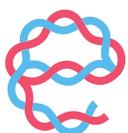




VOL. 29 / OCTUBRE 2022

# BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

---



euroespes  
health

Centro Internacional  
de Neurociencias y  
Medicina Genómica

# CONTENIDOS

## Editorial Octubre

- Nuevos Paradigmas en Desarrollo Farmacéutico

## 01

### Noticias

- Gran acogida de los usuarios de los servicios del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica a la nueva sede de EuroEspes Health en Madrid
- Premio Nobel a la Paleogenómica
- La ciencia contradice a la política y a la demagogia por el transgénero
- Iniciativa japonesa de 2000 millones de dólares para preparar vacunas contra la pandemia en 100 días
- Brain Initiative: \$500 millones para la creación del atlas cerebral humano más detallado de la historia
- Una infusión CRISPR contra el angioedema hereditario
- Un nuevo brote de Ébola ataca Uganda

## 02

### Progreso Médico y Científico

- Influencias genéticas, maternas y ambientales en la sociabilidad en una población de primates con pedigrí
- Evolución de la corteza prefrontal dorsolateral de los primates
- Las células cerebrales humanas prenden en el cerebro de rata
- Unidad Neurovascular e Ictus
- Química innovadora para generar fármacos antidepresivos
- El tratamiento postnatal podría retrasar el inicio de la enfermedad de Huntington
- Un polimorfismo de un solo nucleótido no codificante en 8q24 impulsa la formación de glioma mutante IDH1
- Origen del Meduloblastoma Humano
- Nomenclatura de consenso para organoides y asembloides del sistema nervioso
- Genes reguladores de la hiperagudeza auditiva en el síndrome de Williams-Beuren causada por microdelección de 27 genes contiguos
- El efecto de los genes en la esperanza de vida depende del sexo y la edad
- Convergencia genética en la vía endosomal para inducir patología y degeneración TDP-43 asociada a Demencia Frontotemporal-Esclerosis Lateral Amiotrófica
- Combinación de fármacos para combatir la resistencia a antibióticos
- Genética de los accidentes cerebrovasculares

# CONTENIDOS

## 03 Clínica Médica

- Genómica para seleccionar el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático
- Falsas expectativas de un nuevo medicamento para el Alzheimer que ralentiza el declive cognitivo en un ensayo clínico
- SNAP25: un biomarcador temprano en la enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Los tratamientos anti-Tau no funcionan en la enfermedad de Alzheimer
- La relación Delirium-Demencia
- Páncreas Biónico para Diabetes tipo 1
- Dudoso efecto de la inhibición de xantina oxidasa con alopurinol para prevenir la enfermedad cardiovascular
- Ayuda de la Inteligencia Artificial en la detección de la Fibrilación Auricular
- Atezolizumab no es efectivo en pacientes con carcinoma de células renales con mayor riesgo de recurrencia después de la resección
- Nivolumab más ipilimumab o nivolumab solo *versus* placebo en pacientes con melanoma en estadio IV resecaado

## 04 Atalaya Cerebral

- Insomnio

## 05 Artículos Divulgativos

- Perspectivas para el uso de ozono/oxigenoterapia en el tratamiento de COVID-19 (Parte I)  
Juan Carlos Pérez Olmedo, Reza Akbarzadeh, Reyhaneh Akbar Zadeh

## 06 Actualidad COVID-19

- Preparativos para la ola invernal
- 100 000 genomas de coronavirus revelan la evolución del COVID en África
- El coronavirus imita a una histona para engañar el sistema inmune
- La filogenómica a escala pandémica revela el panorama de recombinación del SARS-CoV-2
- El gen *DOCK2* se asocia a la severidad de COVID en asiáticos
- Lecciones de *The Lancet Commission* para el futuro

# CONTENIDOS

## 07 Brevialia

- Reparación genética del daño oxidativo
- La viruela del mono en la vida silvestre amenaza a humanos
- El virus de la viruela del mono está mutando
- Los hongos dentro de los tejidos cancerosos podrían afectar el crecimiento tumoral
- Efectos medicinales de la Mescalina
- Variaciones en el ADN mitocondrial afectan la actividad psicomotriz y el sueño
- Reconocimiento del Metotretxato por el transportador SLC19A1 del ácido fólico
- La genética individual determina los medicamentos que funcionan y los que no. Los pacientes asiáticos y africanos con cáncer responden mal al Pembrolizumab
- Azúcar-Microbioma-Sistema inmune: Tres patas para la obesidad
- El translatoma y el transcriptoma revelan un papel para los TPRX en la activación del genoma del cigoto humano
- El gen *LYSET* es esencial para el transporte de enzimas lisosomales y la infección viral. Mutaciones *LYSET* se asocian a trastornos de almacenamiento lisosomal como la mucopolipidosis grave tipo II
- Genética de la conservación de monos
- Epitranscriptómica y Confusión METTL

## 08 Voces

- El Ojo del Elefante  
Miguel Nieto

## 09 Eventos

- El Dr. Walter Curioso, Vice-Rector de Investigación de la Universidad Continental de Perú, visita el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

## 10 Publicaciones Científicas

## 11 Sección Promocional

- Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
- Centro Médico EuroEspes Health-Madrid
- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutraceuticos de Ebiotec

## EDITORIAL OCTUBRE

### Nuevos Paradigmas en Desarrollo Farmacéutico

---



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

Catedrático de Medicina Genómica

*Todo nuevo paradigma requiere un cambio de mentalidad*

Los principales problemas de salud en los países desarrollados son las enfermedades cardiovasculares (25-30%), el cáncer (20-25%) y los trastornos del sistema nervioso (10-15%), que a nivel mundial representan más del 80% de la morbilidad y mortalidad en la población general. Las enfermedades infecciosas, prevalentes en los países en desarrollo en el pasado inmediato, han adquirido una importancia sin precedentes en los últimos tres años con la aparición de COVID-19 en nuestras vidas, como resultado de la infección pandémica por el virus SARS-CoV-2. Esta pandemia, que paralizó la sociedad y la economía mundial, también provocó una grave disrupción en los programas de desarrollo farmacéutico centrados en otras patologías no infecciosas. Pero el COVID-19 ha venido a recordar a las sociedades avanzadas que los virus también existen y pueden ser letales cuando se les permite circular sin control. Puesto que la industria se mueve por modas o intereses, no es extraño que muchos programas de desarrollo farmacéutico en algunas multinacionales se hayan volcado hacia tratamientos antivirales; pero esta tendencia tiene que cambiar y, de hecho, ya está cambiando. El COVID-19 llegó cargado de enigmas y se va cargando de contradicciones.

A pesar de los grandes avances que se han producido durante la última década en relación con la etiopatogenia de enfermedades cardíacas, cáncer o problemas cerebrales, no se han producido grandes descubrimientos terapéuticos que hayan revolucionado drásticamente la forma de tratar estas patologías prevalentes. Aunque la prevalencia de algunas de estas enfermedades ha disminuido, esto no puede atribuirse a mejoras farmacológicas sino a la implementación de programas profilácticos. La situación es especialmente dramática en enfermedades neurodegenerativas, huérfanas de tratamientos curativos y causa de gran discapacidad y coste social.

Los últimos años han permitido a la comunidad científica incidir en la evidencia de que todas las enfermedades crónicas tienen un curso de implantación patogénica de décadas. Cuando una enfermedad de la vida adulta o de la vejez se manifiesta clínicamente, en realidad lleva muchos años destruyendo nuestro cuerpo y, al ser diagnosticada, el daño consolidado es el responsable de los síntomas. Los

tratamientos sintomáticos en los que se basa el 80% de la farmacología actual no son desdeñables y han conseguido mitigar el dolor, el malestar, los miedos, la inseguridad y la discapacidad física y mental, pero carecen de eficacia etiopatogénica. Por lo tanto, el futuro del desarrollo farmacéutico radica en la necesidad de descubrir tratamientos anti-patogénicos que permitan la implementación de programas preventivos que se administran años antes de que se manifieste la enfermedad. Para que esto sea posible, también es necesario identificar biomarcadores de riesgo que permitan predecir la probabilidad de padecer una enfermedad años antes de su expresión clínica.

Otra evidencia desafortunada de las últimas décadas ha sido verificar que el mal uso y abuso de drogas se están convirtiendo en el tercer problema de salud en los países desarrollados. También es obvio el hallazgo de que el mismo medicamento no tiene el mismo efecto en todas las personas. Para personalizar los tratamientos, es necesario aplicar los recursos que proporciona la medicina genómica. Más del 80% de las patologías adultas son poligénicas y multifactoriales, donde el genoma interactúa con el medio ambiente para desequilibrar la balanza de la salud en favor de la enfermedad. En este diálogo genoma-entorno, la epigenética juega un papel fundamental. El 100% de las patologías humanas presentan aberraciones epigenéticas que afectan a la metilación global del ADN, a la disposición de la cromatina nuclear y a las histonas y a la desregulación de la expresión génica causada por los micro-ARNs. Lo importante de la epigenética, cuyos defectos se transmiten de generación en generación, es que la falta de daños o alteraciones en la estructura del ADN la convierten en un proceso reversible, que se puede lograr con fármacos, estrategias nutricionales y modificaciones del entorno deletéreo. En consecuencia, los fármacos epigenéticos (EpiDrugs) abren un nuevo horizonte profiláctico y terapéutico potencialmente válido en cualquier patología humana. Lamentablemente, solo están siendo aprobados para el tratamiento del cáncer, y la mayoría de las EpiDrugs antitumorales son bastante tóxicas. Sin embargo, los nuevos productos biotecnológicos se abrirán camino en el campo de la epigenética médica con fines profilácticos y terapéuticos.

El desarrollo farmacéutico moderno tiene que importar recursos de la genómica médica. Comprender la genómica predictiva y diagnóstica ayudaría a descubrir nuevas formas de intervención terapéutica efectiva, desde la terapia génica hasta

los tratamientos epigenéticos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos.

La teoría de "un fármaco-un receptor" es una ingenuidad histórica. Ningún fármaco, por muy definida que esté su estructura molecular, actúa a través de un único mecanismo de acción. La mayoría de los medicamentos encajan mejor en el concepto de "sucios", con varios puntos de anclaje molecular y mecanismos de acción multipropósito. Igual de ingenuo es creer que un solo medicamento será suficiente para tratar una enfermedad compleja.

Incluso la mayoría de las enfermedades monogénicas requerirán tratamientos multifactoriales cuando sea posible tratarlas a nivel molecular; y en la población anciana es difícil encontrar pacientes con un solo problema. De 50 a 65 años, el 30% de los pacientes tienen más de una enfermedad; y en mayores de 70 años, más del 80% de la población tiene pluripatología tratada con polifarmacia. Los pacientes con una enfermedad degenerativa toman de 6 a 12 medicamentos o más al día y son víctimas de más de 3 enfermedades concomitantes que requieren medicación, con el consecuente riesgo de sufrir interacciones medicamentosas de cierto peligro y desarrollar efectos secundarios que obligan a la implantación de más medicación para neutralizar la toxicidad de los medicamentos de base.

En este sentido, la farmacogenética acude en ayuda de la ciencia farmacéutica para desarrollar nuevos fármacos de alta eficacia y baja toxicidad. La maquinaria farmacogenética incluye genes patogénicos, asociados con la patología de una enfermedad específica; genes mecanísticos, relacionados con el mecanismo de acción de un fármaco concreto; genes metabólicos, que codifican las enzimas responsables del metabolismo de los fármacos en el hígado y en los tejidos y su eliminación por los riñones, la bilis, las heces y los fluidos residuales; genes transportadores, que codifican las proteínas transportadoras responsables de si un fármaco puede o no acceder a su diana terapéutica; y genes pleiotrópicos que participan en multitud de vías metabolómicas alteradas por la enfermedad. La consideración de estos clusters genéticos operativos en el procesamiento de cualquier fármaco a la hora de tratar cualquier enfermedad es de incalculable ayuda para acelerar el proceso de desarrollo de nuevas especialidades farmacéuticas y nuevos bioproductos.

La farmacogenética ayuda, incontrovertiblemente, a desarrollar fármacos más eficaces y menos tóxicos, a reducir los costes de desarrollo y, por tanto, el coste final del producto farmacéutico que tiene que ser asumido por las personas o por los fondos estatales, y -en definitiva- ayuda a optimizar los recursos terapéuticos disponibles hoy y los de nuevo desarrollo futuro.

Llevar a cabo la tarea de transformar el enfoque teleológico de la ciencia farmacéutica requiere un cambio en el paradigma que domina las estrategias actuales de desarrollo farmacéutico; y el cambio de paradigma exige un cambio de mentalidad en la comunidad científica, en la industria farmacéutica, en los organismos reguladores para aprobación de medicamentos, en los médicos prescriptores y en los usuarios. La nueva ciencia farmacéutica debe comenzar a pensar en el desarrollo de medicamentos para preservar la salud en lugar de invertir todos los recursos en replicar medicamentos para reparar o atenuar los síntomas de la enfermedad.

01

# NOTICIAS



## **GRAN ACOGIDA DE LOS USUARIOS DE LOS SERVICIOS DEL CENTRO INTERNACIONAL DE NEUROCIENCIAS Y MEDICINA GENÓMICA A LA NUEVA SEDE DE EUROESPES HEALTH EN MADRID**

El día 29 de septiembre, EuroEspes Health inició su actividad médica en su nueva sede de Madrid (Almagro, 34). Este acontecimiento ha ido acompañado de innumerables muestras de entusiasmo y satisfacción por parte de los usuarios de los servicios médicos de EuroEspes dentro y fuera del país. A lo largo de 30 años de servicio a la comunidad, el Centro de Investigación Biomédica EuroEspes y el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica se han ido expandiendo a nivel nacional e internacional, con creciente reconocimiento de su excelencia asistencial y científica. En estas tres décadas, los científicos de EuroEspes han realizado más de 2000 contribuciones en prestigiosas revistas científicas y han generado patentes para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson; han desarrollado nuevos biomarcadores epigenéticos; han implementado nuevos protocolos para el análisis completo del genoma humano con fines predictivos y diagnósticos; han desarrollado el sistema bioinformático inteligente Mylogy, con la tecnología más avanzada para la personalización del tratamiento farmacológico basado en sofisticados procesos de farmacogenómica; y han contribuido al desarrollo de fármacos, en colaboración con la industria farmacéutica internacional.

Hasta el momento actual, el Centro Médico EuroEspes, con sede en Bergondo, A Coruña, ha dado servicio a pacientes nacionales y extranjeros; un 40% de Galicia, un 40% del resto de España y un 20% del extranjero (Europa, América, Asia, Países Árabes).

El liderazgo científico de EuroEspes posiciona al Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica como una de las entidades médicas y científicas de mayor prestigio en el campo de la Genómica Médica y de las Neurociencias Básicas y Clínicas, con especial relevancia en la predicción, diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas.

## PREMIO NOBEL A LA PALEOGENÓMICA

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina de este año ha sido otorgado al 'padrino' del campo ferozmente competitivo de la paleogenómica. **Svante Pääbo**, genetista del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva en Alemania, fue pionero en el uso de preciosos fragmentos de ADN en fósiles que tienen decenas de miles de años de antigüedad para estudiar la evolución humana. Su trabajo ha llevado a la secuenciación del genoma Neandertal y al descubrimiento del grupo de homínidos llamados Denisovanos.



## LA CIENCIA CONTRADICE A LA POLÍTICA Y A LA DEMAGOGIA POR EL TRANSGÉNERO

---

Para establecer una política transgénero hay que mirar la evidencia. Los debates políticos sobre las personas transgénero están envueltos en las guerras culturales. Dejemos que los datos y la ciencia, no los políticos, guíen las leyes, dice **Paisley Currah**.

En marzo, el estado estadounidense de Utah aprobó una ley que prohíbe a las niñas transgénero practicar deportes para niñas de secundaria. Define el sexo como la "condición de ser hombre o mujer, determinada por la genética y la anatomía de un individuo al nacer" y prohíbe que los de "sexo masculino" compitan contra otra escuela en un equipo de niñas.

El gobernador del estado vetó la ley y los tribunales la han impugnado, pero aún así se aprobó, aunque algunos aspectos se han suspendido. De los 85 000 estudiantes que participaban en deportes de secundaria en Utah en ese momento, solo había una niña transgénero registrada como competidora en deportes para niñas, y no se habían planteado preocupaciones sobre su participación.

Otros 17 estados de los Estados Unidos también han prohibido a las niñas y mujeres transgénero participar en los equipos deportivos. Y no es solo deporte. Este año se ha visto una escalada en las políticas que perjudican a las personas transgénero: Florida puso fin a la cobertura de atención de afirmación de género bajo el programa de seguro de salud *Medicaid*; Alabama hizo que proporcionar tal atención a los jóvenes fuera un delito grave. En el Reino Unido, la legislación para reformar la manera en que las personas pueden cambiar su género

legal se ha descarrilado por un pánico moral que vilipendia a las mujeres transgénero como peligrosas.

Currah es coeditor fundador de la revista *TSQ: Transgender Studies Quarterly*, y autor de un libro sobre cómo se regula la clasificación por sexo y piensa que es ingenuo pensar que la política y las costumbres sociales no tienen cabida en la legislación, pero rara vez la política ha estado tan desconectada de la ciencia y los datos. Los derechos de las personas trans, han sido armados en una guerra cultural. Antes de este cambio, el progreso legal había sido gradual: ocurriendo durante décadas, a menudo guiado por burócratas de bajo nivel y profesionales médicos. En los Estados Unidos, por ejemplo, los legisladores estatales y federales confiaron en la ciencia cuando comenzaron a permitir que las personas transgénero corrigieran la clasificación de sexo en sus documentos de identidad desde finales de la década de 1970.

La avalancha actual de posiciones anti-trans tiene poco que ver con la investigación basada en la evidencia, la ciencia o los datos. Los activistas anti-trans a menudo argumentan que permitir que las mujeres trans usen los baños y vestuarios de las mujeres aumentará las agresiones sexuales. De hecho, la investigación ha demostrado lo contrario. Un estudio contabilizó incidentes criminales relacionados con asaltos, delitos sexuales o voyeurismo en baños públicos, vestuarios y áreas de vestuarios en partes de Massachusetts que tenían leyes contra la discriminación trans, y los comparó con aquellos que no lo habían hecho. No encontré

evidencia de que estas leyes pusieran a las mujeres en riesgo, y concluyó que “los temores de mayores violaciones de seguridad y privacidad como resultado de las leyes de no discriminación no están empíricamente fundamentados” (A. Hasenbush et al. Sex. Res. Soc. Pol. 16, 70-83; 2019). Además, hay evidencia de que los niños transgénero que no pueden usar baños y vestuarios que coincidan con su identidad de género tienen un mayor riesgo de agresión (G. R. Murchison et al. Pediatrics 143, e20182902; 2019). Sin embargo, se ha utilizado un falso argumento de “protección” para justificar las “facturas de baño” anti-trans en Alabama, Minnesota, Oklahoma y Tennessee, y para reforzar la discriminación trans en el Reino Unido.

Las afirmaciones de los políticos también tienen poco que ver con la evidencia empírica cuando se trata de la atención de afirmación de género. La ley de Alabama que prohíbe la prestación de dicha atención a menores describió el uso de bloqueadores de la pubertad y terapias hormonales como “experimentales”. No mencionó que 22 asociaciones médicas estadounidenses respaldan estos medicamentos como un tratamiento bien establecido para la disforia de género en los jóvenes. La brecha entre el debate razonado e informado por la investigación y el absolutismo visceral es igual de obvia en el deporte. En junio, **Sebastian Coe**, presidente de *World Athletics*, declaró que “la biología triunfa sobre el género” al insinuar medidas para excluir a las mujeres transgénero de los deportes de atletismo. Invocar la biología es un movimiento retórico, no una conclusión basada en datos. Desde una perspectiva médica, el sexo tampoco es la proposición sin complicaciones que muchos laicos imaginan que es.

Aquellos que defienden la prohibición total de las niñas y mujeres trans que compiten como niñas y mujeres se basan en estudios que comparan el rendimiento deportivo de los hombres cisgénero con el de las mujeres cisgénero. Pero esa no es una comparación adecuada. Una mejor sería entre mujeres transgénero y cisgénero. La investigadora deportiva **Joanna Harper** de la Universidad de Loughborough, Reino Unido, es una de las varias científicas que han descubierto que la terapia hormonal reduce significativamente las ventajas atléticas (J. Harper et al. Br. J. Sports Med. 55, 865-872; 2021). Más investigaciones como esta podrían aclarar cómo las hormonas y otros factores afectan el rendimiento deportivo. Ese entendimiento debe guiar la política.

Declaraciones radicales como “la biología triunfa sobre el género” impulsan lo que debería ser una investigación pragmática y metódica en el ámbito político. No hacen nada para ayudar a los gobiernos a proteger a la gente. En la Escuela de Medicina de Yale en New Haven, Connecticut, el Consejo Asesor del Decano sobre Asuntos LGBTQI+ publica informes que muestran lo poco que la legislación reciente de los Estados Unidos ha consultado a la ciencia.

Mucha investigación basada en la evidencia ya está disponible. Todavía se necesita más, pero es una mentira o una excusa decir que no hay suficiente investigación para tomar decisiones políticas informadas. En lugar de azuzar argumentos para agitar las guerras culturales, los funcionarios electos y quienes los rodean deberían mirar la evidencia.

Nature 609, 877 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03036-5>.

## INICIATIVA JAPONESA DE 2000 MILLONES DE DÓLARES PARA PREPARAR VACUNAS CONTRA LA PANDEMIA EN 100 DÍAS

Un nuevo centro invertirá en vacunas para una variedad de enfermedades infecciosas para que el país esté listo para futuros brotes. Después de reconocer que Japón tardó en desarrollar vacunas para COVID-19, el gobierno se ha comprometido a invertir US \$2 mil millones en una iniciativa de investigación de vacunas para garantizar que el país esté listo para responder rápidamente a futuras epidemias.

El Centro Estratégico de Investigación y Desarrollo de Vacunas Biomédicas Avanzadas para la Preparación y Respuesta (SCARDA) invertirá inicialmente en la investigación de vacunas para ocho patógenos, incluidos coronavirus, viruela del mono, virus del dengue y virus Zika, utilizando una variedad de tecnologías para la administración de vacunas, como la tecnología de ARNm, vectores virales y proteínas recombinantes.

Las tres vacunas candidatas contra la COVID-19 más avanzadas del país aún se encuentran en ensayos clínicos en etapa tardía y ninguna está aprobada para su uso. En reconocimiento de este retraso, el gobierno japonés estableció SCARDA en marzo; el centro se lanzará formalmente en noviembre. El gobierno se ha dado cuenta de que el desarrollo de vacunas es complicado y requiere recursos, y ha dado un impulso al campo. La iniciativa reunirá a investigadores de todo Japón.

El objetivo de SCARDA será producir pruebas de diagnóstico, tratamientos y vacunas listas para la producción a gran escala dentro de los primeros 100 días de la identificación de un patógeno con

potencial pandémico. Esta misión de 100 días fue propuesta por primera vez por el Reino Unido en 2021 y respaldada por los otros países del G7. Iniciativas similares incluyen la Agencia de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado de los Estados Unidos (BARDA); esta coordina el desarrollo de vacunas, medicamentos y diagnósticos en respuesta a emergencias de salud pública, incluidas las pandemias, e invierte en varias vacunas COVID-19.

El centro de Japón operará con alrededor de 30 miembros del personal y fondos que durarán 5 años. De los 2000 millones de dólares asignados, 1200 millones de dólares se destinarán a proyectos de investigación y desarrollo de vacunas, y 400 millones de dólares se utilizarán para apoyar a las nuevas empresas en el desarrollo de fármacos. Otros 400 millones de dólares se gastarán en la creación de una red virtual de centros de excelencia para la investigación básica en la ciencia de las vacunas y en la prueba de vacunas candidatas en ensayos en etapa inicial. Además del centro de investigación con sede en Tokio, habrá cuatro institutos básicos: la Universidad de Osaka, la Universidad de Nagasaki, la Universidad de Hokkaido y la Universidad de Chiba. Otras cinco instituciones proporcionarán servicios de apoyo como modelos animales.

Nature 610, 20 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03000-3>.

## BRAIN INITIATIVE: \$500 MILLONES PARA LA CREACIÓN DEL ATLAS CEREBRAL HUMANO MÁS DETALLADO DE LA HISTORIA

La Iniciativa BRAIN, el esfuerzo multimillonario de neurociencia estadounidense de 9 años de antigüedad, anunció su desafío más ambicioso hasta el momento: compilar el mapa más completo del mundo de células en el cerebro humano. Los científicos dicen que la Red de Atlas Celular de la Iniciativa BRAIN (BICAN), financiada con \$500 millones en 5 años, les ayudará a comprender cómo funciona el cerebro humano y cómo le afectan las enfermedades.

BRAIN, o *Brain Research Through Advancing Innovative Neurotechnologies*, fue lanzado por el entonces presidente Barack Obama en 2013. Comenzó con un enfoque en las herramientas, luego desarrolló un programa llamado *BRAIN Initiative Cell Census Network*, lo que resultó en una serie de papers en 2021. Los estudios combinaron datos sobre las características genéticas, formas, ubicaciones y actividad eléctrica de millones de células para identificar más de 100 tipos de células en la corteza motora primaria, que coordina el movimiento, en ratones, tífes y humanos. Cientos de investigadores involucrados en la red ahora están completando un censo celular para el resto del cerebro del ratón. Se espera que se convierta en un recurso gratuito ampliamente utilizado para la comunidad de la neurociencia.

Ahora, BICAN caracterizará y mapeará las células neuronales y no neuronales en todo el cerebro humano, que tiene 200 mil millones de células y es 1000 veces más grande que un cerebro de ratón.

Los resultados de este esfuerzo servirán como referencia, una especie de Proyecto del Genoma Humano para la neurociencia.

Otros grupos agregarán datos de cerebros humanos en una variedad de ancestros y edades, incluido el desarrollo fetal.

Otros \$36 millones en 3 años financiarán el *BRAIN Armamentarium*, que desarrollará vectores virales y nanopartículas lipídicas que albergan y modifican genéticamente tipos específicos de células cerebrales. Estas herramientas ayudarán a los científicos a estudiar la función celular y desarrollar tratamientos para enfermedades.

Un tercer proyecto llamado *BRAIN CONNECTS* se centra en el rastreo de diagramas de cableado en cerebros de mamíferos; A principios del próximo año ganará \$30 millones en subvenciones de hasta 5 años. En total, los NIH han gastado \$ 2.5 mil millones hasta ahora en BRAIN, una cifra que espera alcanzar los \$5.2 mil millones para finales de 2026.

Jocelyn Kaiser. NIH's BRAIN Initiative puts \$500 million into creating most detailed ever human brain atlas. Science 22 SEP 2022. doi: 10.1126/science.ade9983.

## UNA INFUSIÓN CRISPR CONTRA EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

En una primicia médica, una infusión del editor de genes CRISPR en la sangre de tres personas con una enfermedad genética rara está aliviando sus síntomas, según informa una compañía de biotecnología. El tratamiento experimental redujo una proteína hepática que causa episodios de hinchazón dolorosos y potencialmente mortales en la garganta y las extremidades. Dos personas en el ensayo de la compañía están tan bien después de una sola inyección de CRISPR que ya no necesitan medicamentos para controlar su condición.

Los datos fueron reportados en una reunión en Berlín sobre la enfermedad, llamada angioedema hereditario. El esfuerzo marca la segunda vez que la compañía, *Intellia Therapeutics*, ha utilizado la entrega *in vivo* de CRISPR para inactivar un gen directamente dentro del cuerpo de una persona. Pero los últimos resultados reflejan el primer informe de beneficios clínicos asociados con la inyección de la herramienta, que puede cortar o reemplazar fragmentos específicos de ADN.

Ya se ha demostrado que CRISPR trata los trastornos sanguíneos a través de una estrategia *ex vivo* en la que las células de un paciente se cosechan, se editan en un laboratorio y luego se devuelven al cuerpo. Un enfoque *in vivo* para los trastornos de ceguera, donde el editor de genes se inyecta en el ojo, también está mostrando beneficios tentativos. Pero dirigir CRISPR a órganos o células específicas dentro del cuerpo a través de una infusión intravenosa es más difícil.

El año pasado, en un estudio histórico, *Intellia* y su socio *Regeneron* informaron que en personas con una enfermedad genética rara llamada amiloidosis transtiretina (ATTR), un medicamento CRISPR *in vivo* detuvo la acumulación de proteínas hepáticas que pueden causar dolor nervioso, entumecimiento y problemas cardíacos. Aunque la eliminación de la proteína parece ser duradera, la compañía aún no ha revelado si los síntomas de los pacientes mejoraron. Sin embargo, para el ensayo en angioedema hereditario, los beneficios surgieron rápidamente, informa *Intellia*.

Esa enfermedad es el resultado de mutaciones que desactivan una proteína llamada inhibidor de la C1-esterasa, que es parte de una vía de señalización que controla los niveles de bradiquinina, una hormona peptídica que hace que los vasos sanguíneos pierdan líquido. En las personas con angioedema hereditario, el estrés, la enfermedad o el trauma pueden desencadenar niveles altos de bradiquinina en la sangre, produciendo hinchazón severa de las extremidades, el abdomen o incluso la garganta, lo que puede asfixiar a una persona.

Los medicamentos pueden ayudar a prevenir estos ataques al bloquear una proteína, la calicreína, que aumenta los niveles de bradiquinina, lo que esencialmente contrarresta los efectos de la pérdida del inhibidor de la C1-esterasa. Pero CRISPR podría permitir a los pacientes evitar el uso de por vida de esos medicamentos al eliminar permanentemente el gen de la calicreína. *Intellia* asumió ese desafío al emparejar las enzimas de corte de ADN de CRISPR con una hebra de ARN que las guía hacia el gen.

Para entregar el editor de genes *in vivo*, la compañía envolvió ese ARN guía más un ARN mensajero que codifica la enzima en una nanopartícula lipídica. Cuando se inyectan en el torrente sanguíneo de un paciente, las nanopartículas van al hígado, donde se produce la calicreína, y son absorbidas por las células allí. Producen la enzima CRISPR, y es transportada y corta el gen de la calicreína.

En el ensayo de angioedema hereditario, tres pacientes que recibieron una dosis baja del tratamiento CRISPR vieron sus niveles sanguíneos de calicreína caer en un 65% en promedio a las 8 semanas. Dos pacientes que tenían de uno a tres ataques de hinchazón por mes no han tenido ninguno desde el tratamiento. Un tercio que estaba teniendo hasta siete ataques por mes dejó de experimentarlos después de 10 semanas. Entre esos tres, dos estaban tomando medicamentos para prevenir los episodios de hinchazón. Desde entonces, han dejado de tomar esos medicamentos sin que se reanuden los ataques. Los niveles de calicreína se redujeron aún más, en un 92%, en tres pacientes tratados más recientemente con una dosis más alta de nanopartículas CRISPR.

Otros equipos también están probando la edición de genes *in vivo* para tratar diversas enfermedades. En julio, la compañía *Verve Therapeutics* comenzó un estudio clínico de un enfoque basado en CRISPR llamado edición de base para una forma hereditaria de colesterol alto impulsada por un gen hiperactivo llamado *PCSK9*. En lugar de cortar el ADN del gen problemático, el medicamento de *Verve* intercambia una base de ADN en su secuencia por otra, una forma potencialmente más segura de deshabilitarlo, una táctica de edición que también podría usarse para corregir un gen mutado en otras afecciones.



— Una infusión del editor de genes CRISPR en sangre, que utiliza una enzima (blanco) y ARN guía (rosa) para cortar el ADN (verde), ha mejorado los síntomas en pacientes con una enfermedad genética.

Science. doi: 10.1126/science.ade9082

## UN NUEVO BROTE DE ÉBOLA ATACA UGANDA

---

En el último mes, al menos 64 personas en Uganda han sido, o se sospecha que están, infectadas con una rara especie de virus del Ébola, para la cual no hay vacunas o tratamientos disponibles. Unas 30 personas han muerto. El rápido aumento y propagación del virus letal en cinco distritos de Uganda ha alarmado a los científicos y ha aumentado los temores de que el brote no sea fácil de contener. Pero el ébola no es nuevo en Uganda, y los funcionarios de salud están poniendo en práctica las lecciones de brotes anteriores; por ejemplo, un laboratorio móvil en Mubende, el epicentro del brote, está acelerando las pruebas y la detección.

El ébola es una enfermedad rara y mortal, con una tasa de mortalidad que ha oscilado entre el 25% y el 90% en brotes anteriores. Los primeros síntomas que se desarrollan suelen ser fiebre, vómitos, dolores de cabeza y fatiga, pero la afección puede empeorar rápidamente para incluir daño a los órganos internos y la muerte.

Dos especies virales principales dan lugar al ébola en humanos: el virus del ébola de Zaire y el virus del ébola de Sudán. El virus del ébola del Zaire causó una gran epidemia de 2013 a 2016 en África occidental que estimuló el desarrollo de vacunas y tratamientos, que desde entonces han transformado la lucha contra el ébola. Pero terapias similares para el virus del ébola de Sudán, responsable del brote actual en Uganda, todavía están en ensayos clínicos. El brote más reciente causado por esta especie ocurrió en 2012 en Uganda.

02

# PROGRESO MÉDICO Y CIENTÍFICO



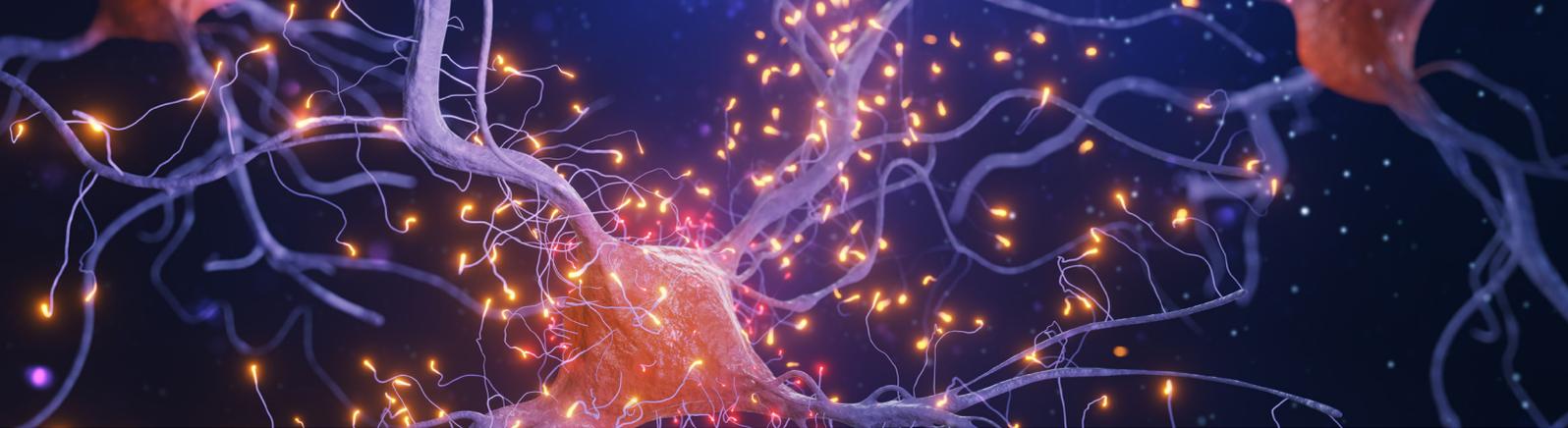


## INFLUENCIAS GENÉTICAS, MATERNAS Y AMBIENTALES EN LA SOCIABILIDAD EN UNA POBLACIÓN DE PRIMATES CON PEDIGRÍ

Varios aspectos de la sociabilidad en los mamíferos (como la conexión diádica) están relacionados con las medidas de aptitud biológica (por ejemplo, la longevidad). La forma en que surge la variación dentro y entre los individuos en los rasgos sociales relevantes en las poblaciones silvestres no controladas es difícil de determinar, pero es crucial para comprender las limitaciones en la evolución de la sociabilidad. **Irene Godoy, Peter Korsten** y **Susan E. Perry**, del *Department of Animal Behaviour, Bielefeld University*, en Alemania, y del *Lomas Barbudal Monkey Project*, de Bagaces, Guanacaste, en Costa Rica, utilizaron un método estadístico avanzado, conocido como el “modelo animal”, que incorpora información de pedigrí, para observar las influencias sociales, genéticas y ambientales en la sociabilidad en un primate salvaje de larga vida. Aprovecharon una base de datos longitudinal que abarca 20 años de observación sobre monos capuchinos de cara blanca reconocidos individualmente (*Cebus capucinus imitator*), con un pedigrí multigeneracional. Analizaron dos medidas de asociación espacial, utilizando muestreo repetido de 376 individuos (media: 53.5 meses por sujeto, rango: 6-185 meses por sujeto). Condicionados a los efectos de la edad, el sexo, el tamaño del grupo, la estacionalidad y las fases de El Niño-Oscilación del Sur, mostraron una repetibilidad a largo plazo baja a moderada (a través de los años) de la proporción de tiempo social y del número promedio de parejas. La mayor parte de esta repetibilidad a largo plazo podría explicarse por una heredabilidad modesta, con pequeños efectos maternos a largo plazo. Estos modelos capturan la mayoría de la varianza en nuestros rasgos de comportamiento, con gran parte de la varianza explicada por factores

temporalmente cambiantes, como el grupo de residencia, destacando los límites potenciales a la volubilidad de nuestro rasgo debido a restricciones sociales y ambientales.

Godoy, I., Korsten, P. & Perry, S.E. Genetic, maternal, and environmental influences on sociality in a pedigree primate population. *Heredity* 129, 203-214 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41437-022-00558-6>.



## EVOLUCIÓN DE LA CORTEZA PREFRONTAL DORSOLATERAL DE LOS PRIMATES

Los cerebros de los primates se benefician de una especialización evolutiva de la corteza que apoya la cognición. **Ma et al.** rastrearon transcriptomas de núcleos celulares muestreados de cortezas cerebrales humanas, de chimpancés, macacos y titíes. Los transcriptomas definen grupos de tipos de células, algunas de las cuales se conservan y otras que difieren entre estas especies. Se identificaron varias especializaciones específicas para humanos. Los patrones de expresión de más de 900 genes asociados con trastornos cerebrales revelaron una variedad de patrones conservados, divergentes y específicos del grupo.

La corteza prefrontal dorsolateral (dIPFC) se encuentra en el centro de la cognición de alto orden y los comportamientos sociales complejos, que son rasgos altamente derivados en primates antropoides, particularmente en humanos. El dIPFC granular representa una especialización evolutiva que se encuentra solo en primates antropoides, y las alteraciones en los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a sus intrincados circuitos se han implicado en innumerables enfermedades neuropsiquiátricas. Sin embargo, se sabe poco sobre el repertorio completo de tipos de células en el dIPFC de primates y cómo se conservan estos tipos de células entre las especies humanas y otras especies de primates.

Ma y colegas generaron datos de transcriptoma de un solo núcleo que perfilan más de 600 000 núcleos a partir del dIPFC de humanos adultos, chimpancés, macacos rhesus y titíes comunes, abarcando así los principales grupos filogenéticos de primates. Para

estudiar los mecanismos reguladores subyacentes a la divergencia específica humana, obtuvieron datos multiómicos de un solo núcleo (snATAC-seq y snRNA-seq) que perfilan el dIPFC humano. A través de la agrupación celular, la expresión génica de marcadores y la integración con datos multimodales y multiespecies publicados, definieron tres niveles de taxonomía organizada jerárquicamente de tipos de células neuronales, gliales y no neurales definidas transcriptómicamente en las cuatro especies, incluidas cuatro clases celulares principales, 29 subclases y 114 subtipos.

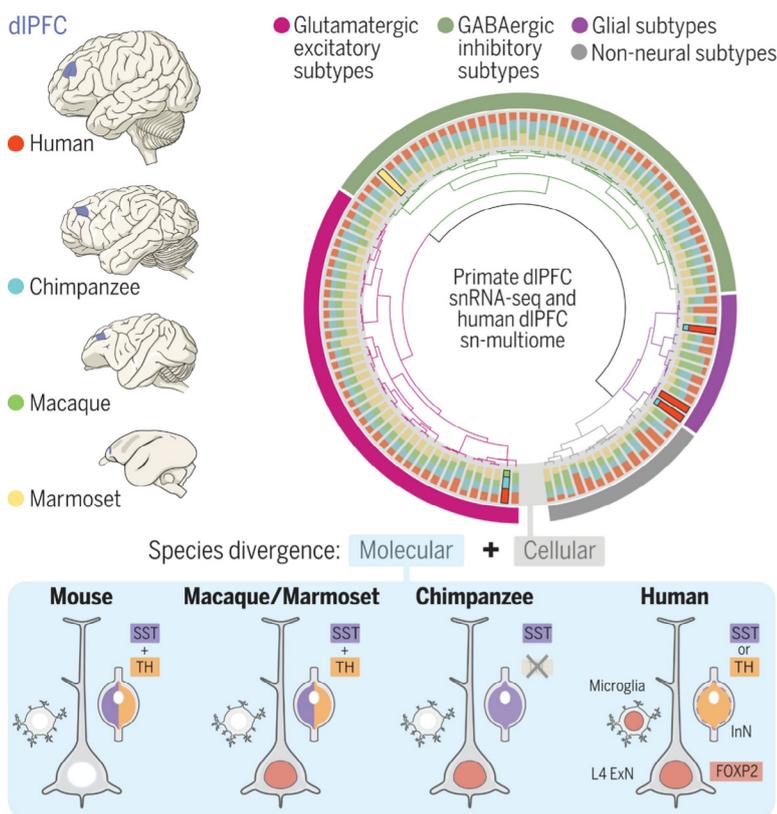
La mayoría de los subtipos celulares se conservaron en las cuatro especies, pero descubrieron diferencias prominentes de especies tanto a nivel molecular como celular. Identificaron cinco subtipos celulares detectados en solo un subconjunto de especies, incluido un subtipo intratelencefálico de capa (L) 2-3 ausente en titíes, un subtipo de neurona inhibitoria exclusivo de los titíes y un subtipo microglial detectado solo en humanos. Las comparaciones entre especies de proporciones de tipo celular mostraron que las neuronas intratelencefálicas L2-3 experimentaron una expansión sustancial en humanos en comparación con otras especies, así como en Catarrhini en comparación con los titíes. El análisis de entropía de expresión génica reveló más heterogeneidad transcriptómica entre las neuronas intratelencefálicas L2-3 en Catarrhini en comparación con los titíes. Estos resultados confirman y amplían las teorías de la expansión cortical de los primates.

Dentro de los subtipos de células homólogas entre especies, los autores identificaron cambios moleculares prominentes. Estos se caracterizan por la pérdida de expresión de tirosina hidroxilasa (TH), la enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis de catecolaminas (incluida la dopamina), en las neuronas inhibitorias de los chimpancés que son homólogas a las neuronas inhibitorias que expresan TH en las otras especies estudiadas. Entre los subtipos de células homólogas que expresan TH en humanos, macacos y titíes, identificaron un cambio posttranscripcional específico para humanos entre el neuropéptido SST y TH, y la expresión específica humana de genes involucrados en la función dopaminérgica.

A través de comparaciones transcriptómicas entre las cuatro especies de primates e inmunohistoquímica en 51 especies de mamíferos, encontraron que el gen de riesgo neuropsiquiátrico *FOXP2* exhibía expresión específica humana en microglía y expresión específica de primates en

neuronas excitadoras L4. Al integrar la accesibilidad a la cromatina y la coexpresión génica, detectaron elementos cis-reguladores que regulan la expresión de *FOXP2* y construyeron redes reguladoras de *FOXP2*, incluidos objetivos posteriores que reflejan los patrones de expresión de *FOXP2* específicos del tipo de célula y la especie.

Se elaboró un catálogo transcriptómico de los tipos de células dIPFC de primates, complementado con la caracterización epigenómica en el dIPFC humano. Estos análisis delinearon la homología del tipo celular y la conservación transcriptómica entre especies e se identificaron la divergencia de especies a nivel molecular y celular, así como los posibles mecanismos epigenómicos subyacentes a estas diferencias. Las características compartidas y divergentes de las especies se implicaron en las vías biológicas y las enfermedades neuropsiquiátricas. Estos datos pueden servir como un recurso para futuros estudios sobre la función y la enfermedad de la corteza prefrontal.



Ma S et al. Molecular and cellular evolution of the primate dorsolateral prefrontal cortex.

SCIENCE, 25 Aug 2022, Vol 377, Issue 6614. DOI: 10.1126/science.abo7257.



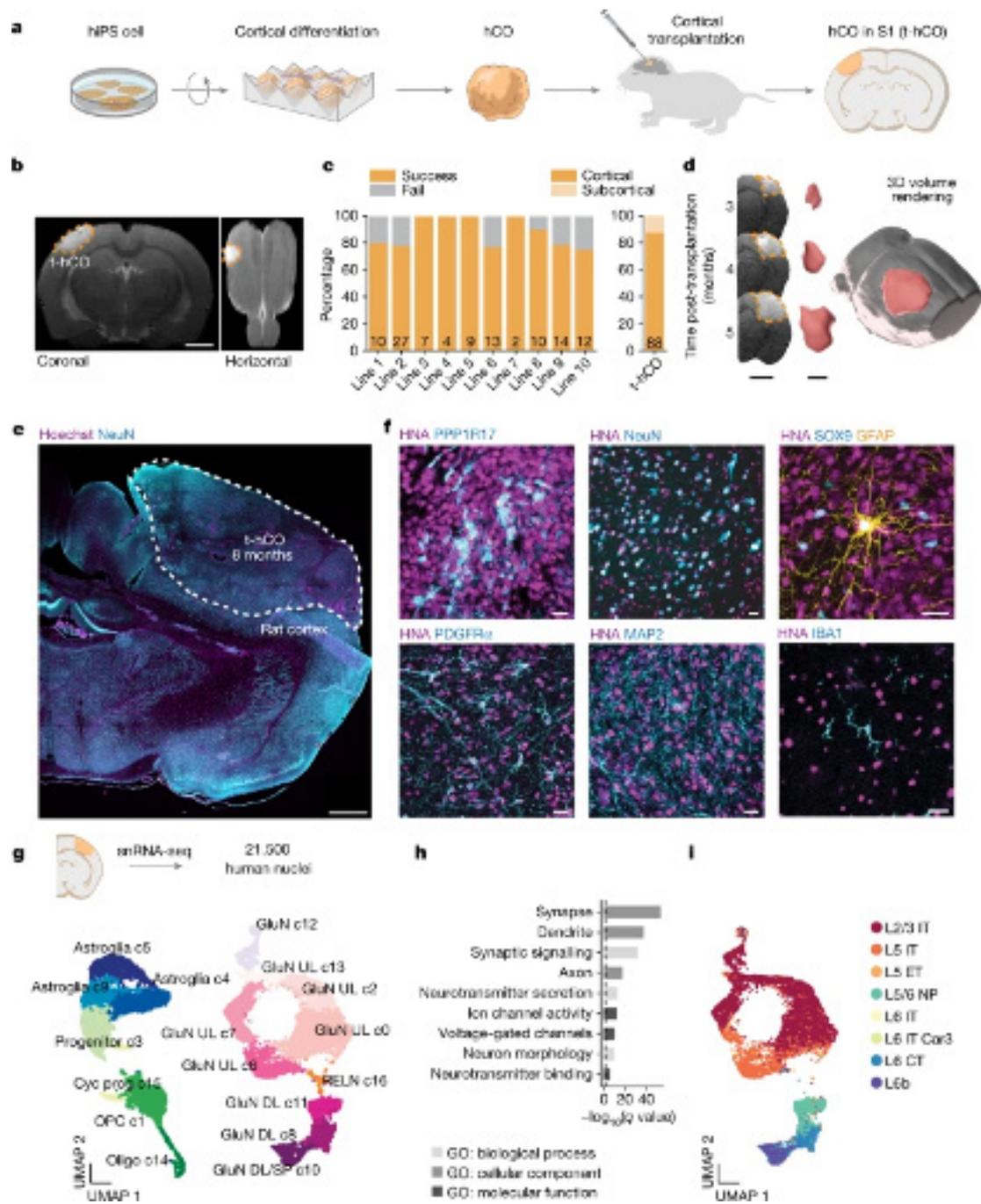
## LAS CÉLULAS CEREBRALES HUMANAS PRENDEN EN EL CEREBRO DE RATA

Las estructuras en miniatura similares al cerebro humano trasplantadas en ratas pueden enviar señales y responder a las señales ambientales. Los investigadores cultivaron las estructuras a partir de células madre humanas y luego las inyectaron en los cerebros de cachorros de ratas recién nacidos. Después de seis meses, los organoides se integraron completamente en los cerebros de las ratas. El enfoque podría conducir a una forma de probar terapias para trastornos cerebrales humanos. Pero algunos investigadores tienen preocupaciones éticas sobre tales experimentos: la creación de híbridos roedor-humano podría dañar a los animales o producir animales con cerebros similares a los humanos.

Los organoides neurales autoorganizados representan una plataforma *in vitro* prometedora con la que modelar el desarrollo humano y la enfermedad. Sin embargo, los organoides carecen de la conectividad que existe *in vivo*, lo que limita la maduración y hace imposible la integración con otros circuitos que controlan el comportamiento. **Omer Revah** y colegas, dirigidos por **Sergiu P. Pașca** en el *Department of Psychiatry and Behavioral Sciences* de la Universidad de Stanford en California, y del *Stanford Brain Organogenesis* del *Wu Tsai Neurosciences Institute and Bio-X* de Stanford, mostraron que los organoides corticales derivados de células madre humanas trasplantados a la corteza somatosensorial de ratas atómicas recién nacidas desarrollan tipos de células maduras que se integran en circuitos sensoriales y relacionados con la motivación. La resonancia magnética revela el crecimiento organoide posterior al trasplante a través de múltiples líneas de células

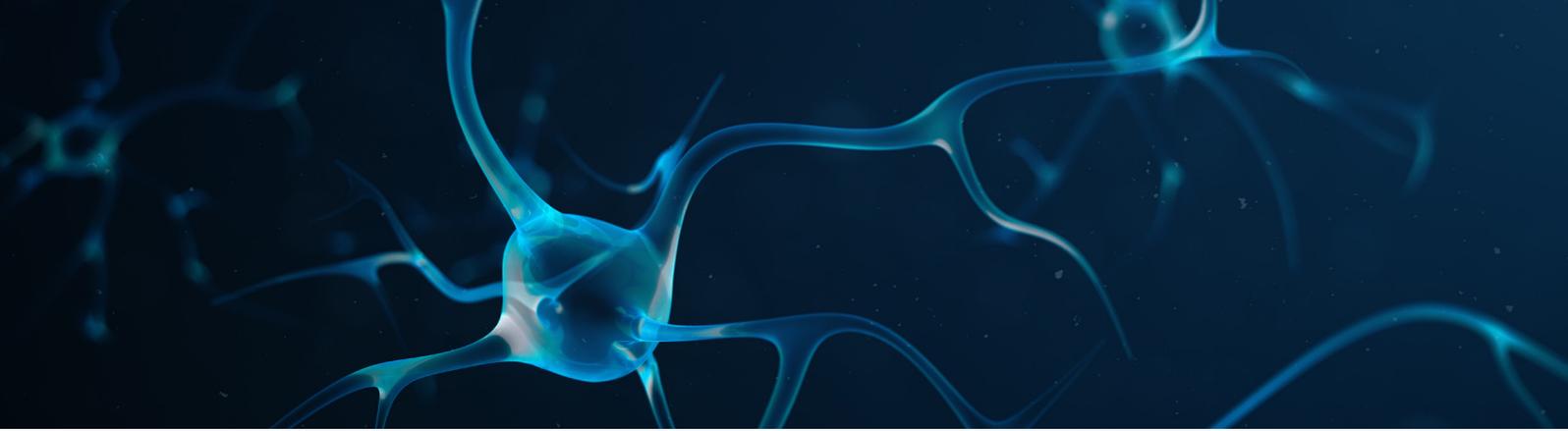
madre y animales, mientras que el perfil de un solo núcleo muestra la progresión de la corticogénesis y la aparición de programas transcripcionales dependientes de la actividad. De hecho, las neuronas corticales trasplantadas muestran propiedades morfológicas, sinápticas e intrínsecas de membrana más complejas que sus contrapartes *in vitro*, lo que permite el descubrimiento de defectos en las neuronas derivados de individuos con síndrome de Timothy. Los rastreos anatómicos y funcionales muestran que los organoides trasplantados reciben entradas talamocorticales y corticocorticales, y los registros *in vivo* de la actividad neuronal demuestran que estas entradas pueden producir respuestas sensoriales en las células humanas.

Finalmente, los organoides corticales extienden los axones por todo el cerebro de la rata y su activación optogenética puede impulsar el comportamiento de búsqueda de recompensas. Por lo tanto, las neuronas corticales humanas trasplantadas maduran y activan los circuitos del huésped que controlan el comportamiento.



Trasplante de organoides corticales humanos en la corteza de rata en desarrollo.

Revah, O., Gore, F., Kelley, K.W. et al. Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature* 610, 319–326 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05277-w>.



## UNIDAD NEUROVASCULAR E ICTUS

El accidente cerebrovascular isquémico es una de las principales causas de discapacidad y muerte para la cual no existen tratamientos agudos más allá de la recanalización. El desarrollo de nuevas terapias se ha visto obstaculizado repetidamente por fallas traslacionales que han cambiado la forma en que pensamos sobre el daño tisular después del accidente cerebrovascular. Lo que inicialmente era una visión centrada en las neuronas ha sido reemplazada por el concepto de la unidad neurovascular (NVU), que abarca los compartimentos neuronales, gliales y vasculares, y la naturaleza bifásica de la señalización neural-glial-vascular. Sin embargo, ahora está claro que el cerebro no es el nicho privado que tradicionalmente se pensaba que era y que la NVU interactúa bidireccionalmente con la biología sistémica, como el metabolismo sistémico, el sistema inmune periférico y la microbiota intestinal. Además, estas interacciones se ven profundamente modificadas por factores internos y externos, como el envejecimiento, la temperatura y los ciclos día-noche.

Se han identificado nuevas vías para la comunicación cerebro-cuerpo, como el sistema glinfático y los microcanales del cráneo, lo que indica que el cerebro no es el compartimento privado que se pensaba que era. Factores como la edad, la temperatura y el reloj circadiano no solo afectan a la NVU, sino que también modifican profundamente las interacciones entre la NVU y la biología sistémica. Una extensión conceptual de la NVU para incluir sus interacciones con la biología sistémica podría proporcionar una descripción más precisa de la biología después del accidente cerebrovascular. Este

marco extendido de NVU podría ayudar a explicar fallas traslacionales previas y mejorar la atención del accidente cerebrovascular mediante la identificación de nuevos biomarcadores y objetivos de tratamiento en el accidente cerebrovascular.

Tiedt, S., Buchan, A.M., Dichgans, M. et al. The neurovascular unit and systemic biology in stroke – implications for translation and treatment. *Nat Rev Neurol* 18, 597–612 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00703-z>



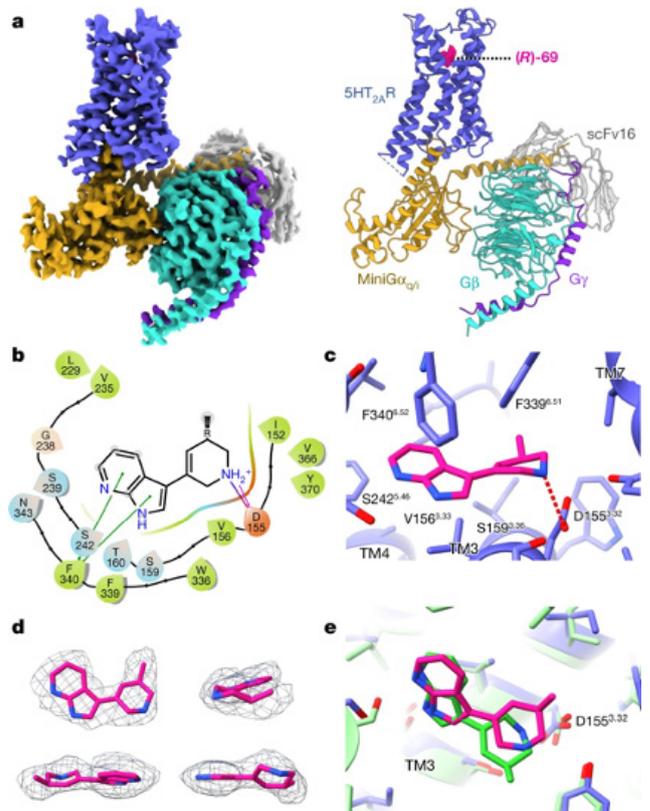
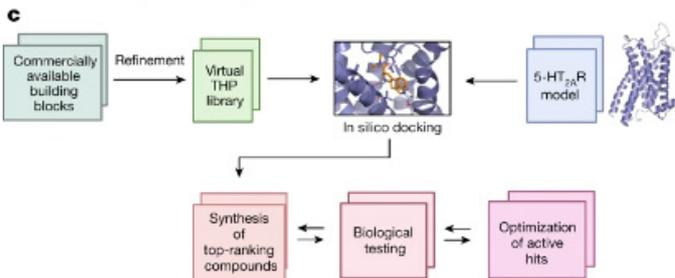
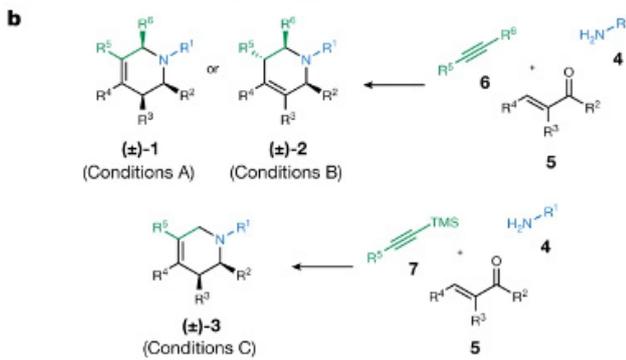
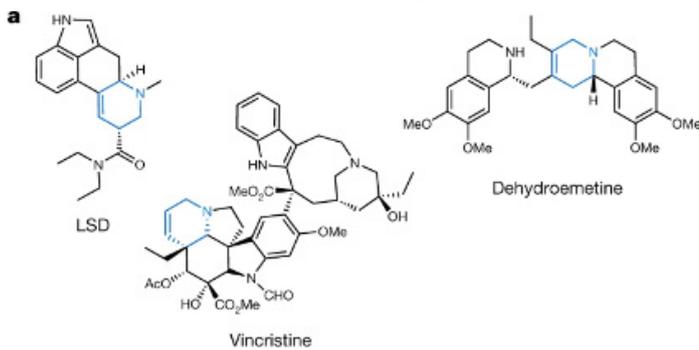
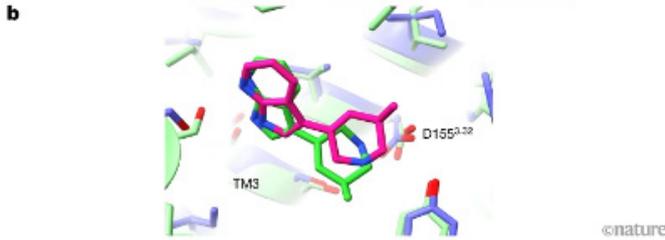
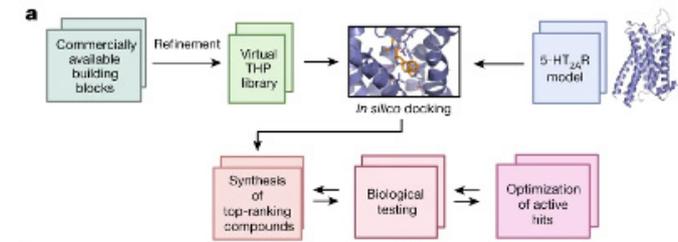
## QUÍMICA INNOVADORA PARA GENERAR FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

La simulación computacional de las interacciones de cada una de los 75 millones de moléculas con una estructura modelo del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, que media las acciones de las drogas psicodélicas, identificó moléculas que activan selectivamente el receptor. Cuando se probaron en ratones, dos de estos compuestos tenían acciones similares a las antidepresivas sin los efectos secundarios de las drogas psicodélicas.

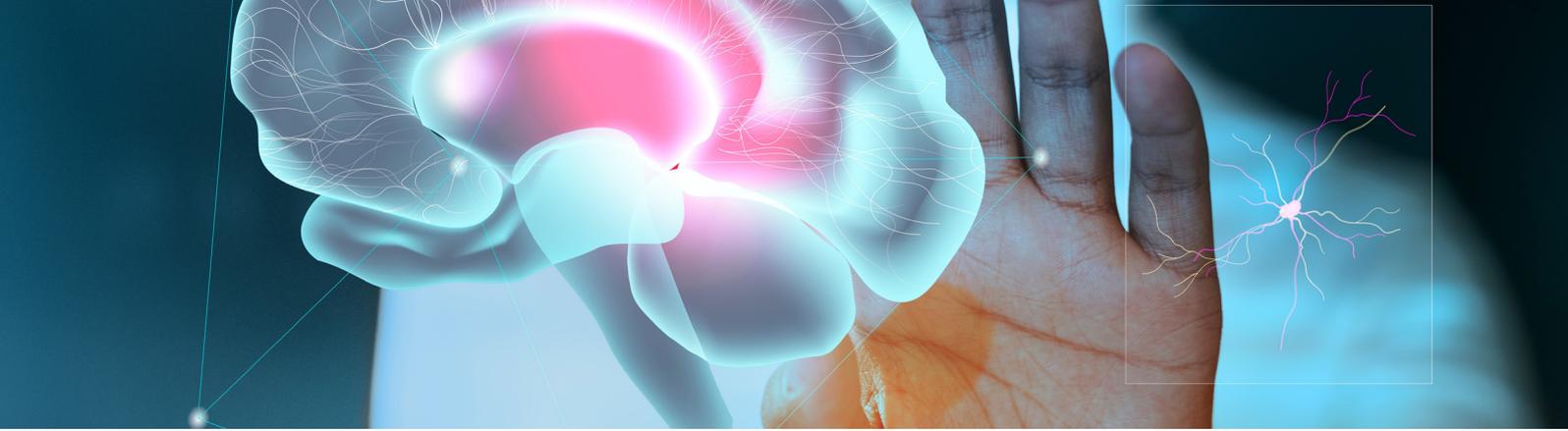
En los últimos cuatro años, el número de moléculas que se han vuelto fácilmente disponibles para el descubrimiento de fármacos se ha expandido rápidamente, con el número de moléculas hechas bajo demanda en bibliotecas virtuales aumentando de varios millones a muchos miles de millones. Sin embargo, numerosas familias interesantes de moléculas han sido ignoradas en favor de aquellas con características químicas fácilmente accesibles. El andamio central de un tipo de compuesto llamado tetrahidropiridina está bien representado entre las moléculas con actividad biológica. Sin embargo, este tipo de andamio está subrepresentado en la biblioteca virtual general, porque su síntesis requiere procesos químicos especializados. Obtener la capacidad de hacer este tipo de molécula permitió definir 75 millones de tetrahidropiridinas a las que se podía acceder fácilmente. La naturaleza altamente 3D y cargada positivamente del andamio lo hace muy adecuado para unirse a los miembros de la familia de receptores de serotonina (5-HT). De estos, el receptor 5-HT<sub>2A</sub> es especialmente interesante, porque se sabe desde hace mucho tiempo que la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y otras drogas psicodélicas, muchas de las cuales tienen acciones

antidepresivas, la activan. Se deseaba determinar si la biblioteca de tetrahidropiridina contenía compuestos dirigidos al receptor 5-HT<sub>2A</sub> con otras propiedades deseables. Tales compuestos podrían representar moléculas de plomo para el desarrollo de terapias para trastornos neuropsiquiátricos como la depresión y la ansiedad.

Un desafío fue decidir cuál de los 75 millones de tetrahidropiridinas priorizar para la síntesis y probar la actividad, porque hacer esto incluso para el 0.1% de las moléculas habría sido prohibitivo. Por lo tanto, se simuló computacionalmente las interacciones de las moléculas con una estructura modelo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> que se basó en la estructura experimental del receptor 5-HT<sub>2B</sub> relacionado unido a LSD. Esto permitió examinar cada compuesto en la biblioteca de tetrahidropiridina para determinar su ajuste al receptor. De las moléculas de mayor puntuación, 17 fueron sintetizadas y probadas para su unión a subtipos del receptor 5-HT<sub>2</sub>. De las cuatro moléculas que se unieron al receptor, se optimizó una para producir un conjunto de compuestos similares a los medicamentos, como (R)-69 y (R)-70, que activaron potentemente el receptor 5-HT<sub>2A</sub> con una selectividad modesta en comparación con otros subtipos de receptores 5-HT<sub>2</sub> y no actuaron de manera mensurable en la mayoría de los otros objetivos externos para moléculas similares a las drogas psicodélicas. Los compuestos más prometedores se probaron en modelos de ratón por sus acciones similares a los antidepresivos y psicodélicos.



Kaplan, A.L., Confair, D.N., Kim, K. et al. Bespoke library docking for 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonists with antidepressant activity. *Nature* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05258-z>.



## EL TRATAMIENTO POSTNATAL PODRÍA RETRASAR EL INICIO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Los síntomas de la enfermedad de Huntington solo se hacen evidentes durante la edad adulta a pesar de que la mutación genética subyacente ha estado presente durante todo el desarrollo. **Braz et al.** muestran que durante la primera semana neonatal, los cerebros de ratones portadores de la mutación impulsora de la enfermedad muestran una fisiología del circuito neuronal interrumpida. Para la segunda semana, sus cerebros habían normalizado estas interrupciones fisiológicas, pero los ratones desarrollaron síntomas de la enfermedad en la edad adulta. Por el contrario, la mejora farmacológica temprana de la transmisión glutamatérgica rescató las interrupciones y previno los síntomas de la enfermedad en estos ratones.

Las enfermedades neurodegenerativas suelen aparecer en la mediana edad o más tarde, incluso cuando son causadas por una mutación genética presente desde la concepción. La enfermedad de Huntington (EH) es un ejemplo de ello: es causada por mutaciones en el gen que codifica la huntingtina (HTT), una proteína de andamiaje que es particularmente conocida por su papel en el transporte de varias moléculas dentro de las células y a lo largo de los axones neuronales. Aunque la HTT mutante (mHTT) afecta las primeras etapas del desarrollo del cerebro, influyendo en todo, desde la división de las células progenitoras neuronales hasta la migración de las neuronas a medida que forman las capas de la corteza, el cerebro es tan experto en la compensación que los signos manifiestos de enfermedad no se desarrollan durante varias décadas. Las pruebas neuropsicológicas y la neuroimagen pueden distinguir a los portadores

presintomáticos de la mutación de la EH, pero ha seguido siendo difícil relacionar los defectos moleculares tempranos con las disfunciones que se desarrollan más adelante en la vida. No obstante, los estudios con ratones muestran que la expresión de mHTT o el agotamiento de la HTT de tipo salvaje (WT) durante solo 2 a 3 semanas después del nacimiento es suficiente para que los ratones desarrollen más tarde las características distintivas de la patología de la EH, lo que sugiere que las anomalías del desarrollo contribuyen a la evolución de la enfermedad. Esto condujo a los autores a preguntarse si contrarrestar estas disfunciones cuando aparecen por primera vez podría prevenir el desarrollo posterior de la enfermedad.

Reconociendo que los cambios observados en los embriones que expresan mHTT afectan a los procesos que se rigen por la actividad neuronal, plantearon la hipótesis de que tales cambios deberían ir acompañados de cambios en la fisiología del circuito cortical. Luego se buscó corregir estas anomalías funcionales tempranas para ver si esto retrasaría la aparición de patologías relacionadas con la EH en un modelo de ratón knock-in de EH.

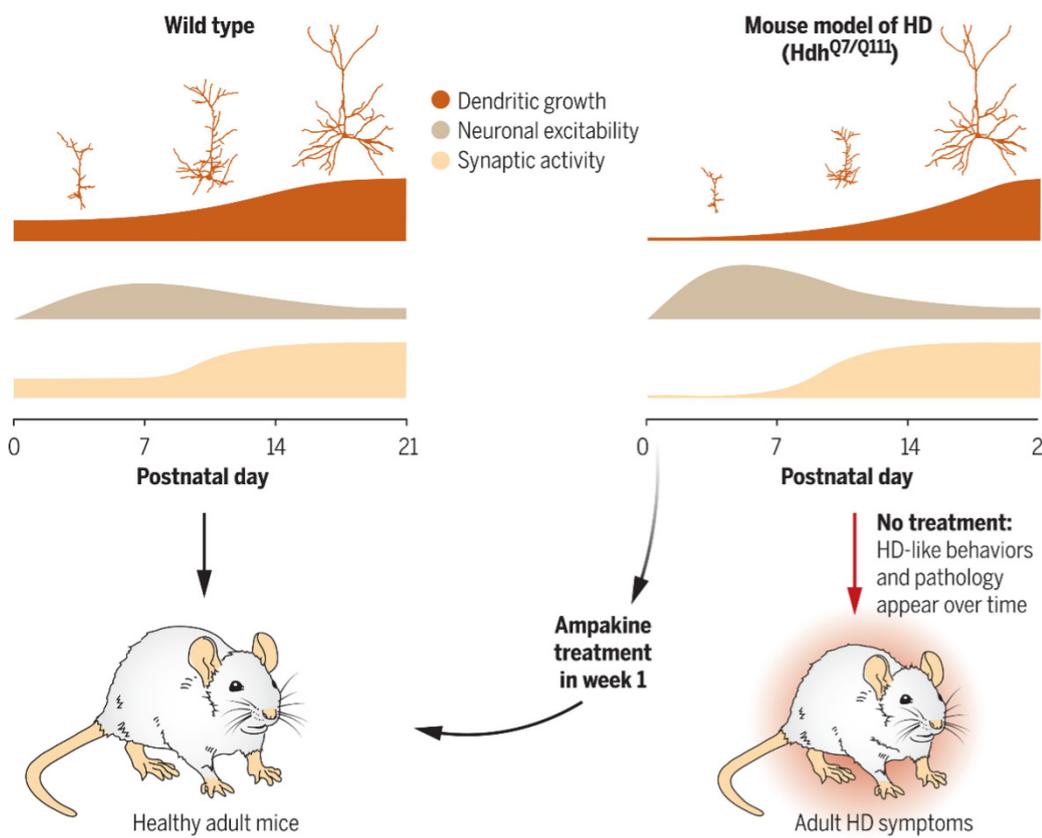
Registraron la actividad eléctrica de las neuronas corticales en un modelo de ratón de EH durante las primeras 3 semanas después del nacimiento. Encontraron que las neuronas excitatorias mostraron una reducción transitoria en la transmisión sináptica excitatoria durante la primera semana postnatal; eran más excitables y tenían cenadores dendríticos más cortos y menos complejos de lo normal. El cerebro de la EH fue capaz de rectificar estos

defectos por sí solo al final de la segunda semana postnatal. El agotamiento de WT HTT contribuyó a estos defectos (los ratones con EH tienen un alelo mutante y un alelo normal, por lo que la dosis de WT HTT es la mitad de lo que debería ser). Las neuronas corticales en ratones agotados de WT HTT mostraron defectos similares pero más duraderos, lo que sugiere que la pérdida de WT HTT es perjudicial y que los mecanismos compensatorios en el contexto de la EH requieren HTT.

El hecho de que los ratones con EH desarrollen la enfermedad a pesar de que sus cerebros restauran la transmisión excitatoria a niveles normales durante la segunda semana de vida sugiere que las bases críticas para la neurofisiología adulta se establecen dentro de unos pocos días después del nacimiento. Por lo tanto, se buscó corregir el defecto glutamatérgico durante la primera semana de vida. Trataron a los cachorros de EH con CX516, una ampacina que aumenta la capacidad de respuesta de los receptores de AMPA, que se unen al glutamato, y descubrieron que restauraba la

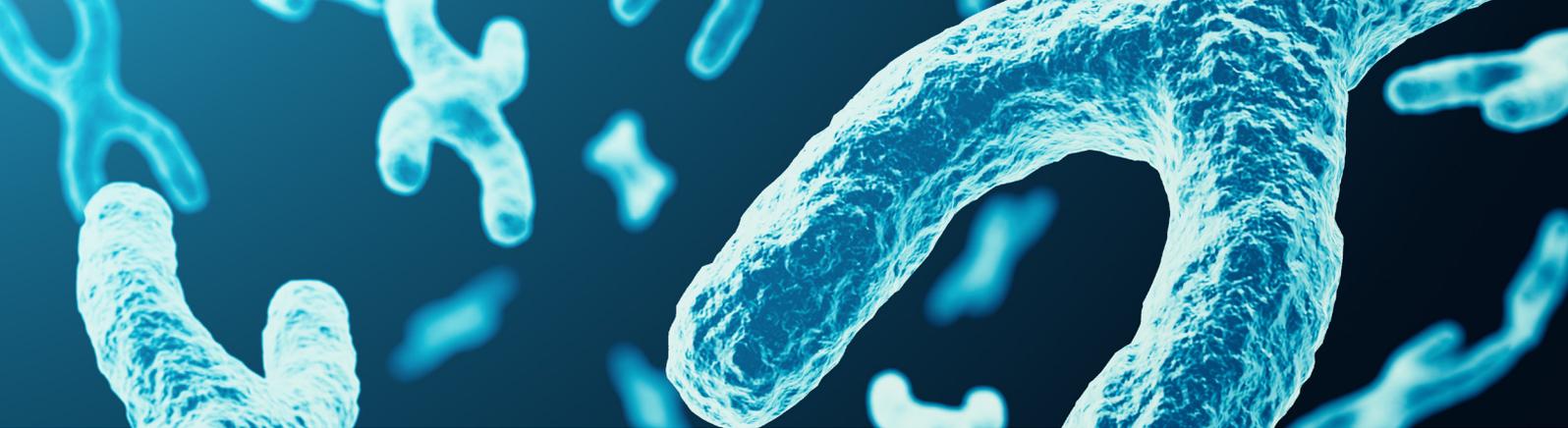
arborización dendrítica y la función sensoriomotora en los cachorros de EH. Este tratamiento neonatal CX516 evitó que los ratones con EH desarrollaran los déficits conductuales sensoriales, motores y cognitivos que se observan en ratones adultos no tratados. Por otro lado, CX516 tuvo efectos nocivos en ratones WT: el cerebro en desarrollo parece ser sensible a demasiada o muy poca actividad sináptica. Las imágenes de resonancia magnética mostraron que los ratones adultos con EH tenían volúmenes relativos anormales del cuerpo estriado, la corteza, el hipocampo y el cerebelo, pero la morfología cerebral se normalizó en ratones con EH tratados con CX516.

Las disminuciones o aumentos transitorios en la actividad del circuito perinatal afectan la estructura y la función del cerebro de maneras que pueden no hacerse evidentes hasta que el animal llegue a la edad adulta. Estos resultados sugieren que el tratamiento temprano en portadores de mutaciones en la EH podría cambiar el curso de la enfermedad.



El tratamiento de los déficits neonatales retrasa la EH en adultos.

Braz BY et al. Treating early postnatal circuit defect delays Huntington's disease onset and pathology in mice. SCIENCE, 23 Sep 2022, Vol 377, Issue 6613. DOI: 10.1126/science.abq5011.



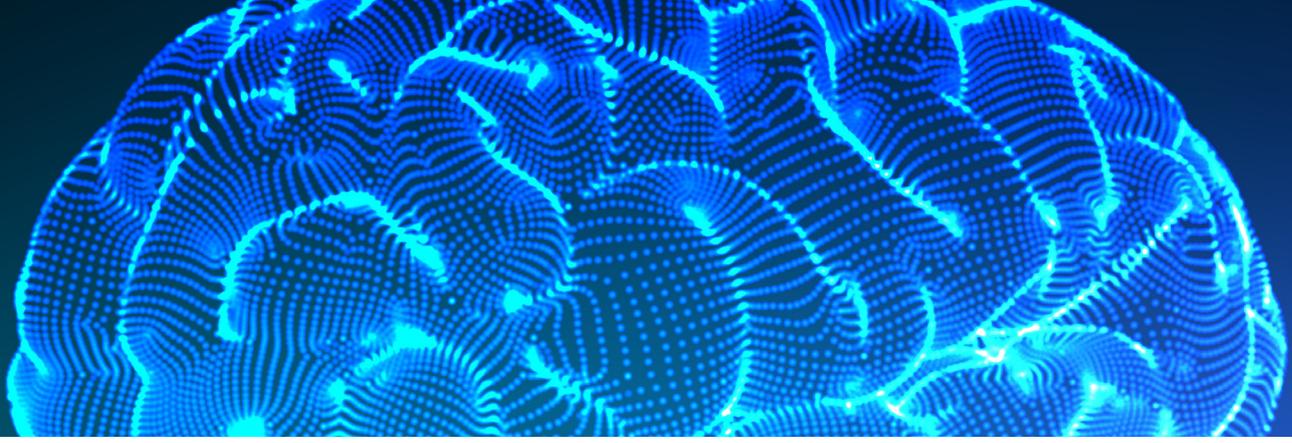
## UN POLIMORFISMO DE UN SOLO NUCLEÓTIDO, NO CODIFICANTE EN 8q24 IMPULSA LA FORMACIÓN DE GLIOMA MUTANTE IDH1

Es común encontrar polimorfismos, o variaciones en la secuencia de genes, que se correlacionan con los riesgos de diversas enfermedades, pero tales correlaciones no indican que los cambios genéticos realmente causen enfermedades. **Yanchus et al.** se centraron en un polimorfismo específico de un solo nucleótido que se correlaciona con un mayor riesgo de un subtipo de tumores cerebrales. Los autores realizaron un análisis detallado del *locus* genético donde se encuentra este polimorfismo, y luego crearon modelos de ratón que les permitieron confirmar directamente sus efectos patógenos. También utilizaron modelos de ratón y muestras de tumores humanos para demostrar los efectos del polimorfismo en los patrones de transcripción de genes, descubriendo un mecanismo para sus efectos tumorigénicos.

Establecer vínculos causales entre los polimorfismos hereditarios y el riesgo de cáncer es un desafío. Los autores se centraron en el polimorfismo de un solo nucleótido rs55705857, que confiere un riesgo seis veces mayor de glioma de bajo grado mutante (LGG) de isocitrato deshidrogenasa (IDH). Mostraron que rs55705857 en sí mismo es la variante causal y está asociado con vías moleculares que impulsan LGG. rs55705857 reside dentro de un potenciador específico del cerebro, donde el alelo de riesgo interrumpe la unión a OCT2/4, lo que permite una mayor interacción con el promotor Myc y una mayor expresión de Myc. La mutación del *locus* de ratón ortólogo rs55705857 aceleró el desarrollo del tumor en un modelo de ratón LGG impulsado por *Idh1R132H* de 472 a 172 días y

aumentó la penetrancia del 30% al 75%. Este trabajo revela mecanismos de predisposición hereditaria al glioma letal en ~40% de los pacientes con LGG.

Yanchus C et al. A noncoding single-nucleotide polymorphism at 8q24 drives IDH1-mutant glioma formation. *SCIENCE*, 6 Oct 2022, Vol 378, Issue 6615, pp. 68-78. DOI: 10.1126/science.abj2890.



## ORIGEN DEL MEDULOBLASTOMA HUMANO

---

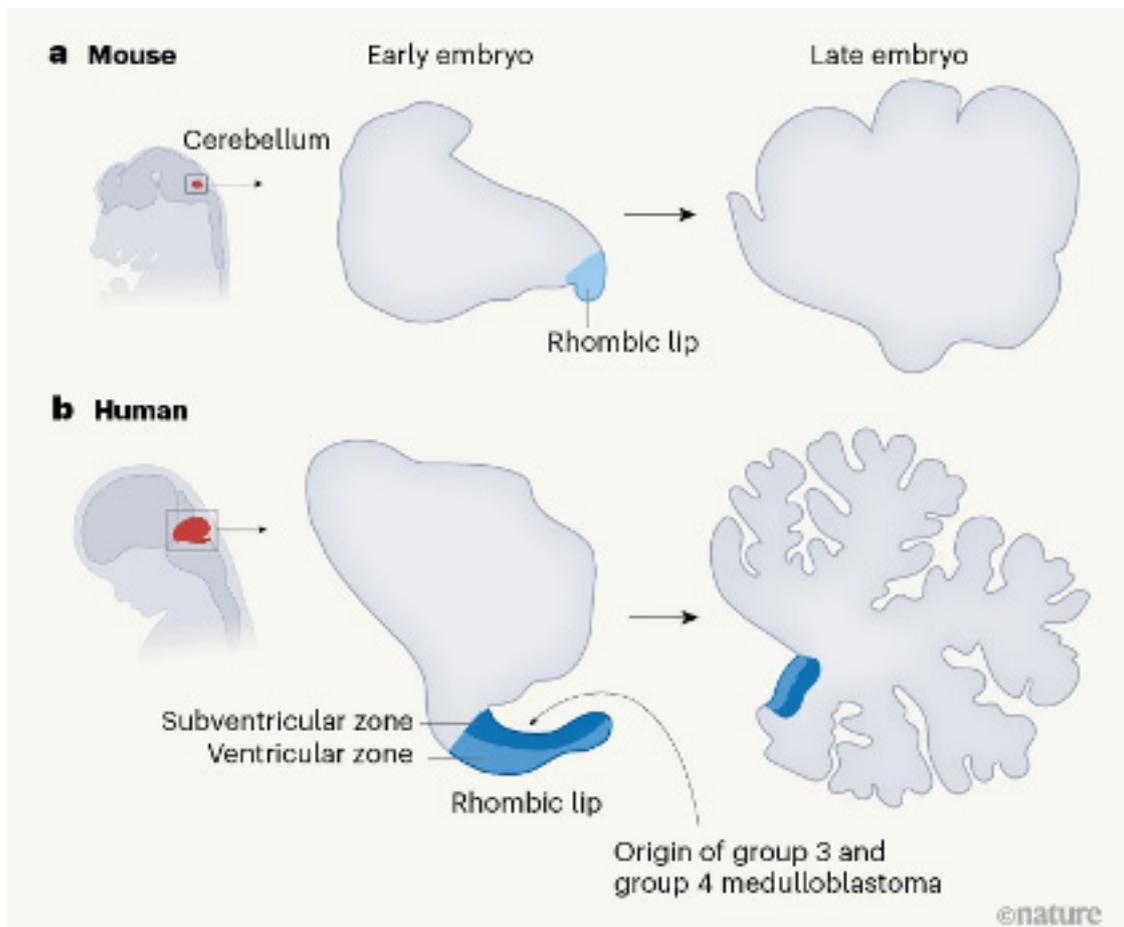
Un tumor cerebral llamado meduloblastoma es un tipo relativamente común de cáncer infantil y abarca cuatro subgrupos distintos. Se han identificado las causas genéticas y el origen celular para dos de estos subgrupos (denominados WNT y SHH, respectivamente, tras las proteínas de señalización asociadas a estas dos categorías). Sin embargo, se sabe mucho menos sobre los dos grupos restantes (denominados grupo 3 y grupo 4), que representan la mayoría de los casos. **Smith et al.** y **Hendrikse et al.** han proporcionado información sobre el origen y las causas de estos subgrupos.

Durante la última década, el uso de técnicas de secuenciación de ADN y ARN para analizar grandes colecciones de muestras clínicas de personas con cáncer ha identificado patrones característicos de alteraciones genéticas, cambios en las vías de señalización y firmas de expresión génica en tumores que anteriormente se pensaba que eran idénticos. Un ejemplo notable de esto es el meduloblastoma, que históricamente se caracterizó como un solo tipo de cáncer, definido por su presunta ubicación de origen (la región del cerebro conocida como cerebelo) y la forma de células tumorales. Desde entonces, las colaboraciones internacionales de investigación han refinado el panorama genético del meduloblastoma, dividiendo la enfermedad en sus cuatro subgrupos.

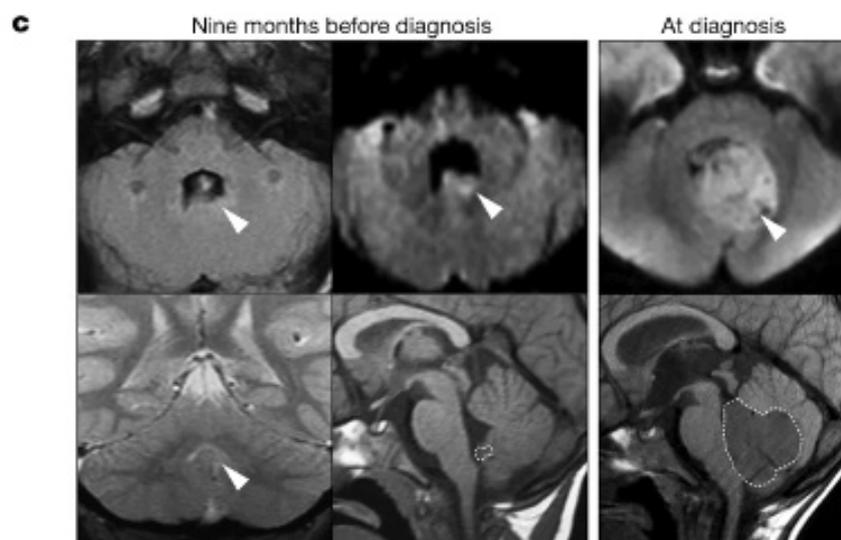
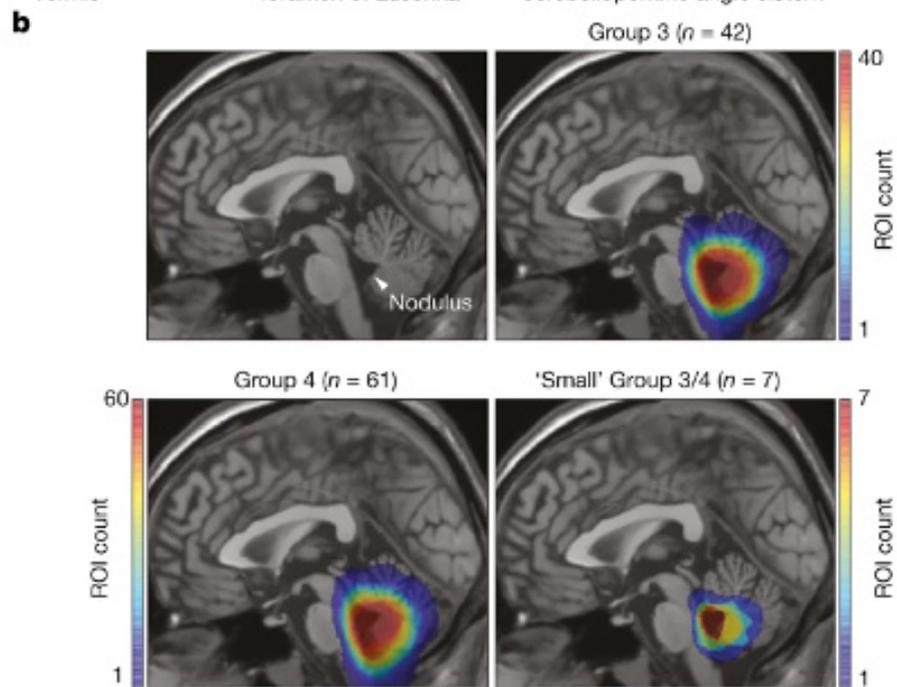
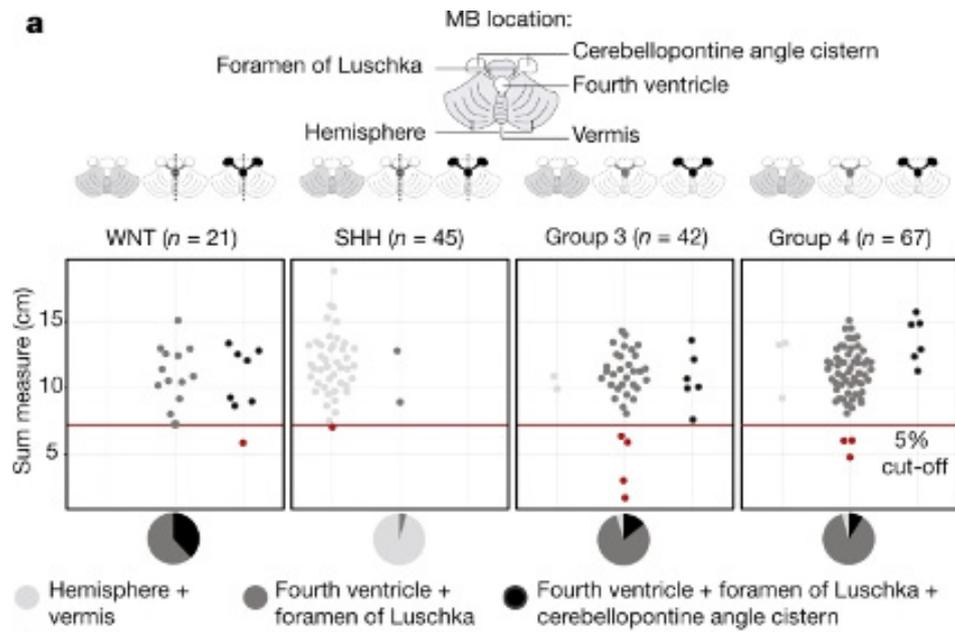
Los subgrupos WNT y SHH son causados por alteraciones genéticas que dan lugar a la hiperactivación de las vías de señalización Wingless (WNT) y Sonic hedgehog (SHH), respectivamente. Aunque ciertas alteraciones genéticas, como las

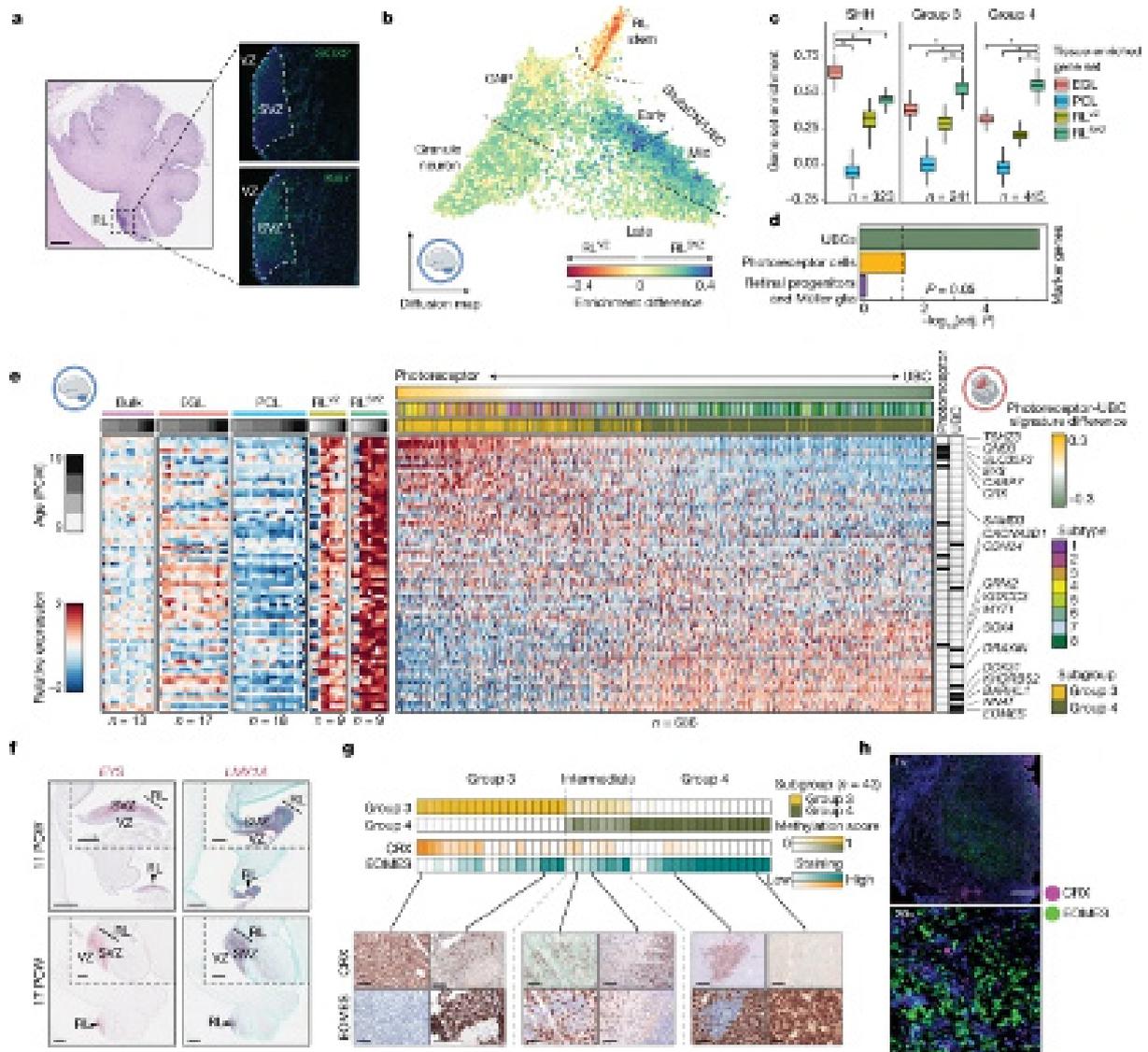
copias adicionales del gen *MYC*, están asociadas con el meduloblastoma de los grupos 3 y 4, las causas subyacentes de muchos de estos tumores no se han entendido completamente. Además, la convergencia en los patrones de expresión génica para el meduloblastoma del grupo 3 y del grupo 4 plantea más preguntas sobre si tienen orígenes únicos o compartidos.

Smith et al. y Hendrikse et al. arrojan luz sobre estas cuestiones al alinear las alteraciones genéticas y las firmas moleculares específicas de los subgrupos de meduloblastoma con características únicas para el desarrollo del cerebelo humano. Utilizando diferentes perspectivas experimentales, los dos grupos proponen que los defectos en la diferenciación de un grupo particular de células durante el desarrollo del cerebelo humano, a saber, las células progenitoras que dan lugar a una región llamada zona subventricular del labio rómbico (RLSVZ), son la fuente del meduloblastoma del grupo 3 y del grupo 4.



Los orígenes celulares de ciertos subgrupos de meduloblastoma. Un cáncer llamado meduloblastoma, que se asocia con una región del cerebro llamada cerebelo, se divide en cuatro subgrupos. Smith et al. y Hendrikse et al. han identificado una población de células humanas –células progenitoras que pueden formar neuronas llamadas células de cepillo unipolares– como el origen de dos de estos subgrupos de meduloblastoma (grupo 3 y grupo 4). Estos dos tipos de meduloblastoma surgen de células que se encuentran en una región del cerebro humano en desarrollo llamada zona subventricular del labio rómbico, que es adyacente a la zona ventricular. A diferencia de los embriones humanos, los embriones de ratón tienen una región de labio rómbico (RL) más pequeña y transitoria que no se divide en dos zonas.





Nature 609, 901-903 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02951-x>

Smith, K. S. et al. Nature 609, 1012-1020 (2022).

Hendrikse, L. et al. Nature 609, 1021-1028 (2022).



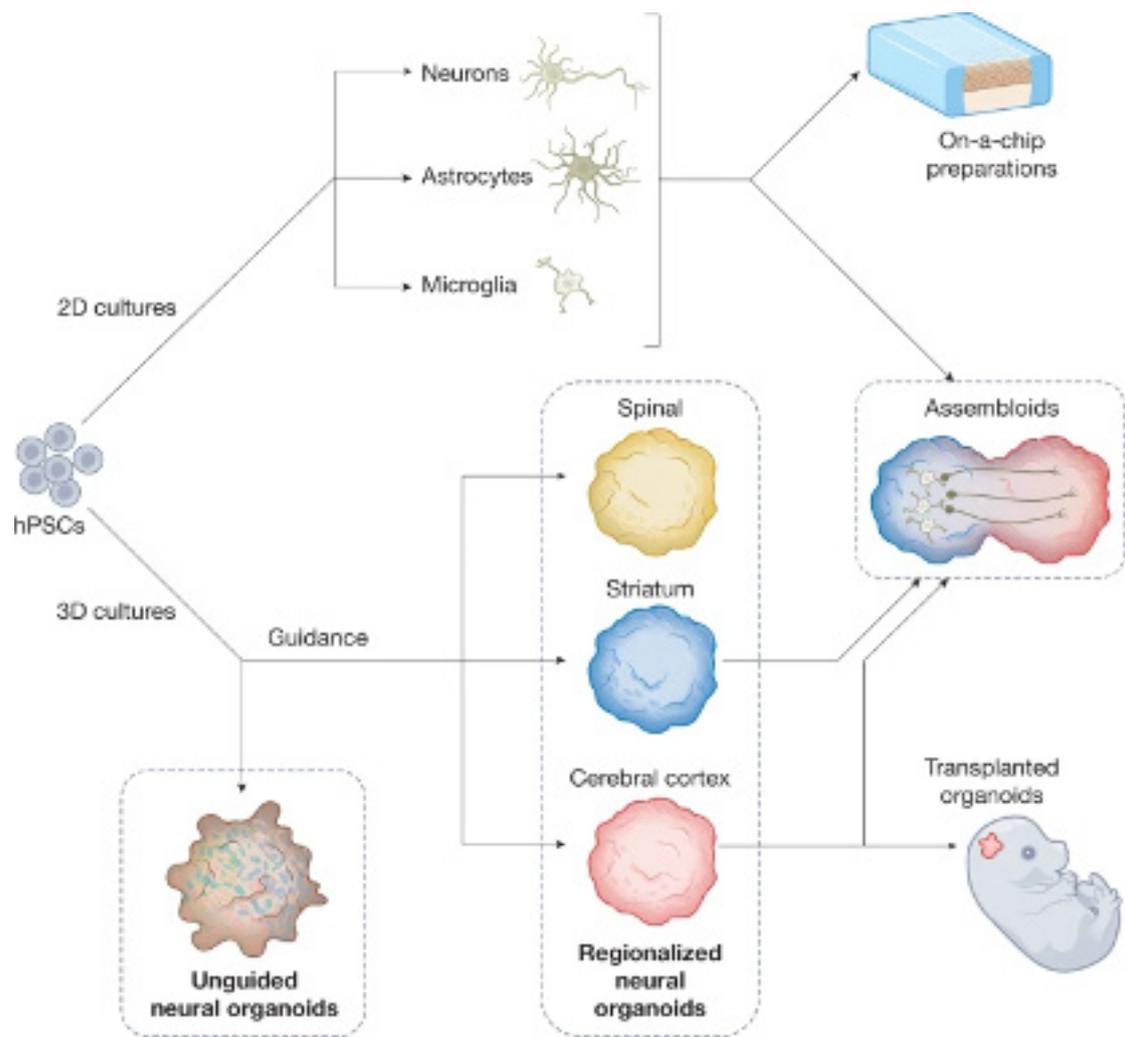
## NOMENCLATURA DE CONSENSO PARA ORGANOIDES Y ASEMBLOIDES DEL SISTEMA NERVIOSO

---

Uno de los avances científicos más llamativos en el campo de las células madre ha sido el descubrimiento del notable potencial de autoorganización durante la diferenciación de células madre pluripotentes humanas en un entorno de laboratorio. Esto generalmente implica crear agregados tridimensionales (3D) de células madre pluripotentes y cultivarlos en matrices extracelulares y/o condiciones de flotación libre para diferenciarse en agregados celulares autoorganizados, de tamaño milimétrico, que recapitulan algunas características de un tejido de interés. Estos avances han sido particularmente pertinentes en la neurociencia, un campo de estudio en el que el acceso al tejido cerebral funcional está restringido y la necesidad de examinar, sondear y manipular las neuronas humanas y las células gliales de individuos humanos es esencial para revelar la compleja biología subyacente al desarrollo y las enfermedades del sistema nervioso. Con el enorme interés en los modelos celulares humanos de desarrollo neuronal y el rápido ritmo de progreso, se han utilizado muchos nombres y clasificaciones diferentes para designar las diversas construcciones que imitan los tejidos en 3D. La falta de un consenso claro para nombrar estas nuevas estructuras hace que sea un desafío para los investigadores (incluso para aquellos activos en el campo y para los aprendices) y el público seguir y delinear claramente los avances y necesidades tecnológicas.

California, reunieron a un grupo de investigadores que han participado en la reunión del Laboratorio *Cold Spring Harbor* sobre modelado 3D del cerebro humano para aclarar la nomenclatura y proporcionar un conjunto de pautas de trabajo para definir modelos celulares 3D del sistema nervioso. Después de una serie de discusiones virtuales que integran el trabajo realizado en muchos laboratorios, propusieron una clasificación amplia y flexible, así como un conjunto simple de pautas para nombrar que tiene sus raíces en la neuroanatomía del desarrollo.

**Sergiu P. Paşca** y colegas del *Department of Psychiatry and Behavioral Sciences*, y del *Stanford Brain Organogenesis*, *Wu Tsai Neurosciences Institute* and *Bio-X* de la Universidad de Stanford, en



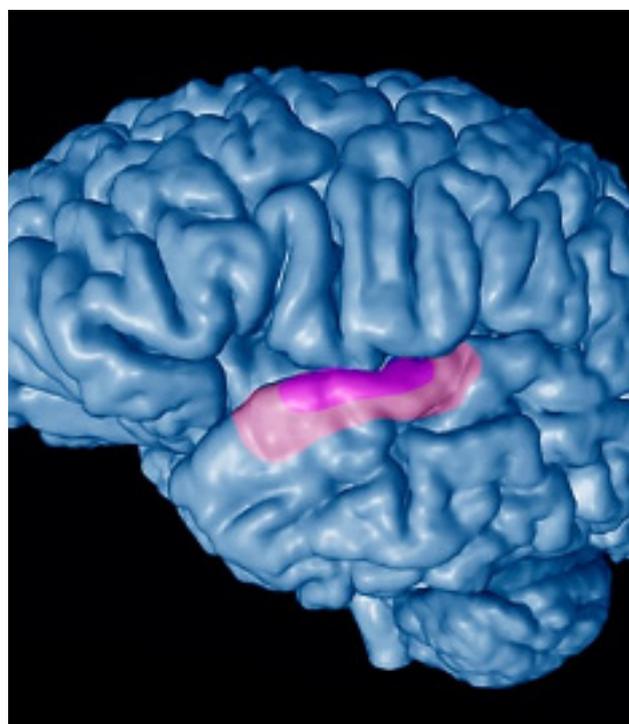
-  
Clasificación de modelos multicelulares humanos del sistema nervioso

Paşca, S.P., Arlotta, P., Bateup, H.S. et al. A nomenclature consensus for nervous system organoids and assembloids. *Nature* 609, 907-910 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05219-6>.



## GENES REGULADORES DE LA HIPERAGUDEZA AUDITIVA EN EL SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN CAUSADA POR MICRODELECCIÓN DE 27 GENES CONTIGUOS

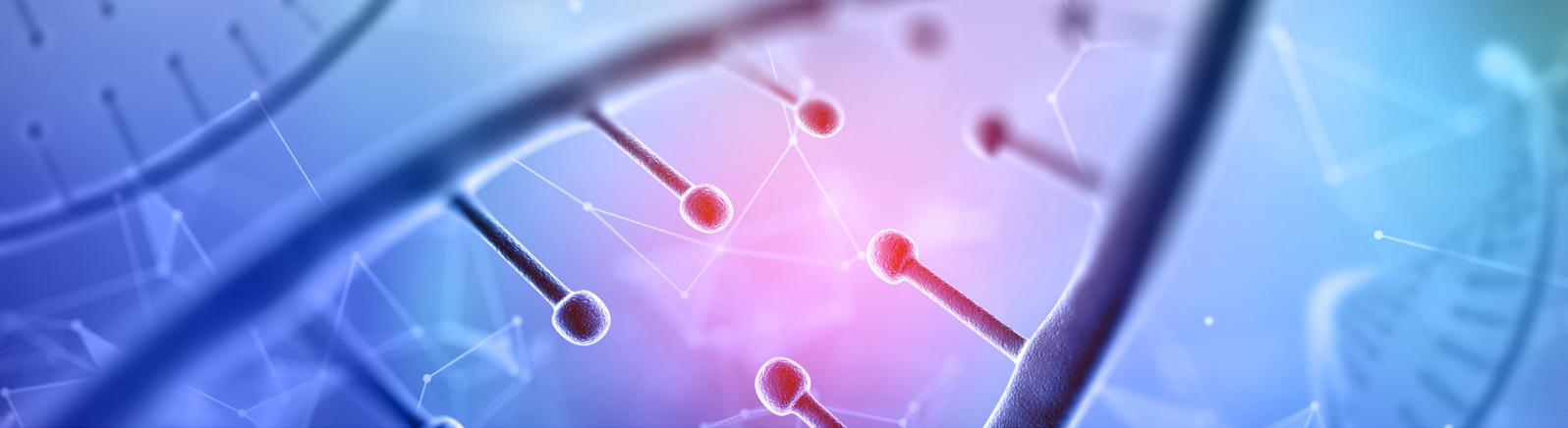
El síndrome de Williams-Beuren (WBS) es un trastorno raro causado por la microdelección hemicigota de ~27 genes contiguos. A pesar de los déficits cognitivos y de desarrollo neurológico, las personas con WBS han ahorrado o mejorado las habilidades musicales y auditivas, lo que potencialmente ofrece una visión de la base genética de la percepción auditiva. **Christopher M. Davenport** y colegas del *Department of Developmental Neurobiology*, en el *St. Jude Children's Research Hospital* de Memphis, en Tennessee, demuestran que los modelos de ratón WBS mejoran innatamente la agudeza de discriminación de frecuencia y la codificación de frecuencia en la corteza auditiva (ACx). El rescate quimiogénico mostró que la hiperprecisión de discriminación de frecuencia es causada por interneuronas hiperexcitables en el ACx. La haploinsuficiencia de un gen WBS, *Gtf2ird1*, replicó fenotipos WBS mediante la regulación a la baja del receptor neuropéptido VIPR1. VIPR1 se reduce en el ACx de individuos con WBS y en los organoides cerebrales derivados de células madre pluripotentes inducidas por humanos con la microdelección WBS. La delección o sobreexpresión de *Vipr1* en interneuronas ACx imitó o revirtió, respectivamente, los fenotipos celulares y conductuales de ratones WBS. Por lo tanto, el mecanismo *Gtf2ird1-Vipr1* en interneuronas ACx puede ser la base de la agudeza auditiva superior en WBS.



La corteza auditiva del cerebro (rosa y fucsia; coloreada artificialmente) está involucrada en el procesamiento del sonido. Los cambios en la región como resultado de la falta de un gen pueden mejorar la sensibilidad a las frecuencias de sonido. ISM/Science Photo Library.

Nature 610, 11 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03034-7>.

Davenport, C. M. et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.022> (2022).



## EL EFECTO DE LOS GENES EN LA ESPERANZA DE VIDA DEPENDE DEL SEXO Y LA EDAD

La cuestión de qué determina nuestra longevidad ha preocupado a los humanos a lo largo de los siglos, y diferentes investigadores han tratado de abordar esto de varias maneras. **Bou Sleiman et al.** abordaron esta pregunta a gran escala, examinando los patrones de crecimiento y la genética de miles de ratones a partir de un estudio multicéntrico del envejecimiento. A partir de este análisis, los autores identificaron las contribuciones de varios genes a la longevidad de los animales, que diferían entre ratones macho y hembra. Los genes involucrados estaban bien conservados entre especies, como lo demuestra el hallazgo de efectos similares en humanos y gusanos. Además de la genética, la nutrición en los primeros años de vida parecía desempeñar un papel importante.

El envejecimiento es la disminución progresiva de las capacidades físicas, mentales y reproductivas que se acompaña de múltiples morbilidades y se asocia con un aumento de la mortalidad. A pesar de los avances en la identificación de vías de envejecimiento y medicamentos que extienden la vida útil en los sistemas modelo, falta en gran medida una comprensión integradora de la interacción entre la genética, el sexo y el medio ambiente en el envejecimiento y la determinación de la esperanza de vida.

Aunque no existe una medida única del envejecimiento, los estudios dependen de rasgos sustitutos o relacionados, como la longevidad, los antecedentes de vida, el inicio de enfermedades relacionadas con la edad y los marcadores fisiológicos. La caracterización de los determinantes

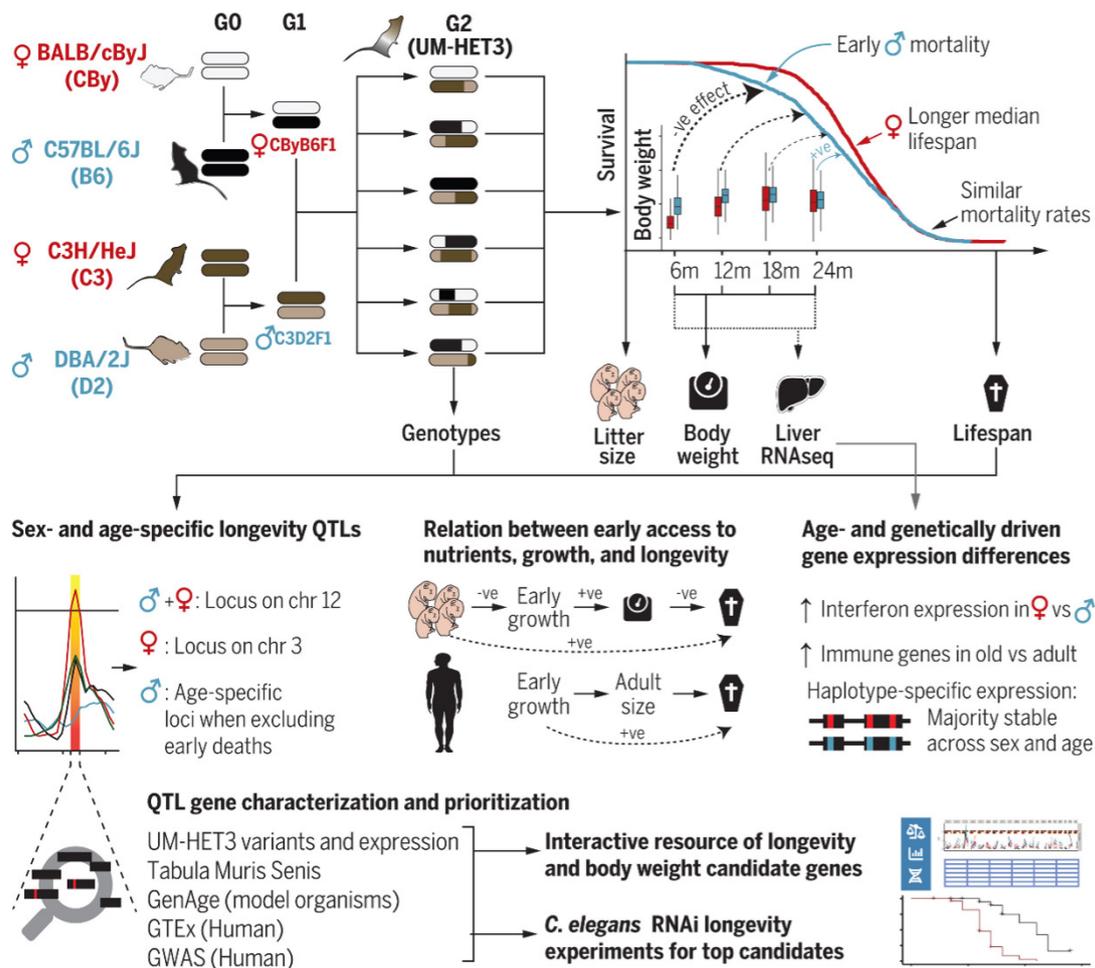
genéticos y no genéticos de la longevidad a nivel de la población puede identificar genes y vías involucradas en el envejecimiento, proporcionando vías para terapias anti-envejecimiento dirigidas y la extensión de la longevidad saludable. **Maroun Bou Sleiman** y colegas del *Laboratory of Integrative Systems Physiology, Institute of Bioengineering, École Polytechnique Fédérale* de Lausanne, en Suiza, consultaron los reguladores genéticos de la longevidad en un total de 3276 ratones UM-HET3 utilizados en estudios de longevidad por el Programa de Pruebas de Intervenciones del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA ITP). Los autores suizos estudiaron si la base genética de la longevidad depende del sexo y la edad, y si los factores no genéticos como el tamaño de la camada y el efecto del acceso temprano a los nutrientes en el crecimiento contribuyen a la determinación de la longevidad. Caracterizaron los cambios dependientes de la edad y el genotipo en la expresión génica hepática en ratones del mismo cruce genético, e integraron estos resultados con conjuntos de datos ortogonales para obtener un recurso de *loci* y genes genéticos candidatos priorizados para una mayor investigación.

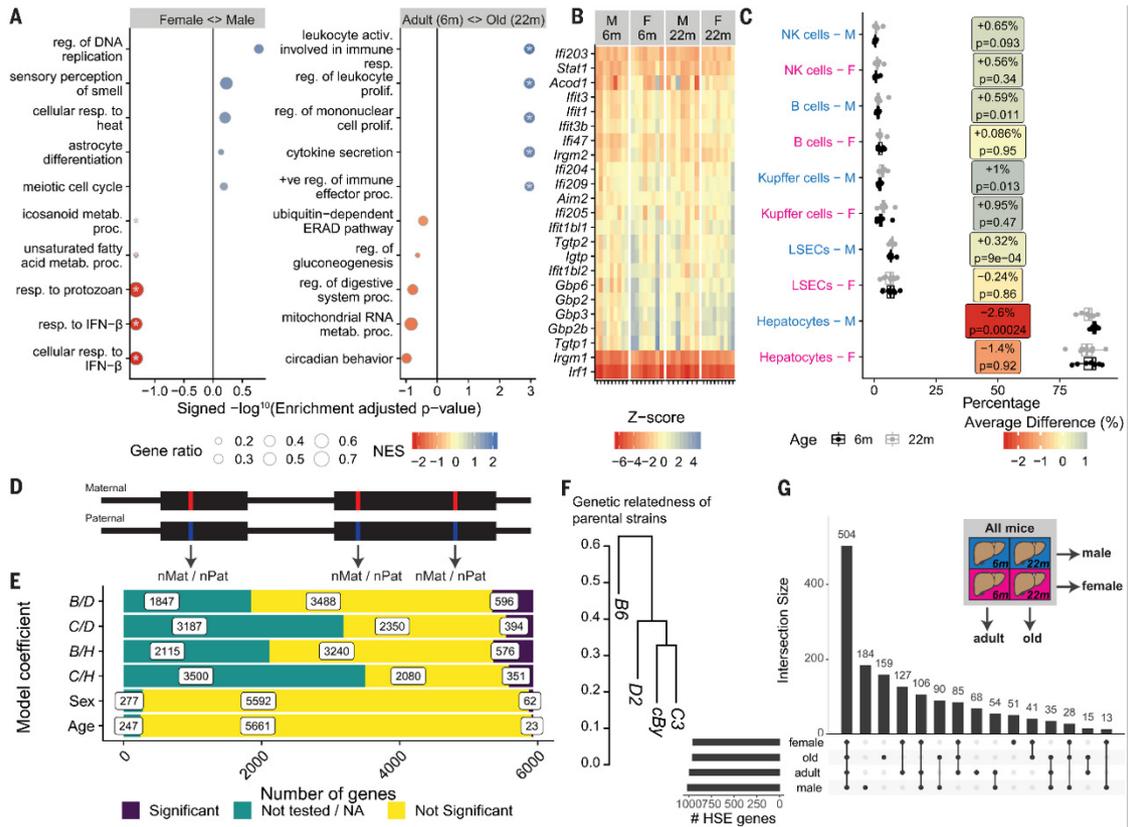
Al analizar conjuntamente machos y hembras, obtuvieron un único *locus* de longevidad previamente descrito en el cromosoma 12. Sin embargo, cuando se analizan por separado, los machos y las hembras tienen distintos determinantes genéticos de la longevidad. En las hembras, se descubrió un solo *locus* en el cromosoma 3, mientras que en los machos, los *loci* se detectaron solo cuando se excluyeron las muertes tempranas,

lo que sugiere que algunas variaciones genéticas tuvieron un efecto sobre la longevidad más allá de cierta edad. El aumento del peso corporal asociado con una muerte más temprana y parte de la variación en el peso corporal adulto se explican por el tamaño de la camada. Por lo tanto, el acceso temprano a los nutrientes puede afectar la longevidad del ratón a través de su efecto sobre el crecimiento. Utilizaron la aleatorización mendeliana para replicar las relaciones entre el crecimiento temprano, el tamaño adulto y la longevidad en humanos. Para priorizar los genes bajo los *loci* de longevidad, perfilaron la expresión génica hepática de ratones adultos y viejos para buscar diferencias en la expresión impulsadas por el sexo, la edad y la genética. Los hígados femeninos tenían una mayor expresión génica relacionada con el interferón, y los ratones mayores tenían genes relacionados con el sistema inmunológico sobreexpresados. Se evaluó la regulación genética de la expresión génica, y la mayoría se conserva entre sexos y

edades. Combinaron estos resultados con datos de múltiples fuentes en organismos modelo y humanos para compilar un recurso interactivo para la priorización de genes de longevidad conservada (<https://www.systems-genetics.org/itp-longevity>) y comprobaron que los experimentos de vida útil del gusano validaban algunos de los genes con mayor puntuación, identificando a los genes *Hipk1*, *Ddost*, *Hspg2*, *Fgd6* y *Pdk1* como principales candidatos.

Este estudio proporciona información sobre los determinantes de la longevidad, destacando los mediadores genéticos que pueden ser específicos del sexo o la edad, y los efectos no genéticos, como el acceso temprano a los nutrientes. El cuerpo combinado de información reunida a partir de este estudio y los datos externos constituyen un recurso de creación de hipótesis para futuros estudios y terapias para el envejecimiento, las enfermedades relacionadas con la edad y la longevidad.





Nature, 30 Sept. 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03113-9>.

Sleiman MB et al. Sex- and age-dependent genetics of longevity in a heterogeneous mouse population. Science, 30 Sep 2022, Vol 377, Issue 6614. DOI: 10.1126/science.abo3191



## CONVERGENCIA GENÉTICA EN LA VÍA ENDOSOMAL PARA INDUCIR PATOLOGÍA Y DEGENERACIÓN TDP-43 ASOCIADA A DEMENCIA FRONTOTEMPORAL-ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La demencia frontotemporal y la esclerosis lateral amiotrófica comparten genética y patología clave, pero la conexión entre las diferentes facetas conocidas de la biología de su enfermedad no siempre está clara. **Shao et al.** descubrieron una interacción entre los genes asociados a la enfermedad *C9orf72* y *TBK1*. Grandes repeticiones de glicina-alanina, que son producidas por una expansión en *C9orf72*, secuestraron *TBK1* en inclusiones, inhibiendo su función y perjudicando la vía endosomal. Una mutación en *TBK1* empeoró estos defectos, mejorando los fenotipos de la enfermedad en ratones. Sorprendentemente, la interrupción de la vía endosomal también resultó suficiente para inducir la agregación de la proteína de unión TAR-ADN 43 (TDP-43), un impulsor clave de la degeneración en estas enfermedades.

La demencia frontotemporal y la esclerosis lateral amiotrófica (FTD-ALS) se asocian tanto con una expansión repetida en el gen *C9orf72* como con mutaciones en el gen de la quinasa 1 de unión a TANK (*TBK1*). *TBK1* se fosforila en respuesta a la agregación de *C9orf72* poly(Gly-Ala) [poly(GA)] y se secuestra en inclusiones, lo que conduce a una pérdida de actividad de *TBK1* y contribuye a la neurodegeneración. Una mutación *TBK1*-R228H (Arg<sup>228</sup>→His) en ratones exacerba los fenotipos inducidos por poli(GA). Estos fenotipos incluyen un aumento en la patología de la proteína de unión al ADN TAR 43 (TDP-43) y la acumulación de endosomas defectuosos en neuronas poli(GA) positivas. La inhibición de la vía endosomal induce la agregación de TDP-43, lo que destaca la importancia de esta vía y la actividad de *TBK1* en la

patogénesis. Esta interacción entre *C9orf72*, *TBK1* y TDP-43 conecta tres facetas diferentes de FTD-ALS en una vía coherente.

Shao W et al. Two FTD-ALS genes converge on the endosomal pathway to induce TDP-43 pathology and degeneration. *Science*, 6 Oct 2022, Vol 378, Issue 6615, pp. 94-99. DOI: 10.1126/science.abq7860.

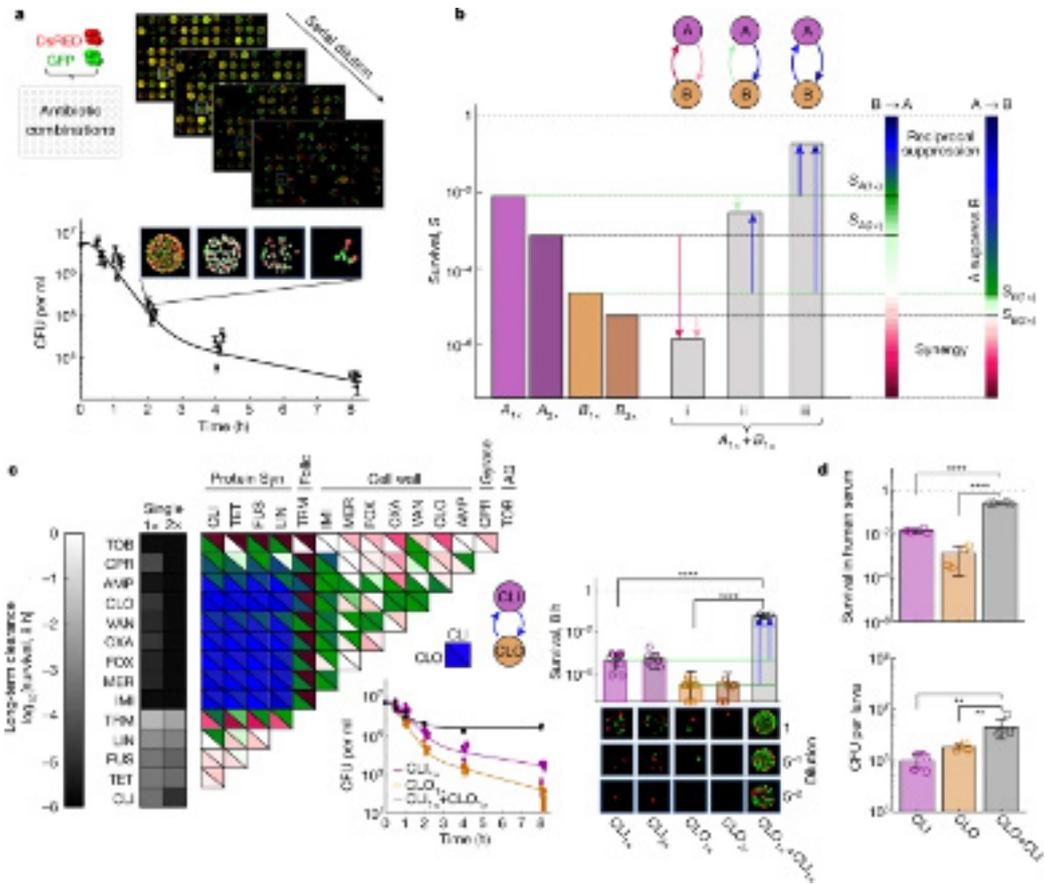


## COMBINACIÓN DE FÁRMACOS PARA COMBATIR LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

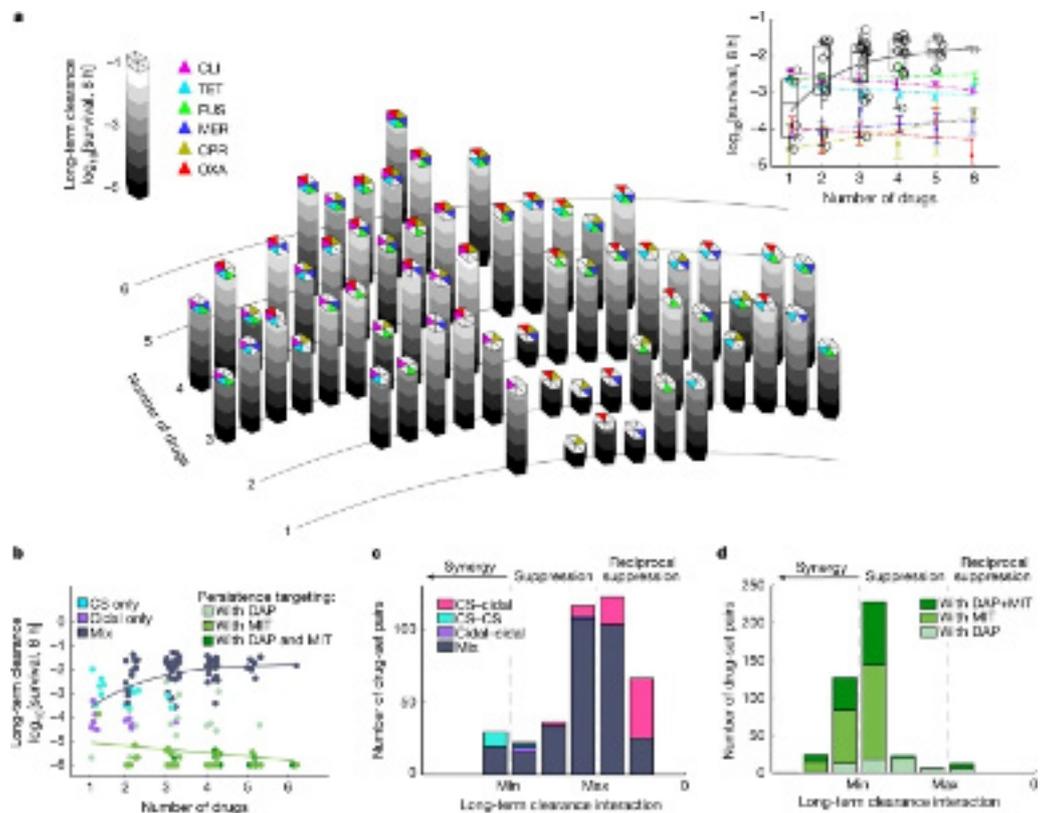
La propagación de la resistencia a los antibióticos está atrayendo una mayor atención a los tratamientos basados en combinaciones. Aunque las combinaciones de fármacos han sido ampliamente estudiadas por sus efectos sobre el crecimiento bacteriano, se sabe mucho menos sobre sus efectos sobre el aclaramiento bacteriano a largo plazo, especialmente en concentraciones cidales, clínicamente relevantes.

Utilizando microplatación en masa y análisis automatizado de imágenes, **Viktória Lázár, Olga Snitser, Daniel Barkan y Roy Kishony**, del *HCEMM-BRC Pharmacodynamic Drug Interaction Research Group; Synthetic and Systems Biology Unit, Institute of Biochemistry, Biological Research Centre*, en Szeged, Hungría; y del *Technion-Israel Institute of Technology* de la Facultad de Biología de Haifa, Israel, cuantificaron sistemáticamente la supervivencia de *Staphylococcus aureus* durante la exposición prolongada a combinaciones de fármacos cidales por pares y de orden superior. Al cuantificar la inhibición del crecimiento, la muerte temprana y el aclaramiento poblacional a más largo plazo por todos los pares de 14 antibióticos, encontraron que las interacciones de aclaramiento son cualitativamente diferentes, a menudo mostrando una supresión recíproca por la cual la eficacia de la mezcla de medicamentos es más débil que cualquiera de los medicamentos individuales solos. Además, en contraste con la inhibición del crecimiento y la eliminación temprana, la eficacia del aclaramiento disminuye en lugar de aumentar a medida que se agregan más fármacos. Sin embargo, los fármacos específicos dirigidos a los persistentes

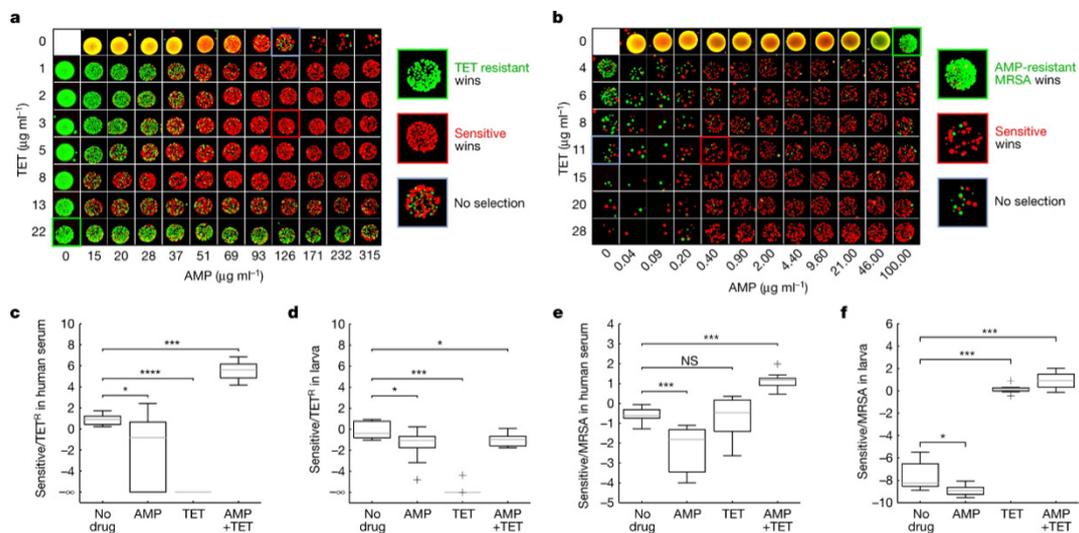
no en crecimiento eluden estos efectos supresores. Los experimentos de competencia muestran que las combinaciones de medicamentos supresores recíprocos seleccionan contra la resistencia a cualquiera de los medicamentos individuales, incluso contrarrestando el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina tanto *in vitro* como en un modelo de larva de *Galleria mellonella*. Como consecuencia, la adición de un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa que se usa comúnmente para potenciar el tratamiento contra las cepas resistentes a los  $\beta$ -lactámicos puede reducir en lugar de aumentar la eficacia del tratamiento. Estos resultados subrayan la importancia de un mapeo sistemático de la eficacia del aclaramiento a largo plazo de las combinaciones de fármacos para diseñar regímenes multifarmacológicos más efectivos y a prueba de resistencia.



La cuantificación sistemática de las interacciones medicamentosas por pares revela una supresión recíproca emergente en el aclaramiento poblacional a largo plazo.



En ausencia de fármacos dirigidos a la persistencia, la eficacia del aclaramiento a largo plazo se reduce a medida que se agregan más fármacos.



La combinación de fármacos supresores recíprocos selecciona contra la resistencia a los antibióticos a cualquiera de los fármacos individuales.

Lázár, V., Snitser, O., Barkan, D. et al. Antibiotic combinations reduce *Staphylococcus aureus* clearance. *Nature* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05260-5>.



## GENÉTICA DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

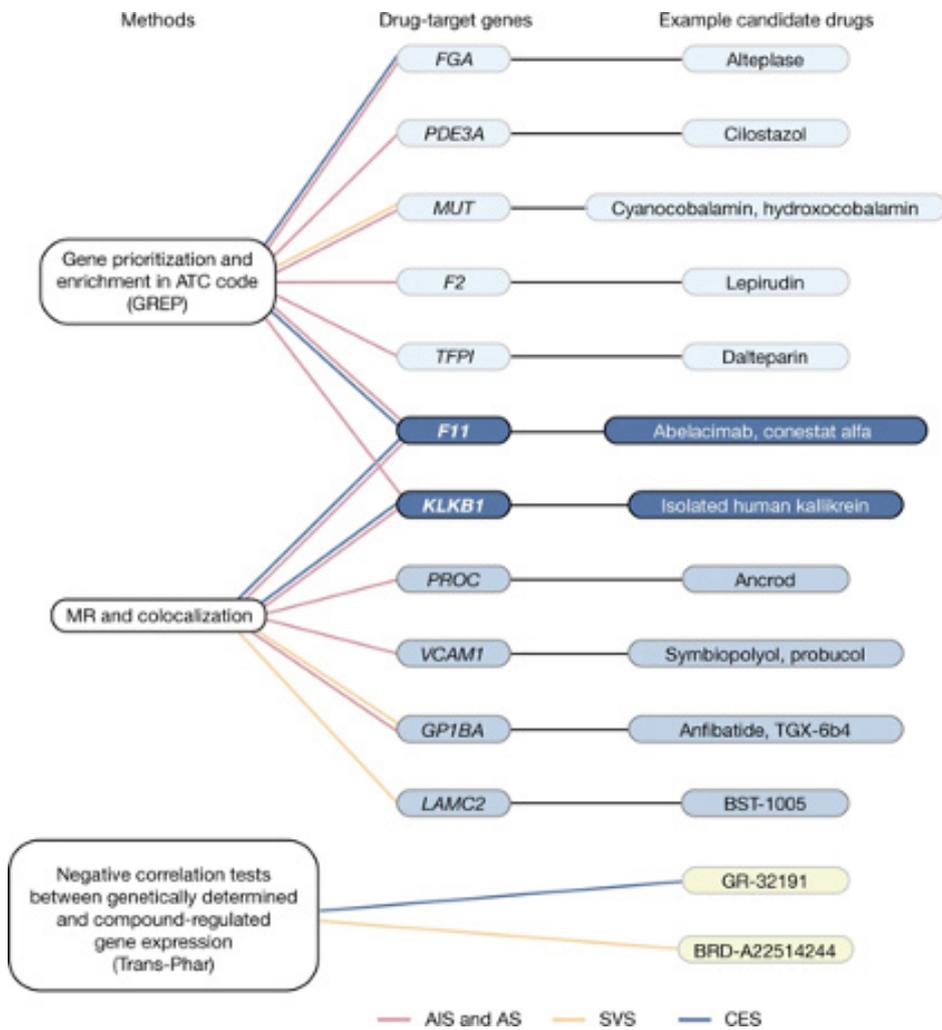
Estudios previos de asociación de todo el genoma (GWAS) de accidente cerebrovascular, la segunda causa principal de muerte en todo el mundo, se realizaron predominantemente en poblaciones de ascendencia europea. En un metanálisis GWAS de ascendencia cruzada de 110 182 pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular (cinco ancestros, 33% no europeos) y 1 503 898 individuos control, un equipo multidisciplinar (*The COMPASS Consortium, The INVENT Consortium, The Dutch Parelnoer Initiative (PSI) Cerebrovascular Disease Study Group, The Estonian Biobank, The PRECISEQ Consortium, The FinnGen Consortium, The NINDS Stroke Genetics Network (SiGN), The MEGASTROKE Consortium, The SIREN Consortium, The China Kadoorie Biobank Collaborative Group, The VAMillion Veteran Program, The International Stroke Genetics Consortium (ISGC), The Biobank Japan, The CHARGE Consortium, The GIGASTROKE Consortium*), liderado por **Aniket Mishra**, del *Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, Inserm*, en Francia, identificaron señales de asociación para el accidente cerebrovascular y sus subtipos en 89 (61 nuevos) *loci* independientes: 60 en análisis primarios ponderados por varianza inversa y 29 en metarregresión secundaria y análisis multitrato. Sobre la base de la validación interna de ascendencia cruzada y un seguimiento independiente en 89 084 casos adicionales de accidente cerebrovascular (30% no europeos) y 1 013 843 individuos de control, se replicaron el 87% de los *loci* de riesgo primario de accidente cerebrovascular y el 60% de los *loci* de riesgo secundario de accidente cerebrovascular. Los tamaños del efecto estuvieron altamente correlacionados entre los ancestros. El mapeo fino de ascendencia cruzada, el análisis de

mutagénesis *in silico* y los análisis de asociación de todo transcriptoma y proteoma revelaron genes causales putativos (como *SH3PXD2A* y *FURIN*) y variantes (como en *GRK5* y *NOS3*).

Utilizando un enfoque triple, mostraron evidencia genética de supuestos efectos farmacológicos, destacando *F11, KLKB1, PROC, GP1BA, LAMC2* y *VCAM1* como posibles objetivos, con fármacos ya en investigación para el accidente cerebrovascular para *F11* y *PROC*. Una puntuación poligénica que integra GWAS de accidente cerebrovascular de ascendencia cruzada y específica de ascendencia con GWAS de factor de riesgo vascular (puntuaciones poligénicas integrativas) predijo fuertemente el accidente cerebrovascular isquémico en poblaciones de ascendencia europea, asiática oriental y africana. Las puntuaciones de riesgo genético de accidente cerebrovascular fueron predictivas de accidente cerebrovascular isquémico independientemente de los factores de riesgo clínicos en 52 600 participantes de ensayos clínicos con enfermedad cardiometabólica.



Variantes genéticas asociadas a riesgo de ictus



Descubrimiento de fármacos impulsado por la genómica. La genética del accidente cerebrovascular orienta para el descubrimiento de fármacos y la predicción del riesgo a través de los ancestros.

Mishra, A., Malik, R., Hachiya, T. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05165-3>.

03

## CLÍNICA MÉDICA

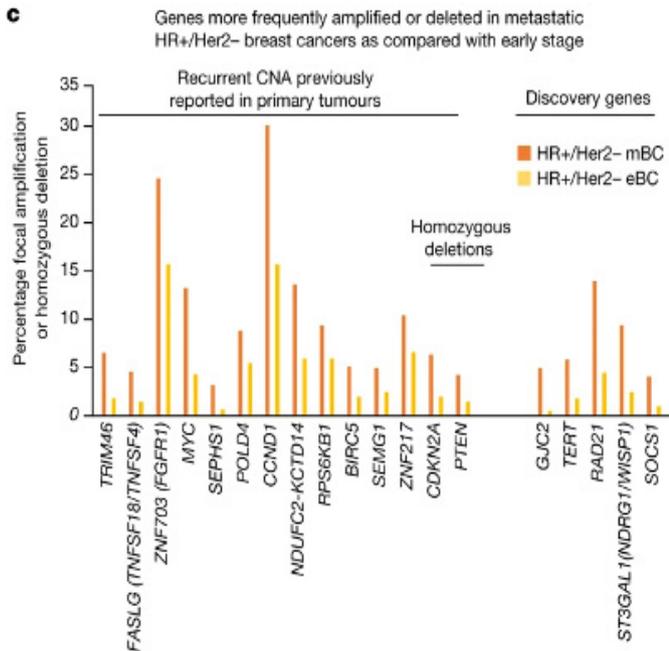
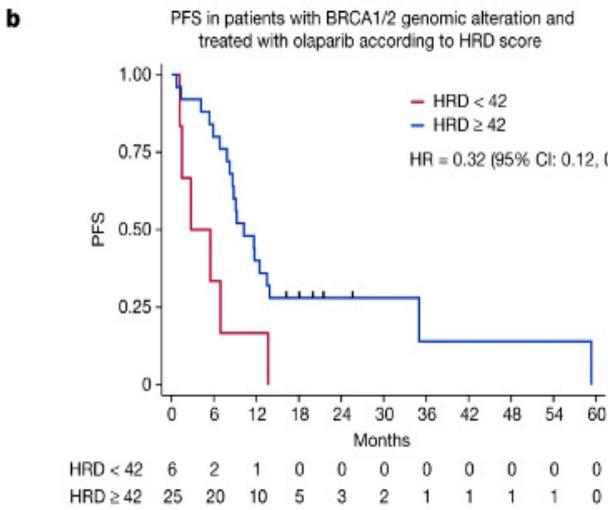
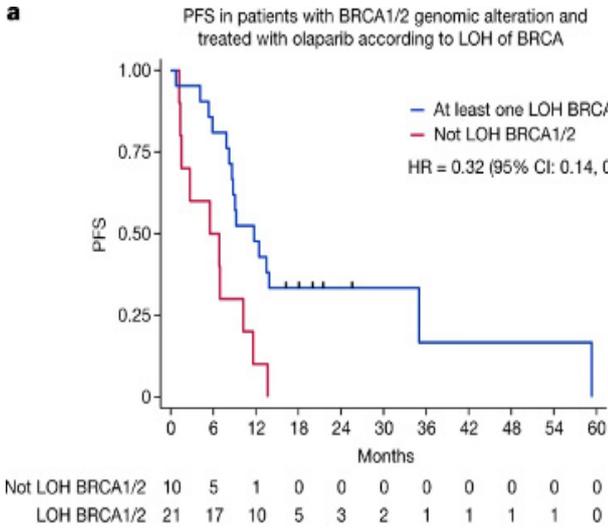
---



## GENÓMICA PARA SELECCIONAR EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO

---

La progresión del cáncer es impulsada en parte por alteraciones genómicas. La caracterización genómica de los cánceres ha demostrado heterogeneidad inter-paciente respecto a las alteraciones conductoras, llevando al concepto de que la generación de perfiles genómicos en pacientes con cáncer podría permitir la selección de terapias efectivas. Aunque la secuenciación del ADN se ha implementado en la práctica, no está claro cómo utilizar sus resultados. Un total de 1462 pacientes con cáncer de mama metastásico no sobreexpresante de *HER2* se inscribieron para recibir perfiles genómicos en el ensayo SAFIRO2-BREAST. Doscientos treinta y ocho de estos pacientes fueron aleatorizados en dos ensayos (NCT02299999 y NCT03386162) comparando la eficacia del tratamiento de mantenimiento con una terapia dirigida adaptada a la alteración genómica. Las terapias dirigidas adaptadas a la genómica mejoran la supervivencia libre de progresión cuando las alteraciones genómicas se clasifican como nivel I/II según la Escala ESMO para la Capacidad de Acción Clínica de las Dianas Moleculares (ESCAT), pero no cuando las alteraciones no se seleccionan mediante ESCAT. No se observó mejoría en la supervivencia libre de progresión en el grupo de terapias dirigidas para los pacientes que presentaron alteración de ESCAT más allá del nivel I/II. Los pacientes con mutaciones en la línea germinal *BRCA1/2* obtuvieron un alto beneficio de olaparib. Este ensayo proporciona evidencia de que la decisión de tratamiento dirigida por la genómica debe ser impulsada por un marco de capacidad de acción objetivo en pacientes con cáncer de mama metastásico.



— Análisis exploratorio de biomarcadores.

Andre, F., Filleron, T., Kamal, M. et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. *Nature* 610, 343-348 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05068-3>.

## FALSAS EXPECTATIVAS DE UN NUEVO MEDICAMENTO PARA EL ALZHEIMER QUE RALENTIZA EL DECLIVE COGNITIVO EN UN ENSAYO CLÍNICO

---

Algunos investigadores están celebrando que un candidato a fármaco para la enfermedad de Alzheimer ralentice la tasa de deterioro cognitivo para las personas en un ensayo clínico en un 27%, según un comunicado de prensa. Otros siguen siendo cautelosos sobre si la pequeña mejora es significativa, o si el estudio realmente confirma una teoría controvertida sobre la causa de la enfermedad. Desarrollado por *Eisai*, una compañía farmacéutica en Tokio, y la firma de biotecnología *Biogen* en Cambridge, Massachusetts, lecanemab es un anticuerpo monoclonal diseñado para eliminar focos de proteína  $\beta$  amiloide en el cerebro de pacientes con Alzheimer, que muchos piensan que son una de las causas primarias de la enfermedad.

Nature 610, 15-16 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03081-0>.

## **SNAP25: UN BIOMARCADOR TEMPRANO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EN LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB**

---

Un nuevo estudio muestra que los niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) de la proteína 25 asociada al sinaptosoma (SNAP25), un biomarcador de la degeneración sináptica, están elevados en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), pero no en otros trastornos neurodegenerativos. Los hallazgos indican que SNAP25 podría ayudar a la diferenciación de la EA y la ECJ de otras enfermedades neurodegenerativas. Además, en las personas con ECJ, los niveles de LCR SNAP25 se correlacionaron negativamente con el tiempo de supervivencia; por lo tanto, podrían usarse como un biomarcador pronóstico en individuos con esta afección.

Wood, H. SNAP25 – an early biomarker in AD and CJD. *Nat Rev Neurol* 18, 575 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00720-y>

## LOS TRATAMIENTOS ANTI-TAU NO FUNCIONAN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

---

Un ensayo de fase II del anticuerpo Tau semorinemab indica que no tiene ningún beneficio clínico en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. El hallazgo repetido de que las reducciones mediadas por anticuerpos en la patología proteica tienen un beneficio clínico limitado o nulo indica que debemos considerar objetivos terapéuticos más específicos o combinados.

Teng, E. et al. Safety and efficacy of semorinemab in individuals with prodromal to mild Alzheimer disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1375> (2022).

Panza, F., Lozupone, M. The challenges of anti-tau therapeutics in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 18, 577–578 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00702-0>

## LA RELACIÓN DELIRIUM-DEMENCIA

---

El delirio y la demencia son dos causas frecuentes de deterioro cognitivo entre los adultos mayores y tienen una relación distinta, compleja e interconectada. El delirio es un estado confusional agudo caracterizado por falta de atención, disfunción cognitiva y un nivel alterado de conciencia, mientras que la demencia es una pérdida insidiosa, crónica y progresiva de una capacidad cognitiva previamente adquirida. Las personas con demencia tienen un mayor riesgo de desarrollar delirio que la población general, y la aparición de delirio es un factor de riesgo independiente para el desarrollo posterior de demencia. Además, el delirio en individuos con demencia puede acelerar la trayectoria del deterioro cognitivo subyacente. Las estrategias de prevención del delirio pueden reducir la incidencia de delirio y los resultados adversos asociados, incluidas las caídas y el deterioro funcional. Por lo tanto, el delirio podría representar un factor de riesgo modificable para la demencia, y las intervenciones que previenen o minimizan el delirio también podrían reducir o prevenir el deterioro cognitivo a largo plazo. Además, comprender la fisiopatología del delirio y la conexión entre el delirio y la demencia podría conducir en última instancia a tratamientos adicionales para ambas afecciones.

Se ha demostrado que las estrategias de prevención del delirio reducen no solo la incidencia de delirio, sino también la incidencia de resultados adversos asociados con el delirio, como caídas y deterioro funcional.

Los resultados adversos asociados con el delirio, como la aparición de síntomas de demencia en individuos con demencia preclínica, y/o la aceleración del deterioro cognitivo en individuos con demencia también podrían retrasarse por la implementación de estrategias de prevención del delirio.

La evidencia con respecto a la asociación de biomarcadores inflamatorios y neuroinflamatorios sistémicos con delirio es variable, posiblemente como resultado de una patología de demencia concurrente o una interrupción de la barrera hematoencefálica.

La patología de la enfermedad de Alzheimer, incluso antes de la aparición de los síntomas, podría tener un efecto sobre el riesgo de delirio, con mecanismos potenciales que incluyen neuroinflamación e interacciones gen-proteína con el alelo *APOE ε4*.

Las nuevas estrategias, que incluyen proteómica, multiómica, neuroimagen, estimulación magnética transcraneal y EEG, están comenzando a revelar cómo los cambios en el flujo sanguíneo cerebral, la potencia espectral y la conectividad pueden asociarse con el delirio. Se necesita más trabajo para ampliar estos hallazgos a pacientes con delirio superpuesto a la demencia.

El deterioro cognitivo es frecuente entre los adultos mayores, siendo el delirio y la demencia dos de las causas más comunes. El delirio se refiere a una alteración en la atención y la conciencia que es aguda en el inicio y representa un cambio con

respecto a la función cognitiva basal. Se requiere al menos una alteración cognitiva adicional para el diagnóstico, por ejemplo, alteración de la memoria, la orientación, el lenguaje, la capacidad visoespacial o la percepción; las fluctuaciones en el estado mental a lo largo del día también están presentes. Para un diagnóstico de delirio, estas alteraciones no pueden explicarse mejor por otro trastorno neurocognitivo y debe haber evidencia de que las alteraciones son una consecuencia de una afección médica, intoxicación o abstinencia de sustancias, una toxina o etiologías múltiples. A menudo precipitado por enfermedad u hospitalización en adultos mayores, el delirio se asocia con malos resultados a corto y largo plazo, incluida la duración prolongada de la estancia hospitalaria, la institucionalización, el deterioro funcional y cognitivo y la muerte. En los Estados Unidos, más de 2.6 millones de adultos de 65 años o más desarrollan delirio cada año. Los costes de atención de la salud asociados con el delirio se estiman en más de US\$ 164 mil millones por año y más de US\$ 182 mil millones por año en 18 países europeos combinados.

La demencia se refiere a una pérdida progresiva de una habilidad cognitiva previamente adquirida y se puede usar como un término general para muchos tipos de deterioro cognitivo progresivo. La enfermedad de Alzheimer (EA), que se presenta como una pérdida progresiva de la capacidad cognitiva, a menudo de la memoria, pero incluyendo el lenguaje, la orientación y la capacidad de realizar las tareas diarias, es la forma más común de demencia. Se estima que 50 millones de personas tienen demencia en todo el mundo y se prevé que esta cifra se triplique para 2050. También se espera que los costes asociados aumenten de los US\$ 1 billón estimados a nivel mundial en 2018 a US\$ 2 billones para 2030.

A pesar del impacto global del delirio y la demencia, las opciones de tratamiento para estas afecciones comunes son limitadas. Por ejemplo, aunque existen tratamientos sintomáticos para la demencia, el beneficio de estas estrategias ha sido modesto para la mayoría de los pacientes. Se ha dedicado mucho esfuerzo a encontrar medicamentos modificadores de la enfermedad para la demencia, pero hasta 2021 la FDA no había aprobado nuevos tratamientos para la demencia desde 2003. Para el delirio, se han probado estrategias de tratamiento farmacológico, incluyendo haloperidol, antipsicóticos de segunda generación, melatonina o inhibidores de la colinesterasa, pero no se encontró que fueran efectivas ni para la prevención ni para el

tratamiento. Las guías de práctica actuales reflejan el consenso de que los fármacos no deben utilizarse como tratamiento para el delirio, con la excepción de los medicamentos antipsicóticos cuando las conductas suponen un riesgo para la seguridad de los pacientes, el personal o ambos, o cuando existe el riesgo de interrumpir la atención médica esencial.

El delirio y la demencia tienen una interrelación compleja. Los individuos que desarrollan delirio tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia que la población general; sin embargo, no está claro si el delirio simplemente sirve para desenmascarar la demencia no reconocida o una superposición en la fisiopatología del delirio y la demencia inicia o acelera la neurodegeneración. El deterioro cognitivo y la demencia son factores de riesgo independientes para desarrollar delirio y, además, el delirio se ha asociado a una aceleración del deterioro cognitivo a largo plazo tanto en individuos con o sin demencia. La evidencia indica que las personas con demencia que desarrollan delirio tienen estancias hospitalarias más largas, mayor deterioro cognitivo y funcional, y un mayor riesgo de institucionalización y mortalidad que las personas con demencia que están hospitalizadas y no desarrollan delirio. Se ha demostrado consistentemente que las estrategias de prevención del delirio tienen éxito en la reducción de la incidencia de delirio y resultados adversos, como caídas, deterioro cognitivo y funcional, duración de la estancia hospitalaria, uso de cuidadores, institucionalización, reingresos y costes de atención médica, en muestras mixtas, incluidas personas con y sin demencia. Estas observaciones sugieren que la prevención del delirio también podría ser útil para mejorar el efecto del delirio en la trayectoria cognitiva de la demencia.

Fong, T.G., Inouye, S.K. The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. *Nat Rev Neurol* 18, 579–596 (2022).  
<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00698-7>

# PÁNCREAS BIÓNICO PARA DIABETES TIPO 1

Los sistemas de administración de insulina semiautomatizados actualmente disponibles requieren regímenes de insulina individualizados para la inicialización de la terapia y las dosis de comidas basadas en el conteo de carbohidratos para la operación de rutina. En contraste, el páncreas biónico se inicializa solo sobre la base del peso corporal, toma todas las decisiones de dosis y administra insulina de forma autónoma, y utiliza anuncios de comidas sin contar los carbohidratos.

El *Bionic Pancreas Research Group* ha realizado un ensayo aleatorizado multicéntrico de 13 semanas, asignando al azar, en una proporción de 2:1, a personas de al menos 6 años de edad con diabetes tipo 1 a recibir tratamiento biónico del páncreas con insulina aspart o insulina lispro o a recibir atención estándar (definida como cualquier método de administración de insulina con monitoreo continuo de glucosa no cegado y en tiempo real). El resultado primario fue el nivel de hemoglobina glicosilada a las 13 semanas. El resultado secundario clave fue el porcentaje de tiempo que el nivel de glucosa evaluado por la monitorización continua de la glucosa fue inferior a 54 mg por decilitro; el límite de no inferioridad preespecificado para este resultado fue de 1 punto porcentual. También se evaluó la seguridad.

Un total de 219 participantes de 6 a 79 años de edad fueron asignados al grupo de páncreas biónico y 107 al grupo de atención estándar. El nivel de hemoglobina glicosilada disminuyó de 7.9% a 7.3% en el grupo de páncreas biónico y no cambió (fue del 7.7% en ambos puntos temporales) en el grupo

de atención estándar. El porcentaje de tiempo que el nivel de glucosa evaluado por monitorización continua de glucosa fue inferior a 54 mg por decilitro no difirió significativamente entre los dos grupos. La tasa de hipoglucemia grave fue de 17.7 eventos por 100 participantes-año en el grupo de páncreas biónico y de 10.8 eventos por 100 participantes-año en el grupo de atención estándar. No se produjeron episodios de cetoacidosis diabética en ninguno de los grupos.

En este ensayo aleatorizado de 13 semanas que involucró a adultos y niños con diabetes tipo 1, el uso de un páncreas biónico se asoció con una mayor reducción que la atención estándar en el nivel de hemoglobina glicosilada. (Estudio financiado por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales y otros; número de ClinicalTrials.gov, NCT04200313).

Bionic Pancreas Research Group. Multicenter, Randomized Trial of a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2022; 387:1161-1172. DOI: 10.1056/NEJMoa2205225. September 29, 2022.

## DUDOSO EFECTO DE LA INHIBICIÓN DE XANTINA OXIDASA CON ALOPURINOL PARA PREVENIR LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En el proceso metabólico de degradación de la purina en ácido úrico, la xantina oxidasa activada produce especies de oxígeno y causa un estado vascular proinflamatorio, lo que resulta en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Las concentraciones elevadas de ácido úrico sérico y la gota también se han reconocido como factores de riesgo residuales independientes para la enfermedad cardiovascular, lo que contribuye a la hipótesis de que la inhibición de la xantina oxidasa puede prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

En una revisión sistemática y un metanálisis se vio que la terapia de inhibición de la xantina oxidasa afectaba positivamente a varios marcadores sustitutos relacionados con el sistema cardiovascular, como la función vascular. Sin embargo, otra revisión sistemática y metanálisis encontró que el uso de la inhibición de la xantina oxidasa no se asoció con un menor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, lo que generó controversia clínica con respecto a los beneficios de la inhibición de la xantina oxidasa para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En *The Lancet*, **Isla S Mackenzie** y sus colegas reportan los resultados del estudio *ALL-HEART*, que examinó la eficacia y seguridad de una terapia convencional de inhibición de la xantina oxidasa (alopurinol titulado a 600 mg diarios), en relación con la atención habitual, en pacientes de 60 años o más con cardiopatía isquémica pero sin antecedentes de gota. 5721 participantes asignados al azar (edad media 72.0 años, 1398

[24.4%] mujeres y 5676 [99.2%] blancos) en este ensayo multicéntrico del Reino Unido se incluyeron en un análisis de intención de tratar modificado, con una duración media de seguimiento de 4.8 años. El criterio de valoración primario (un compuesto de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte cardiovascular) ocurrió en 314 (11.0%) de 2853 participantes en el grupo de alopurinol y 325 (11.3%) participantes en el grupo de atención habitual. En general, el estudio mostró que el tratamiento con alopurinol no afectó el riesgo de resultados cardiovasculares preespecificados o eventos adversos graves, y los autores concluyeron que es poco probable que esta terapia mejore los resultados cardiovasculares. Esta es la primera evaluación del efecto clínico de la terapia de inhibición de la xantina oxidasa en sí, en lugar de una comparación con otros fármacos reductores del urato, en pacientes con cardiopatía isquémica.

Uno de los puntos clínicos importantes es si esa observación estaba relacionada con la concentración sérica de ácido úrico. El estudio excluyó a pacientes con antecedentes de gota y, en consecuencia, la concentración sérica media de ácido úrico al inicio del estudio en el grupo de alopurinol fue relativamente baja (0.34 mmol/L [5.7 mg/dL]). Esto podría haber llevado al efecto antioxidante atenuado del alopurinol, aunque el efecto fue consistentemente neutro en todos los subgrupos de acuerdo con las concentraciones séricas basales de ácido úrico. La asociación entre los cambios inducidos por alopurinol en las concentraciones séricas de ácido úrico y los resultados no se confirmó

en el estudio ALL-HEART, pero el número sustancial de interrupciones de alopurinol podría dificultar un análisis adicional. Sigue siendo incierto si el tratamiento afecta los resultados cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica e hiperuricemia sintomática. Además, la comparación de la seguridad cardiovascular entre el alopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, estuvo más allá del alcance del estudio.

Hasta ahora, no se ha establecido la concentración sérica óptima de ácido úrico objetivo para mejorar los resultados cardiovasculares, aunque la Liga Europea contra el Reumatismo recomienda menos de 0.36 mmol/L (<6.0 mg/dL) para el tratamiento de la gota (o <0.30 mmol/L [<5.0 mg/dL] para la gota grave) en pacientes con hiperuricemia sintomática. El uso de fármacos reductores del ácido úrico sérico generalmente se considera para pacientes con hiperuricemia sintomática en la mayoría de los países y regiones; en Japón, ese tratamiento también está aprobado actualmente para pacientes con hiperuricemia asintomática que están en riesgo de enfermedades cardiorrenales o tienen una alta concentración sérica de ácido úrico ( $\geq 0.53$  mmol/L [9.0 mg/dL]). Sin embargo, dados los hallazgos del estudio *ALL-HEART* y la falta de evidencia de los beneficios cardiovasculares de la terapia reductora del urato en la hiperuricemia asintomática, se necesitan más evidencias sobre el manejo del urato y las indicaciones del tratamiento reductor del urato en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Debido a que la mayoría de los participantes en el estudio *ALL-HEART* habían estado recibiendo atención de prevención secundaria y medicamentos cardiovasculares estándar para la cardiopatía isquémica, tampoco está claro si el momento del inicio del alopurinol fue óptimo para obtener beneficios. Además, no se estudiaron los efectos antioxidantes de la terapia de inhibición de la xantina oxidasa en otros tipos de enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, dos ensayos clínicos aleatorios que evaluaron el efecto de 24 semanas de tratamiento con inhibición de la xantina oxidasa en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida e hiperuricemia de moderada a grave no encontraron beneficios clínicos consistentes.

Recientemente, se informó que la inhibición del cotransportador de sodio-glucosa 2 indujo

una reducción sostenida en las concentraciones séricas de ácido úrico y eventos relacionados con la hiperuricemia en pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida. Teniendo en cuenta sus sólidos beneficios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca, el manejo del urato en esta población de pacientes podría diferir del uso exclusivo de inhibidores de la xantina oxidasa.

En conjunto, los beneficios cardiovasculares definitivos y directos de la terapia de inhibición de la xantina oxidasa en el cuidado de la enfermedad cardiovascular siguen sin estar claros; sin embargo, desempeña un papel crucial en la reducción de las concentraciones séricas de ácido úrico para prevenir el riesgo de brotes de gota. Dado el vínculo patológico entre el ácido úrico, la gota y las enfermedades cardiovasculares, se necesita más investigación para determinar una estrategia terapéutica equilibrada con un beneficio clínico neto de acuerdo con el estado de riesgo individual.

Tanaka A, Node K. Xanthine oxidase inhibition for cardiovascular disease prevention. *Lancet*, VOLUME 400, ISSUE 10359, P1172-1173, OCTOBER 08, 2022. October 08, 2022 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01778-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01778-0).

Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I et al. Allopurinol versus usual care in patients with ischaemic heart disease (*ALL-HEART*): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022; 400: 1195-1205.

## AYUDA DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA DETECCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Los ensayos previos de detección de fibrilación auricular han destacado la necesidad de enfoques más específicos. Se realizó un estudio pragmático para evaluar la efectividad de un enfoque de cribado dirigido guiado por algoritmos de inteligencia artificial (IA) para identificar la fibrilación auricular no reconocida previamente. Para este ensayo intervencionista no aleatorizado, se reclutaron prospectivamente pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular pero sin fibrilación auricular conocida a los que se les realizó un electrocardiograma (ECG) en la práctica habitual. Los participantes usaron un monitor de ritmo cardíaco ambulatorio continuo durante un máximo de 30 días, con los datos transmitidos casi en tiempo real a través de una conexión celular. El algoritmo de IA se aplicó a los ECG para dividir a los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo. El resultado primario fue la fibrilación auricular recién diagnosticada. En un análisis secundario, los participantes del ensayo fueron emparejados con la puntuación de propensión (1:1) a los individuos de la población elegible pero no inscrita que sirvieron como controles del mundo real. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04208971.

1003 pacientes con una edad media de 74 años de 40 estados de EE.UU. completaron el estudio. Durante una media de 22.3 días de monitorización continua, se detectó fibrilación auricular en seis (1.6%) de 370 pacientes con bajo riesgo y 48 (7.6%) de 633 con alto riesgo ( $p=0.0002$ ). En comparación con la atención habitual, el cribado guiado por IA se asoció con una mayor detección de fibrilación auricular (grupo de alto riesgo: 3.6% con atención

habitual frente al 10.6% con cribado guiado por IA,  $p<0.0001$ ; grupo de bajo riesgo: 0.9% frente a 2.4%,  $p=0.12$ ) durante una media de seguimiento de 9.9 meses. Un enfoque de detección dirigido guiado por IA que aprovecha los datos clínicos existentes aumentó el rendimiento para la detección de la fibrilación auricular y podría mejorar la efectividad de la detección de la fibrilación auricular.

Prof Peter A Noseworthy PA et al. Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective non-randomised interventional trial. *Lancet*, Volume 400, Issue 10359, P1206-1212, October 08, 2022. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01637-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01637-3).

# ATEZOLIZUMAB NO ES EFECTIVO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES CON MAYOR RIESGO DE RECURRENCIA DESPUÉS DE LA RESECCIÓN

El estándar de atención para el carcinoma locorregional de células renales es la cirugía, pero muchos pacientes experimentan recurrencia. El objetivo del estudio fue determinar si el atezolizumab adyuvante (frente al placebo) retrasó la recurrencia en pacientes con un mayor riesgo de recurrencia después de la resección.

IMmotion010 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de fase 3 realizado en 215 centros de 28 países. Los pacientes elegibles fueron pacientes de 18 años o más con carcinoma de células renales con un componente de células claras o sarcomatoide y mayor riesgo de recurrencia. Después de la nefrectomía con o sin metástasis, los pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir atezolizumab (1200 mg) o placebo (ambos intravenosos) una vez cada 3 semanas durante 16 ciclos o 1 año. La aleatorización se realizó con un sistema interactivo de respuesta voz-web. Los factores de estratificación fueron la etapa de la enfermedad (T2 o T3a vs T3b-c o T4 o N+ vs M1 sin evidencia de enfermedad), la región geográfica (América del Norte [excluyendo México] vs resto del mundo) y el estado de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumores (<1% vs ≥1% de expresión). El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de enfermedad evaluada por el investigador en la población por intención de tratar, definida como todos los pacientes que se asignaron al azar, independientemente de si se recibió el tratamiento del estudio. La población evaluable por seguridad incluyó a todos los pacientes asignados al azar al tratamiento que recibieron cualquier cantidad de fármaco del estudio (es decir, atezolizumab o placebo), independientemente de si se recibió una dosis completa o parcial. Este ensayo está registrado con ClinicalTrials.gov, NCT03024996, y está cerrado para su posterior acumulación.

Entre el 3 de enero de 2017 y el 15 de febrero de 2019, se inscribieron 778 pacientes; 390 (50%) fueron asignados al grupo de atezolizumab y 388 (50%) al grupo de placebo. Al corte de datos (3 de mayo de 2022), la media de duración del seguimiento fue de 44.7 meses. La media de supervivencia libre de enfermedad evaluada por el investigador fue de 57.2 meses con atezolizumab y de 49.5 meses (47.4 a no evaluable) con placebo. Los eventos adversos de grado 3-4 más comunes fueron hipertensión (siete [2%] pacientes que recibieron atezolizumab frente a 15 [4%] pacientes que recibieron placebo), hiperglucemia (diez [3%] frente a seis [2%]) y diarrea (dos [1%] frente a siete [2%]). 69 (18%) pacientes que recibieron atezolizumab y 46 (12%) pacientes que recibieron placebo tuvieron un evento adverso grave. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

Atezolizumab como tratamiento adyuvante después de la resección para pacientes con carcinoma de células renales con mayor riesgo de recurrencia no mostró evidencia de mejores resultados clínicos versus placebo. Estos resultados del estudio no apoyan el atezolizumab adyuvante para el tratamiento del carcinoma de células renales.

Pal SK et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, Volume 400, Issue 10358, P1103-1116, October 01, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01658-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01658-0)

## NIVOLUMAB MÁS IPILIMUMAB O NIVOLUMAB SOLO VERSUS PLACEBO EN PACIENTES CON MELANOMA EN ESTADIO IV RESECADO

El ensayo IMMUNED mostró previamente mejoras significativas en la supervivencia libre de recurrencia para el nivolumab adyuvante más ipilimumab, así como para el nivolumab adyuvante solo en pacientes con melanoma en estadio IV sin evidencia de enfermedad después de la resección o la radioterapia.

IMMUNED fue un ensayo de fase 2 patrocinado por investigadores, doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos, realizado en 20 centros médicos académicos en Alemania. Los pacientes elegibles tenían entre 18 y 80 años de edad con melanoma en estadio IV sin evidencia de enfermedad después de la cirugía o la radioterapia. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) a nivolumab más ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg más ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas durante cuatro dosis seguidas de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas), nivolumab en monoterapia (nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas), o placebo equivalente, durante un máximo de 1 año. El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de recurrencia en la población con intención de tratar. Los criterios de valoración secundarios fueron el tiempo hasta la recurrencia, la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión o la supervivencia libre de recurrencia 2 (en pacientes del grupo placebo que pasaron a la monoterapia con nivolumab después de experimentar recurrencia de la enfermedad) y los criterios de valoración de seguridad. Este ensayo se registra en ClinicalTrials.gov (NCT02523313) y se ha completado.

Entre el 2 de septiembre de 2015 y el 20 de noviembre de 2018, se inscribieron 175 pacientes en el estudio, y 167 fueron asignados al azar para recibir nivolumab más ipilimumab (n=56), nivolumab más placebo compatible con ipilimumab (n=59) o doble control placebo (n=52). En una media de seguimiento de 49.2 meses, la supervivencia libre de recurrencia a 4 años fue del 64.2% en el grupo de nivolumab más ipilimumab, del 31.4% en el grupo de nivolumab solo y del 15.0% en el grupo de placebo. El cociente de riesgos instantáneos (CRI) para la recurrencia para el grupo de nivolumab más ipilimumab *versus* placebo fue de 0.25 ( $p<0.0001$ ), y para el grupo de nivolumab *versus* placebo fue de 0.60 ( $p=0.024$ ). La media de supervivencia global no se alcanzó en ningún grupo de tratamiento. El HR para la supervivencia global fue significativamente a favor del grupo de nivolumab más ipilimumab *versus* placebo ( $p=0.040$ ), pero no para el grupo de nivolumab *versus* placebo ( $p=0.44$ ). La supervivencia global a 4 años fue del 83.8% en el grupo de nivolumab más ipilimumab, del 72.6% en el grupo de nivolumab solo y del 63.1% en el grupo de placebo. No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión o supervivencia libre de recurrencia 2 de los pacientes del grupo placebo que pasaron a la monoterapia con nivolumab después de experimentar recurrencia de la enfermedad. Las tasas de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 se mantuvieron en gran medida sin cambios en comparación con el informe anterior, ocurriendo en el 71% del grupo de nivolumab más ipilimumab, y en el 29% de los pacientes que recibieron nivolumab solo. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

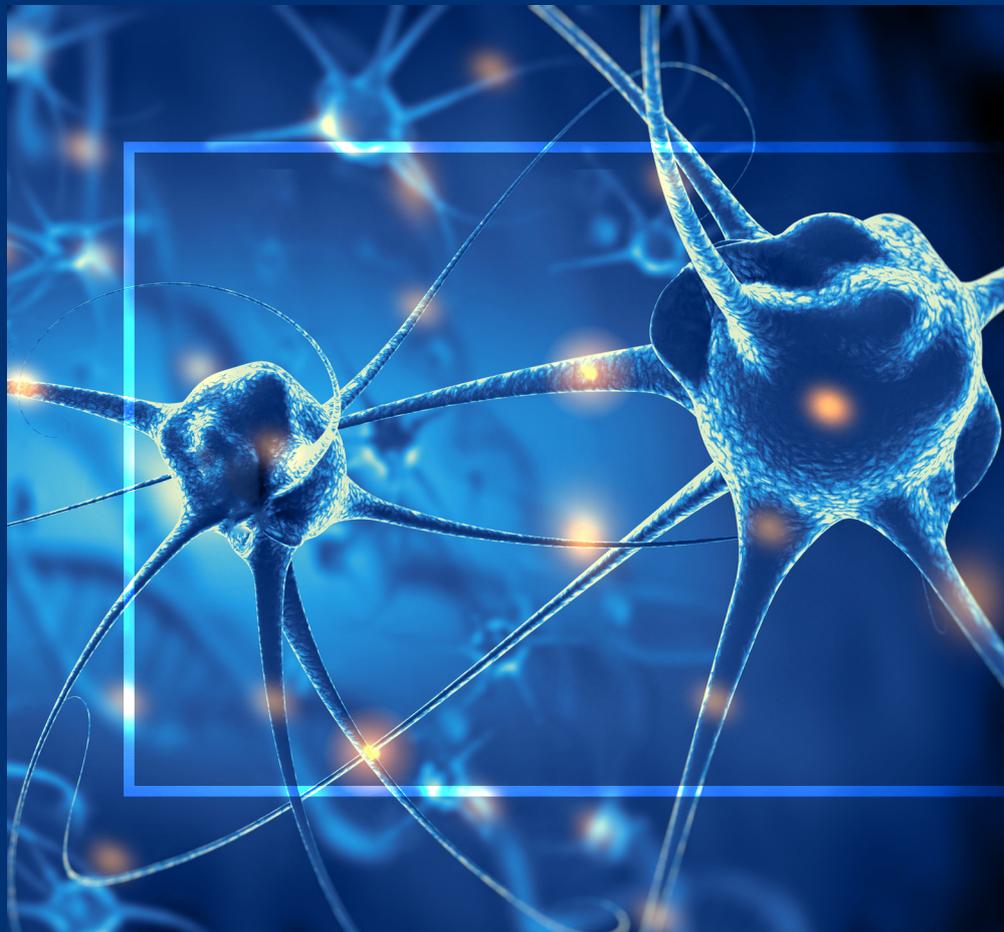
Ambos regímenes activos continuaron mostrando una supervivencia libre de recurrencia significativamente mejorada en comparación con placebo en pacientes con melanoma en estadio IV sin evidencia de enfermedad que tenían un alto riesgo de recurrencia. La supervivencia general mejoró significativamente en los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab en comparación con placebo. El uso de la terapia posterior basada en anti-PD-1 fue alto en los pacientes del grupo placebo después de la recurrencia y lo más probable es que afectara la comparación de la supervivencia general de nivolumab solo *versus* placebo. El beneficio de supervivencia global y sin recurrencia de nivolumab más ipilimumab sobre placebo refuerza el cambio de práctica ya iniciado para el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio IV sin evidencia de enfermedad.

Elisabeth Livingstone E et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet*, Volume 400, Issue 10358, P1117-1129, October 01, 2022. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01654-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01654-3).

04

**ATALAYA  
CEREBRAL**

---



---

## Insomnio

El insomnio es altamente prevalente en la práctica clínica, ocurriendo en hasta el 50% de los pacientes de atención primaria. El insomnio puede presentarse de forma independiente o junto con otras afecciones médicas o trastornos de salud mental y es un factor de riesgo para el desarrollo y la exacerbación de estos otros trastornos si no se trata. En 2016, el Colegio Americano de Médicos recomendó que el insomnio se dirigiera específicamente para el tratamiento. El tratamiento de primera línea recomendado para el insomnio, ya sea que se haya identificado la causa subyacente o no, es la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I). Actualmente, no existe un consenso global sobre qué tratamiento farmacológico tiene la mejor eficacia o relación riesgo-beneficio. Se cree que tanto la TCC-I como la intervención farmacológica tienen efectos agudos similares, pero solo la TCC-I ha demostrado efectos duraderos a largo plazo después de la interrupción del tratamiento. La administración de un tratamiento combinado de TCC-I y medicación podría disminuir la latencia a la respuesta al tratamiento, pero podría disminuir la durabilidad de los efectos positivos del tratamiento de la TCC-I.

El insomnio ocurre en hasta un tercio de la población adulta en todo el mundo. Aunque el insomnio a menudo ocurre de manera comórbida con otras afecciones médicas (por ejemplo, enfermedades cardiometabólicas) o trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión), el tratamiento para el insomnio debe proporcionarse independientemente de la presencia o ausencia de cualquier enfermedad comórbida que podría haber precipitado el insomnio. Los tratamientos farmacológicos y conductuales para el insomnio están disponibles. Los efectos agudos del tratamiento de estos dos métodos son similares (por ejemplo, en los cambios previos al tratamiento posteriores al tratamiento en la continuidad del sueño durante 1 semana o más), pero el mejor perfil de seguridad y la durabilidad del enfoque conductual lo han convertido en el tratamiento de primera línea recomendado para el insomnio.

## Signos y síntomas del insomnio

El insomnio se define como la alteración de la continuidad del sueño asociada con quejas diurnas relacionadas con somnolencia, fatiga, síntomas somáticos (por ejemplo, dolores de cabeza o cuerpo), alteración del estado de ánimo, función cognitiva u ocupacional comprometida, preocupaciones sobre el sueño o insatisfacción con el sueño. La continuidad del sueño se refiere a las variables que representan el rendimiento del sueño, incluida la latencia del sueño, el número de despertares, la vigilia después del inicio del sueño, el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño. Si una o más de estas variables son patológicas, su aparición puede denominarse "alteración de la continuidad del sueño". El uso de este término fomenta una especificidad que no se confunde con las muchas denotaciones y connotaciones del término insomnio. Cuando es suficientemente frecuente y crónica, la alteración de la continuidad del sueño se clasifica como "trastorno de insomnio". En la tercera edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) y la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), se ha eliminado la distinción primario-secundario. Este cambio implica que, independientemente de cualquier enfermedad que ocurra concomitantemente con el insomnio, la alteración de la continuidad del sueño en sí misma debe ser objeto de tratamiento si es crónica.

## Severidad

Ni el ICSD-3 ni el DSM-5 tienen criterios cuantitativos de gravedad para el trastorno de insomnio; depende del médico juzgar lo que es lo suficientemente grave como para tratarlo. Aunque los investigadores clínicos tienden a usar una regla de 30 minutos (por ejemplo, toma 30 minutos o más para conciliar el sueño, 30 minutos o más se pasa despierto por la noche, o continuamente despierto durante 30 minutos o más antes de la hora de despertar deseada), todavía se requiere un juicio clínico individual al evaluar si la alteración de la continuidad

del sueño que dura menos de 30 minutos es de una gravedad que justifica el tratamiento. El ICSD-3 y el DSM-5 definen la gravedad de la enfermedad en términos de aprobación del problema (por ejemplo, cuando el paciente dice que es un problema). Alternativamente, el tratamiento podría estar justificado cuando el tiempo total durante la noche perdido por la latencia del sueño, la vigilia después del inicio del sueño y los despertares temprano en la mañana son mayores que un umbral establecido por el médico (por ejemplo, 30 min, 45 min o 60 min) o cuando la eficiencia del sueño es menos que óptima (<85%; la eficiencia del sueño es igual al tiempo total de sueño como porcentaje del tiempo en la cama). 85% es también el valor umbral estándar de la eficiencia del sueño utilizada para decidir cuándo disminuir el tiempo prescrito en la cama durante la terapia de restricción del sueño.

### **Frecuencia**

El criterio para diagnosticar el trastorno de insomnio es 3 o más días a la semana de alteración de la continuidad del sueño. Este criterio de frecuencia se adoptó por primera vez en 2013 con la publicación del ICSD-3 y el DSM-5. Un punto de discusión con respecto a este criterio es el uso de 3 días por semana como umbral para la frecuencia, en lugar de menos o más que esta cantidad de tiempo. La alteración de la continuidad del sueño que ocurre menos de 3 días por semana, o que ocurre en una base de intervalo (por ejemplo, que ocurre periódicamente en lugar de ser relativamente constante), podría no considerarse clínicamente consecuente o podría representar un trastorno del sueño diferente (por ejemplo, trastorno de la fase de sueño-vigilia retrasado). También es de interés el límite superior bajo (3 o más días por semana en lugar de 5 o más días por semana). Esta estipulación podría ser un reconocimiento intuitivo de la observación de que la incidencia de insomnio rara vez es de 5 o más días a la semana. La naturaleza episódica o cíclica de la incidencia de insomnio probablemente se deba a la regulación homeostática del sueño. Por ejemplo, si un individuo duerme mal en múltiples noches sucesivas y, por lo tanto, no satisface su necesidad de sueño, el resultado es un aumento de la llamada "deuda de sueño". Después de un período de tiempo (por ejemplo, 3-5 noches de sueño deficiente), un individuo puede tener suficiente deuda de sueño (presión del sueño) para resultar en una noche de sueño mejor que el promedio o una buena noche de sueño. La proposición de que el insomnio generalmente no ocurre cada noche, sino que ocurre episódicamente, se ha evaluado

en dos estudios. Estos estudios informaron que por aproximadamente cada 3 noches de insomnio que tiene un individuo, ese individuo tiene al menos 1 noche de sueño mejor que el promedio o al menos 1 buena noche de sueño. Por lo tanto, el consenso de usar 3 o más días por semana de alteración de la continuidad del sueño es justificable en función de los datos sobre el ritmo del insomnio. Sin embargo, hay al menos dos estudios que investigan la variabilidad de la noche a la noche de los síntomas del insomnio que contradicen estos hallazgos. Uno de estos estudios encontró que la variabilidad de la noche a la noche de los síntomas del insomnio podría perfilarse en tres tipos, solo uno de los cuales mostró que el insomnio ocurrió de manera episódica. El otro estudio no detectó ningún patrón o ritmo discernible con respecto a la incidencia de insomnio.

### **Cronicidad**

El criterio para el insomnio crónico, o trastorno de insomnio, es que la alteración de la continuidad del sueño durante 3 o más días a la semana persista durante al menos 3 meses. Se requiere un umbral para distinguir entre el insomnio normal, el insomnio agudo y el insomnio crónico. Esta definición de cronicidad se basa en el consenso de expertos en la materia, pero tales puntos de vista de consenso a menudo se proporcionan sin fundamentos detallados. Por ejemplo, el insomnio crónico podría definirse sobre la base de la cantidad de tiempo que debe transcurrir antes de que el insomnio disminuya. Alternativamente, también podría definirse sobre la base de la cantidad de tiempo que le lleva a un paciente enfocarse en el insomnio en lugar del precipitante del insomnio, participar en comportamientos que perpetúan el insomnio, pasar suficiente tiempo en la cama durante noches sucesivas para promover la vigilia condicionada, o desarrollar cambios neurobiológicos que promueven el insomnio o estados que no son ni vigilia ni sueño, también conocidos como "estados híbridos". En última instancia, establecer lo que constituye el insomnio normal, agudo y crónico requerirá que se respondan muchas preguntas de investigación, la mayoría a través de estudios longitudinales de historia natural.

La cronicidad podría ser el factor menos importante con respecto a si se debe o no participar en el tratamiento, ya que el criterio de cronicidad más conservador es el más útil clínicamente; se justifica una evaluación o una intervención después de que

un paciente tiene síntomas de insomnio durante 2 semanas o más. Este criterio podría representar el momento óptimo para participar en el manejo médico del insomnio, como un régimen de tratamiento agresivo a corto plazo para aliviar los síntomas, prevenir la aparición de preocupaciones relacionadas con el sueño y obviar la necesidad de estrategias conductuales compensatorias.

En última instancia, el tema de la cronicidad podría ser irrelevante, ya que la mayoría de los pacientes no buscan tratamiento hasta que han tenido insomnio durante meses, años o décadas. Para que la cronicidad sea realmente relevante, los informes de los pacientes o las consultas clínicas de comportamiento tendrán que cambiar. Se debe alentar a los pacientes a revelar cuándo no están durmiendo bien y se debe alentar a los médicos a preguntar sobre la salud del sueño. Este cambio podría implementarse como parte del chequeo físico anual de un individuo agregando una consulta del sueño a los otros 14 sistemas identificados para su revisión por los Centros de Servicios de *Medicare* y *Medicaid* de los Estados Unidos. Esta investigación podría simplemente pedirle a un paciente que califique su calidad del sueño durante los últimos 7 días. Una razón para promover el uso de consultas sobre el sueño en entornos clínicos es que la detección temprana del insomnio podría posicionar mejor al personal médico para controlar el insomnio agudo y, por lo tanto, prevenir potencialmente el desarrollo de insomnio crónico. Además, los diagnósticos tempranos y las intervenciones para el insomnio podrían influir positivamente en el curso clínico de cualquier comorbilidad médica que pueda ocurrir junto con el trastorno de insomnio o exacerbarse por él.

### **Tratamientos indicados para el trastorno de insomnio**

Los enfoques para el tratamiento del insomnio son numerosos y variados, e incluyen suplementos dietéticos, medicamentos naturopáticos, remedios conductuales no basados en la evidencia, medicamentos aprobados por agencias nacionales (por ejemplo, medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos [FDA], la Agencia Europea de Medicamentos, la Administración Australiana de Bienes Terapéuticos o la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón) y la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (CBT-I). En los últimos 20 años, la mayoría de las

agencias reguladoras y sociedades profesionales que hacen recomendaciones de práctica para el tratamiento del insomnio han recomendado medicamentos aprobados por la agencia y CBT-I para el tratamiento del insomnio (con advertencias relacionadas con la base de evidencia para cada terapéutica o clase de terapias). En 2016, el Colegio Americano de Médicos recomendó que la TCC-I se usara como la terapia de primera línea para el insomnio. Esta decisión se basó explícitamente en el perfil de seguridad y eficacia de la TCC-I. Aunque no se reconoció abiertamente, la decisión también fue potencialmente influenciada por el hecho de que solo el tratamiento con TCC-I tiene resultados duraderos (efectos clínicos que persisten después de la interrupción del tratamiento durante períodos medidos de hasta 2 años). Esta recomendación ha sido apoyada desde entonces por varias sociedades profesionales.

**Enfoque cognitivo conductual.** La TCC-I es una terapia multicomponente que generalmente consta de cuatro tratamientos básicos: control de estímulos, restricción del sueño, higiene del sueño y terapia cognitiva. Algunos protocolos de tratamiento no incluyen higiene del sueño o terapia cognitiva, mientras que otros protocolos de tratamiento incluyen alguna forma de entrenamiento de relajación (por ejemplo, relajación muscular progresiva, respiración diafragmática o entrenamiento autógeno). Las especificaciones técnicas para las terapias de componentes (por ejemplo, reglas de restricción del sueño) varían de manual a manual.

**Terapia de control de estímulos.** Las instrucciones de administración para la terapia de control de estímulos incluyen restringir los comportamientos que ocurren en el dormitorio para dormir y tener relaciones sexuales, limitar la cantidad de tiempo que pasa despierto en la cama o el dormitorio, asegurarse de que la cama y el ambiente del dormitorio estén estrechamente acoplados con el sueño, y asegurarse de que el paciente se acueste y se levante de la cama a la misma hora todos los días independientemente de la calidad del sueño. Se cree que el mecanismo de acción propuesto para la terapia de control de estímulos es el restablecimiento tanto de la cama como del dormitorio como estímulos discriminativos para la somnolencia y el sueño, y la extinción de la respuesta condicionada al insomnio. Además, la terapia de control de estímulos probablemente permite el cebado homeostático (aumento de la presión del sueño) por la noche al prevenir los microsueños durante los

intervalos de vigilia nocturna. La implementación de la terapia de control de estímulos se basa en una serie de reglas estandarizadas con respecto a las cuestiones de tiempo (por ejemplo, cuándo salir y regresar al dormitorio). La terapia de control de estímulos es probablemente más efectiva cuando es implementada por un terapeuta capacitado que puede ayudar al paciente a encontrar soluciones a los problemas anticipados que se adhieren a la terapia (por ejemplo, no poder salir de la cama o el dormitorio mientras está despierto por la noche). Los efectos secundarios de la terapia de control de estímulos, aunque no se documentan sistemáticamente, pueden incluir disminuciones transitorias en el tiempo total de sueño debido a la reducción de las oportunidades para dormir, el aumento de la fatiga diurna y el aumento de la somnolencia.

**Terapia de restricción del sueño.** La terapia de restricción del sueño requiere que el paciente limite la cantidad de tiempo que pasa en la cama a una cantidad igual a su tiempo promedio de sueño, según lo evaluado prospectivamente con un muestreo de alta densidad de continuidad del sueño autoinformado (diarios de sueño). Por ejemplo, si el tiempo total promedio de sueño de un paciente es de 6 h y su tiempo promedio en la cama es de 8 h, la cantidad de tiempo en la cama prescrito bajo la terapia de restricción del sueño es de 6 h. Este componente de la terapia, también conocido como reprogramación del sueño, requiere que el médico haga coincidir la capacidad del sueño (tiempo total de sueño) con la oportunidad de dormir (tiempo en la cama) retrasando el tiempo que un paciente se mete en la cama y especificando la hora en que se levanta de la cama. Una vez que el sueño es eficiente (por ejemplo, la eficiencia del sueño es  $\geq 90\%$ ), el tiempo en la cama aumenta gradualmente, generalmente en 15 minutos por semana. El mecanismo de acción para la terapia de restricción del sueño se deriva de la alineación de la oportunidad de sueño y la capacidad de sueño y la mejora del impulso del sueño (presión del sueño) al extender el tiempo que un paciente está despierto por día. La implementación basada en la evidencia de la terapia de restricción del sueño requiere datos diarios que se evalúan semanalmente con una serie de reglas estandarizadas. Al igual que con la terapia de control de estímulos, la terapia de restricción del sueño es probablemente más efectiva cuando es implementada por un médico que es experto en encontrar soluciones a las resistencias del paciente, como problemas que retrasan el tiempo que el paciente se mete en la cama. Los efectos secundarios

de la terapia de restricción del sueño incluyen disminuciones transitorias en el tiempo total de sueño, aumento de la fatiga diurna y aumento de la somnolencia. Estos efectos secundarios pueden ser sustanciales durante las primeras 1-3 semanas de tratamiento y pueden asociarse con otras secuelas relacionadas con la pérdida de sueño, como irritabilidad, dolores de cabeza, dolores corporales y molestias gastrointestinales. El resultado principal de la preocupación por la terapia de restricción del sueño se refiere a la somnolencia iatrogénica y los efectos sobre el rendimiento diurno (por ejemplo, conducir).

**Higiene del sueño.** La higiene del sueño requiere que el paciente revise un conjunto de instrucciones que tienen como objetivo ayudarlo a mantener buenos hábitos de sueño, idealmente con un médico. Estas instrucciones se basan en gran medida en un conjunto de principios de sentido común con respecto a la salud del sueño (por ejemplo, acostarse y levantarse de la cama a la misma hora todos los días), y varían ampliamente de una clínica a otra. A menudo, se incluyen versiones simplificadas de las instrucciones de la terapia de control de estímulos, como instruir a una persona para que se levante de la cama cuando no puede dormir. Generalmente se sostiene que la higiene del sueño no es efectiva como monoterapia. Esta percepción podría haber ocurrido debido a la práctica común de la higiene del sueño que se utiliza como una condición de control para los ensayos de TCC-I. También podría ser una generalización excesiva de un informe de la Academia Americana de Medicina del Sueño que concluyó que no hay pruebas suficientes para recomendar la higiene del sueño como una sola terapia. Hasta donde sabemos, la implementación de la higiene del sueño no tiene efectos secundarios conocidos.

**Terapia cognitiva.** La terapia cognitiva es una amalgama de técnicas que tienen como objetivo que los pacientes reevalúen sus creencias relacionadas con el sueño que a menudo están mal informadas, sobrevaloradas y catastróficas. Las estrategias utilizadas en la terapia cognitiva se centran en ayudar al paciente a descubrir sus creencias disfuncionales implícitas o explícitas sobre el sueño, reuniendo evidencias a favor y en contra de la validez de estas creencias, y generando respuestas para hacerles frente o superarlas. El objetivo de este proceso es disminuir la preocupación general relacionada con el sueño y el esfuerzo relacionado con el mismo. Además, las intervenciones cognitivas tienen como objetivo aumentar la adherencia del

paciente con los aspectos conductuales de la TCC-I (por ejemplo, un retraso requerido en el tiempo para acostarse con un tiempo específico fuera de la cama, independientemente de la calidad o cantidad de sueño cada noche). Otras formas de terapia cognitiva se pueden usar para abordar problemas que se cree que exacerban la vigilia nocturna, incluidos los pensamientos que precipitan el estado de ánimo ansioso o deprimido.

### **Enfoques farmacológicos**

Hay cuatro enfoques aprobados por la agencia con respecto al tratamiento farmacológico del insomnio. Cada enfoque tiene un mecanismo de acción diferente, uno o más compuestos dentro de su clase y múltiples ECA que evalúan su seguridad y eficacia. Cabe destacar que la mayoría de los ECA farmacológicos se realizan durante 1 a 3 meses, y algunos estudios tienen períodos de evaluación más largos o extensiones abiertas de 6 a 12 meses. La información sobre los enfoques fuera de etiqueta no se proporciona en este documento de la serie (por ejemplo, trazodona, mirtazapina y quetiapina). El primer enfoque farmacológico para el tratamiento del insomnio es el uso de fármacos hipnóticos sedantes GABAérgicos. Estos hipnóticos sedantes incluyen barbitúricos (por ejemplo, amobarbital), benzodiazepinas (por ejemplo, temazepam) y agonistas del receptor de benzodiazepinas (por ejemplo, zolpidem). Las benzodiazepinas, y más tarde el agonista del receptor de benzodiazepinas, de hipnóticos sedantes reemplazó a los barbitúricos y otras pastillas para dormir de primera generación (por ejemplo, hidrato de cloral) debido a sus perfiles de seguridad más favorables. El supuesto mecanismo de acción de los hipnóticos sedantes es la facilitación de la actividad de GABA en la corteza, el hipocampo, el tálamo, el hipotálamo, los ganglios basales y el tronco encefálico, donde se cree que el sueño es promovido por la inhibición de la excitación glutamatérgica y monoaminérgica. Por lo tanto, se cree que las benzodiazepinas y los agonistas de los receptores de benzodiazepinas (hipnóticos sedantes GABAérgicos) inducen directamente el sueño, al menos en términos de sincronización cortical del electroencefalograma (EEG). Además de provocar la actividad del EEG del sueño (frecuencias  $\theta$  y  $\Delta$ ), las benzodiazepinas y los agonistas del receptor de benzodiazepinas también producen una anomalía del EEG conocida como artefacto de benzodiazepinas (actividad del EEG durante el sueño a 12-20 Hz). Poco se sabe acerca de las consecuencias funcionales de esta anomalía del EEG, cuánto uso de medicamentos

se asocia con la aparición de esta anomalía o cuánto tiempo persiste esta anomalía después de la interrupción del tratamiento farmacológico. Los efectos secundarios de esta clase de medicamentos incluyen dolores de cabeza, somnolencia, mareos, diarrea, boca seca, palpitaciones y aturdimiento. Se proporcionan advertencias específicas de prospectos con respecto a la parasomniaogénesis: despertar parcial, comportamientos como caminar, hablar, comer o conducir mientras duerme. Además, existen preocupaciones sobre el desarrollo de tolerancia psicológica o fisiológica y la dependencia de las benzodiazepinas y los agonistas de los receptores de benzodiazepinas cuando se usan durante períodos prolongados de tiempo (por ejemplo, meses o años).

El segundo enfoque es el uso de agonistas de la melatonina, que no son lo mismo que la melatonina formulada naturalmente. Aunque la melatonina se utiliza con frecuencia como un remedio naturopático para el insomnio, si es eficaz o no es controvertido. La melatonina se considera mejor como un cronobiótico que como un medicamento hipnótico sedante, y la indicación principal es para los trastornos del ritmo circadiano (por ejemplo, pacientes con trastornos de la fase de sueño-vigilia retrasados o avanzados) o para el trastorno del insomnio con un fuerte componente de trastorno del ritmo circadiano. Hay dos compuestos farmacológicos con indicaciones para el tratamiento de los trastornos del sueño dentro de la clase de agonistas de la melatonina; ramelteon tiene una indicación para el tratamiento del insomnio y tasimelteon tiene una indicación para el tratamiento del síndrome no 24 h (un trastorno del ritmo circadiano que afecta a las personas ciegas). El supuesto mecanismo de acción de los agonistas de la melatonina es la manipulación del reloj biológico. Los ligandos exógenos, que se unen a los receptores de melatonina, mejoran las concentraciones cerebrales de melatonina. El inicio de la melatonina señala el comienzo, y la compensación de melatonina señala el final, del período oscuro del día de 24 h. Por lo tanto, puede servir como una señal para cuándo se debe iniciar o terminar el sueño. Tal enfoque podría ser más útil para la facilitación del sueño durante períodos de luz (por ejemplo, de amanecer a atardecer) o para personas que tienen una exposición reducida a la luz o ninguna exposición a la luz. Los efectos secundarios de estos agonistas incluyen enzimas hepáticas elevadas (por ejemplo, alanina aminotransferasa), dolor de cabeza, pesadillas o sueños anormales, somnolencia, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto

urinario. El agonismo de la melatonina también podría influir en la función reproductiva en las mujeres a través del aumento de la secreción de prolactina, que es leve y transitoria, o a través de sus propiedades de eliminación de oxígeno (efectos como antioxidante).

El tercer enfoque es el uso de antagonistas duales de los receptores de orexina (DORAs). Hay tres compuestos farmacológicos con indicaciones para el tratamiento del insomnio dentro de la clase DORA: suvorexant, lemborexant y daridorexant. El supuesto mecanismo de acción de estos medicamentos es la inhibición del sistema de alerta de orexina. Se cree que la orexina es el sistema neuronal que promueve la vigilia continua y consolida la vigilia y el sueño en dos períodos distintos. Por lo tanto, los antagonistas de la orexina pueden servir para promover el sueño en condiciones donde hay hiperexcitación, hiperactivación o vigilia condicionada. Sin embargo, no está claro si tales estados son atribuibles a la hiperexoxinemia. Los efectos secundarios de los DORAs incluyen dolor de cabeza, mareos, sueños anormales, tos, diarrea, boca seca, infecciones del tracto respiratorio superior, palpitaciones, hiperactividad psicomotora y ansiedad. Debido a que las concentraciones anormalmente bajas de orexina se asocian con síntomas de narcolepsia, existe la preocupación de que los DORAs puedan ser narcoleptogénicos. Hasta donde sabemos, no se ha demostrado que los DORAs provoquen ninguno de los síntomas narcolépticos, que incluyen ataques de sueño; impulsos repentinos de dormir; cataplexia; parálisis parcial o parálisis generalizada precipitada por excitación anticipatoria, risa, ira o sorpresa; alucinaciones hipnagógicas o alucinaciones hipnopómpicas (alucinaciones aterradoras o amenazantes que ocurren al inicio o compensación del sueño); y parálisis del sueño (parálisis generalizada en el momento de conciliar el sueño o al despertar).

El enfoque final es el uso de antidepresivos sedantes. Hay un compuesto farmacológico que tiene una indicación para el tratamiento del insomnio en la clase de antidepresivos sedantes (doxepina en dosis bajas), a pesar de la práctica clínica común de prescribir antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (por ejemplo, amitriptilina) o trazodona para el insomnio. El supuesto mecanismo de acción de la doxepina en dosis bajas es el antagonismo de la histamina (receptor H1). Por lo tanto, la doxepina puede facilitar el sueño al contrarrestar la activación histaminérgica (que causa vigilia vigilante y atenta) y al modular otros neurotransmisores que promueven

la vigilia (por ejemplo, acetilcolina, norepinefrina y serotonina). Los efectos secundarios de las dosis bajas de doxepina parecen ser mínimos, aunque se proporcionan advertencias específicas con respecto a la parasomniaogénesis.

Junto con el tipo de medicación, el régimen de dosificación es un tema crucial para el manejo farmacológico del insomnio, particularmente para los pacientes que son tratados durante largos períodos de tiempo. Las opciones disponibles para los médicos que recetan incluyen dosis nocturnas, dosificación intermitente y dosificación según sea necesario. Aunque no hay estudios comparativos con respecto a estos tres regímenes de dosificación, el consenso general es que es mejor comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible y valorar hacia arriba según sea necesario para lograr la respuesta al tratamiento. La principal ventaja del régimen de dosis bajas es que se cree que tiene una vida media de eficacia más larga y que produce menos efectos secundarios que otros regímenes de dosis. Aunque este estándar de práctica es razonable para ensayos terapéuticos que duran meses, la aplicación de esta práctica al tratamiento médico agudo (por ejemplo, que dura días o semanas) podría estar equivocada. El tratamiento agresivo y a corto plazo para el insomnio agudo podría ser productivo, particularmente porque podría prevenir comportamientos que mantienen el insomnio, aunque esto aún no se ha establecido.

Los pacientes que toman hipnóticos durante meses o años pueden desarrollar tolerancia, por lo que la medicación ya no es tan efectiva como lo fue durante las primeras fases del tratamiento. Muchos de estos pacientes continúan usando el medicamento porque creen que la calidad de su sueño disminuirá sin medicamentos o porque han tenido un sueño de mala calidad cuando la medicación se suspendió abruptamente. Es probable que los pacientes sean resistentes a la recomendación de suspender la medicación para el insomnio, ya sea que dependan fisiológicamente de los hipnóticos o no. Estos pacientes se manejan mejor mediante la implementación de un régimen de titulación, que también se puede implementar antes de la TCC-I, durante la primera semana de la TCC-I o después de la TCC-I.

### **Tipos y subtipos de insomnio**

- El insomnio se describe con frecuencia en términos de tipos y subtipos

- Los tipos de insomnio se basan en la causa putativa o el perfil clínico único del insomnio (por ejemplo, insomnio idiopático, insomnio psicofisiológico o insomnio paradójico)
- Los subtipos de insomnio se basan en la tradición de caracterizar el insomnio en términos de la queja de presentación de un paciente (por ejemplo, insomnio inicial, insomnio medio o insomnio tardío)

### Tipos de insomnio

- El insomnio idiopático, también conocido como insomnio de inicio en la infancia, parece ser de por vida
- El insomnio psicofisiológico parece tener características cognitivas y conductuales, y una base fisiológica
- El insomnio paradójico considera medidas subjetivas y objetivas de la gravedad del insomnio que son sustancialmente discordantes (por ejemplo, cuando la medida subjetiva de la latencia del sueño es de 60 minutos pero la medida objetiva es de 20 minutos); no existe una definición cuantitativa para esta forma de insomnio (por ejemplo, cuánta discordancia es patológica)
- Estas clasificaciones tienen valor clínico ya que se cree que el insomnio psicofisiológico responde más al tratamiento y se cree que el insomnio idiopático y el insomnio paradójico responden menos al tratamiento
- Otros tipos de insomnio incluyen insomnio de higiene del sueño inadecuada, insomnio fisiológico e insomnio debido a un trastorno de salud mental, afección médica o uso o abstinencia de sustancias
- Podría decirse que los diagnósticos de insomnio debido a un trastorno de salud mental, afección médica o uso de sustancias o abstinencia representan formas de insomnio agudo, ya que el precipitante está claramente identificado

### Subtipos de insomnio

- El insomnio inicial, también conocido como insomnio de inicio del sueño, se refiere a la

dificultad para conciliar el sueño

- El insomnio medio se refiere a la dificultad para permanecer dormido después de haberse quedado dormido inicialmente; tales episodios pueden ser prolongados, pero son seguidos por episodios adicionales de sueño
- El insomnio tardío, también conocido como insomnio terminal, se refiere a los despertares nocturnos que persisten hasta que ha transcurrido el final del período de sueño dado (por ejemplo, desde el momento del despertar hasta el comienzo del día)

### Diagnóstico de tipos y subtipos de insomnio

- Todos los diagnósticos de tipos y subtipos de insomnio mencionados en este panel se realizan en base a la presentación clínica de los pacientes
- Los pacientes pueden ser diagnosticados en función de su perfil psicológico, perfil fisiológico, perfil neurofisiológico o perfil genético; por ejemplo:
  - \* **Vgontzas** y sus colegas y **Fernández-Mendoza** y sus colegas han subtipificado eficazmente a los pacientes con insomnio utilizando medidas de polisomnografía del tiempo total de sueño
  - \* **Blanken y van Someren** y Blanken y sus colegas han subtipificado de forma efectiva a pacientes con insomnio utilizando su historia de vida y sus historias de rasgos afectivos
  - \* **Stein** y sus colegas y **Hammerschlag** y sus colegas han subtipificado eficazmente a pacientes con insomnio utilizando estudios de análisis de todo el genoma

### Nuevos enfoques para evaluar y tratar el insomnio actualmente en consideración o en desarrollo

#### Nuevas formas de evaluación

- Evaluadores de la salud del sueño, como el Cuestionario Global de Evaluación del Sueño, el Cuestionario de Trastornos del Sueño de

Holland y la Lista de verificación de síntomas de trastornos del sueño

- Seguimiento digital de la continuidad del sueño, como diarios de sueño en línea o en aplicaciones telefónicas o detectores de sueño-vigilia desgastados en la muñeca

### **Nuevos enfoques terapéuticos conductuales**

- Terapia de luz brillante administrada sola o en combinación con terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I)
- Entrenamiento de atención plena administrado en combinación con TCC-I
- Terapia de aceptación y compromiso administrada en combinación con TCC-I
- Tratamiento en el laboratorio que utiliza polisomnografía o tratamiento basado en dispositivos, como el reentrenamiento intensivo del sueño
- Centro del sueño u hospitalización CBT-I
- Tratamiento conductual breve para el insomnio (BBTI), una alternativa al tratamiento tradicional de TCC-I de 6 a 8 sesiones
- Tratamiento de la TCC-I de sesión única para el insomnio agudo

### **Nuevos enfoques terapéuticos farmacológicos**

- Antagonistas de los receptores de orexina con diferentes afinidades de receptores (por ejemplo, aquellos que se unen específicamente a OX1 o OX2 *versus* aquellos que se unen a ambos)
- Farmacocinética diferente, como el tiempo alterado hasta la concentración máxima o los valores de vida media
- Diferentes formulaciones para permitir diferentes inicios y compensaciones de efectos terapéuticos (por ejemplo, formulaciones modificadas o de liberación prolongada)
- Mezclas no racémicas de compuestos cuyas

formas originales tienen estereoisómeros (por ejemplo, zopiclona y eszopiclona)

### **Nuevos regímenes de tratamiento farmacológico**

- Refuerzo parcial de los efectos terapéuticos condicionados *versus* dosificación intermitente estándar con fármacos hipnóticos sedantes
- Diferentes estrategias prescriptivas, como recomendar la duración del tiempo en la cama
- TCC-I administrada junto con sedantes
- TCC-I administrada junto con estimulantes

Perlis ML et al. Insomnia. Lancet, Volume 400, Issue 10357, P1047-1060, September; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00879-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00879-0).

05

**ARTÍCULOS  
DIVULGATIVOS**

---



# PERSPECTIVAS PARA EL USO DE OZONO/ OXIGENOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL COVID-19 (PARTE I)

Juan Carlos Pérez Olmedo <sup>1</sup>, Reza Akbarzadeh <sup>2</sup>, Reyhaneh Akbar Zadeh (Sandra. A Zadeh)<sup>2</sup>.

1. Director Médico en Ozonoterapia Salud, Pontevedra, España.
2. Centro Médico Avance BioMed, Departamento de Investigación y Desarrollo, Madrid, España.

## Introducción:

Durante los primeros veinte años de este milenio, los brotes mundiales graves y bien conocidos de coronavirus (CoV) se han asociado con brotes importantes de enfermedades en el este de Asia y el Medio Oriente. El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) comenzaron a surgir en 2002 y 2012, respectivamente. (1,2) Un nuevo coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo severo, el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), surgió a fines de 2019 en China y se propagó rápidamente por todo el país y posteriormente a otros países.(1,2) Debido a la gravedad de este brote y potencial de propagación a escala internacional, la OMS declaró una emergencia sanitaria mundial el 31 de enero de 2020, posteriormente, el 11 de marzo de 2020, la declaró una situación de pandemia. La aparición actual de COVID-19 es el tercer brote de CoV en humanos en las últimas dos décadas. (1,3) Esta enfermedad infecciosa todavía estaba afectando al mundo, y los precedentes sugirieron que podría no ser el último. La reciente pandemia mundial de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), ha llamado la atención internacional sobre las infecciones y destaca la importancia de aumentar la comprensión de este patógeno. (4) Los coronavirus son virus de ARN monocatenario con envoltura que constan de cuatro subgrupos principales, a saber, alfa, beta, gamma y delta. A menudo provocan infecciones en mamíferos y aves, y en los seres humanos suelen provocar infecciones respiratorias como el resfriado común. Otros coronavirus que afectan a los seres humanos incluyen los alfa coronavirus y el beta coronavirus. (4,5) Por ejemplo, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome

respiratorio de Oriente Medio (MERS) son causados por beta coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente. Aunque afectan principalmente a los pulmones, estas infecciones pueden tener consecuencias multisistémicas, que incluyen el tracto gastrointestinal, el corazón y los riñones. (6) Estos virus altamente patógenos (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) causan neumonía atípica en humanos que puede evolucionar a lesión pulmonar aguda (ALI) o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que conduce a una alta morbilidad y mortalidad, aunque también pueden causar síndromes graves en personas con inmunidad debilitada.(7,8,9)

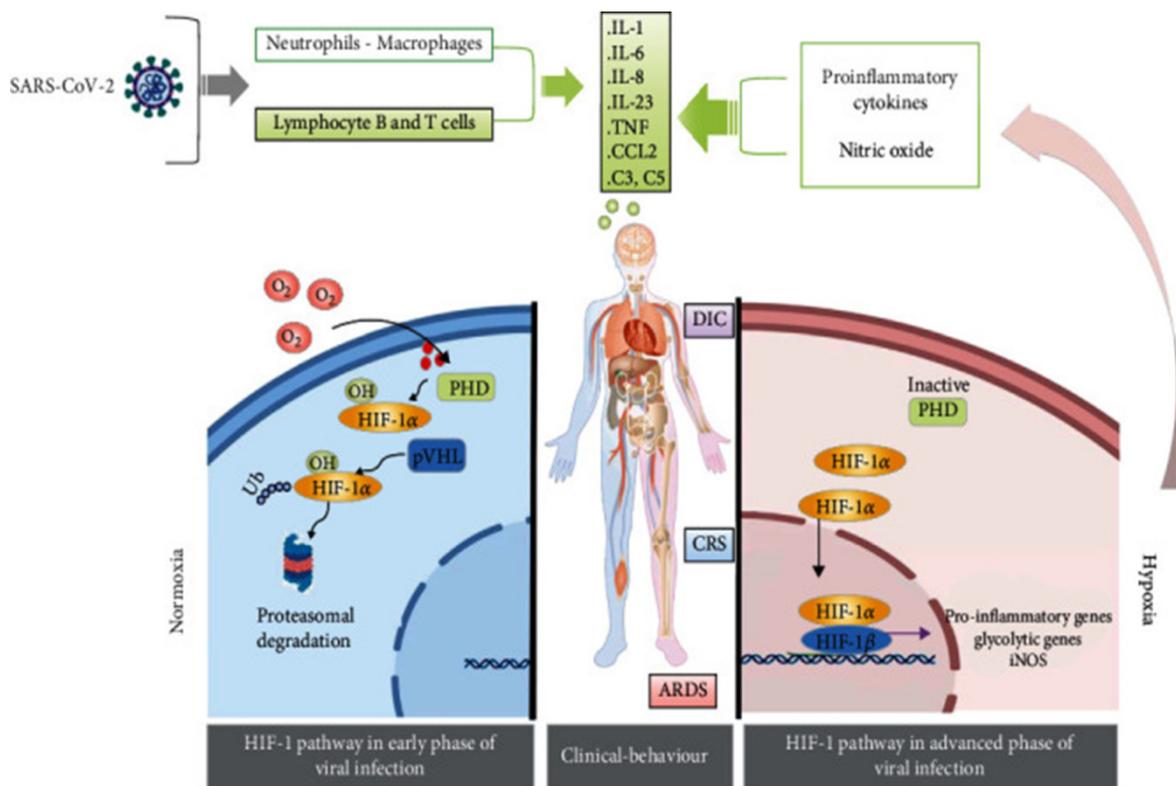
El nuevo COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 se parece a otras infecciones por beta coronavirus como el SARS y el MERS en muchos aspectos, por lo que la infección desencadena una respuesta inflamatoria sistémica. Además, las infecciones graves por coronavirus a menudo demuestran una afectación multiorgánica, lo que tiene implicaciones en la manifestación clínica, la transmisión y el pronóstico de la enfermedad. En el síndrome respiratorio agudo severo, el síndrome respiratorio de Oriente Medio y la enfermedad por coronavirus 2019, las comorbilidades como la hipertensión, la diabetes mellitus y las cardiopatías se relacionan con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la ventilación mecánica y la mortalidad.(4,7) Los coronavirus infectan predominantemente las vías respiratorias inferiores (bronquios terminales y alvéolos pulmonares) y causan neumonía mortal que puede resultar en lesión pulmonar aguda (ALI) o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con alta mortalidad. (4,7) SDRA, una causa principal de la insuficiencia respiratoria se caracteriza teóricamente por un deterioro severo del intercambio de gases que eventualmente puede conducir a hipoxemia

progresiva severa, disnea y excreción de dióxido de carbono deficiente. (4, 7,10) El daño alveolar difuso (DAD), un sello patológico característico de la fase aguda del SDRA, se divide aproximadamente en dos fases: la fase aguda con formación de membrana hialina, inflamación intersticial aguda y edema y la fase organizativa con fibrosis poco organizada e hiperplasia de neumocitos tipo II. (4, 7,11) En pacientes infectados con COVID-19, además, la hiperemia vascular del tabique alveolar, el edema y la trombosis transparente intravascular indican la lesión de las células endoteliales pulmonares. (4, 7,12) Las características de laboratorio del SARS y el MERS fueron varios grados de pancitopenia, incluidas linfopenia y trombocitopenia. (7, 13,14) Se informó que los niveles séricos de Lactato deshidrogenasa (LDH), Alanina aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST) y Creatina quinasa (CK) están elevados en pacientes con SARS y MERS fatales. (7, 14, 15, 16,17) Al igual que el SARS

y el MERS, los análisis de sangre de rutina mostraron linfopenia en el 35% de los casos infectados por el SARS-CoV-2. ALT, AST y LDH aumentaron en 28% a 76% de los pacientes.

En los casos graves de infección por SARS-CoV-2, el nivel de dímero D se elevó notablemente y los linfocitos mostraron una reducción progresiva. (7) Se estima que el 63% de los pacientes con COVID-19 tenían niveles de ferritina sérica por encima del rango normal. (7, 9,18)

La comparación entre los pacientes con neumonía por COVID-19 y sin COVID-19 sugirió un impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el recuento del subconjunto de linfocitos; el subconjunto de linfocitos B exhibe la disminución más significativa en comparación con la neumonía sin SARS-CoV-2. (19)



Síndrome de SARS-CoV-2 severo como resultado de la hipoxia y la activación de la vía de señalización HIF-1.

**Referencia de imagen:** HIF-1, the Warburg Effect, and Macrophage/Microglia Polarization Potential Role in COVID-19 Pathogenesis. Elisabetta Ferraro, Maria Germanò, Rocco Mollace, Vincenzo Mollace, Natalia Malara. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 8841911, 10.

De hecho, la hipoxia altera la fisiología y la función de las células B, lo que conduce a una proliferación reducida y una mayor muerte de las células B. Los niveles reducidos de linfocitos B en pacientes con SARS-CoV-2 podrían estar asociados con la activación del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1). (20) Además, la hipoxia y la activación constitutiva (HIF-1) impiden la generación de anticuerpos IgG de afinidad. (21) y HIF-1 $\alpha$  modula la variación del isotipo de Ig recombinante en las células B, lo que influye en el recuerdo de la memoria. Por lo tanto, la producción disfuncional de anticuerpos que se produce en COVID-19 posiblemente esté relacionada con el daño hipóxico de las células B. (22)

Estas características de laboratorio indican que las infecciones fatales por coronavirus provocan daños en múltiples órganos, incluidos los sistemas hematológico, hepático y renal. (7) La gravedad clínica del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) está determinada por la respuesta multivariante al virus, y la hipoxia juega un papel importante en la patogénesis de la reacción inmune desadaptativa contra el Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). (19) Una característica de COVID-19 es la hipoxia tisular junto con la sobreexpresión del factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1) junto con sus consecuencias de respuesta inmunometabólica e inmunitaria. El comportamiento clínico heterogéneo y severo del COVID-19 multiorgánico en función de la expresión regulada por hipoxia y la reprogramación metabólica se asocia con una respuesta inmune proinflamatoria inherente. El estado de la infección, junto con una disfunción respiratoria grave, provoca una falta de oxígeno en los tejidos debido a la diferencia entre la cantidad de oxígeno absorbido por la célula y su consumo similar al observado en el tejido tumoral durante el desarrollo de múltiples cánceres sólidos. (19) La IL-6 ejerce efectos sistémicos sobre el metabolismo energético, incluida la inducción de resistencia a la insulina de los músculos periféricos y el deterioro de la señalización de la insulina, que se asocian con un aumento de la oxidación de aminoácidos, el balance energético negativo y la proteólisis muscular.(23)

Tanto en el cáncer como en los macrófagos activados y/o infectados por COVID-19 inducen una respuesta inflamatoria con producción prolongada y excesiva de citoquinas pro inflamatorias, interferón, especies reactivas de oxígeno y factores pro coagulantes que provocan cambios inmunopatológicos, lo que conduce a síntomas asociados con la conducta

de enfermedad incluyendo anorexia y cambios específicos en el metabolismo energético.(23)

El virus SARS-CoV-2 afecta los pulmones y los vasos sanguíneos y también el SNC donde induce principalmente una respuesta inflamatoria crónica y pronunciada y una tormenta de citoquinas que daña indirectamente el SNC. (24) También se deben los síntomas neurológicos de la infección por COVID-19, a la respuesta inmune sistémica masiva y las citoquinas proinflamatorias subsiguientes y la infiltración de linfocitos T citotóxicos en el SNC.

Los mecanismos patológicos de la participación del SNC mediada por el sistema inmunitario en la infección por SARS-CoV-2. Después de la infección de SARS-CoV-2 en el SNC, se activan los macrófagos con liberación extrema de citoquina y quimioquinas e infiltración de linfocitos en el SNC, por lo tanto, se manifiestan diversos trastornos neurológicos. (25)

El virus en el torrente sanguíneo puede infectar las células inmunitarias periféricas. Estos leucocitos infectados pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) compuesta por uniones estrechas especializadas, células endoteliales, pericitos y atrociotas. (I) Además, el virus también puede atravesar la BHE que podría cortarse debido a la acción de las citoquinas o puede entrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por interacción directa con las células del endotelio microvascular del cerebro. Ambos mecanismos provocan alteraciones en la homeostasis cerebral y agravan la producción de citoquinas en el SNC. (II), (26)

La activación excesiva de la microglía proinflamatoria (MG) parece ser la principal causa de daño neuropatológico en pacientes con COVID-19. Además, la activación de la vía glucolítica podría causar acidosis en el cerebro que puede contribuir a las manifestaciones neuropatológicas del COVID-19, lo que podría explicar por qué los ancianos tienen un mayor riesgo de sufrir discapacidades neurológicas y cognitivas en el COVID-19. (27,28)

Después de la unión y entrada en las células epiteliales a través del receptor ACE-2, el virus puede activar la vía proinflamatoria a través de la señalización de TLR o NF-kB seguida de la formación de inflama soma. (26) Varias citoquinas proinflamatorias y quimioquinas liberadas debido a este mecanismo de defensa intrínseco autónomo incluyen CCL-2, CCL-4, CXCL-10 e IL-6. Estas proteínas atraen varias células inmunes en la circulación como

los monocitos, macrófagos, células T y neutrófilos en el sitio de la infección. (26) Además, la situación empeora por la producción de TNF- $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-12 e IL-23 por parte de los linfocitos T, que acumulan aún más las células inmunes estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatorio. Estas citoquinas pueden dañar la BHE y activar los astrocitos y la microglía, las células inmunitarias residentes en el SNC. En respuesta, la microglía activada y los astrocitos producen IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-8. Los niveles elevados de estas citoquinas inflamatorias pueden impartir efectos neurotóxicos que conducen a una disfunción neuronal y diversas patologías asociadas a la enfermedad del SNC. (26) La falta de O<sub>2</sub> causada por células epiteliales pulmonares dañadas puede causar en pacientes críticos con COVID-19 trastornos de hipoxia en todo el cuerpo, incluido el SNC, y daño cerebral subsiguiente. (29)

La infección por COVID-19 induce graves condiciones de hipoxia. La hipoxia, a su vez, es el inductor clásico de HIF-1 con la consiguiente producción de citoquinas inflamatorias y aumento de la glucólisis. Por lo tanto, la hipoxia podría considerarse patógena para COVID-19 y también para las complicaciones en tejidos sensibles al grado de oxigenación tisular, como en el cerebro, que se encuentra en las formas graves de COVID-19. (30)

En COVID-19, además del daño alveolar, el ataque viral involucra el endotelio y causa coagulación. Los datos de autopsias han confirmado que la lesión del parénquima pulmonar se caracteriza por engrosamiento de la pared alveolar, hiperpermeabilidad vascular e infiltración de células inflamatorias. (31) También se describieron embolia pulmonar y trombosis profunda en el plexo venoso debido a trombos de fibrina asociados con niveles altos de (D-dímeros) en la sangre que configura la coagulación intravascular diseminada (CID). (31) Los micro trombos se identificaron predominantemente en las áreas de alteración alveolar difusa y se relacionaron con daño endotelial difuso, lo que ayuda a explicar la hipoxemia grave que caracteriza al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes con COVID-19. (32,33) El microambiente hipóxico es una condición fisiopatológica generada durante la infección por SARS-CoV-2 que recuerda la que ocurre en la enfermedad del cáncer.

La hipoxia surge en el tejido canceroso a través de la proliferación rápida e incontrolada de células cancerosas; la falta paralela de vascularización sufi-

ciente lleva a las células cancerosas a consumir rápidamente O<sub>2</sub> y nutrientes y a crear un microambiente hipóxico. (34)

1. Las implicaciones vasculares del síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (COVID-19).
2. pueden resultar en proteínas de coagulación y biomarcadores circulantes, disfunciones endoteliales y eritrocitarias y plaquetarias.
3. varios procesos bioquímicos asociados con la disfunción vascular, centrándose en la fibrina (ogen), el dímero D, la selectina P y el factor von Willebrand.
4. observar los dispositivos y las metodologías en el punto de atención en el tratamiento de COVID-19. (35)

Manifestación clínica de hipercoagulación, trombocitopenia y sangrado durante COVID-19, así como opciones de atención clínica y tiempo óptimo para la intervención: durante las primeras etapas de la coagulación anormal, los niveles de dímero D son normales o están ligeramente aumentados, pero aumentarán rápidamente con la progresión de la enfermedad. (35)

La hipoxia se ha asociado con varios síntomas relacionados con COVID-19. La condición puede resultar en una sobreexpresión de los receptores ACE-2, lo que aumenta el riesgo de daño a través de la infección por COVID-19. Además, la afección puede contribuir aún más al mecanismo de la "tormenta de citocinas" al reclutar diferentes mediadores de la inflamación. Además, la hipoxia puede causar un daño endotelial grave a través de la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. La hipoxia también puede indicar una vía de metabolismo inmunológico diferente y causar daño secundario a los órganos. Todos estos factores conducen a la condición crítica de los pacientes junto con una mayor tasa de mortalidad entre los pacientes con COVID-19. (36) El factor inductor de hipoxia 1 $\alpha$  es el principal mediador de la hipoxia en las células. El factor en condiciones normales de hipoxia es degradado por el proteosoma, por lo tanto, la célula no experimenta síntomas de hipoxia. Sin embargo, el factor puede tener varios impactos en la condición hipóxica. HIF-1 $\alpha$  se mueve dentro del núcleo e impulsa la transcripción de genes HRE, lo que da como resultado varios síntomas hipóxicos.

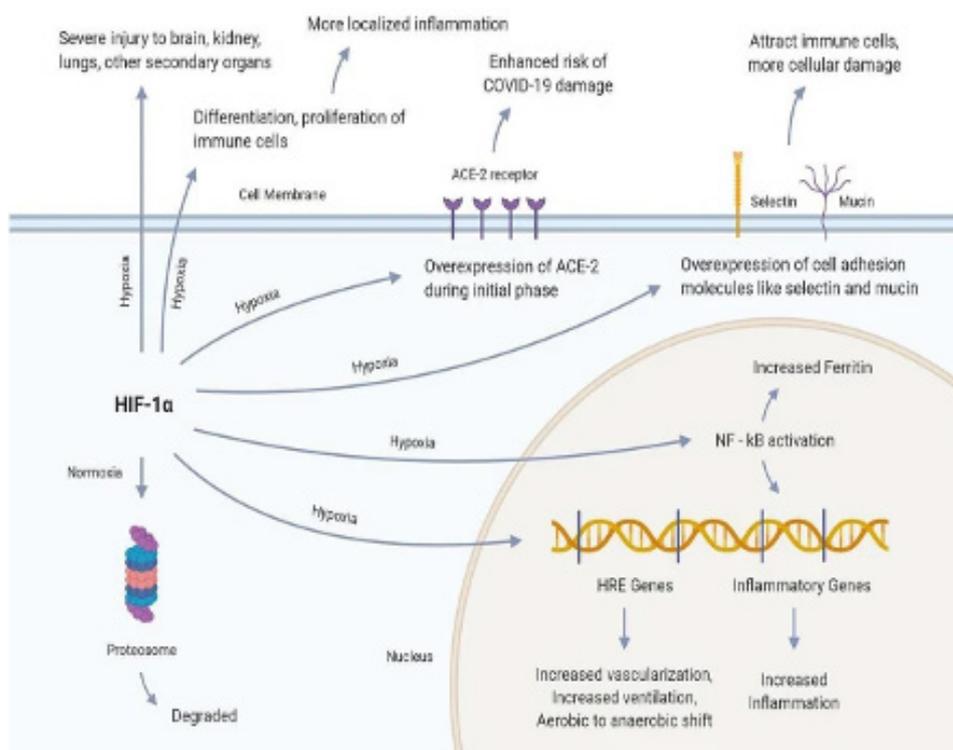
Además, también puede impulsar la transcripción de varios genes inflamatorios a través de la activación de NF- $\kappa$ B. La activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B también se ha asociado con una mayor acumulación de ferritina sérica. Además, HIF-1 $\alpha$  puede aumentar la expresión del receptor ACE-2 en las células, lo que sugiere un mayor riesgo de infestación por COVID-19. (37) De igual manera, la hipoxia surge en los tejidos infectados por el SARS-CoV-2 por la difusión de una inflamación rápida y descontrolada y por una falta paralela de O<sub>2</sub> provocada por el evento trombótico y por el daño alveolar, todo lo cual induce un microambiente hipóxico. Varios agentes hepatotóxicos producen hipoxia o estimulan la liberación de mediadores que activan HIF en hepatocitos y macrófagos inflamatorios.

En los hepatocitos, HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  regulan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, los HIF en los hepatocitos regulan las metaloproteinasas de la matriz y la trombospodina 1 (TSP-1), que convierten el factor de crecimiento transformante latente  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) en TGF- $\beta$ 1 activo. En los macrófagos, HIF-1 $\alpha$  regula la producción de VEGF, factor de crecimiento B derivado de plaquetas (PDGF-B) y factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2), que promueven la fibrosis al afectar la activación, proliferación y producción de colágeno de las células estrelladas hepáticas.(38)

Curiosamente, la hipoxia estabiliza (factor 1 inducible por hipoxia) HIF-1 $\alpha$  y promueve el fenotipo glucolítico en las células cancerosas, mientras que, en el tejido circundante no tumoral, la falta prolongada de O<sub>2</sub> inhibe la función celular normal. (39) Aquí, deseamos enfatizar estas similitudes con otras condiciones conocidas de hipoxia, ya que podrían proporcionar información útil durante las etapas agresivas tardías de la enfermedad (caracterizadas por una alta hipoxia e inflamación y por una alta carga viral que supera la respuesta inmune del paciente). (19) COVID-19 es una infección respiratoria inusual, porque el coronavirus ataca las moléculas de hemoglobina (Hb) en la sangre. (40)

Los estudios clínicos de pacientes revelaron que el nivel de Hb en la sangre de la mayoría de las personas infectadas con SARS-CoV-2 disminuyó significativamente. (9) Por lo tanto, la capacidad de transporte de oxígeno de los glóbulos rojos puede verse comprometida por el SARS-CoV-2, lo que, a su vez, puede provocar hipoxemia grave y deficiencia de oxígeno en muchos órganos. (9, 41)

Algunas proteínas de superficie del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo recién identificado pueden unirse a la molécula de hemoglobina de un eritrocito, lo que conduce a la destrucción de la estructura del hemo y a la liberación de iones de hierro nocivos a la sangre. La degradación de la hemoglobina da



**Referencia de imagen:**

Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. Ahsab Rahman, Tahani Tabassum, Yusha Araf, Abdullah Al Nahid, Md. Asad Ullah, Mohammad Jakir Hosen. Molecular Biology Reports volume 48, pp 3863-3869 (2021)

como resultado el deterioro de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y la acumulación de hierro libre aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, especialmente del temible e indestructible radical hidroxilo. Ambos eventos pueden conducir al desarrollo de estrés oxidativo. En este caso, el daño oxidativo a los pulmones conduce a las lesiones de todos los demás tejidos y órganos. (42)

Los datos de la radiografía y la tomografía computarizada han demostrado que la neumonía inducida por el nuevo coronavirus se acompaña de daño oxidativo masivo en los pulmones y otros tejidos,(9,41,43) esto también ha sido confirmado por patólogos que, basándose en la observación de pacientes gravemente afectados los pacientes con COVID-19, llaman a esta enfermedad no neumonía sino daño hipóxico acompañado de falla orgánica múltiple debido a la falta de suministro de oxígeno a todos los tejidos.(44,45)

En este contexto, las proteínas de la membrana de la superficie del SARS-CoV-2 (las glicoproteínas de la superficie) pueden unirse a la cadena 1-beta de la molécula de Hb de los glóbulos rojos, lo que conduce al desplazamiento del ión hierro del hemo. (40)

Los iones de hierro libres liberados de los hemos pueden ingresar al torrente sanguíneo y diseminarse a través de los tejidos. Para unir iones de hierro dañinos, se producen grandes cantidades de la principal proteína de almacenamiento de hierro, ferritina, como parte de una respuesta fisiológica normal a la sobrecarga de hierro. (9,46) Esta es la razón por la que la ferritina sérica se considera un marcador bioquímico de COVID-19. (47) En ausencia de un ión de hierro, la Hb afectada ya no puede unirse al oxígeno y al dióxido de carbono; es decir, no puede cumplir su función. (40)

Se vuelve inútil y simplemente es transportado por la sangre junto con los virus adheridos a su porfirina, sin suministrar oxígeno a los tejidos. Esto eventualmente puede conducir al desarrollo de hipoxia, seguida de daño tisular. Varios estudios han demostrado que el cuerpo puede compensar esta deficiencia de oxígeno en los tejidos al obligar a las células renales a secretar hormonas como la eritropoyetina, que promueve la producción de nuevos glóbulos rojos por la médula ósea.(48) Los datos acumulados durante la autopsia de pacientes COVID-19 fallecidos muestran que no solo el pulmón

se ve afectado por esta enfermedad, también otros órganos también sufren de falta de oxígeno en ausencia de Hb funcionalmente activa de eritrocitos en la sangre. Posteriormente, el desarrollo de estrés oxidativo puede servir como un factor patogénico clave en el daño al cerebro y los tejidos nerviosos. (45) Debido a la degradación de las moléculas de Hb inducida por el coronavirus y a la acumulación de una gran cantidad de iones de hierro libres en todos los órganos y tejidos, se puede desarrollar hipoxia y estrés oxidativo que, en última instancia, pueden desencadenar el desarrollo de hipoxia en muchos órganos, en particular los pulmones y el cerebro.(49,50) Al final, si los sistemas de defensa inmunológico y antioxidante no son eficientes para eliminar el virus y la saturación de oxígeno de la sangre se vuelve demasiado baja, todos los órganos del cuerpo comienzan a apagarse gradualmente. (43)

En condiciones fisiológicas normales, las citocinas y las ROS (especies reactivas de oxígeno) son moléculas de señalización y pueden modular factores de transcripción clave, que a su vez regulan la síntesis de proteínas necesarias para proteger contra un factor estresante. La producción de citocinas por las células inmunes en cantidades adecuadas protege al cuerpo de virus y bacterias. La liberación anormal de diversas citocinas puede terminar con el desarrollo de una "tormenta de citocinas", que desempeña un papel patogénico crucial en las enfermedades infecciosas, incluida la COVID-19. (9, 41, 43,51) Los informes actuales muestran que los pacientes con COVID-19 grave presentan un síndrome de tormenta de citocinas caracterizado por diferentes perfiles de citocinas. (43)

Es bien sabido que las células específicas del sistema inmunológico de un organismo infectado por virus comienzan a secretar varios pro- y citocinas antiinflamatorias, que incluyen interleucina (IL) -10, IL-6, IL-17, IL-23, interferón (IFN) - $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , BAFF y otras. Además, el exceso de citocinas producidas durante una tormenta de citocinas induce una respuesta inmune hiperactiva, que puede causar daño a muchos órganos, especialmente a los pulmones. (41)

Por lo tanto, se puede considerar que la infección por COVID-19 se acompaña, particularmente en casos graves, de estrés oxidativo pulmonar, que provoca profundos cambios estructurales en el tejido pulmonar. Esta tormenta de citocinas también

puede dañar las paredes de los vasos sanguíneos y causar hemorragias en el cerebro, lo que resulta en el desarrollo de ciertos síntomas neurológicos. (9, 41,43)

Además, ha quedado claro que las personas mayores tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar complicaciones graves por COVID-19, no solo porque tienen muchas enfermedades concomitantes, sino también porque su metabolismo oxidativo está alterado, como se sabe, el envejecimiento está asociado con un aumento en la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) en los tejidos. (52,53) Fuentes exógenas de estrés y generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) durante el metabolismo celular. Efecto dual a nivel celular: a concentraciones elevadas produce oxidación irreversible de macromoléculas; a dosis bajas induce la activación de sistemas antioxidantes y de adaptación (H, hormesis). (54)

## REFERENCES:

- 1 - Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jun 24; 33(4).
- 2 - Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, et al. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. *Infez Med.* 2020 Mar 1; 28(1):3-5.
- 3 - Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20; 382(8):692-694.
- 4 - Ho JS, Tambyah PA, Ho AF, et al. Effect of coronavirus infection on the human heart: A scoping review. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Jul; 27(11):1136-1148. Oxford University press, public Health Emergency Collection
- 5 - Qian Y, Xie Z, Ren L, et al. [Detection and clinical analysis of acute lower respiratory tract infection with human coronaviruses in children in Beijing area 2007-2015]. *Chin J Pediatr.* 2015 Sep;53(9): 707-711
- 6 - Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003 Jun 4; 289(21):2801-9.
- 7 - Quan C, Li C, Ma H, et al. Immunopathogenesis of Coronavirus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Potential Infection-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Oct 14; 34(1).
- 8 - Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):490-502.
- 9 - Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223):507-513.
- 10 - Radermacher P, Maggiore SM, Mercat A. Fifty Years of Research in ARDS. Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 15; 196(8):964-984.
- 11 - Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med.* 2013 Jul; 1(5):395-401.
- 12 - General Office of the National Health Commission. 2020. Diagnostic and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). National Health Commission, Beijing, China. Accessed 5 March 2020.
- 13 - Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003 Apr 19; 361(9366):1319-25.
- 14 - Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Sep; 13(9):752-61.
- 15 - Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2015 Sep 5; 386(9997):995-1007.

## REFERENCES:

- 16 - Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003 May 24; 361(9371):1767-72.
- 17 - Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul; 39(5):529-539.
- 18 - Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506.
- 19 - Ferraro E, Germanò M, Mollace R, et al. HIF-1, the Warburg Effect, and Macrophage/Microglia Polarization Potential Role in COVID-19 Pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Mar 12; 2021:8841911.
- 20 - Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr; 131(4):959-971.
- 21 - Cho SH, Raybuck AL, Stengel K, et al. Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system. *Nature*. 2016 Sep 8; 537(7619):234-238.
- 22 - Abbott RK, Thayer M, Labuda J, et al. Germinal Center Hypoxia Potentiates Immunoglobulin Class Switch Recombination. *J Immunol*. 2016 Nov 15; 197(10):4014-4020.
- 23 - Macciò A, Oppi S, Madeddu C. COVID-19 and cytokine storm syndrome: can what we know about interleukin-6 in ovarian cancer be applied? *J Ovarian Res*. 2021 Feb 8; 14(1):28.
- 24 - Ong WY, Go ML, Wang DY, et al. Effects of Antimalarial Drugs on Neuroinflammation-Potential Use for Treatment of COVID-19-Related Neurologic Complications. *Mol Neurobiol*. 2021 Jan; 58(1):106-117.
- 25 - Cuevas-García C, Calderón-Vallejo A, Berrón-Ruiz L. La neurología de COVID-19 [The neurology of COVID-19]. *Rev Alerg Mex*. 2020 Oct-Dec; 67(4):338-349.
- 26 - Jakhmola S, Indari O, Chatterjee S, et al. SARS-CoV-2, an Underestimated Pathogen of the Nervous System. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2137-2146.
- 27 - Mishra R, Banerjee AC. Neurological Damage by Coronaviruses: A Catastrophe in the Queue! *Front Immunol*. 2020 Sep 10; 11:565521.
- 28 - Al-Sarraj S, Troakes C, Hanley B, et al. Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021 Feb; 47(1):3-16.
- 29 - Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab*. 2020 Jul; 2(7):572-585.
- 30 - Lang M, Buch K, Li MD, et al. Leukoencephalopathy Associated with Severe COVID-19 Infection: Sequela of Hypoxemia? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Sep; 41(9):1641-1645.
- 31 - Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, Chattopadhyay S, Gewirtz AT, Joe B, Vijay-Kumar M. Harnessing

## REFERENCES:

innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics*. 2020 May 1; 52(5):217-221.

32 - Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020 Jun; 127:104362.

33 - Guadagno E, Presta I, Maisano D, et al. Role of Macrophages in Brain Tumor Growth and Progression. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 27; 19(4):1005.

34 - Huber R, Meier B, Otsuka A, et al. Tumour hypoxia promotes melanoma growth and metastasis via High Mobility Group Box-1 and M2-like macrophages. *Sci Rep*. 2016 Jul 18; 6:29914.

35 - Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin (Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 21; 21(14):5168.

36 - How cells sense and adapt to oxygen availability. Randall S. Johnson. Professor of Hypoxia Biology, Karolinska Institutet, Professor of Molecular Physiology and Pathology, University of Cambridge, Member of the Nobel Assembly, Karolinska Institutet, Stockholm, October 7, 2019

37 - Rahman A, Tabassum T, Araf Y, et al. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021 Apr; 48(4):3863-3869.

38 - Roth KJ, Copples BL. Role of Hypoxia-Inducible Factors in the Development of Liver Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep 25; 1(6):589-597.

39 - Corcoran SE, O'Neill LA. HIF1 $\alpha$  and metabolic reprogramming in inflammation. *J Clin Invest*. 2016 Oct 3; 126(10):3699-3707.

40 - wenzhong liu, hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020.

41 - Jiang X, Coffee M, Bari A, et al. Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *Comput Mater Contin* 2020; 63: 537-551.

42 - Mironova GD, Belosludtseva NV, Ananyan MA. Prospects for the use of regulators of oxidative stress in the comprehensive treatment of the novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Aug; 24(16):8585-8591.

43 - Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020 May; 92(5):479-490.

44 - Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr; 8(4):420-422.

45 - Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, et al. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol* 2020; 100618.

46 - Zhou B, She J, Wang Y, et al. Utility of ferritin, procalcitonin, and c-reactive protein in severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *BMC Infect Dis* 2020.

47 - Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun; 19(6):102538.

48 - Hadadi A, Mortezaadeh M, Kolahdouzan K, et al. Does recombinant human erythropoietin

## REFERENCES:

administration in critically ill COVID-19 patients have miraculous therapeutic effects? J Med Virol. 2020 Jul; 92(7):915-918.

49 - Lin CW, Lin KH, Hsieh TH, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006 Apr; 46(3):375-80.

50 - Wu YH, Tseng CP, Cheng ML, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. J Infect Dis. 2008 Mar 15; 197(6):812-816.

51 - Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. J Med Virol. 2005 Feb; 75(2):185-194.

52 - Szewczyk A, Bednarczyk P, Jędraszko J, et al. Mitochondrial potassium channels - an overview. Postepy Biochem. 2018 Oct 25; 64(3):196-212. English.

53 - Krylova IB, Kachaeva EV, Rodionova OM, et al. The cardioprotective effect of uridine and uridine-5'-monophosphate: the role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel. Exp Gerontol. 2006 Jul; 41(7):697-703.

54 - Jekyll y mister Hyde, Elisa Cabiscol. Oxidación celular y envejecimiento. Radicales libres. Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, Artículo publicado en junio de 2014.

06

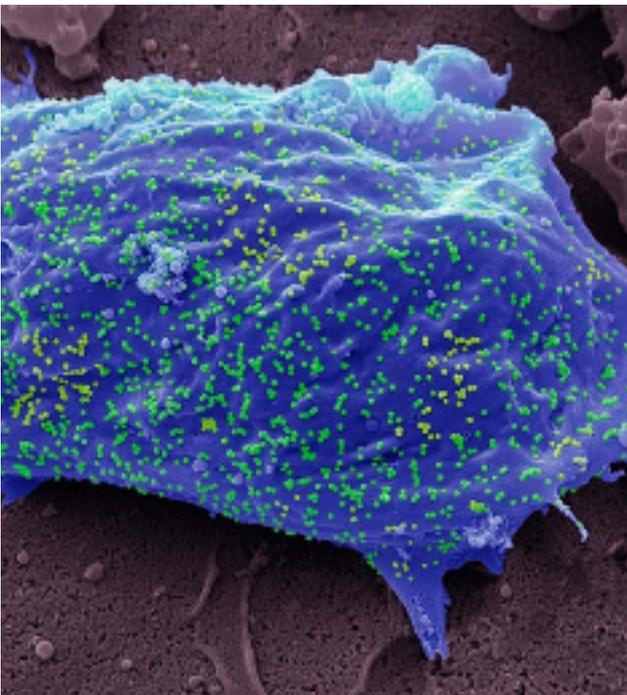
# ACTUALIDAD COVID-19

---



## PREPARATIVOS PARA LA OLA INVERNAL

Se están acumulando evidencias de que el hemisferio norte está en camino de un incremento de casos de COVID-19 este otoño e invierno. Las nuevas cepas de la variante Ómicron del SARS-CoV-2, los cambios de comportamiento y la disminución de la inmunidad hacen pensar que muchos países pronto podrían ver un gran número de infecciones por COVID-19, y potencialmente hospitalizaciones, con la consecuente sobrecarga de los servicios asistenciales.



— La variante Ómicron: los descendientes evolutivos de este linaje del virus SARS-CoV-2 (puntos amarillos y verdes) están ganando mutaciones que parecen estar ayudándoles a propagarse. Steve Gschmeissner/SPL.

Nature, Oct. 3; 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03157-x>.

## 100 000 GENOMAS DE CORONAVIRUS REVELAN LA EVOLUCIÓN DEL COVID EN ÁFRICA

Los últimos 2 años, durante los cuales las olas de variantes del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) barrieron el mundo, han resaltado claramente las disparidades de salud entre las naciones. Tegally et al. muestran cómo los esfuerzos coordinados de talentosos científicos africanos han hecho en poco tiempo grandes contribuciones a la vigilancia de la pandemia y la recopilación de datos. Sus esfuerzos e iniciativas han proporcionado una alerta temprana que probablemente ha beneficiado más a los países más ricos que a los suyos. La vigilancia genómica identificó la aparición de las variantes Beta y Ómicron altamente transmisibles y ahora la aparición de sublinajes de Ómicron en África. Sin embargo, es imperativo que la transferencia de tecnología para diagnósticos y vacunas, así como los medios logísticos para producirlos y desplegarlos, coincidan con el esfuerzo de recopilación de datos.

**Houriya Tegally** y colegas del *Centre for Epidemic Response and Innovation (CERI)*, *School of Data Science and Computational Thinking*, *Stellenbosch University*, en Stellenbosch, y del *KwaZulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform (KRISP)*, *Nelson R Mandela School of Medicine*, *University of KwaZulu-Natal*, en Durban, Sudáfrica, demuestran cómo las primeras 100 000 secuencias de SARS-CoV-2 de África han ayudado a monitorizar la epidemia en el continente, cómo se expandió la vigilancia genómica en el transcurso de la pandemia y cómo se adaptaron nuestros métodos de secuenciación para hacer frente a un virus en evolución. También examinaron cómo los linajes virales se han extendido por todo el continente en un marco filogeográfico para obtener información sobre la dinámica de transmisión temporal y espacial subyacente para varias variantes de preocupación (COV).

El número de países en África que pueden secuenciar el virus dentro de sus propias fronteras está creciendo y esto se combina con un tiempo de respuesta más corto desde el momento del muestreo hasta la presentación de la secuencia. La evolución continua requirió la actualización continua de los conjuntos de cebadores y, como resultado, se diseñaron ocho conjuntos de cebadores junto con la evolución viral y se utilizaron para garantizar una secuenciación efectiva del virus. La pandemia se desarrolló a través de múltiples olas de infección que

fueron impulsadas por linajes genéticos distintos, con cepas ancestrales similares a B.1 asociadas con la primera ola pandémica de infecciones en 2020. Las ondas sucesivas en el continente fueron alimentadas por diferentes COV, con Alfa y Beta co-circulando en patrones espaciales distintos durante la segunda ola y Delta y Ómicron afectando a todo el continente durante la tercera y cuarta olas, respectivamente. La reconstrucción filogeográfica apunta hacia diferencias distintas en los patrones de importación y exportación viral asociados con las variantes y subvariantes Alfa, Beta, Delta y Ómicron, al considerar tanto África frente al resto del mundo como la diseminación viral dentro del continente. Por lo tanto, estas inferencias epidemiológicas y filogenéticas subrayan la naturaleza heterogénea de la pandemia en el continente y destacan ideas y desafíos clave, por ejemplo, reconociendo las limitaciones de las bajas proporciones de pruebas. También destacan la capacidad de alerta temprana que la vigilancia genómica en África ha tenido para el resto del mundo con la detección de nuevos linajes y variantes, siendo la más reciente la caracterización de diversas subvariantes de Ómicron.

Se necesita una inversión sostenida para el diagnóstico y la vigilancia genómica en África a medida que el virus continúa evolucionando. Esto es importante no solo para ayudar a combatir el SARS-CoV-2 en el continente, sino también porque se puede utilizar como una plataforma para ayudar a abordar las muchas amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes en África. En particular, se debe dar prioridad a la creación de capacidad para la secuenciación local dentro de los países o dentro del continente, ya que esto generalmente se asocia con tiempos de respuesta más cortos, lo que proporciona el mayor beneficio a las autoridades locales de salud pública encargadas de la respuesta y mitigación de la pandemia y permite la reacción más rápida a los brotes localizados. Estas inversiones son cruciales para la preparación y respuesta a la pandemia y servirán a la salud del continente hasta bien entrado el siglo XXI.

## HOME-GROUND ADVANTAGE

Scientists analysed the length of time between collection of a SARS-CoV-2 sample in Africa and submission of the sample's genome sequence to a global database. Turnaround was quickest for samples sequenced in the country where they were collected (local) and longest for those sequenced outside Africa.



\*Turnaround times are median number of days

©nature

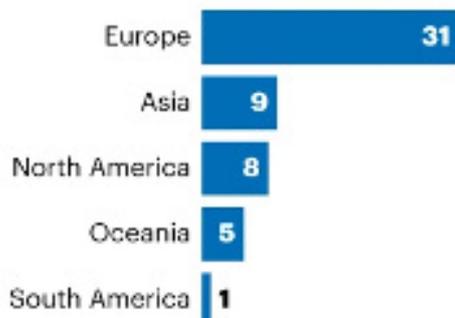
## VIRUS ON THE GO

Genomic data suggest that the Omicron BA.1 subvariant was imported into Africa from other continents at least 190 times between 14 November 2021 and 6 February 2022, and exported from Africa at least 54 times in the same time period. The counts are dependent on viral sampling and sequencing; the true number of movements is much higher.

### Number of Omicron BA.1 imports into Africa

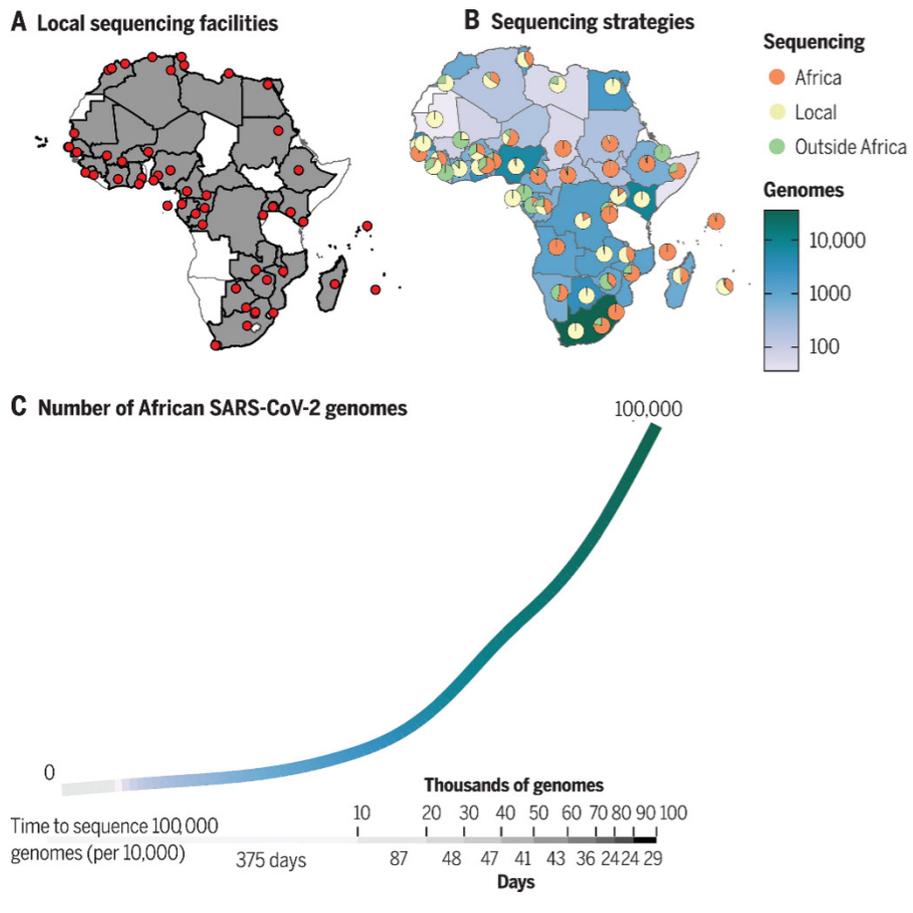


### Number of Omicron BA.1 exports from Africa



©nature

Nature, Oct. 3; 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03070-3>.

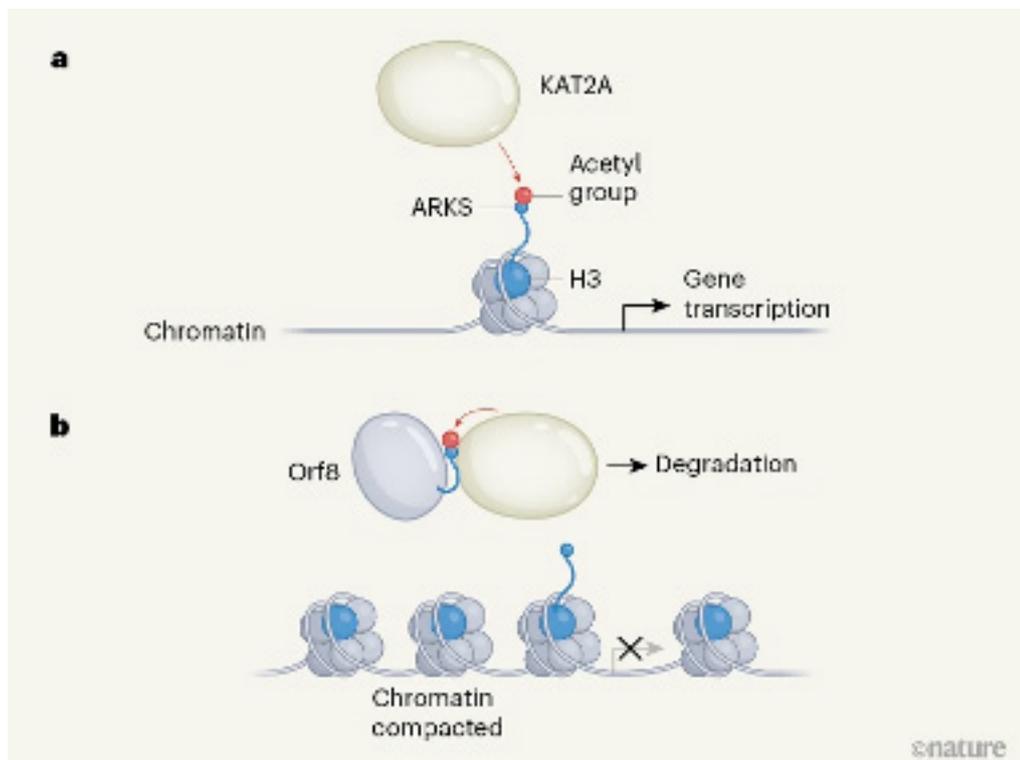


Tegally, H. et al. Science <https://doi.org/10.1126/science.abq5358> (2022).

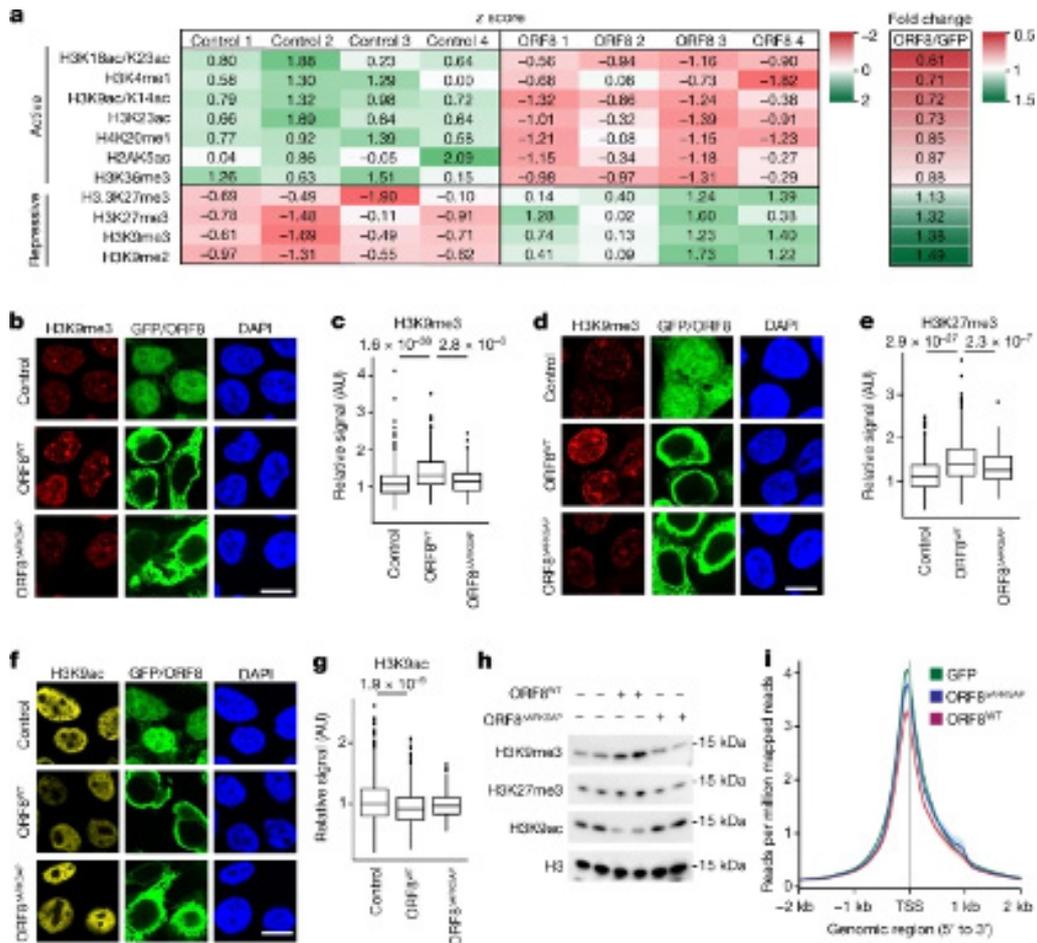
## EL CORONAVIRUS IMITA A UNA HISTONA PARA ENGAÑAR EL SISTEMA INMUNE

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) surgió a fines de 2019 y causó la devastadora pandemia mundial de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), en parte debido a su capacidad para suprimir eficazmente las respuestas de las células huésped. En casos raros, las proteínas virales amortiguan las respuestas antivirales imitando regiones críticas de las proteínas histonas humanas, particularmente aquellas que contienen modificaciones post-traduccionales requeridas para la regulación transcripcional. Trabajos recientes han demostrado que el SARS-CoV-2 altera notablemente la regulación epigenética de las células huésped. Sin embargo, no está claro cómo el SARS-CoV-2 controla el epigenoma de la célula huésped y si utiliza la mímica de histonas para hacerlo. **John Kee** y colegas del Departamento de Genética en la *Perelman School of Medicine* de la Universidad de Pensilvania, en Filadelfia, muestran

que la proteína SARS-CoV-2 codificada por *ORF8* (*ORF8*) funciona como una imitación de histonas de los motivos ARKS en la histona H3 para interrumpir la regulación epigenética de la célula huésped. *ORF8* se asocia con la cromatina, interrumpe la regulación de las modificaciones post-traduccionales críticas de histonas y promueve la compactación de la cromatina. La delección del gen *ORF8* o del sitio de imitación de histonas atenúa la capacidad del SARS-CoV-2 para interrumpir la cromatina de la célula huésped, afecta la respuesta transcripcional a la infección y atenúa el número de copias del genoma viral. Estos hallazgos demuestran una nueva función de *ORF8* y un mecanismo a través del cual el SARS-CoV-2 interrumpe la regulación epigenética de las células huésped. Además, este trabajo proporciona una base molecular para el hallazgo de que el SARS-CoV-2 que carece de *ORF8* se asocia con una disminución de la gravedad de COVID-19.



**Imitar las proteínas histonas para eludir las defensas del huésped.** (a) el ADN se empaqueta alrededor de proteínas como la histona H3 para formar cromatina. La adición o eliminación de grupos acetilo, entre otras modificaciones, puede alterar la compactación de la cromatina y así conducir a cambios en la expresión génica. La enzima KAT2A agrega grupos acetilo a una secuencia de aminoácidos llamada motivo ARKS en H3, una modificación que promueve la transcripción de genes. (b) Kee et al. reportan que una proteína del virus SARS-CoV-2, Orf8, también contiene una secuencia ARKS. La proteína se une y es modificada por KAT2A, y podría desencadenar su degradación. Los niveles de acetilación H3 disminuyen, junto con un aumento en otras modificaciones de histonas que se asocian con la compactación de cromatina y la represión transcripcional.



El SARS-CoV-2 interrumpe la regulación epigenética del huésped a través de la imitación de histonas. Función ORF8 en la regulación de histonas PTM

Nature, Oct. 5, 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02930-2>.

Kee, J., Thudium, S., Renner, D.M. et al. SARS-CoV-2 disrupts host epigenetic regulation via histone mimicry. Nature (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05282-z>.

## LA FILOGENÓMICA A ESCALA PANDÉMICA REVELA EL PANORAMA DE RECOMBINACIÓN DEL SARS-COV-2

La detección precisa y oportuna de linajes recombinantes es crucial para interpretar la variación genética, reconstruir la propagación epidémica, identificar la selección y variantes de interés y realizar con precisión análisis filogenéticos. Durante la pandemia de SARS-CoV-2, la generación de datos genómicos ha superado las capacidades de las plataformas de análisis existentes, paralizando así el análisis en tiempo real de la evolución viral.

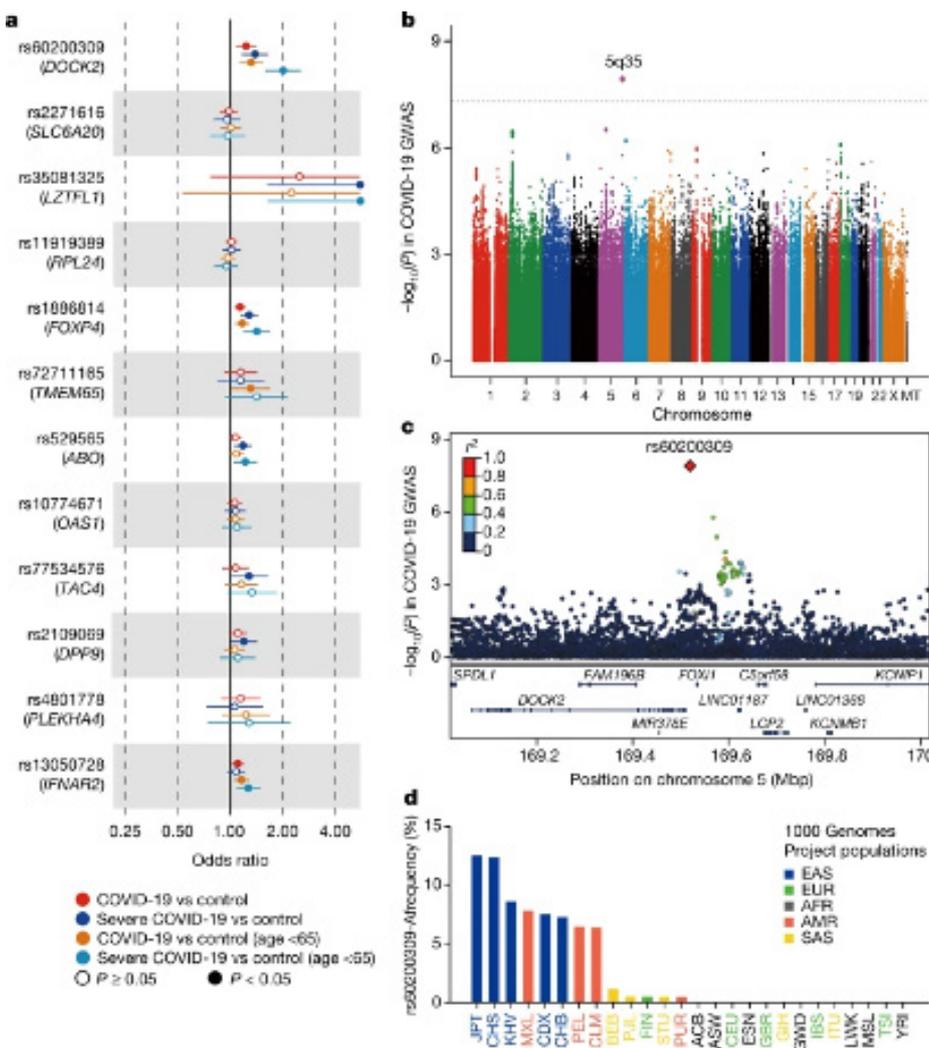
**Yatish Turakhia** y colegas del *Department of Biomolecular Engineering*, del *Genomics Institute*, y del *Department of Electrical and Computer Engineering* de la Universidad de California, en Santa Cruz, utilizaron un nuevo método filogenómico para buscar linajes recombinantes en una filogenia casi completa del SARS-CoV-2. En un árbol de muestra de 1.6 millones de mayo de 2021, identificaron 589 eventos de recombinación, que indican que alrededor del 2.7% de los genomas secuenciados del SARS-CoV-2 tienen ascendencia recombinante detectable. Se infiere que los puntos de interrupción de recombinación ocurren desproporcionadamente en la porción 3' del genoma que contiene la proteína espiga. Estos resultados resaltan la necesidad de análisis oportunos de la recombinación para identificar la aparición de linajes recombinantes con el potencial de aumentar la transmisibilidad o virulencia del virus. Este enfoque permitirá un seguimiento integral en tiempo real de la recombinación viral durante la pandemia de SARS-CoV-2 y más allá.

Turakhia, Y., Thornlow, B., Hinrichs, A. et al. Pandemic-scale phylogenomics reveals the SARS-CoV-2 recombination landscape. *Nature* 609, 994-997 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05189-9>.

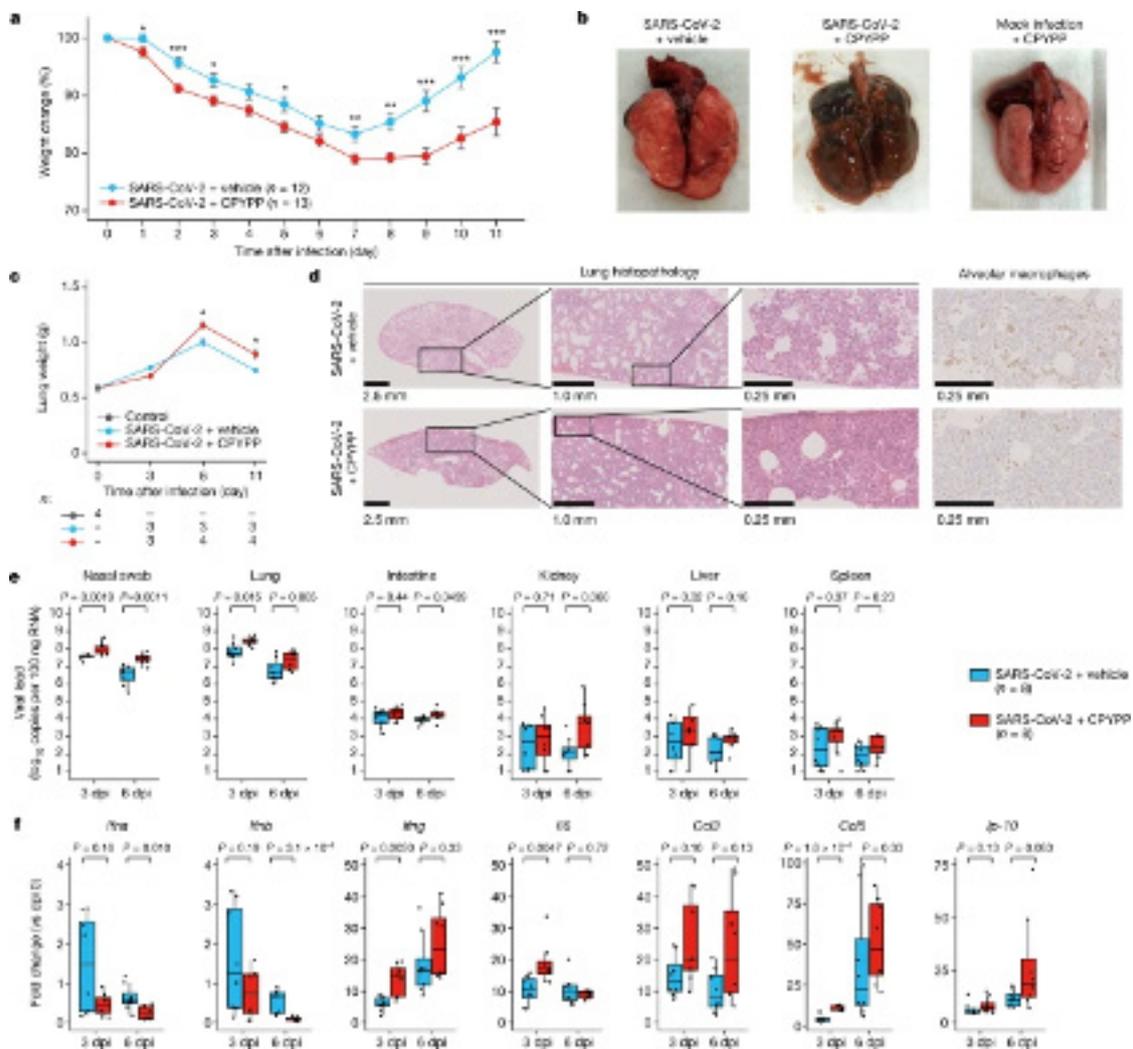
## EL GEN *DOCK2* SE ASOCIA A LA SEVERIDAD DE COVID EN ASIÁTICOS

Identificar los factores genéticos del huésped que subyacen a la COVID-19 grave es un desafío emergente. **Namkoong et al.** realizaron un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) que involucró 2393 casos de COVID-19 en una cohorte de individuos japoneses recolectados durante las olas iniciales de la pandemia, con 3289 controles no afectados. Se identificó una variante en el cromosoma 5 en 5q35 (rs60200309-A), cercana al dedicator del gen de la citocinesis 2 (*DOCK2*), que se asoció con COVID-19 grave en pacientes menores de 65 años. Este alelo de riesgo fue prevalente en individuos de Asia oriental, pero raro en europeos, lo que destaca el valor de los estudios de asociación de todo el genoma en poblaciones no europeas. El análisis de secuenciación de ARN de 473 muestras de sangre periférica a granel identificó una disminución de la expresión de *DOCK2* asociada con el alelo de

riesgo en estos pacientes más jóvenes. La expresión de *DOCK2* se suprimió en pacientes con casos graves de COVID-19. El análisis de secuenciación de ARN unicelular identificó una regulación a la baja específica del tipo celular de *DOCK2* y un efecto decreciente específico de COVID-19 del alelo de riesgo sobre la expresión de *DOCK2* en monocitos no clásicos. La inmunohistoquímica de muestras pulmonares de pacientes con neumonía grave por COVID-19 mostró una expresión suprimida de *DOCK2*. Además, la inhibición de la función *DOCK2* con CPYPP aumentó la gravedad de la neumonía en un modelo de hámster sirio de infección por SARS-CoV-2, caracterizado por pérdida de peso, edema pulmonar, cargas virales mejoradas, reclutamiento de macrófagos deteriorado y respuestas desreguladas de interferón tipo I. *DOCK2* tiene un papel importante en la respuesta inmune del huésped a la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de COVID-19 grave.



GWAS en una población japonesa estratificada por edad y gravedad de COVID-19



Supresión in vivo de DOCK2 en un modelo de hámster sirio de infección por SARS-CoV-2.

Namkoong, H., Edahiro, R., Takano, T. et al. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature* 609, 754-760 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05163-5>.

## LECCIONES DE THE LANCET COMMISSION PARA EL FUTURO

Al 31 de mayo de 2022, hubo 6.9 millones de muertes reportadas y 17.2 millones de muertes estimadas por COVID-19, según lo informado por el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud (IHME). Este asombroso número de muertos es tanto una profunda tragedia como un fracaso global masivo en múltiples niveles. Demasiados gobiernos no se han adherido a las normas básicas de racionalidad institucional y transparencia, demasiadas personas, a menudo influenciadas por la desinformación, han faltado al respeto y protestado contra las precauciones básicas de salud pública, y las principales potencias del mundo no han colaborado para controlar la pandemia.

Los múltiples fracasos de la cooperación internacional incluyen: (1) la falta de notificación oportuna del brote inicial de COVID-19; (2) retrasos costosos en el reconocimiento de la vía crucial de exposición en el aire del SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19, y en la implementación de medidas apropiadas a nivel nacional y mundial para frenar la propagación del virus; (3) la falta de coordinación entre los países en relación con las estrategias de represión; (4) el fracaso de los gobiernos para examinar la evidencia y adoptar las mejores prácticas para controlar la pandemia y gestionar los efectos de contagio económicos y sociales de otros países; (5) el déficit de financiación mundial para los países de ingresos bajos y medianos (PIBM), según lo clasificado por el Banco Mundial; (6) la falta de suministros globales adecuados y una distribución equitativa de los productos básicos clave, incluidos los equipos de protección, los diagnósticos, los medicamentos, los dispositivos médicos y las vacunas, especialmente para los PIBM; (7) la falta de datos oportunos, precisos y sistemáticos sobre infecciones, muertes, variantes virales, respuestas del sistema de salud y consecuencias indirectas para la salud; (8) la aplicación deficiente de niveles adecuados de regulaciones de bioseguridad en el período previo a la pandemia, lo que aumenta la posibilidad de un brote relacionado con el laboratorio; (9) la falta de lucha contra la desinformación sistemática; y (10) la falta de redes de seguridad mundiales y nacionales para proteger a las poblaciones en situación de vulnerabilidad.

Este informe de la Comisión tiene como objetivo contribuir a una nueva era de cooperación

multilateral basada en instituciones sólidas de las Naciones Unidas para reducir los peligros de COVID-19, prevenir la próxima pandemia y permitir que el mundo alcance los objetivos acordados de desarrollo sostenible, derechos humanos y paz que los gobiernos se comprometen a perseguir como miembros de las Naciones Unidas. Este informe de la Comisión se dirige a los Estados miembros de las Naciones Unidas, las agencias de las Naciones Unidas y las instituciones multilaterales, y a los procesos multilaterales como el G20 y el G7. Su objetivo es proponer guías para fortalecer el sistema multilateral a fin de hacer frente a las emergencias mundiales y lograr el desarrollo sostenible.

La sección 1 de este informe de la Comisión proporciona un marco conceptual para comprender las pandemias. La sección 2 proporciona una cronología anotada de la pandemia de COVID-19 y hallazgos temáticos con respecto a varios temas. En la sección 3 se presentan recomendaciones de política, en particular en torno a la cooperación multilateral centrada en la OMS para hacer frente a las crisis sanitarias mundiales, y en torno a las inversiones en preparación para futuras crisis sanitarias mediante sistemas nacionales de salud sólidos y financiación internacional y cooperación tecnológica con las regiones de ingresos más bajos del mundo.

Las recomendaciones principales de la Comisión son las siguientes:

- El mundo requiere esfuerzos coordinados a nivel mundial para poner fin a la pandemia de COVID-19 sobre una base rápida y equitativa. Los países deben mantener una estrategia de vacunación plus que combine la vacunación masiva, la disponibilidad y asequibilidad de las pruebas, el tratamiento de nuevas infecciones y COVID prolongada (prueba y tratamiento), medidas sociales y de salud pública complementarias (incluido el uso de mascarillas faciales en algunos contextos), promoción de lugares de trabajo seguros y apoyo económico y social para el autoaislamiento. Una estrategia de vacunación plus con el objetivo de proteger a las poblaciones debe implementarse de manera sostenible, en lugar de como una política reactiva que se enciende y apaga abruptamente.
- La OMS, los gobiernos y la comunidad científica deberían intensificar la búsqueda de los

orígenes del SARS-CoV-2, investigando tanto un posible origen zoonótico como un posible origen asociado a la investigación. La búsqueda de orígenes requiere un trabajo imparcial, independiente, transparente y riguroso por parte de equipos internacionales en virología, epidemiología, bioinformática y otros campos relacionados.

- La OMS debería ampliar el Consejo Científico de la OMS para aplicar pruebas científicas urgentes a las prioridades sanitarias mundiales, incluidas las futuras enfermedades infecciosas emergentes. Este Consejo debe incluir expertos de diversos campos y de las seis regiones de la OMS, y debe incluir a personas más jóvenes y tener paridad de género. Establecer una comprensión de las rutas de exposición y los entornos de mayor riesgo para la transmisión siempre debe estar entre los primeros pasos esenciales para los científicos en respuesta a futuras amenazas de enfermedades, ya que este conocimiento debe determinar estrategias de control efectivas para reducir el riesgo.
- Los gobiernos, representados en la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) por sus ministros nacionales de salud, deberían establecer medios más sólidos de cooperación y coordinación en la respuesta a las enfermedades infecciosas emergentes. El fortalecimiento de la cooperación debe incorporarse en un nuevo acuerdo sobre pandemias y en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) actualizado, tal como se adoptó en 2005 tras el brote del síndrome respiratorio agudo grave y que ahora es necesario actualizar.
- La OMS debe fortalecerse. La AMS debería crear una Junta de Salud Mundial de la OMS compuesta por las seis regiones de la OMS, representadas por jefes de Estado de forma rotativa, y seleccionadas por los gobiernos de cada región. Las reformas de la OMS deberían incluir un aumento sustancial de su presupuesto básico. La comunidad mundial no debe establecer nuevos centros de política y financiación sanitaria mundial que compitan con el papel central de la OMS, o incluso lo socaven.
- Se solicita una doble vía para prevenir futuras enfermedades infecciosas emergentes. Para prevenir los efectos de contagio naturales,

los gobiernos deben coordinarse en la vigilancia y regulación mundial del comercio de animales domésticos y animales salvajes, y tomar medidas más energéticas contra las prácticas peligrosas. Para prevenir los efectos de contagio relacionados con la investigación, la OMS debería recibir una nueva autoridad de supervisión con respecto a la bioseguridad, la bioseguridad y la gestión de riesgos biológicos de los programas de investigación nacionales e internacionales que se dedican a la recolección, prueba y manipulación genética de patógenos potencialmente peligrosos.

- La Asamblea Mundial de la Salud, junto con los países del G20, debería adoptar una estrategia mundial de 10 años para reforzar la capacidad de investigación y desarrollo y la capacidad de producción de productos básicos, incluidas las vacunas, para todas las regiones de la OMS, incluidas las regiones de bajos ingresos del mundo. La OMS debería ayudar a varios países de ingresos bajos y medianos (PIBM) a alcanzar el estricto estatus de autoridad reguladora de la OMS.
- Los países deben fortalecer los sistemas nacionales de salud sobre la base de la salud pública y la cobertura universal de salud, basados en los derechos humanos y la igualdad de género. Los sistemas de salud pública sólidos deben incluir relaciones sólidas con las comunidades locales y las organizaciones comunitarias; sistemas de vigilancia y notificación; cadenas de suministro médico robustas; estrategias de diseño y operación de edificios que promuevan la salud; inversiones en investigación en ciencias sociales y del comportamiento para desarrollar e implementar intervenciones más efectivas; promoción de comportamientos prosociales; una sólida educación sanitaria para la promoción de la salud, la prevención de enfermedades y la preparación para emergencias; estrategias eficaces de comunicación en materia de salud; esfuerzos activos para abordar la desinformación de salud pública en las redes sociales; y síntesis de evidencias continuamente actualizadas. El sistema de atención de la salud debe incluir una cobertura sanitaria universal centrada en la atención primaria de la salud y garantizar que los pacientes tengan acceso a una atención de calidad para los problemas de salud relacionados y no relacionados con la pandemia, incluida la salud mental. Los

trabajadores comunitarios de la salud y las organizaciones comunitarias deben estar bien capacitados y apoyados.

- Además de fortalecer los sistemas de salud, cada país debe determinar y ampliar los planes nacionales de preparación para una pandemia con el fin de prevenir y responder a las nuevas enfermedades infecciosas emergentes. Los planes de preparación deben incluir una mejor vigilancia y supervisión; definición y protección de los grupos vulnerables; notificaciones internacionales; la cooperación en los grupos regionales de la OMS; financiación de emergencia; directrices sobre intervenciones conductuales, sociales y ambientales, protocolos de viaje y escuelas y lugares de trabajo seguros; cadenas de suministro sólidas de productos sanitarios (por ejemplo, equipos de protección personal, diagnósticos, terapias y vacunas); comunicación efectiva de riesgos y oposición activa a la desinformación y la desinformación; la formación de profesionales de la salud pública; y la dotación de personal adecuado.
- Debería crearse un nuevo Fondo Mundial para la Salud que esté estrechamente alineado con la OMS. Este Fondo debería combinar y ampliar las operaciones de varios fondos de salud existentes y agregar nuevos fondos para tres ventanas de financiamiento: productos básicos para el control de enfermedades, preparación y respuesta ante pandemias y fortalecimiento del sistema de salud primaria en los PIBM. Se propone que el Fondo Mundial para la Salud tenga su sede en Ginebra, Suiza, pero que tenga oficinas regionales sólidas en cada una de las seis regiones de la OMS. De este modo, el Fondo habría centralizado la financiación global, pero descentralizado el diseño y la ejecución de los programas, para fomentar una fuerte apropiación por parte de los países de cada región y reflejar las necesidades y prioridades regionales, en lugar de estar bajo el control de arriba hacia abajo de Ginebra o de unos pocos países donantes.
- Los Estados miembros de la ONU, con una responsabilidad particular de los países del G20, deberían adoptar una nueva arquitectura financiera para ampliar el financiamiento para los PIBM a fin de enfrentar los desafíos urgentes de la preparación para una pandemia, el Acuerdo

Climático de París y los Objetivos de Desarrollo Sostenible. La nueva arquitectura financiera debe incluir un aumento de la financiación para el desarrollo sostenible de todos los sectores: instituciones oficiales, el sector privado, las fundaciones y la sociedad civil.

Sachs JD et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet, The Lancet Commissions* | Volume 400, Issue 10359, P1224-1280, October 08, 2022. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01585-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01585-9).

07

## BREVIALIA

---



---

## REPARACIÓN GENÉTICA DEL DAÑO OXIDATIVO

El daño oxidativo del genoma es una consecuencia inevitable del metabolismo celular. Surge en los elementos reguladores de los genes por desmetilación epigenética durante la activación transcripcional. Los promotores están protegidos del daño oxidativo a través de un proceso mediado por la proteína NuMA del aparato mitótico nuclear (también conocida como NUMA1). NuMA exhibe una ocupación genómica de aproximadamente 100 pb alrededor de los sitios de inicio de la transcripción. Se une a la forma iniciadora de la ARN polimerasa II, los factores de liberación de pausa y los componentes de reparación por rotura de una sola hebra (SSBR) como TDP1. La unión aumenta en la cromatina después del daño oxidativo, y el enriquecimiento de TDP1 en la cromatina dañada es facilitado por NuMA. El agotamiento de NuMA aumenta el daño oxidativo en los promotores. NuMA promueve la transcripción al limitar la poliADP-ribosilación de la ARN polimerasa II, aumentando su disponibilidad y liberación de la pausa en los promotores. El etiquetado metabólico del ARN naciente identifica genes que dependen de NuMA para la transcripción, incluidos los genes de respuesta inmediata y temprana. La complementación de células deficientes en NuMA con un mutante que media la unión a SSBR, o un mutante mitótico de separación de función, restaura los defectos de SSBR. Estos hallazgos subrayan la importancia de la reparación del daño oxidativo del ADN en los elementos reguladores de genes y describen un proceso que cumple esta función.

Ray, S., Abugable, A.A., Parker, J. et al. A mechanism for oxidative damage repair at gene regulatory elements. *Nature* 609, 1038-1047 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05217-8>.

---

## **LA VIRUELA DEL MONO EN LA VIDA SILVESTRE AMENAZA A HUMANOS**

Con el aumento de los casos de viruela del mono en todo el mundo, los científicos están preocupados de que el virus se establezca en animales salvajes, como roedores, fuera de su rango habitual en África occidental y central. En tal escenario, los reservorios animales podrían transmitir el virus a las personas; y controlar el virus en la vida silvestre sería extremadamente difícil y lo haría casi imposible de eliminar. Los científicos dicen que la mejor manera de evitar que el virus se propague a los animales es detener la propagación entre las personas aumentando la distribución de la vacuna.

---

## EL VIRUS DE LA VIRUELA DEL MONO ESTÁ MUTANDO

Cuando los investigadores del Departamento de Salud de Minnesota en St. Paul estaban secuenciando muestras del virus de la viruela del mono hace unos meses, hicieron un descubrimiento sorprendente. En una muestra recolectada de una persona infectada, faltaba una gran parte del genoma del virus, y otra parte se había movido a un lugar completamente diferente en la secuencia. Se encontraron deleciones y reordenamientos similares en un puñado de otros genomas de viruela del mono recolectados en los Estados Unidos, según un informe que publicaron el 17 de septiembre en el servidor de preimpresión bioRxiv.

Aunque los científicos no están alarmados, se está analizando la situación cuidadosamente para comprender por qué han aparecido las alteraciones y qué podrían significar para el brote global de viruela del mono. Estas mutaciones son un claro recordatorio de que incluso los poxvirus, que son virus de ADN que tienden a evolucionar más lentamente que los virus de ARN, como el coronavirus SARS-CoV-2, cambiarán con el tiempo. Cuanto más se transmita el virus de la viruela del mono entre humanos, más oportunidades tendrá de evolucionar.

Las mutaciones evaluadas no fueron las alteraciones de una sola letra que los científicos están acostumbrados a ver en el genoma del SARS-CoV-2. En algunos casos, genes enteros habían desaparecido: faltaba un tramo de aproximadamente el 7% del genoma en una muestra de una persona infectada en Florida. Pero es demasiado pronto para decir si las mutaciones son beneficiosas, neutrales o dañinas para el virus. Si los funcionarios de salud detectan un aumento en el número de muestras de virus que portan estas mutaciones, eso podría ser una posible señal de que están ayudando al virus a propagarse.

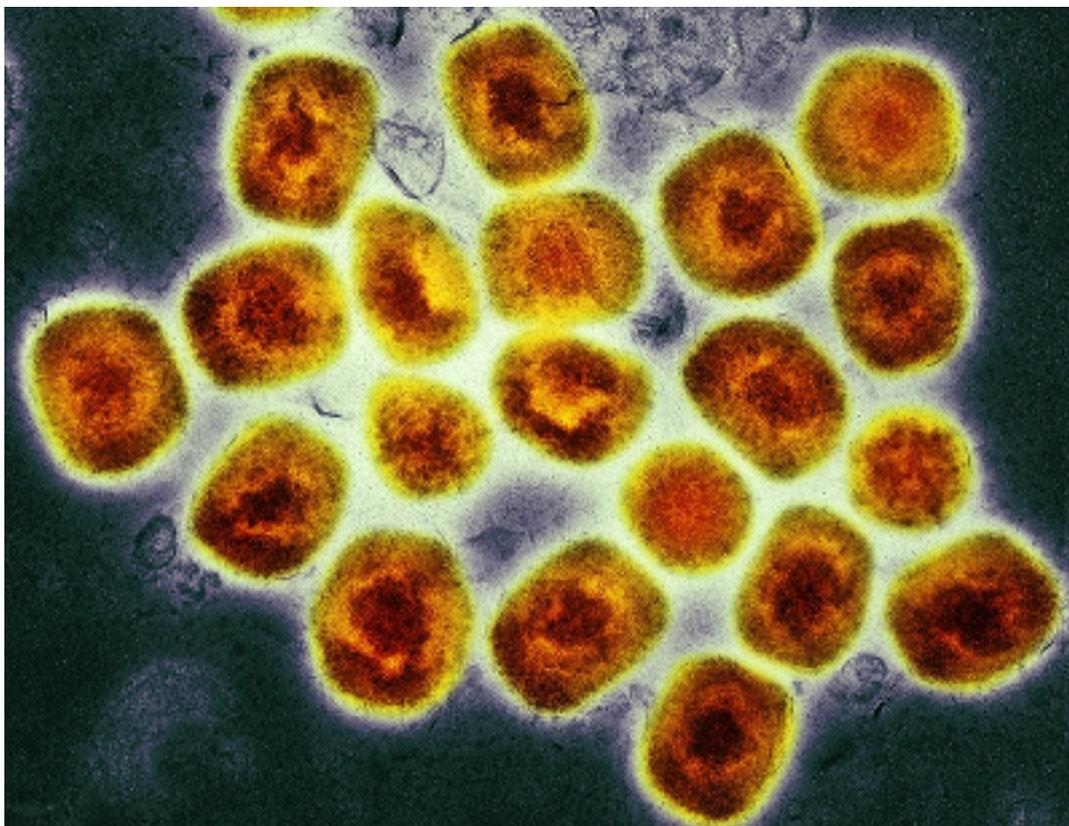
Orthopoxvirus, un género de poxvirus que incluye el virus de la viruela del mono y el virus de la viruela, que causa la viruela, comparten un conjunto central de aproximadamente 174 genes en el centro de sus genomas. Pero sus regiones terminales son más variables y contienen menos genes esenciales. Se cree que algunos de los genes en estas regiones codifican proteínas que ayudan a desarmar las respuestas inmunes de los huéspedes, y están diseñados para infectar a huéspedes específicos. Esto subyace a una hipótesis de por qué la viruela se volvió experta en infectar a los humanos: en el lapso de miles de años, una versión anterior del virus podría haber perdido genes de su terminal que le habían permitido infectar a una amplia gama de especies animales, y eventualmente se convirtió en un especialista en infectar a los humanos. (Antes de que se erradicara la viruela, mató a aproximadamente tres de cada diez personas

que estaban infectadas con ella). A algunos científicos les preocupa que una situación similar pueda surgir con la viruela del mono, que actualmente es más generalista; puede infectar a muchos mamíferos, incluyendo varias especies de roedores y humanos. Pero predecir cómo cambiará el comportamiento del virus de la viruela del mono a medida que mute es difícil porque los investigadores aún no han caracterizado la función de muchos genes en su gran genoma. Aunque los investigadores descubrieron por primera vez que dos cepas del virus de la viruela del mono se estaban propagando en África hace más de 17 años, todavía están luchando para determinar con precisión qué genes son responsables de la diferencia en la tasa de mortalidad entre los dos. La tasa de mortalidad de uno de ellos, el clado I, que es predominante en África Central, es de alrededor del 10%. El clado II, que circula en África occidental, tiene una tasa de mortalidad de alrededor del 1% al 3%.

Al analizar las secuencias de viruela del mono, los investigadores también están aprendiendo más sobre cómo el virus podría haber provocado el brote global. Los científicos han notado un patrón de mutaciones de una sola letra, separado de los cambios detectados por primera vez en Minnesota, que parece ser una huella genética de la batalla en curso entre el sistema inmunológico humano y el virus. Mediante el uso de datos recopilados hasta ahora para calcular aproximadamente el número de estas mutaciones esperadas cada año, han estimado que la cepa responsable del brote global saltó de los animales a los humanos a principios de 2016. Eso es más de un año y medio antes de que la cepa fuera detectada en humanos por primera vez por los funcionarios de salud nigerianos, que declararon un brote en su país que nunca ha terminado por completo.

La buena noticia es que, aunque el virus de la viruela del mono continúa evolucionando, ninguna mutación ha afectado a la parte de su genoma que codifica una proteína dirigida por el tecovirimat, un medicamento antiviral que se está probando para su uso contra la viruela del mono en humanos. Pero eventualmente podrían surgir problemas en las pruebas de diagnóstico. Para detectar el virus de la viruela del mono en muestras, los técnicos realizan una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar secuencias objetivo en el genoma del virus.

La atención global sobre la viruela del mono ayudará a los investigadores a comprender no solo el virus que causa la enfermedad, sino también los poxvirus en general. Antes de este año, solo existían unos 100 genomas casi completos de la viruela del mono. Ahora, alrededor de 2.000 han sido depositados en repositorios internacionales establecidos.



-  
El virus de la viruela del mono (partículas que se muestran en esta imagen coloreada de un microscopio electrónico de transmisión) es un virus de ADN que detecta y repara fácilmente pequeñas mutaciones en su genoma, por lo que evoluciona más lentamente que otros patógenos. National Institutes of Health/Science Photo Library

Nature, Oct. 5, 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03171-z>.

Gigante, C. M. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.09.16.508251> (2022).

---

## LOS HONGOS DENTRO DE LOS TEJIDOS CANCEROSOS PODRÍAN AFECTAR EL CRECIMIENTO TUMORAL

Dos estudios han encontrado el vínculo más claro hasta ahora entre el cáncer y los hongos. En uno, los investigadores catalogaron poblaciones de hongos en más de 17 000 muestras de tejido y sangre que representan 35 tipos de cáncer. Como era de esperar, encontraron que los hongos, incluidos varios tipos de levadura, estaban presentes en todos los tipos de cáncer que se investigaron. Pero algunas especies se relacionaron con diferentes resultados, dependiendo del cáncer. En el otro estudio, los niveles más altos de *Candida* en las células tumorales gastrointestinales se relacionaron con una mayor actividad genética que promueve la inflamación, una mayor tasa de metástasis y tasas de supervivencia más bajas. Los investigadores señalan que es diabólicamente difícil evitar la contaminación en tales muestras, y se necesita más trabajo para determinar si los hongos contribuyen a la progresión del cáncer o los tumores avanzados solo crean un ambiente habitable para ellos.



Narunsky-Haziza, L. et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.005> (2022).

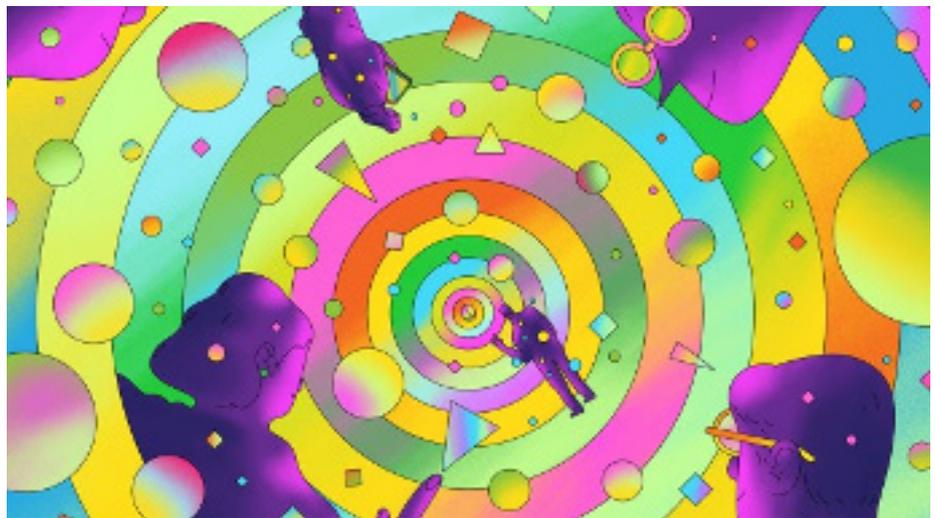
Dohlman, A. B. et al. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.015> (2022).

Nature, 29 Sept., 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03074-z>.

---

## EFECTOS MEDICINALES DE LA MESCALINA

La mescalina, obtenida de los cactus, tiene la historia más larga conocida de cualquier agente psicodélico. Pero solo ahora los investigadores están comenzando a estudiar su potencial como tratamiento de salud mental en ensayos clínicos. Aunque generalmente es seguro y no adictivo, la mescalina tiene baja potencia y actúa durante muchas horas, lo que presenta desafíos prácticos para su uso en entornos de salud convencionales. También puede desencadenar náuseas y vómitos. Cualquiera que sea el papel que la mescalina, o cualquier psicodélico, eventualmente tenga, los terapeutas enfatizan la necesidad de enfocarse en usarlos como herramientas en el proceso de curación, no como una solución rápida.



Nature Outlook: Psychedelic medicine.

---

## VARIACIONES EN EL ADN MITOCONDRIAL AFECTAN LA ACTIVIDAD PSICOMOTRIZ Y EL SUEÑO

Las mitocondrias son orgánulos que producen energía celular en forma de ATP a través de la fosforilación oxidativa, y esta función primaria se conserva entre muchos taxones. La locomoción es un rasgo que depende en gran medida de la función metabólica y se espera que se vea muy afectada por las interrupciones en el rendimiento mitocondrial. Con este fin, **Lucy Anderson** y colegas del *Institute of Ecology and Evolution, School of Biological Sciences*, de la Universidad de Edimburgo, en Reino Unido, examinaron cómo la actividad y el sueño varían entre las cepas de *Drosophila melanogaster* con diferentes orígenes geográficos, cómo estos patrones se ven afectados por la variación del ADN mitocondrial (ADNmt) y cómo la ruptura de las combinaciones de genes mitonucleares coevolucionados afecta los rasgos de actividad estudiados. Las cepas de *Drosophila* de diferentes lugares difieren en el sueño y la actividad, y las hembras son generalmente más activas que los machos. Al comparar la actividad y el sueño de las variantes de ADNmt introgresadas en un fondo nuclear común en cepas híbridas citoplasmáticas (cibridas), pudieron cuantificar la varianza entre líneas atribuible al ADN mitocondrial, y establecieron que la variación del ADNmt afecta tanto a la actividad como al sueño, de una manera específica por sexo. La variación del genoma mitocondrial juega un importante papel en la fisiología y el comportamiento del organismo.

Anderson, L., Camus, M.F., Monteith, K.M. et al. Variation in mitochondrial DNA affects locomotor activity and sleep in *Drosophila melanogaster*. *Heredity* 129, 225-232 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41437-022-00554-w>.

---

## RECONOCIMIENTO DEL METOTREXATO POR EL TRANSPORTADOR SLC19A1 DEL ÁCIDO FÓLICO

Los folatos son nutrientes esenciales con importantes funciones como cofactores en las reacciones de transferencia de un carbono, siendo muy utilizados en la síntesis de ácidos nucleicos y el metabolismo de aminoácidos durante la división celular. Los mamíferos carecen de vías de síntesis de folato *de novo* y, por lo tanto, dependen de la absorción de folato del medio extracelular. El portador humano de folato reducido (hRFC, también conocido como SLC19A1) es el principal importador de folatos en la célula, así como de agentes quimioterapéuticos como el metotrexato. Como intercambiador de aniones, hRFC acopla la importación de folatos y antifolatos a la exportación de aniones a través de la membrana celular y es un determinante importante en la sensibilidad al metotrexato (antifolato), ya que las variantes genéticas y su agotamiento resultan en resistencia a los medicamentos. A pesar de su importancia, la base molecular de la especificidad del sustrato por hRFC sigue sin estar clara. Estructuras de microscopía crioelectrónica de hRFC en estado apo y capturadas en complejo con metotrexato, combinado con simulaciones de dinámica molecular y experimentos funcionales, descubren determinantes clave de la selectividad de transporte de hRFC entre folatos y fármacos antifolatos, al tiempo que arrojan luz sobre las características importantes del reconocimiento de aniones por hRFC.

Wright, N.J., Fedor, J.G., Zhang, H. et al. Methotrexate recognition by the human reduced folate carrier SLC19A1. *Nature* 609, 1056–1062 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05168-0>.

---

## **LA GENÉTICA INDIVIDUAL DETERMINA LOS MEDICAMENTOS QUE FUNCIONAN Y LOS QUE NO. LOS PACIENTES ASIÁTICOS Y AFRICANOS CON CÁNCER RESPONDEN MAL AL PEMBROLIZUMAB**

Una firma genética ampliamente utilizada para guiar los tratamientos contra el cáncer puede no funcionar para los pacientes con ancestros africanos y asiáticos, según un nuevo estudio. El hallazgo podría significar que las personas con estos antecedentes están recibiendo una terapia costosa que no los ayudará e incluso podría empeorar su pronóstico.

La secuenciación del ADN tumoral es ahora parte de la atención rutinaria del cáncer. Identificar mutaciones específicas puede ayudar a los médicos a elegir el mejor tratamiento. Los ensayos clínicos han demostrado que los tumores con muchas mutaciones, lo que se conoce como una alta carga mutacional tumoral (TMB), responden bien a los medicamentos conocidos como inhibidores del punto de control inmunitario, que liberan un freno a las células inmunes y les permiten atacar los tumores.

Un estudio de 2021 encontró que un TMB alto podría predecir si los pacientes responderían bien a un tipo de inhibidor inmunitario conocido como Pembrolizumab. Unos meses más tarde, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el medicamento para el tratamiento de tumores con TMB alta, que se encuentran en algunos cánceres de pulmón, melanoma y cáncer cervical.

Pero, ¿qué determina si un paciente realmente tiene un TMB alto? Los médicos suelen comparar el material genético de un tumor con los genomas de referencia que se encuentran en enormes bases de datos que compilan ADN de miles de personas. Pero estas bases de datos no son diversas; se compone de 56 885 secuencias europeas, pero solo 8128 africanas.

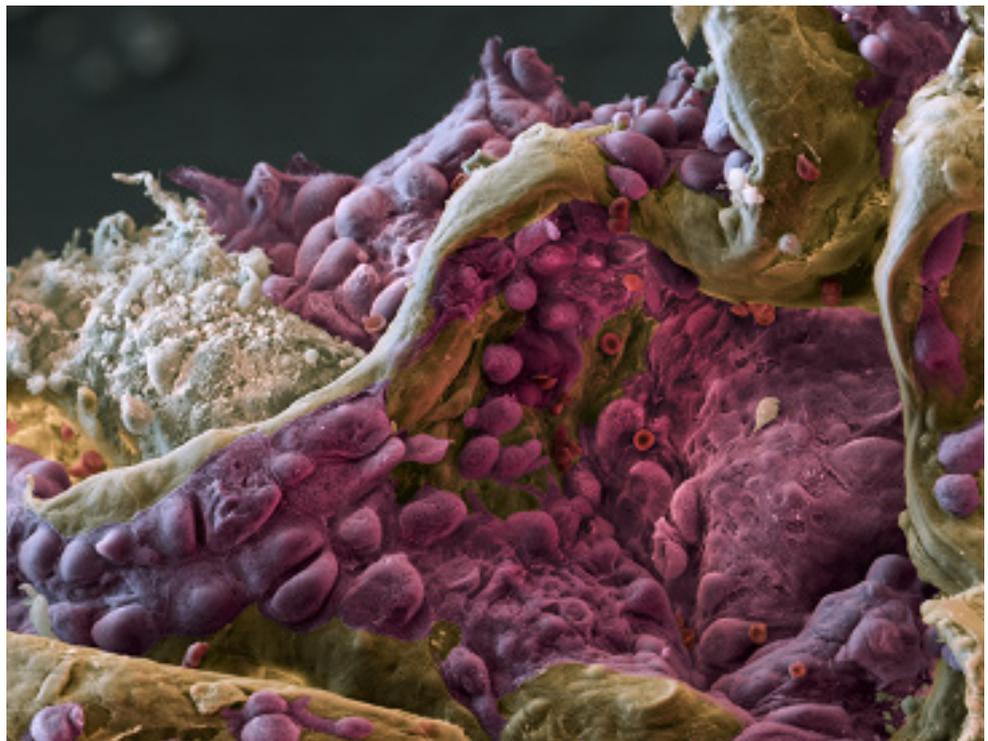
Para averiguar si esta disparidad importa, se compararon las secuencias tumorales de más de 3600 muestras de cáncer con secuencias de un panel de referencia y con el propio ADN del paciente tomado de células sanas. En comparación con un panel de referencia, los tumores de las personas con ascendencia europea mostraron un TMB un 50% más alto de lo que realmente tenían. Para los pacientes que no tenían ascendencia europea, su TMB estimada era más del doble de grande que su TMB real. La disparidad fue mayor en pacientes con ascendencia africana y asiática. Si los resultados se mantienen en la clínica, podría significar

que los médicos están recetando a estos pacientes un medicamento costoso (cada dosis de Pembrolizumab cuesta más de \$10 000) que puede no ayudarlos, o incluso perjudicarlos.

Un algoritmo común utilizado para comparar enfermedades y genomas de referencia también condujo a más falsos positivos entre las personas de ascendencia no europea. Solo el 21% de los pacientes de ascendencia europea tenían falsas clasificaciones erróneas de alto TMB, en comparación con el 37% y el 44% de los pacientes de ascendencia asiática o africana, respectivamente.

Solo los pacientes con ascendencia europea y un verdadero TMB alto sobrevivieron con el tratamiento durante más tiempo. La inmunoterapia no mejoró la supervivencia de los pacientes con ascendencia africana o asiática y una verdadera TMB alta. En algunos tipos de cáncer, los pacientes con ascendencia asiática que recibieron terapia con inhibidores del control inmunitario tenían menos probabilidades de mejorar o sobrevivir.

La prueba ideal de TMB en estos pacientes, debe hacerse comparando el ADN tumoral del paciente con su propio ADN normal, no con un panel de referencia.



Rodrigo Pérez Ortega. Science, 4 OCT 2022. doi: 10.1126/science.adf1811.

---

## AZÚCAR-MICROBIOMA-SISTEMA INMUNE: TRES PATAS PARA LA OBESIDAD

El azúcar en el contexto de una dieta alta en grasas puede actuar indirectamente a través de efectos sobre el microbioma y las células inmunes intestinales. **Kawano et al.** investigaron el papel de las células linfoides innatas tipo 3 (ILC3s) y las células T helper 17 (TH17), que producen interleucina-17. Los autores encontraron que el azúcar ingerido selecciona las especies bacterianas intestinales que superan a las especies de bacterias que estimularían la proliferación de células TH17. El problema es que las células TH17 también inhiben la absorción de lípidos en ratones con una dieta alta en grasas y azúcar, por lo que su agotamiento es metabólicamente problemático para el huésped. Eliminar el azúcar de las dietas altas en grasas evita que los ratones se vuelvan obesos. La compleja interacción entre la dieta y las respuestas inmunes a la microbiota intestinal se complica aún más por el espectro de composiciones de comunidades microbianas que se encuentran entre los seres humanos.

Cell 10.1016/j.cell.2022.08.005 (2022).

---

## EL TRANSLATOMA Y EL TRANSCRIPTOMA REVELAN UN PAPEL PARA LOS TPRX EN LA ACTIVACIÓN DEL GENOMA DEL CIGOTO HUMANO

Cómo se inicia la activación del genoma cigótico (ZGA), el primer evento de expresión génica en la vida, en humanos sigue siendo poco conocido. ZGA depende de las actividades traslacionales en las etapas anteriores. **Zou et al.** perfilaron el translatoma y el transcriptoma de las mismas muestras de ovocitos humanos y embriones tempranos. La comparación con los datos correspondientes de ratones reveló actividades traslacionales conservadas y específicas del ser humano durante la transición de ovocitos a embriones. Los autores identificaron la familia de factores de transcripción TPRX, que incluye TPRXL, un factor heredado por la madre, y TPRX1/2, dos factores de transcripción transcritos tempranos después de la fertilización, como reguladores críticos para ZGA y el desarrollo embrionario en humanos.

Durante la transición de ovocitos a embriones (OET) de mamíferos, la traducción desempeña un papel fundamental en la regulación de la reanudación meiótica, la activación del genoma cigótico (ZGA) y el desarrollo embrionario temprano. ZGA marca el primer evento de transcripción en una nueva vida y el inicio del programa embrionario. Sin embargo, la forma en que se inicia la ZGA en mamíferos es un enigma. Por ejemplo, aunque los factores clave de transcripción ZGA (TF) se han caracterizado bien en otras especies como el pez cebra y la mosca, los TF que controlan el ZGA humano siguen siendo esquivos.

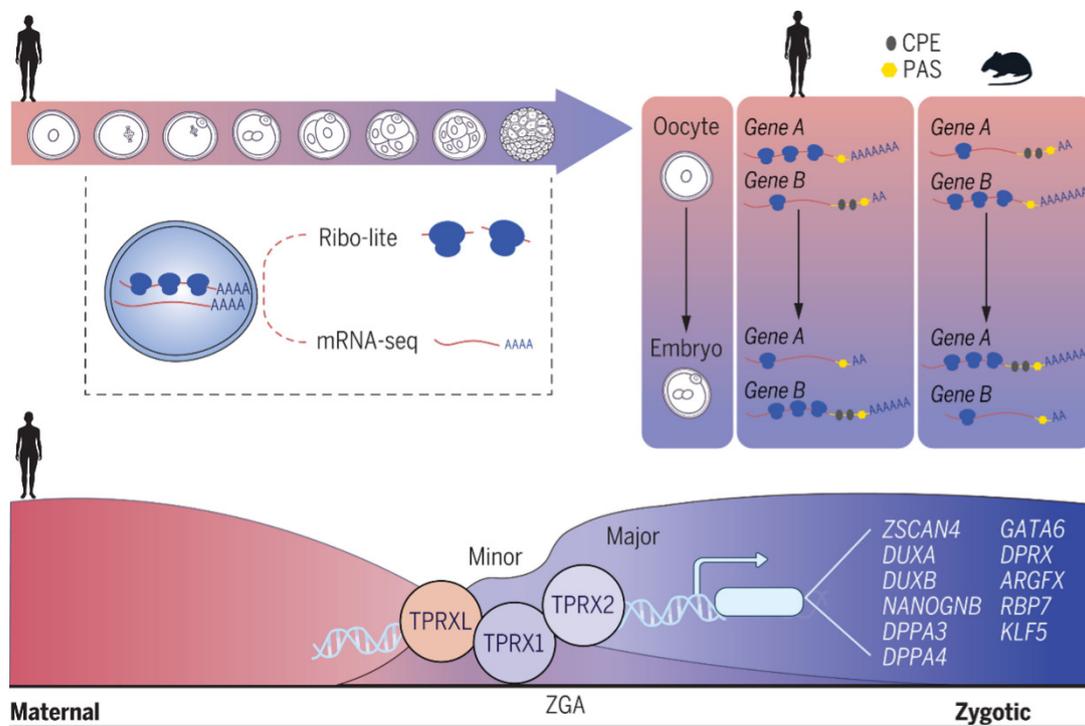
El estudio de los traductomas en ovocitos humanos y embriones tempranos es fundamental para comprender su regulación post-transcripcional durante la OET humana e identificar reguladores ZGA candidatos. En particular, se espera que los TF que regulan la ZGA surjan de la traducción de transcripciones heredadas de ovocitos o de la transcripción durante la fase temprana de la ZGA, y sus motivos deben enriquecerse en potenciadores y promotores de los genes ZGA. Sin embargo, el perfil del translatoma en ovocitos humanos y embriones tempranos se ve gravemente obstaculizado por la escasez de materiales de investigación. Por lo tanto, primero se buscó perfilar los traductomas y transcriptomas de las mismas muestras de bajo aporte de ovocitos humanos y embriones tempranos

utilizando un método ultrasensible. Combinado con los análisis del ensayo para conjuntos de datos de secuenciación de cromatina accesibles a la transposasa (ATAC-seq) en embriones tempranos humanos, se identificaron TF candidatos para ZGA humana. Sus funciones potenciales en la activación del genoma y el desarrollo temprano se evaluaron mediante la eliminación de genes en embriones humanos y análisis de sobreexpresión en células madre embrionarias humanas (hESC).

Al combinar el Ribo-lite ultrasensible con Smart-seq2 en un método que llamamos Ribo-RNA-lite (R2-lite), se perfiló conjuntamente el translatoma y el transcriptoma en ocho etapas de ovocitos humanos y embriones tempranos. A través de la comparación con sus contrapartes en ratones, se encontraron no solo genes con actividades de traducción conservadas, sino también genes generalizados y traducidos diferencialmente que funcionan en la reprogramación epigenética, la defensa de transposones y la biogénesis de ARN pequeño. La traducción específica de la especie es en parte impulsada por diferentes configuraciones de elementos reguladores, como el elemento de poliadenilación citoplasmática (CPE) y el sitio de señal de poliadenilación (PAS) en las regiones no traducidas de 3' (3' UTR).

Utilizando los datos de R2-lite, se encontró que un grupo de TF homeobox similares a PRD se tradujeron altamente antes o durante ZGA, con sus motivos enriquecidos en regiones distales abiertas de cromatina (potenciadores putativos) cerca de genes activados en ZGA. Estos TF incluyen TPRXL, que está codificado por una transcripción materna que contiene CPE sometida a regulación ascendente de la traducción en la reanudación meiótica, y TPRX1/2, que se expresan durante la fase temprana de ZGA (ZGA menor). El derribo articular de TPRX1/2/L [TPRX triple KD (TKD)] condujo a graves defectos en el desarrollo y ZGA. Alrededor del 31% de los genes ZGA que contienen preferentemente motivos de unión a TF similares a PRD en promotores y potenciadores putativos cercanos fueron regulados a la baja en embriones TPRX TKD. Estos genes diana de TPRX incluyen *ZSCAN4*, *DUXB*, *DUXA*, *NANOGNB*, *DPPA4*, *GATA6*, *DPRX*, *ARGFX*, *RBP7* y *KLF5*, muchos de los cuales codifican reguladores de transcripción clave. Finalmente, los TPRX expresados ectópicamente podrían unirse y activar un subconjunto de genes ZGA en hESCs.

**Zou et al.** trazaron los paisajes traslacionales durante el OET humano. La comparación de datos en ratones identificó genes generalizados traducidos diferencialmente, en parte impulsados por la configuración específica de la especie de elementos reguladores clave en los 3' UTR. Este conjunto de datos identificó además un grupo de TF homeobox similares a PRD, incluidos TPRXL, TPRX1 y TPRX2, que están altamente traducidos en torno a ZGA. Los TPRX son necesarios para el desarrollo adecuado de ZGA y preimplantación y también son suficientes para activar genes ZGA clave cuando se expresan ectópicamente en hESCs. Por lo tanto, estos datos no solo revelan la conservación y la divergencia de la regulación traslacional durante la OET, sino que también identifican reguladores críticos de TF de ZGA humano.



El copofilamiento entre el transloma y el transcriptoma en ovocitos humanos y embriones tempranos revela factores clave de ZGA humano.

Zou Z et al. Translatome and transcriptome co-profiling reveals a role of TPRXs in human zygotic genome activation. *Science*, 8 Sep 2022, Vol 378, Issue 6615. DOI: 10.1126/science.abo7923.

---

## EL GEN *LYSET* ES ESENCIAL PARA EL TRANSPORTE DE ENZIMAS LISOSOMALES Y LA INFECCIÓN VIRAL. MUTACIONES *LYSET* SE ASOCIAN A TRASTORNOS DE ALMACENAMIENTO LISOSOMAL COMO LA MUCOLIPIDOSIS GRAVE TIPO II

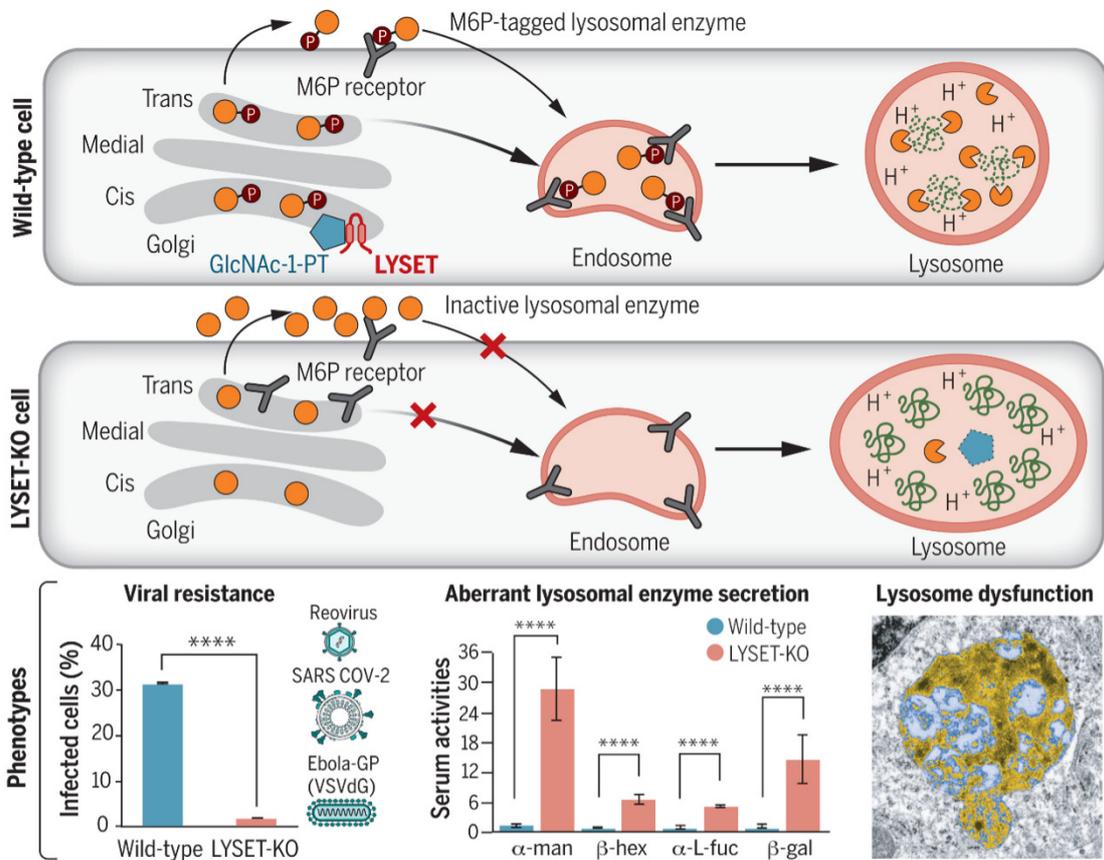
Los lisosomas son compartimentos degradativos importantes dentro de la célula, y su disfunción resulta en trastornos raros y comunes. Ciertos virus, incluido el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), secuestran los lisosomas para ingresar a la célula y comenzar su ciclo de infección destructivo. **Richards et al.** identificaron una pequeña proteína llamada LYSET que es crítica para la función lisosomal adecuada. En las células que carecen de LYSET, el tráfico de enzimas a los lisosomas se interrumpió gravemente, lo que resultó en la acumulación de material no digerido en el lisosoma. Independientemente, **Pechincha et al.** identificaron LYSET como selectivamente esencial cuando las células se alimentan de proteínas extracelulares. Las células cancerosas comúnmente dependen de proteínas extracelulares para proporcionar aminoácidos. LYSET ayudó a anclar la N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa en las membranas de Golgi para marcar enzimas con la señal de tráfico lisosomal manosa-6-fosfato. Sin LYSET, los lisosomas se agotaron de enzimas catabólicas, perdiendo su capacidad para digerir proteínas extracelulares.

Los lisosomas son compartimentos degradativos clave dentro de la célula, esenciales para mantener la homeostasis de las proteínas. Su disfunción causa más de 70 enfermedades genéticas raras conocidas colectivamente como trastornos de almacenamiento lisosomal (LSD). La clasificación intracelular de la mayoría de las enzimas lisosomales solubles se produce mediante el etiquetado con residuos de manosa 6-fosfato (M6P) en el aparato de Golgi, que son reconocidos por receptores específicos que dirigen el transporte al sistema endosomal/lisosomal. La GlcNAc-1-fosfotransferasa cataliza el primer paso en el etiquetado M6P. La pérdida hereditaria de la función GlcNAc-1-fosfotransferasa causa la mucopolipidosis grave de LSD tipo II (MLII). La vía de clasificación lisosomal mediada por señal M6P está bien estudiada y se cree que se entiende completamente. Sin embargo, sigue siendo desconocido si existen componentes críticos adicionales.

Ciertos virus programan la entrada exitosa en las células mediante la cooptación de catepsina proteasas lisosomales para escindir y activar las proteínas estructurales virales permitiendo la entrega de su genoma en el citoplasma. Esta estrategia de infección se comparte entre diferentes familias de virus, incluidos el reovirus, el virus del Ébola y el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Por lo tanto, estos virus son sondas sensibles para la función lisosomal. Para identificar genes importantes para la homeostasis lisosomal, realizamos pruebas CRISPR a escala genómica utilizando la susceptibilidad a la infección por reovirus como selección fenotípica.

Los exámenes genéticos identificaron TMEM251, una proteína pequeña y no caracterizada, como un componente esencial de la biogénesis lisosomal. Las células con mutaciones knockout (KO) en TMEM251 eran refractarias a la infección por reovirus, SARS-CoV-2 y virus de estomatitis vesicular pseudotipado con la glicoproteína del virus del Ébola. Esto se debió a una fuerte reducción de la actividad de las proteasas de catepsina lisosomal. Además, la proteómica cuantitativa reveló un grave defecto de clasificación global en el que las enzimas intracelulares destinadas a la administración lisosomal se secretaron en el medio. Por lo tanto, los autores cambiaron el nombre de TMEM251 a LYSET (para el factor de tráfico de enzimas lisosomales). Mecánicamente, demostraron que LYSET se une a la GlcNAc-1-fosfotransferasa en el aparato de Golgi y controla su estabilidad. LYSET KO causó una localización aberrante de la GlcNAc-1-fosfotransferasa a lisosomas y su posterior degradación, lo que resultó en una falla en el etiquetado M6P. Los ratones LYSET KO mostraron características diagnósticas típicas de MLII, incluidos niveles elevados de enzimas lisosomales en suero sanguíneo y lisosomas agrandados con acumulación de material denso en electrones en células aisladas. Recientemente, se ha descrito un trastorno genético similar a MLII en pacientes portadores de mutaciones bialélicas en LYSET. La complementación de las células LYSET KO con estos mutantes patógenos no logró rescatar los defectos de clasificación lisosomal.

Este trabajo identifica LYSET como un componente indispensable de la vía biosintética que dirige el transporte de enzimas solubles al lisosoma. Como tal, LYSET es esencial para la entrada de virus diversos y altamente patógenos que dependen de la activación endolisosomal por catepsinas. Se describe un mecanismo molecular inesperado en el que LYSET regula la función de la GlcNAc-1-fosfotransferasa uniéndose y reteniéndola en el aparato de Golgi. El papel clave de LYSET en la biogénesis del lisosoma probablemente explica los síntomas similares a MLII observados en pacientes con mutaciones de LYSET. En conjunto, estos hallazgos proporcionan información sobre la fisiología celular fundamental con relevancia para la enfermedad hereditaria humana y la infección viral.



LYSET es un componente esencial de la vía de transporte lisosomal M6P.

Richards CM et al. The human disease gene LYSET is essential for lysosomal enzyme transport and viral infection. SCIENCE, 8 Sep 2022, Vol 378, Issue 6615, DOI: 10.1126/science.abn5648.

---

## GENÉTICA DE LA CONSERVACIÓN DE MONOS

La genética se puede aplicar a los esfuerzos de conservación para comprender mejor la dinámica poblacional de las especies en peligro de extinción. Sin embargo, la recolección de muestras de especies silvestres puede ser invasiva y difícil de lograr. **Fontserè et al.** utilizaron la captura de secuencia genómica no invasiva y de baja cobertura de muestras fecales de 828 chimpancés salvajes en 48 sitios en África para iluminar la historia de su población. Encontraron que los grupos de chimpancés han sido históricamente aislados, pero hay evidencia de una mezcla limitada entre las subespecies de chimpancés y sus parientes cercanos, los bonobos. Aunque no es un muestreo completo de las poblaciones de chimpancés, este catálogo de variación genética también puede ayudar en los esfuerzos para devolver a los chimpancés cazados furtivamente a sus países de origen, de acuerdo con los estándares internacionales.



Cell Genom. 10.1016/j.xgen.2022.100133 (2022).

---

## EPITRANSCRIPTÓMICA Y CONFUSIÓN METTL

Las modificaciones en el ARNm afectan el empalme, la traducción y la estabilidad del ARN y desempeñan un papel crítico en procesos celulares como el cáncer y la diferenciación. La N6-metiladenosina (m6A) es la modificación interna más abundante del ARNm. Una metiltransferasa llamada METTL3 es la única enzima identificada durante la formación de m6A. Paradójicamente, del 30 al 80% de m6A permanece en células agotadas de METTL3 por CRISPR/Cas9, un hallazgo que ha motivado la búsqueda de metiltransferasas adicionales que catalicen la formación de m6A. **Poh et al.** analizaron líneas de células madre embrionarias de ratón con m6A en su ARNm después de la eliminación de Mettl3 y encontraron que estas células expresaban isoformas de transcripción de Mettl3 empalmadas alternativamente que evaden las mutaciones CRISPR/Cas9 y producen metiltransferasas activas. Por lo tanto, aunque METTL3 es responsable de la gran mayoría de m6A, este trabajo proporciona una historia de advertencia sobre cómo interpretar los experimentos knockout CRISPR/Cas9.

08

# VOCES



# EL OJO DEL ELEFANTE

---

MIGUEL NIETO

La historia resulta conmovedora. No sé si les ha llegado la noticia. Impresiona. Y da qué pensar. Una familia canadiense, los Lemay-Pelletier, están dando una especie de vuelta al mundo con sus cuatro hijos porque se les están quedando ciegos. Sin remisión. La enfermedad se llama retinitis pigmentaria. Poco a poco, sin cura conocida, pierden la vista. Quizá del todo, quizá no. No lo saben a ciencia cierta, porque la ciencia no acierta a encontrar solución. Ni cura, ni tratamiento. Lo que sí saben es que, antes de que eso ocurra, quieren enseñarles el mundo en todo su esplendor. Para que recuerden lo maravilloso que es. Mia, Colin, y Laurént (de 5 y 9 años) ya tienen problemas serios. Leo, ahora con 9, aún no. Los padres saben que no hay nada que hacer. Aunque desconocen “lo rápido que puede ir”, creen que “a mitad de sus vidas” sus hijos serán ciegos totales.

¿Qué hacer cuando no hay nada que hacer?... Han tomado una decisión insólita: que su prole almacene todos los “recuerdos visuales” posibles. “Pensé, no le mostraré un elefante en un libro, le llevaré a ver un elefante de verdad... voy a llenar su memoria visual con las mejores y más bellas imágenes que pueda” –ha dicho la madre. La fotografía con un elefante ya se la han hecho. También con camellos, pelícanos, crías de reno, monos, delfines, pingüinos...

En esas están. No hay plan definido. Improvisan. Hasta el punto de que, allá por 2020, pensaban, en esta cruzada en pos del recuerdo imborrable, visitar toda Rusia y, después, China. La pandemia trastocó el plan y este marzo comenzaron por África. África negra. Les he rastreado las fotos. Han estado en Namibia, Tanzania; luego seguro Turquía, porque hay imágenes de Estambul, de Santa Sofía, y de un vuelo en globo por Capadocia. Juraría que han pasado por Mongolia –alojados en yurtas–, quizá Indonesia, de la que me suenan las imágenes de submarinismo y, sin duda, Australia. Juraría que se les ve trepando el Uluru, la sagrada montaña roja bosquimana. El Ayers Rock. Todo son sonrisas. Imágenes felices. Colorido. Gentes y paisajes idílicos. Abrazos. Besos. Ante la ceguera que se acerca, recorren el mundo, un mundo maravilloso que diría Amstrong –el trompetista, no el astronauta–.

Bonito, ¿verdad? Una historia enternecedora que rezuma buenos sentimientos y mejores intenciones. Unos padres se afanan en regalarle a sus hijos, a los que les aguarda un futuro de sombras, toda la luz que ahora puedan ver. Vendieron su empresa, pertrecharon petates y emprendieron ruta con un único objetivo: atiborrar a sus hijos de postales. De vida, al fin y al cabo.



Atención, pregunta: ¿Llegado el caso, actuaría, actuaríamos, igual? ¿Ante una situación tan dramática, haríamos algo parecido? No sé, pienso, piensen ¿Ese sería el legado visual que querrían para unos hijos a los que se les mueren los ojos? A mí me asaltan algunas dudas con este memorial nada conventual. Ni conventual.

Vale. Se trata de que cuando llegue la negritud tengan la memoria impregnada de estampas felices, panorámicas que quitan el aliento, de que conozcan sitios lejanos, misteriosos, interesantes; que sepan de otras gentes, otros mundos, otras culturas, otros mares, otras tierras... otros lugares de los que hasta ahora no sabían. Un catálogo de imágenes hermosas. Casi enciclopédico. Los niños deben estar impactados. Y precisamente quizá ahí resida la clave: en el impacto.

¿Cómo de bien les sentará a los chavales este atracón de belleza, este arco iris que no cesa? ¿Qué imagen del mundo se están haciendo? ¿La de Alicia en el universo de las maravillas? ¿La de un mundo de golosina? Cierto es que tenemos una memoria selectiva y que, con el tiempo, con el paso de la vida, olvidamos los malos momentos y retenemos los agradables. Para no volvernos locos, dicen. Pero no es un borrado total. Las miserias que vivimos, las que vimos, no desaparecen del todo. Se atenúan y, a veces, retornan y nos amargan la vida con retazos de vida que ya vivimos.

A todo esto, ¿qué pasa con los instantes felices? ¿Acaso los recordamos todos? ¿Recuerdan todas las puestas de sol o los amaneceres grandiosos de su vida? ¿Todas las celebraciones? ¿Cada sonrisa de sus hijos? ¿Los triunfos? ¿Los guiños del destino? ¿Sus gozos sin sus sombras?

Será un año de Babel. La memoria es territorio expugnable. No hay quien haga carrera de sus vuelcos, de cuándo funciona o cuándo se pierde. Terreno con sobresaltos imposibles de controlar. Como los sueños. Nadie conoce bien los resortes que los ponen en marcha ¿Soñarán más y mejor estos niños? ¿Colorearán sus pesadillas? Los ciegos de nacimiento, o incluso los que vieron hasta los cuatro años, no retienen imágenes visuales. ¿Podrán rememorar estos chavales lo visto en este maratón de experiencias? ¿Cuáles? ¿Hay hipocampo para digerirlo? ¿Tendrán una vida más feliz con este inmenso catálogo de imágenes? ¿Qué retendrá su memoria? ¿Se sentirán culpables por las cosas que olviden? ¿Qué poso les quedará? ¿Haber visto lo que ya no verán nunca más resultará un lenitivo, o les frustrará? ¿Existe mal de la pupila cansada?



Y, quizá, la duda más inquietante... ¿Es sano enseñar a tus hijos sólo la cara amable del mundo? ¿Procurarles sólo la tierra que sonríe? ¿El mundo feliz? ¿No sería más sensato mostrarles también algo de nuestras vilezas? ¿O preferiríamos, cuando llegue la oscuridad, que vivan en el limbo de un album turístico? Quizá no estaría de más visitar un campo de refugiados sirio, un barrio de talits en Calcuta o las favelas de Sao Paulo...

En fin, esta cruzada de los Lemay-Pelletiere es tan valiente como enternecedora. Estremecedora, acaso. Ojalá les vaya bonito ahora con el memorial de postales y, luego, cuando las candilejas se apaguen, con su alacena de recuerdos. Conclusa la gira igual no les viene mal un atracón de National Geographic, o empapuzarse de videos de Attenborough, de Costeau, o de fotos de Magnum. Pero recobremos el 'Érase una vez' de la historia: ¡Qué empeño el de estos padres! Vaya reto. La memoria es un lugar inexacto, esquivo... pero no hay duda de que la de estos niños estará repleta de amor. Y, acaso, de eso va la vida, ¿verdad?



09

# EVENTOS

---



## EL DR. WALTER CURIOSO, VICE-RECTOR DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD CONTINENTAL DE PERÚ, VISITA EL CENTRO INTERNACIONAL DE NEUROCIENCIAS Y MEDICINA GENÓMICA



En su condición de Vice-Rector de Investigación de la Universidad Continental de Perú, El **Dr. Walter Curioso** visitó oficialmente el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica de EuroEspes Health en Bergondo, A Coruña, el 19 de Octubre.

Tras ser recibido por el Dr. Ramón Cacabelos, Presidente de EuroEspes, por el Director Financiero Joaquín Bueno y por el Jefe de Administración Manuel Silva, el Dr. Curioso visitó las instalaciones del Centro Médico y del Centro de Investigación y se reunió con personal del equipo médico y con los jefes de departamento del área de investigación: Dr. Juan Carlos Carril, Director del Departamento de Genómica y Farmacogenómica; Dr. Oskar Martínez (Genómica); Dr. Vinogran Naidoo (Neurociencias Básicas); Dra. Lola Corzo (Laboratorio de Análisis Clínico y Bioquímica Médica).

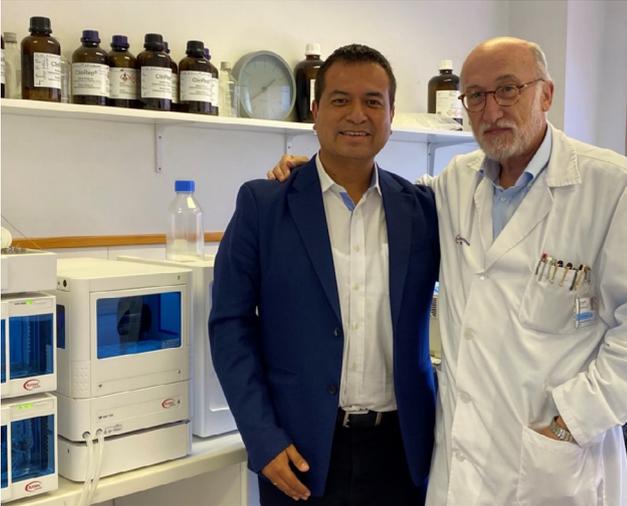
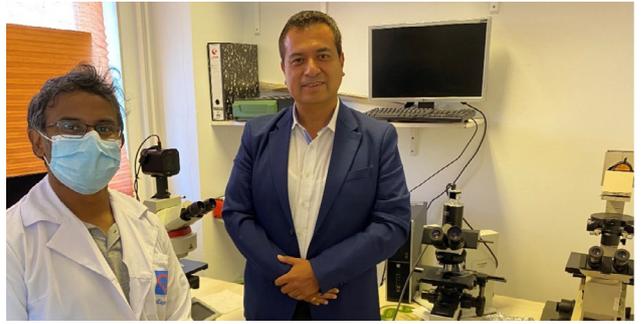
EuroEspes mantiene desde hace 5 años un convenio de colaboración científica y técnica con la Universidad Continental de Perú; y el Dr. Cacabelos, Catedrático de Medicina Genómica, es el Director de la Cátedra de Medicina Genómica de la Universidad Continental, la primera cátedra de esta especialidad en toda Iberoamérica. Desde la Cátedra de Medicina Genómica se imparten programas de especialización en Medicina Genómica a profesionales de distintas disciplinas médicas, farmacéuticas, biológicas y ciencias de la vida, con un elenco de profesores de distintos países de América Latina, Estados Unidos y Europa, bajo la Dirección Académica del Dr. Cacabelos.



Esta universidad otorgó en junio de este año el título de Doctor Honoris Causa al Dr. Cacabelos, en cuyo acto participaron el Excelentísimo Sr. Rector Magnífico de la Universidad Continental, D. Esaú Tiberio Caro de Mesa, acompañado por el Vice-Rector de Investigación, el Dr. Walter Curioso, en presencia de un nutrido grupo de autoridades académicas. La lectura de la Resolución Legal por la cual se le concedía al Dr. Cacabelos la distinción de Doctor Honoris Causa estuvo a cargo de la Secretaría General de la Universidad, Dña. Claudia Baldramina García Dextre. En el mismo acto se otorgó al Dr. Cacabelos la Medalla Universitaria Continental.

El Dr. Walter Curioso es un activo impulsor de acciones innovadoras en distintas áreas de investigación y formación académica como Vice-Rector de Investigación en la Universidad Continental, donde está implantando nuevas iniciativas académicas en favor del prestigio de esta distinguida Universidad peruana, con campus en diversas ciudades del país, y una meritoria Facultad de Medicina en Huancayo.

El día de su estancia en EuroEspes, el Vice-Rector también tuvo la oportunidad de realizar una visita rápida a algunos de los lugares más emblemáticos de la ciudad (Torre de Hércules, Castillo de San Antón, Paseo del Parrote, Plaza de María Pita, Playa de Riazor, vistas del Atlántico desde el monte de San Pedro y el Portiño), en donde pudo disfrutar de la placidez de una soleada tarde de otoño y comprobar la hospitalidad de A Coruña, la ciudad en la que nadie es forastero.



10

**PUBLICACIONES  
CIENTÍFICAS**

---



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

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

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

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

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

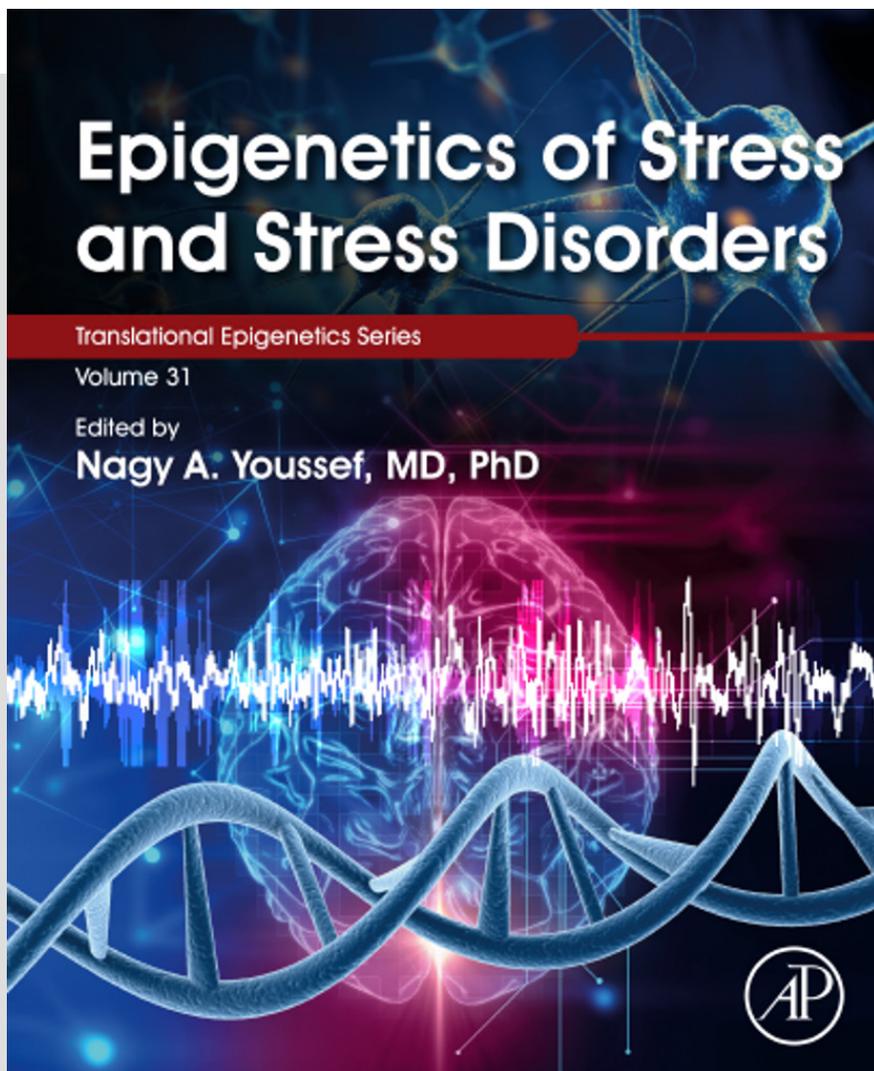
**Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC.** Personalized Management and Treatment of Alzheimer's disease. *Life* 2022; 12, 460. <https://doi.org/10.3390/life120030460>.

**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>.

**Guerra J , Naidoo V, Cacabelos R.** Neurogenic dysphagia: current pharmacogenomic perspectives. *J Transl Genet Genom* 2022;6:304-21  
DOI: 10.20517/jtgg.2022.08.



**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).



Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Editor-in-Chief >>

ISSN (Print): 1875-6921  
ISSN (Online): 1875-6913

Editorial

Pharmacogenetics for improving efficacy and safety in drug development and for reducing costs in Alzheimer's disease.

Author(s): Ramón Cacabelos\*

DOI: 10.2174/1875692119666220603154831

# Alzheimer's Disease Drug Development

Research and Development Ecosystem



Edited by Jeffrey Cummings,  
Jefferson Kinney, and Howard Fillit

CAMBRIDGE

Medicine

**Cacabelos R.** Pharmacogenetics in Alzheimer's disease drug discovery and personalized treatment. En: Alzheimer's Disease Drug Development. Research and Development Ecosystem. Cummings J, Kinney J, Fillit H (Ed).

Cambridge University Press, UK, pp. 404-417 (2022).



**International Journal of  
Molecular Sciences** has a  
new 2021 Impact Factor!

Impact Factor  
**6.208**

[www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)



**International Journal of  
Molecular Sciences**  
an Open Access Journal by MDPI



**Genomics of Brain Disorders 4.0**

**Guest Editor**  
Prof. Dr. Ramón Cacabelos

**Deadline**  
15 December 2022

[mdpi.com/si/117935](http://mdpi.com/si/117935)

**Special Issue**  
Invitation to submit



an Open Access Journal by MDPI



## New Trends in Pharmaceutical Science

### Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

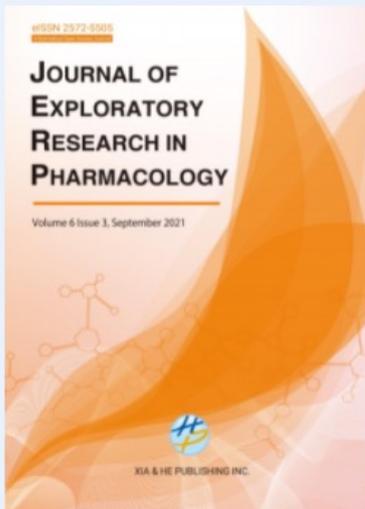
### Deadline

26 August 2022

# Special Issue

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

Invitation to submit



eISSN: 2572-5505

### Editors-in-Chief :

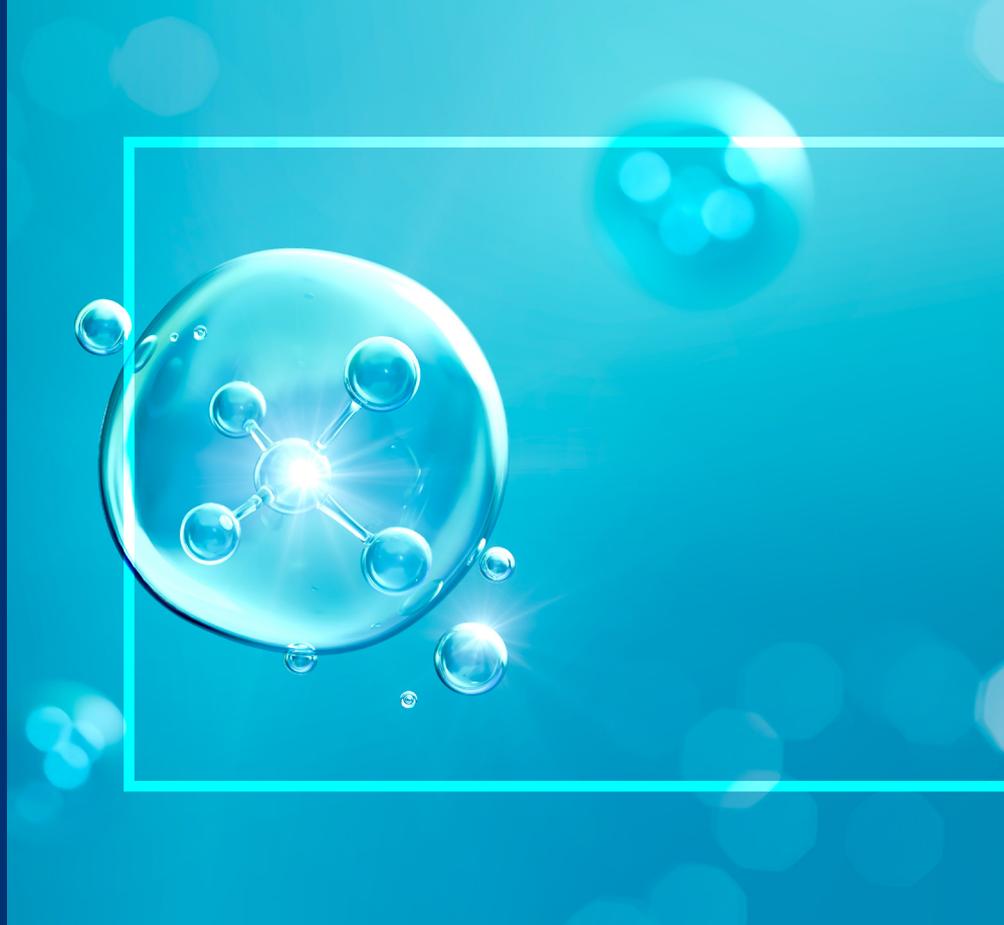
Prof. Ramón Cacabelos  
International Center of Neuroscience and Genomic  
Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center  
Corunna, Spain

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

11

# SECCIÓN PROMOCIONAL

---



# CENTRO INTERNACIONAL DE NEUROCIENCIAS Y MEDICINA GENÓMICA

---

**EUROESPES-HEALTH**

**STA. MARTA DE BABÍO, 15165-BERGONDO, CORUÑA, ESPAÑA**

**TEL.: +34-981-780505**

**E-MAIL: INFO@EUROESPES.COM**

**WWW.EUROESPES.COM**



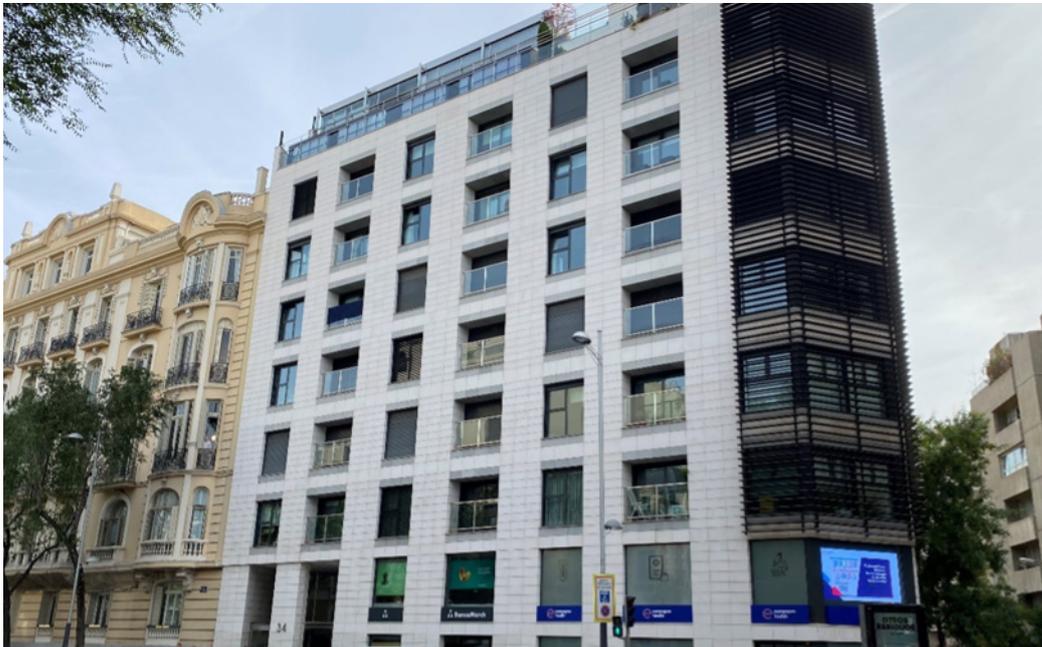
# CENTRO MÉDICO EUROESPES HEALTH-MADRID

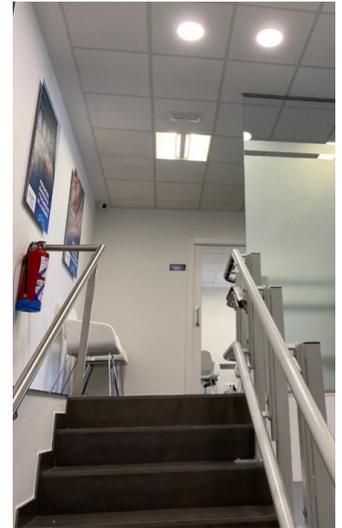
**MEDICINA PERSONALIZADA**

**C/ ALMAGRO, 34. 28010-MADRID**

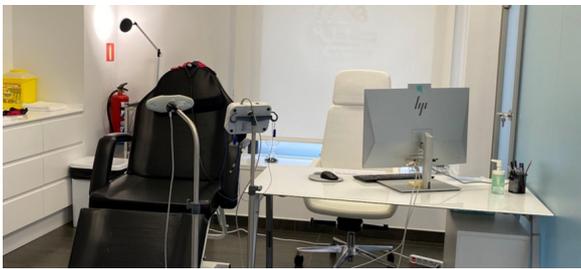
**TEL.:(+34) 900 922 300**

**E-MAIL: MADRID@EUROESPES.COM**









# BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH 2021

---

ENERO - N°08

---

FEBRERO - N°09

---

MARZO - N°10

---

ABRIL - N°11

---

MAYO - N°12

---

JUNIO - N°13

---

JULIO - N°14

---

AGOSTO - N°15

---

SEPTIEMBRE - N°16

---

OCTUBRE - N°17

---

NOVIEMBRE - N°18

---

DICIEMBRE - N°19

---



# MYLOGY

## MYLOGY



**Centro Internacional de Neurociencias  
y Medicina Genómica**

📞 (+34) 981 780 505

**International Center of Neuroscience  
and Genomic Medicine**

📞 (+34) 981 780 511



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

SU IDENTIDAD  
FARMACOGENÉTICA EN UNA  
PLATAFORMA DIGITAL  
INTELIGENTE.



MYLOGY



Centro Internacional  
de Neurociencias  
y Medicina Genómica

## MYLOGY

---

**“Todas las personas deben conocer su perfil farmacogenético para saber con certeza si los medicamentos que consumen son adecuados o no”.**

**Ramón Cacabelos**



## Perfil Farmacogenético

# PERFIL FARMACOGENÓMICO



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



SANGRE O SALIVA

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



ANÁLISIS GENÉTICO

PERFIL FARMACOGENÓMICO

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



RECIÉN NACIDO

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



PARA TODA LA VIDA

Un único análisis para una enorme cantidad de tratamientos



VEJEZ

Gestión más efectiva de pacientes polimedicados

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

## SISTEMA NERVIOSO



- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes
- Antiparkinsonianos
- Antidemencia
- Psicostimulantes
- Antiepilepticos

## CARDIOLOGÍA



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

## TRAUMATOLOGÍA



- Analgésicos
- Anestésicos
- Anti-inflamatorios
- Corticosteroides

## ONCOLOGÍA



- Antineoplásicos

## ENF. INFECCIOSAS



- Antibióticos
- Anti-infecciosos

## OTRAS ESPECIALIDADES



- Antihistaminicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Antiglaucoma



# **PgenP**

## **Perfil Genómico Personal**

### **Genómica y Farmacogenómica**



Centro Internacional  
de Neurociencias  
y Medicina Genómica

# PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)



El conocimiento del genoma nos permite identificar y tratar las enfermedades de manera personalizada.

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

PgenP describe la variabilidad de nuestro genoma en tres niveles de riesgo: Personal, Familiar e Indefinido.

- 

### 1. Variantes de riesgo personal

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

### 2. Variantes de riesgo familiar

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

### 3. Variantes de riesgo indefinido

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

# PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS DE EBIOTEC



## LÍNEA MARINA



**Potenciador del sistema inmune. Immunomodulador.**



**Energizante. Prometabólico. Immunopotenciador.**



**Antiosteoporosis. Déficit de vitamina D.**



**Hipolipemiante. Anti-arterioesclerótico. Anti-oxidante.**



**Regulador del crecimiento celular.**



## LÍNEA HÍBRIDA



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



**Antianémico. Energizante. Prometabólico.**



**Potencia y satisfacción.**



**Hepatoprotector.**



## LÍNEA VEGETAL



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

**Neuroprotector. Pro-dopaminérgico. Anti-parkinsoniano.**

**Ebiotec**



# BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

---

**Editor :** Dr. Ramón Cacabelos

**Secretaría de Redacción :** Natalia Cacabelos

**Secretaría Técnica :** Dr. Vinogran Naidoo, Dr. Juan C. Carril

**Fotocomposición y Diseño :** Chalana

---

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

**T :** (+34) 981-780505

**W :** [www.euroespes.com](http://www.euroespes.com)

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

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



Centro Internacional  
de Neurociencias  
y Medicina Genómica