar en cómo nuestras acciones afectan a otros humanos, reconocer la sensibilidad animal generalizada requiere que también notemos y consideremos nuestro impacto en otras especies. De esta manera, la sensibilidad animal está destinada a complicar un mundo moral ya complejo.

Para progresar se requiere conocer el rango y la variedad de emociones y sentimientos de los animales. La ética filosófica ofrece teorías y herramientas para gestionar conflictos de intereses, aunque sin comprender la amplia gama de características que pueden ser moralmente relevantes, las herramientas son de ayuda limitada. Se necesita una mayor integración entre la ética y la ciencia afectiva por parte de etólogos, psicólogos comparativos y neurocientíficos para llegar a conclusiones morales. Esta integración no puede provenir solo de los especialistas en ética, sino que requiere que los estudiosos del comportamiento animal se comprometan con las implicaciones éticas de su trabajo, que hasta ahora la mayoría se ha mostrado reacia a hacer.

De Waal FBM, Andrews K. The question of animal emotions. Science, 375 (6587):1351-1352; DOI: 10.1126/science.abo2378

Birch J et al., Review of the Evidence of Sentience in Cephalopod Molluscs and Decapod Crustaceans (London School of Economics and Political Science, 2021).

05

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS



Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery?, Expert Opinion on Drug Discovery, DOI:10.1080/17460441.2022.203372 4 (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.

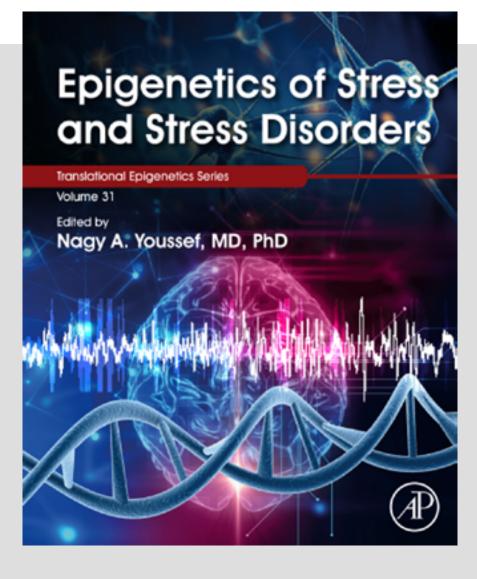
Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. Int J Mol Sci. 2021 Dec 10;22(24):13302. doi: 10.3390/ijms222413302. PMID: 34948113; PMCID: PMC8704264.

Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's disease. Life 2022; 12, 460. https://doi.org/10.3390/life120030460.

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 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.

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).



SECCIÓN PROMOCIONAL



BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2021

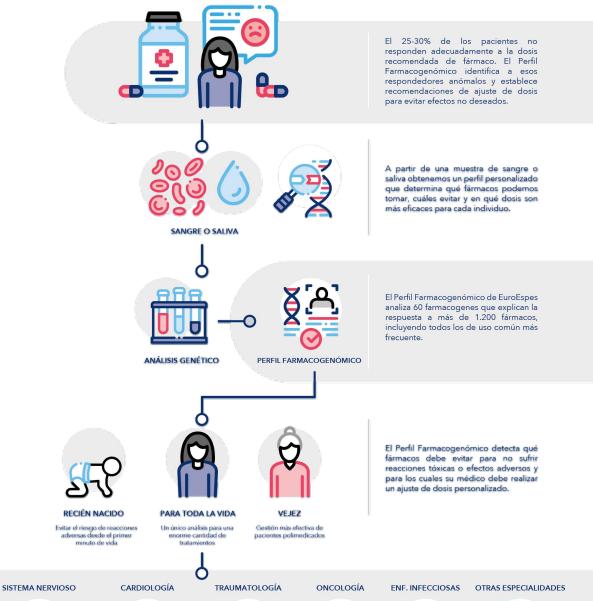
ENERO - N°08 FEBRERO - N°09 MARZO - N°10 ABRIL - N°11 MAYO - N°12 JUNIO - N°13 JULIO - N°14 AGOSTO - N°15 SEPTIEMBRE - N°16 OCTUBRE - N°17 **NOVIEMBRE - N°18** DICIEMBRE - N°19

MYLOGY



PERFIL FARMACOGENÓMICO





Antidepresivos

- Antihipertensivos

- Anthipertensivos
 Antiarritmicos
 Antirombóticos
 Inhibidores bomba de protones
 Betabloqueantes
 Bloqueantes canal de calcio
 Sistema renina angiotensina
 Modificadores de lípidos



Analgésicos

- - Antineoplásicos



- Antibióticos Anti-infecciosos
- - Antihistamínicos

 - Antidiabéticos
 Diuréticos
 Antiglaucoma

Anastésicos
 Anti-inflamatorios
 Corticosteroides



PgenP

Perfil Genómico Personal

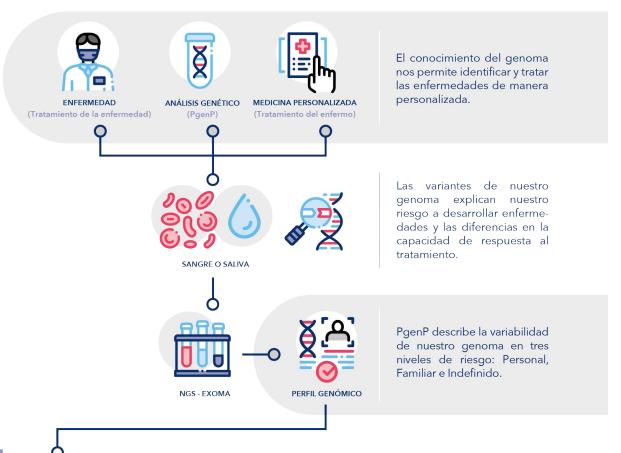
Genómica y Farmacogenómica



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)







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 NUTRACEUTICOS 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.





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

E: comunicacion@euroespes.com protocoloasistencial@euroespes.com



Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica