VOL. 30 / NOVIEMBRE 2022

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

euroespes health

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

CONTENIDOS

Editorial Noviembre

- El Trinomio Lealtad-Integridad-Sinceridad

01 Noticias EuroEspes

- EuroEspes Health anuncia el próximo lanzamiento del panel genético más completo del mundo para predicción de riesgo y diagnóstico de enfermedades del sistema nervioso
- Nuevos biomarcadores genéticos para predicción de ictus y accidentes cerebrovasculares
- Equipo Médico Multidisciplinar

02 Sistema Nervioso

- Acondicionamiento isquémico remoto para la prevención del accidente cerebrovascular
- Trinitrato de glicerilo transdérmico prehospitalario en pacientes con presunto ictus agudo
- Alto riesgo de discapacidad a largo plazo después de un accidente isquémico transitorio (AIT) o un accidente cerebrovascular isquémico menor
- Frecuencia de deterioro cognitivo vascular puro
- Cirugía de alto riesgo en personas mayores con demencia
- Agregados de alfa-sinucleína como biomarcadores para la enfermedad de Parkinson
- Ketamina en la Depresión
- Ketamina *versus* terapia electroconvulsiva para la depresión resistente
- Investigación de la Migraña
- Epidemiología del estatus migrañoso
- Seguridad y eficacia de risdiplam en pacientes con atrofia muscular espinal tipo 1
- Envejecimiento y Esclerosis Múltiple
- Lesiones asintomáticas en la enfermedad asociada a anticuerpos contra Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG)
- Décadas de progreso relativo en la investigación de la enfermedad de Alzheimer

03 Seminario

- Esclerosis Lateral Amiotrófica

CONTENIDOS

04 **Farmacogenética**

- El tratamiento personalizado mejora sustancialmente la depresión de los pacientes tratados con antidepresivos

05 **Terapia génica**

- Terapia génica para enfermedades mitocondriales

06 **Artículos Divulgativos**

- Perspectivas para el uso de ozono/oxigenoterapia en el tratamiento del COVID-19 (Parte II). Juan Carlos Pérez Olmedo, Reza Akbarzadeh, Reyhaneh Akbar Zadeh.
- Declive cognitivo en el envejecimiento normal. Rocío Pego Folgar

07 **Actualidad COVID-19**

- COVID-19 y Salud Mental
- El legado de la pandemia de COVID-19 para la vacunación infantil en los Estados Unidos
- COVID-19 y otras vacunas para adultos pueden impulsar la prevención mundial de enfermedades
- Modestos resultados de la vacunación anti-COVID-19 en poblaciones de riesgo
- Es necesario reevaluar la Guía de la OMS sobre uso de anticuerpos monoclonales en COVID-19
- Enfermedad cardiovascular después de COVID-19
- Consecuencias de COVID-19 sobre calidad de vida en personas afectadas
- Revisión de la eficacia de las vacunas contra las variantes del SARS-CoV-2

08 **Brevialia**

- Erenumab es ineficaz en el tratamiento de la Neuralgia de Trigémino
- Mortalidad de pacientes psiquiátricos en Brasil
- Asociación de la potencia del cannabis con la enfermedad mental y la adicción
- Seguridad y eficacia del levetiracetam profiláctico para la prevención de las crisis epilépticas en la fase aguda de la hemorragia intracerebral
- Depresión en la India
- Diferencias raciales y étnicas en el tratamiento del alcohol, el cannabis y el uso de sustancias ilícitas
- Disociación cognitivo-motora y tiempo de recuperación funcional en pacientes con daño cerebral agudo en EE.UU.
- Los criterios de Boston versión 2.0 para la angiopatía amiloide cerebral
- Heparina en mujeres embarazadas y post-parto con historia de tromboembolismo venoso
- Quimioterapia del Sarcoma de Ewing
- Delamanid, Linezolid, Levofloxacino y Pirazinamida *versus* tratamiento convencional para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente sensible a las Fluoroquinolonas

CONTENIDOS

- Eventos cardiovasculares en adultos con hipertensión
- Los trastornos hipertensivos del embarazo se asocian con un exceso de mortalidad temprana en la descendencia
- La ingesta materna de alimentos ultraprocesados se asocia con un riesgo excesivo de obesidad pediátrica
- Efecto de la semaglutida sobre la glucemia en pacientes con prediabetes y obesidad
- Los edulcorantes artificiales podrían conferir riesgo de enfermedad cardiovascular
- Las comidas tardías fomentan el aumento de peso

09 **Mercado de la Salud**

- Pautas para el Desarrollo y Aprobación de Fármacos por la US FDA (*Food & Drug Administration)*
- Noticias Sectoriales
- Liofilización: El Futuro del Diagnóstico Molecular y el desarrollo de Bioproductos imperecederos

10 **Voces**

- El dragón. Miguel Nieto
- Tetita lacia con pito fofo. Lourdes Mansoul

11 **Nombramientos**

- Dr. Ismael Said, Director del Departamento de Medicina Interna

12 **Publicaciones Científicas**

13 **Sección Promocional**

- Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica-Bergondo, A Coruña
- Cetro Médico EuroEspes Health-Madrid
- Boletín Médico EuroEspes Health 2021
- Mylogy
- Perfil Farmacogenómico
- Perfil Genómico Personal (PgenP)
- Productos Nutracéuticos de Ebiotec

EDITORIAL NOVIEMBRE

RAMÓN CACABELOS
M.D., PhD., D.M.Sci.

Catedrático de Medicina Genómica

El Trinomio Lealtad-Integridad-Sinceridad

La debilidad del que se deja engañar es proporcional a la maldad del que fabrica la mentira

No hay dos personas iguales en base a su genómica y epigenética, ni siquiera los gemelos univitelinos; pero, a pesar de estas sutilezas moleculares, lo que realmente diferencia a las personas es su conducta, su comportamiento en sociedad, en familia, en soledad -cuando uno tiene que convivir y hablar consigo mismo. Es en el contexto interactivo donde cada cual demuestra lo que es; es en el intercambio donde el ego manifiesta su dimensión real, donde el sistema límbico exhibe su sombra emocional, y donde la corteza cerebral despliega la extensión oculta en sus circunvoluciones.

La genética aporta el potencial, pero es la educación la que pinta el decorado de la conducta cotidiana, cuando compartimos nuestra vida con los demás. Es la galería de nuestros actos lo que define el alma del artista o el monstruo que llevamos dentro. En el trípode de la lealtad, la integridad y la sinceridad asienta la obra maestra de nuestra vida; la estabilidad emocional; la correspondencia afectiva; la pureza de conciencia; la raíz de la bondad; la esfera de la honestidad; el fruto de la magnanimidad; la balanza de la equidad; y el sentido de la justicia.

Cuando se fractura ese trípode, o cuando la ecuación de ese trinomio expresa un resultado incierto, surge la deslealtad y la traición, la inconsistencia, el engaño, y el andar a tientas por la tenebrosa oscuridad de la mentira, de donde emanan los fantasmas de la mente, las paranoias psicodélicas de la estupidez, y las tinieblas que convierten la vida en una noche sin esperanza en un amanecer.

Elbert Hubbard decía que "una onza de lealtad vale una libra de inteligencia". La lealtad no es una virtud que responde a la reciprocidad; es una virtud intrínseca de las almas buenas, que no permiten que la traición ensucie la blancura de su conciencia. **Samuel Buttler** lo expresaba en *Hudibras* con cierto tinte poético: "La lealtad sigue siendo la misma, ya sea que gane o pierda el juego; es verdadera como un día al sol, aunque no le alcance la luz". El sentido de la lealtad evoluciona, pero no se deteriora, a pesar del desengaño. En *The Unique Grave*, **Cyril Connolly** lo expresaba diciendo que "de jóvenes somos más fieles a las personas y cuando somos

mayores nos volvemos más leales a las situaciones y al estereotipo de la experiencia".

La lealtad es hermana de la constancia y de la integridad. La lealtad necesita del afecto maduro y sobrio. En su *De Officiis*, **Cicerón** decía que "el afecto no debemos medirlo como los jóvenes por el ardor de su pasión, sino por su fuerza y su constancia". Y el afecto necesita apoyarse en un principio de fe. En *The Art of Loving*, **Erich Fromm** no daba pie a conjeturas: "Sólo la persona que tiene fe en sí misma es capaz de ser fiel a los demás". No menos contundente era **William Hazlitt** en *Characteristics*: "Ser capaz de una amistad o un amor duradero, son las dos pruebas más grandes, no sólo de bondad, sino de fortaleza mental". Sin fe, sin confianza, sin constancia, sin amor y sin madurez mental la lealtad no encuentra acomodo. **La Rochefoucauld** apuntaba en sus *Maxims* que "hay dos tipos de constancia en el amor; uno proviene del descubrimiento constante de nuevos motivos para amar, y el otro proviene de apuntar a la constancia como un honor".

La sinceridad es el cimiento de la lealtad. Los que quieren justificar su deslealtad recurren al escudo de la mentira para esconder su cobardía y camuflar la podredumbre de sus mentes tóxicas, que siempre encuentran adeptos al hedor de la falsedad.

Emerson decía que "la sinceridad es el mayor cumplido que puedes hacer"; y en un capítulo de sus *Essays: First Series* de 1841, dedicado a la amistad (*Friendship*), confesaba: "Un amigo es una persona con la que puedo ser sincero; ante él puedo pensar en voz alta".

La amistad verdadera es tan poco frecuente como la sinceridad; son bienes escasos, de alto precio, cuya carencia nos hace más pobres. Se mide lo que se dice; nadie piensa en alto porque no se confía en la honestidad y discreción de quien escucha; y los amantes de la mentira usan el mecanismo de la logorrea, del exceso verbal, para sembrar de toxicidad terrenos inocentes en donde no volverá a crecer la hierba verde que adorna los pensamientos transparentes. La desconfianza vicia las relaciones en ausencia de lealtad y de sinceridad. La aberración del postureo sustituye a la espontaneidad; la falsificación de lo correcto es más común que la expresión serena de lo preciso. Quien no tiene argumentos utiliza el ruido para cautivar la atención de aquellos a los que quiere engañar. Siempre hay acólitos, por interés o afinidad, a quienes atrae más el estruendo del escándalo que el silencio de la razón. Y detrás de esa cortina se esconden mentes débiles. Ya lo anticipaba **La Rochefoucauld** en 1665 al declarar que "las personas débiles no pueden ser sinceras".

Ojalá fuera verdad la sentencia de **Mencius**: "Nunca ha habido nadie que cargado de sinceridad no haya conmovido a otros. Nunca ha habido uno que carente de sinceridad fuera capaz de conmover a los demás". Lamentablemente, no siempre la verdad conmueve; y, con frecuencia, la insinceridad convence.

La sangre que riega la sinceridad es la honestidad y la transparencia, aunque -como diría **Montaigne**- "un hombre nunca debe contarlo todo, porque eso sería una locura; pero lo que un hombre dice debe ser lo que piensa de verdad". En *The Critic as Artist*, **Oscar Wilde** ironiza: "Un poco de sinceridad es algo peligroso, y gran dosis de ella es absolutamente fatal"; y en *Literature and Sincerity*, **Henri Peyre** añade: "La condición principal para ser sincero es la misma que para ser humilde: no jactarse de ello, y probablemente ni siquiera ser consciente de ello".

En *Hamlet*, **Shakespeare** aconseja: "Adapta la acción a la palabra y la palabra a la acción". El genio inglés invita a ser consecuente, a ser coherente, a no caer en la contradicción de decir una cosa y hacer otra, ejercicio propio de mentirosos y desleales.

Los personajes carentes de integridad son portadores del blasón de la contradicción. Acostumbran a criticar y proyectar sobre los demás sus propias conductas aberrantes; dan consejos sobre experiencias que nunca han tenido; inventan fantasías que describen como realidades; acusan a otros de delitos en los que ellos incurren a diario; son tejedores de redes de conveniencia para beneficio propio; son maestros en prevaricación; son aduladores en busca de un favoritismo que, cuando no lo alcanzan, les transforma en mentes frustradas abocadas a decisiones autolíticas; son estiércol tóxico en la convivencia humana.

La coherencia necesita de principios, que se construyen con la sinceridad, la lealtad y la constancia, hermanas de la honradez. En los *Analects* de **Confucio** se lee: "Los hombres de principios seguramente son audaces, pero aquellos que son audaces pueden no ser siempre hombres de principios". Especuladores, oportunistas, mercenarios del mercado empresarial y tiburones

al acecho de cardúmenes empobrecidos podrían quedar atrapados en la red moral del sabio chino. A estos también **Henry Ward Beecher** les manda un mensaje sutil en *Proverbs from the Plymouth Pulpit*: "Los expedientes son para el momento, pero los principios son para siempre". Son los adoradores del Excel, los pintores de murales idílicos contra los que se estrellan los pájaros hambrientos, los siervos del cortoplacismo, los actores de grandes comedias que acaban en tragedia. Son aquellos a los que **Edgar Watson Howe** describe en *Ventures in Common Sense* como los hombres que son más cuidadosos con su dinero que con sus principios. Son parientes de los que **Samuel Johnson** refiere como hombres que pueden ser muy sinceros con principios que nunca practican. Algunos pertenecen al club de los que piensan que "la prosperidad es el mejor protector de los principios", como dice **Mark Twain** en *Following the Equator*.

El trinomio mágico de las almas nobles no se hereda, aunque los genes ayudan. Y la adquisición de esas virtudes no es flor de un día sino del ejercicio constante de unos pocos que saben mantener la cabeza a una cuarta del corazón y a dos cuartas de la tripa, por donde se evacúa lo que no es necesario al cuerpo.

01

NOTICIAS

EUROESPES HEALTH ANUNCIA EL PRÓXIMO LANZAMIENTO DEL PANEL GENÉTICO MÁS COMPLETO DEL MUNDO PARA PREDICCIÓN DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

El equipo de científicos del Departamento de Genómica y Farmacogenómica, que dirige el Dr. Juan Carlos Carril en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, está preparando un panel genómico para la predicción del riesgo y para el diagnóstico de enfermedades del sistema nervioso central. Este panel, conocido como "Brain GenoMarkers" incluye miles de genes para la identificación de las diversas patologías que pueden afectar al sistema nervioso central. El panel, en el que colaboran el Dr. Carril y el Dr. Oskar Martínez, bajo la dirección del Dr. Ramón Cacabelos, incorpora genes para la inmensa mayoría de enfermedades psiquiátricas y neurológicas en las cuales existe evidencia de un componente familiar asociado a genes defectuosos localizados en diferentes regiones del Genoma Humano.

La dirección de EuroEspes Health estima que este megapanel estará disponible, a nivel nacional e internacional, en el primer trimestre de 2023.

NUEVOS BIOMARCADORES GENÉTICOS PARA PREDICCIÓN DE ICTUS Y ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

Las enfermedades del corazón son la principal causa de muerte en países desarrollados y los accidentes cerebrovasculares y el ictus -como la forma más grave de accidente cerebrovascular- se están convirtiendo en el tercer problema de salud en el mundo desarrollado. Como las patologías asociadas al árbol vascular -igual que muchos trastornos degenerativos- son procesos que se gestan en el organismo a lo largo de décadas antes de que la enfermedad dé síntomas, EuroEspes Health está desarrollando un plan de prevención de accidentes cerebrovasculares, que también incluye el riesgo cardiovascular.

Para el desarrollo de un programa preventivo es esencial disponer de predictores de riesgo fiables. A este fin, los científicos del Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica están diseñando un biomarcador genómico, integrado por cientos de genes defectuosos asociados al daño cardio y cerebrovascular, que permite identificar a las personas susceptibles de padecer un accidente cerebrovascular.

EQUIPO MÉDICO MULTIDISCIPLINAR

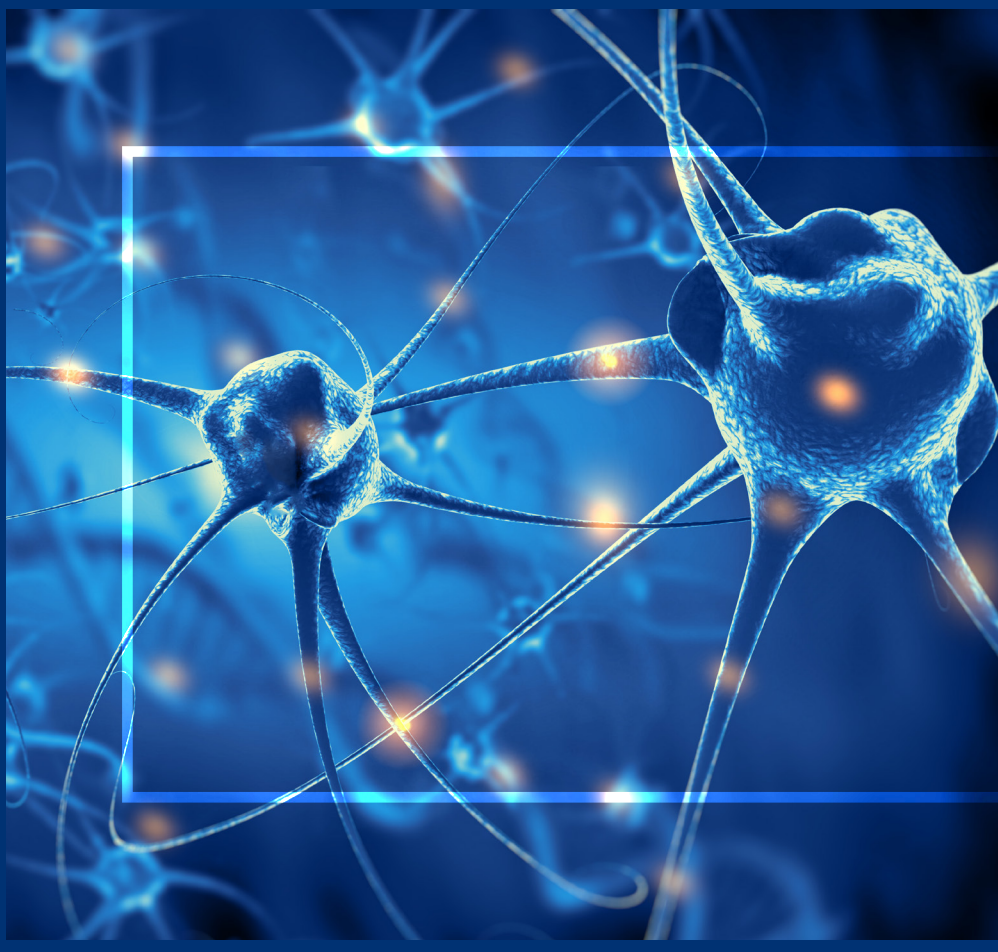
Tras la apertura del Centro Médico de Madrid, EuroEspes Health está reforzando su equipo médico, tanto en el Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica de A Coruña como en el de la capital de España. El nuevo equipo médico, dirigido por el Dr. Ramón Cacabelos, integra a especialistas expertos en diferentes áreas médicas, desde la Medicina Interna a la Cardiología y otras especialidades íntimamente asociadas a problemas del sistema nervioso central, como la Neuro-Oftalmología y la Neuro-Otorrinolaringología.

Todas las especialidades médicas disponibles en los Servicios Médicos que ofrece EuroEspes Health a sus usuarios, se cobijan bajo la sombrilla científica de la Medicina Genómica en la cual EuroEspes es líder mundial, con más de 30 años de experiencia y el aval científico de más de 2000 contribuciones en revistas científicas internacionales y los dos primeros tratados que se publican en el mundo sobre Farmacogenética (*World Guide for the use of Drugs and Pharmacogenomics*, EuroEspes Publishing Co., 2012) y Farmacoepigenética (*Pharmacoepigenetics*, Academic Press/Elsevier, 2019).

Los biomarcadores genómicos para la predicción de riesgo y/o el diagnóstico molecular son herramientas básicas y pioneras a disposición de los usuarios de todos los Servicios Médicos de EuroEspes Health. La personalización de programas preventivos o la implementación de procedimientos terapéuticos farmacológicos se realiza con el perfil farmacogenómico personal al cual el usuario tiene acceso mediante la plataforma Mylogy. Mylogy permite al usuario disponer de información inmediata sobre los medicamentos que puede consumir y los que debe evitar. Al mismo tiempo, Mylogy es la plataforma de Medicina Genómica más avanzada para que los profesionales de la salud puedan adquirir conocimientos sobre genómica y aplicación personalizada de fármacos.

02

SISTEMA NERVIOSO



ACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO PARA LA PREVENCIÓN DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Se necesitan tratamientos simples de bajo coste para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y el acondicionamiento isquémico remoto podría ser un tratamiento de este tipo. Esta técnica induce breves períodos de isquemia-reperfusión en una extremidad, con la intención de proteger un órgano remoto (por ejemplo, cerebro o corazón) de lesiones.

Clínicamente, el desafío isquémico se logra mediante la oclusión transitoria del flujo sanguíneo arterial, típicamente en uno o ambos brazos. Con un manguito de presión arterial en el brazo inflado por encima de la presión sistólica, la extremidad se vuelve isquémica, y se cree que la reacción sistémica resulta en una combinación de respuestas humorales y neuronales que podrían proteger el cerebro y otros órganos de la lesión isquémica, por ejemplo, promoviendo la supervivencia y reparación celular al tiempo que inhibe la apoptosis y la inflamación.

La estenosis aterosclerótica intracraneal (ICAS) es una de las causas más comunes de accidente cerebrovascular en todo el mundo, y se asocia con un alto riesgo de accidente cerebrovascular recurrente con los tratamientos recomendados actualmente. Un estudio en China intentó evaluar el efecto del acondicionamiento isquémico remoto crónico sobre la prevención de los eventos isquémicos en pacientes con ICAS sintomático.

El ensayo RICA es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado simulado en 84 centros de ictus en China. Los pacientes de 40 a 80 años de edad con accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio atribuible a estenosis del 50-99% verificada angiográficamente de una arteria intracraneal mayor fueron asignados aleatoriamente (1:1), a través de un sistema interactivo basado en la web mediante un código de aleatorización generado por computadora, al acondicionamiento isquémico remoto o al acondicionamiento isquémico remoto simulado una vez al día durante 12 meses y voluntariamente a partir de entonces. La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera aparición de accidente cerebrovascular isquémico no mortal o mortal, con la supervivencia analizada por el método de Kaplan-Meier (ClinicalTrials.gov, número NCT02534545).

Entre el 28 de octubre de 2015 y el 28 de febrero de 2019, se inscribieron 3033 pacientes y se asignaron aleatoriamente al acondicionamiento isquémico remoto (n=1517; grupo de intervención) o al acondicionamiento isquémico remoto simulado (n=1516; grupo simulado). La mediana de seguimiento fue de 3.5 años. Se produjo un accidente cerebrovascular isquémico no mortal o mortal en 257 (16.9%) pacientes en el grupo de intervención en comparación con 288 (19.0%) pacientes en el grupo simulado. No hubo diferencias en la distribución de la supervivencia para el tiempo hasta la primera aparición del accidente cerebrovascular isquémico no mortal o mortal. En el grupo de intervención, 79 (5.2%) pacientes murieron por cualquier causa, y en el grupo simulado, 84 (5.5%) pacientes murieron por cualquier causa. No se observaron eventos adversos graves relacionados con la

intervención. No se encontraron pruebas de una diferencia entre el acondicionamiento isquémico remoto y el acondicionamiento isquémico remoto simulado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con ICAS sintomático. El beneficio del acondicionamiento isquémico remoto podría haberse diluido por un cumplimiento deficiente. Los estudios futuros del acondicionamiento isquémico remoto en esta población deben abordar los desafíos en el cumplimiento de los pacientes y evaluar el tratamiento a más largo plazo.

Financiación: *Ministry of Science and Technology China*, *Beijing Municipal Education Commission*, *Beijing Municipal Finance Bureau*.

Ganesh A et al. Remote ischaemic conditioning for stroke prevention. Lancet Neurology, October 27, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00438-0.

Hou C et al. Chronic remote ischaemic conditioning in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (the RICA trial): a multicentre, randomised, double-blind sham-controlled trial in China. Lancet Neurology, October 27, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00335-0.

TRINITRATO DE GLICERILO TRANSDÉRMICO PREHOSPITALARIO EN PACIENTES CON PRESUNTO ICTUS AGUDO

Los análisis agrupados de estudios aleatorios previos han indicado que el tratamiento muy temprano con trinitrato de glicerilo (también conocido como nitroglicerina) mejora el resultado funcional en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo o hemorragia intracerebral, pero este hallazgo no se confirmó en un ensayo más reciente (RIGHT-2). Se intentó evaluar si los pacientes con presunto accidente cerebrovascular agudo se benefician del inicio del tratamiento de glicerilo TR iniciado dentro de las 3 h posteriores al inicio de los síntomas.

MR ASAP fue un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto y ciego realizado en seis servicios de ambulancia que atienden a 18 hospitales en los Países Bajos. Los participantes elegibles (≥18 años de edad) tenían un diagnóstico probable de accidente cerebrovascular agudo (según lo evaluado por un paramédico), una puntuación de la prueba de tiempo de habla-cara y brazo de 2 o 3, presión arterial sistólica de al menos 140 mm Hg y podían comenzar el tratamiento dentro de las 3 h del inicio de los síntomas. Los participantes fueron asignados al azar (1:1) por el personal de la ambulancia, mediante una aplicación electrónica segura basada en la web con tamaños de bloques aleatorios estratificados por el servicio de ambulancia, para recibir trinitrato de glicerilo transdérmico 5 mg/día durante 24 h más atención estándar (grupo de trinitrato de glicerilo) o a la atención estándar sola (grupo control) en el ámbito prehospitalario. El resultado primario fue el resultado funcional evaluado con la Escala de Rankin modificada (mRS) a los 90 días. Los resultados de seguridad incluyeron muerte dentro de los 7 días, muerte dentro de los 90 días y eventos adversos graves. Los análisis se basaron en la intención modificada de tratar, y los efectos del tratamiento se expresaron como odds ratios (OR) o OR comunes, con ajuste por factores pronósticos iniciales. Se analizó por separado la población total y la población objetivo (es decir, pacientes con hemorragia intracerebral, accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio). El tamaño objetivo de la muestra fue de 1400 pacientes (Registro del ensayo: ISRCTN99503308).

El 24 de junio de 2021, el ensayo MR ASAP se terminó prematuramente por consejo de la junta de monitorización de datos y seguridad, y el reclutamiento se detuvo debido a problemas de seguridad en pacientes con hemorragia intracerebral. Entre el 4 de abril de 2018 y el 12 de febrero de 2021, 380 pacientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de estudio. 325 dieron su consentimiento informado o murieron antes de que se pudiera obtener el consentimiento, de los cuales 170 fueron asignados al grupo de trinitrato de glicerilo y 155 al grupo de control. Estos pacientes fueron incluidos en la población total. 201 pacientes (62%) presentaron accidente cerebrovascular isquémico, 34 (10%) ataque isquémico transitorio, 56 (17%) hemorragia intracerebral y 34 (10%) una afección que imita el accidente cerebrovascular. En la población total (n=325), la media de la puntuación mRS a los 90 días fue de 2 (IQR 1-4) tanto en el trinitrato de glicerilo como en el grupo control. En la población objetivo (n=291), la puntuación mRS a 90 días fue de 2 (2-4) en el grupo

de trinitrato de glicerilo y 3 (1-4) en el grupo de control. En la población total, no hubo diferencias entre los dos grupos de estudio con respecto a la muerte dentro de los 90 días o eventos adversos graves. En pacientes con hemorragia intracerebral, 12 (34%) de los 35 pacientes asignados al trinitrato de glicerilo frente a dos (10%) de los 21 asignados al grupo control murieron en un plazo de 7 días; la muerte dentro de los 90 días ocurrió en 16 (46%) de 35 en el grupo de trinitrato de glicerilo y 11 (55%) de 20 en el grupo de control.

No se encontraron signos de beneficio del trinitrato de glicerilo transdérmico iniciado dentro de las 3 h de la aparición de los síntomas en el ámbito prehospitalario en pacientes con presunto accidente cerebrovascular agudo. La señal de un posible daño temprano del trinitrato de glicerilo en pacientes con hemorragia intracerebral sugiere que el trinitrato de glicerilo debe evitarse en este contexto.

Financiación: *The Collaboration for New Treatments of Acute Stroke consortium*, *The Brain Foundation Netherlands*, *The Ministry of Economic Affairs*, *Stryker*, *Medtronic*, *Cerenovus* y *The Dutch Heart*.

Van den Berg SA et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with presumed acute stroke (MR ASAP): an ambulance-based, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint, phase 3 trial. Lancet Neurology, 2022; 21(11):971-981; NOVEMBER 01, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00333-7.

ALTO RIESGO DE DISCAPACIDAD A LARGO PLAZO DESPUÉS DE UN ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO (AIT) O UN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO MENOR

Los factores de riesgo modificables, incluida la actividad física regular, juegan un papel importante. Después de un ataque isquémico transitorio (AIT) o un accidente cerebrovascular isquémico menor, los riesgos a corto y largo plazo son elevados para los eventos cardiovasculares, incluido el accidente cerebrovascular recurrente. Si los accidentes cerebrovasculares recurrentes y otros factores conducen a un riesgo elevado a largo plazo de discapacidad es menos claro. Ahora, esta pregunta ha sido abordada en un estudio financiado por la industria por investigadores de TIAregistry.org, un registro internacional prospectivo de pacientes de 18 años o más con un AIT o un accidente cerebrovascular isquémico menor en los 7 días anteriores reclutados de 61 centros en 21 países. El resultado funcional fue capturado por el puntaje modificado de la Escala de Rankin (mRS), que varía de 0, que indica ninguna discapacidad, a 5, que indica atención de enfermería constante y 6, que indica muerte.

Un total de 3847 pacientes tuvieron una puntuación mRS basal de 0 a 1. Este análisis incluyó a los 3105 pacientes con evaluaciones mRS disponibles a 5 años. De estos, 710 (23%) tuvieron un resultado funcional deficiente (puntuación mRS >1) a los 5 años. Hubo 345 accidentes cerebrovasculares recurrentes a los 5 años de seguimiento; 141 (41%) fueron incapacitantes o fatales. La edad avanzada, la diabetes, los antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT antes del evento índice, la hipertensión, la fibrilación o aleteo auricular, la insuficiencia cardíaca congestiva, vivir solo y la mRS >1 al alta se asociaron con un mayor riesgo de resultado funcional deficiente, mientras que la actividad física regular antes del evento índice se asoció con un riesgo 44% menor de accidente cerebrovascular recurrente incapacitante y un riesgo 39% menor de resultado funcional deficiente sin accidente cerebrovascular. La recurrencia del accidente cerebrovascular se asoció con un aumento de 3.5 veces en las probabilidades de discapacidad a los 5 años y fue responsable de algunos, pero no todos, del riesgo de discapacidad a largo plazo.

Este estudio destaca que será necesaria una modificación agresiva de los factores de riesgo, no solo para modificar el riesgo a corto y largo plazo de accidente cerebrovascular recurrente e incapacitante, sino también, como parte de un enfoque más amplio en el AIT y el accidente cerebrovascular isquémico no incapacitante como marcador de la salud cerebral general, para reducir la carga a largo plazo de la discapacidad posterior.

Hobeanu C et al. Risk of subsequent disabling or fatal stroke in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: An international, prospective cohort study. Lancet Neurol 2022 Oct; 21:889. (https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00302-7)

FRECUENCIA DE DETERIORO COGNITIVO VASCULAR PURO

Un nuevo estudio muestra que el deterioro cognitivo vascular puro es común. Varias patologías diferentes pueden asociarse con la demencia, incluidos los cambios en la enfermedad de Alzheimer (EA), los factores vasculares y la presencia de cuerpos de Lewy. En muchos pacientes, diferentes patologías pueden coexistir, y la frecuencia del deterioro cognitivo vascular puro (VCI) no está clara. Estos autores analizaron dos bases de datos bien establecidas, el Estudio de Órdenes Religiosas y el proyecto *Rush Memory and Aging*, que inscribieron a personas de 65 años o más que estaban libres de demencia al inicio del estudio y se sometieron a exámenes neuropsicológicos estructurados anualmente. Los investigadores dividieron las muestras de patología en tres grupos: cambio neurodegenerativo solamente, patología vascular sin cambios en la EA u otra patología degenerativa, o patología mixta. Los autores caracterizaron los tipos de patología vascular en el grupo VCI puro.

Entre 2096 participantes que murieron, los datos del examen neuropatológico completo estaban disponibles para 1767 (edad media al morir, 89.4 años; 67% mujeres). En general, 369 (20.9%) participantes tenían patología vascular pura, 407 (23.0%) tenían neurodegeneración y 991 (56.1%) tenían patología mixta. El deterioro cognitivo estaba presente antes de la muerte en el 78% del grupo de patología mixta, el 68% del grupo de neurodegeneración y el 43% del grupo vascular. El accidente cerebrovascular fue más común en los grupos de patología mixta (25%) y vascular pura (21%) que en el grupo neurodegenerativo (10%). Una variedad de patologías vasculares diferentes estaba presente en el grupo vascular puro, incluyendo macro-infartos (35%), micro-infartos (28%), aterosclerosis moderada a severa (32%), arteriolosclerosis moderada a severa (29%) y angiopatía amiloide moderada a severa (18%). En un modelo multivariante, los macroinfartos y la arteriolosclerosis en los ganglios basales se asociaron con deterioro cognitivo.

En este estudio, el deterioro cognitivo vascular puro estuvo presente en aproximadamente 1 de cada 5 participantes. Dado que los macroinfartos y la arteriolosclerosis fueron dos contribuyentes clave al deterioro cognitivo, los médicos deben enfatizar las medidas que han demostrado reducir el accidente cerebrovascular y las lesiones de vasos pequeños, como el control de la hipertensión, la anticoagulación para las fuentes embólicas de alto riesgo y la modificación del estilo de vida, como la actividad física regular y el abandono del hábito de fumar.

Oveisgharan S et al. Frequency and underlying pathology of pure vascular cognitive impairment. JAMA Neurol 2022 Oct 24. (https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3472).

CIRUGÍA DE ALTO RIESGO EN PERSONAS MAYORES CON DEMENCIA

Los estudios muestran altas tasas de complicaciones y mortalidad y baja probabilidad de ser dado de alta a pacientes con demencia sometidos a intervenciones quirúrgicas. Tomar decisiones sobre la cirugía mayor para pacientes mayores con demencia a menudo es un desafío: las tasas de morbilidad y mortalidad postoperatorias pueden ser más altas que para los pacientes sin demencia, y la capacidad de toma de decisiones de los pacientes es limitada.

En un estudio retrospectivo, los investigadores examinaron los resultados entre casi 6800 pacientes de Medicare en EE.UU., el 8 por ciento de los cuales tenían demencia, que se sometieron a procedimientos quirúrgicos hospitalarios de alto riesgo. La mayoría de las cirugías (71%) fueron electivas. Los pacientes con demencia, en comparación con aquellos sin ella, tuvieron una mortalidad hospitalaria similar (≈4%) pero mayores frecuencias de complicaciones hospitalarias (59% vs. 42%) y mortalidad a los 90 días (16% vs. 7%). En los análisis ajustados por numerosas características clínicas y demográficas, que difirieron sustancialmente entre los pacientes con y sin demencia, estas diferencias fueron altamente significativas. Entre los pacientes admitidos desde casa, aquellos con demencia fueron significativamente menos propensos a ser dados de alta en casa (37% vs. 69%).

Otro estudio retrospectivo examinó los resultados de mortalidad después de casi 1200 cirugías mayores, aproximadamente la mitad electivas y la mitad urgentes, en pacientes mayores de Medicare en los Estados Unidos que viven en la comunidad (edad media, 79 años). Usando estos datos, los investigadores derivaron una estimación basada en la población del 13% de mortalidad general a 1 año. Pero en el subgrupo de pacientes con demencia, la mortalidad estimada a 1 año fue del 33%.

La medida en que las comorbilidades, los efectos subagudos de las complicaciones quirúrgicas y la demencia en sí contribuyen a la mortalidad a los 90 días y 1 año no se pueden separar en estos estudios. Sin embargo, cuando se considera la cirugía de alto riesgo para pacientes con demencia, estos hallazgos podrían aportar más sensatez a médicos y familiares que toman decisiones quirúrgicas en pacientes mentalmente discapacitados, que no pueden decidir por ellos mismos.

Shah SK et al. Patients living with dementia have worse outcomes when undergoing high-risk procedures. J Am Geriatr Soc 2022 Oct; 70:2838. (https://doi.org/10.1111/jgs.17893).

Gill TM et al. Population-based estimates of 1-year mortality after major surgery among community-living older US adults. JAMA Surg 2022 Oct 19. (https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.5155).

AGREGADOS DE ALFA-SINUCLEÍNA COMO BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Sigue existiendo una necesidad crítica de un biomarcador para ayudar a diagnosticar y monitorizar el curso clínico de la enfermedad de Parkinson (EP). Se ha estudiado si un ensayo de amplificación de semillas (SAA) de alfa-sinucleína (αSyn) multiplexado con un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad. Para desarrollar la prueba, se utilizaron un conjunto piloto y un conjunto de validación de homogeneizados cerebrales humanos de pacientes con EP, demencia con cuerpos de Lewy (DCL) o enfermedad de Alzheimer, y controles sanos. La verificación se hizo con líquido cefalorraquídeo (LCR) de 111 pacientes con EP y 82 controles sanos, separados en cohortes de descubrimiento y validación. El ELISA específico de oligómeros midió con éxito los productos finales αSyn SAA de pacientes con EP o DCL. La multiplexación de las pruebas juntas resultó útil para comprender la etapa clínica de la enfermedad: los oligómeros αSyn sembrados en LCR se correlacionaron con la gravedad de los síntomas clínicos de la EP medidos por la puntuación motora de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* y la etapa de Hoehn y Yahr. El análisis de las características operativas del receptor (en el punto temporal de 20 horas) mostró una sensibilidad del 91.9%, una especificidad del 85.3% y un área bajo la curva de 0.969, para los oligómeros αSyn sembrados en LCR al diferenciar a los pacientes con EP de los controles en la cohorte de descubrimiento.

Aunque la precisión en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson ha mejorado lentamente, el campo continúa luchando con el seguimiento de la progresión de la enfermedad. Necesitamos una prueba que sea específica, práctica y reproducible. El uso de la combinación de SAA y ELISA puede revelar pistas importantes sobre la etapa de la enfermedad. En el futuro, esta prueba debe aplicarse a cohortes longitudinales más grandes para validar su utilidad y su estrecha correlación con los síntomas clínicos. Para que esta prueba sea útil más allá del entorno del ensayo clínico, deberá ser práctica, fácil e idealmente no requerir punciones lumbares repetidas.

Majbour N et al. Disease-associated α-synuclein aggregates as biomarkers of Parkinson disease clinical stage. Neurology 2022 Sep 12. (https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201199).

KETAMINA EN LA DEPRESIÓN

La ketamina tiene rápidos efectos antidepresivos pero a menudo transitorios en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Se han propuesto diferentes estrategias para prolongar estos efectos. El tratamiento de mantenimiento con ketamina parece prometedor, pero se sabe poco sobre su eficacia, seguridad y tolerabilidad en la depresión. Se hicieron búsquedas en Pubmed, Embase y en la Cochrane Library y se identificaron tres ensayos controlados aleatorios, ocho ensayos abiertos y 30 series de casos e informes sobre el tratamiento de mantenimiento con ketamina. Se encontró que el tratamiento con ketamina de mantenimiento intravenoso, intranasal, oral y posiblemente intramuscular y subcutáneo fue efectivo para mantener el efecto antidepresivo en la depresión resistente al tratamiento. La taquifilaxia, el deterioro cognitivo, la adicción y los problemas renales y urinarios graves parecen poco comunes. A pesar de las limitaciones metodológicas, se concluye que desde un punto de vista clínico, el tratamiento con ketamina de mantenimiento parece tener potencial terapéutico. Se recomiendan tanto estudios controlados como naturalistas con seguimiento a largo plazo y poder estadístico suficiente para determinar la posición del tratamiento con ketamina de mantenimiento dentro de la práctica clínica habitual.

Smith-Apeldoorn SY et al. Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. Lancet Psychiatry, 2022; 9(11):907-921; NOVEMBER 01, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00317-0.

KETAMINA *VERSUS* TERAPIA ELECTROCONVULSIVA PARA LA DEPRESIÓN RESISTENTE

El tratamiento electroconvulsivo fue superior, pero los resultados con ketamina fueron mejores de lo esperado para esta población difícil de tratar. La terapia electroconvulsiva (TEC) es el estándar de oro para los pacientes con depresión resistente al tratamiento; sin embargo, la infusión de ketamina puede conferir una mejora rápida (en cuestión de horas a días). Las infusiones repetidas de ketamina a menudo mantendrán una mejoría durante al menos 1 mes.

En un metanálisis, los investigadores examinaron 6 estudios en los que la infusión de ketamina (3/semana durante 2 semanas) se comparó con la TEC (3/semana durante 4 semanas). A 1 mes, la TEC fue moderada pero significativamente más efectiva que la ketamina, con tasas de remisión del 63% *versus* 43% en el estudio más grande. Los efectos de la TEC y la ketamina fueron similares para reducir el pensamiento suicida. La TEC se asoció con más efectos secundarios cognitivos y la ketamina se asoció con más despersonalización, vértigo y trastornos visuales. Dos estudios mostraron una disminución de los efectos a lo largo del tiempo tanto para la TEC como para la ketamina, con resultados comparables a los 3 y 12 meses.

Los sitios de prensa populares y las redes sociales han elogiado los beneficios del tratamiento con ketamina de acción rápida para la depresión e incluso para el suicidio agudo, a pesar de la información limitada sobre la inevitable disminución de sus efectos con el tiempo. Por el contrario, tenemos evidencias del mantenimiento a largo plazo de los beneficios de la TEC (con combinaciones específicas de medicamentos y, en algunos casos, TEC mensual). A diferencia de la TEC, la ketamina intravenosa no es reembolsada por las aseguradoras. La esketamina nasal aprobada por la FDA de los Estados Unidos generalmente es reembolsada por las aseguradoras, pero tiene una biodisponibilidad más baja y se cree que es menos efectiva. Aunque la TEC parece ser superior, la ketamina podría ser preferida por los pacientes que buscan efectos más rápidos y desean evitar los efectos secundarios cognitivos a corto plazo de la TEC.

Rhee TG et al. Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2022 Oct 19. (https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3352).

INVESTIGACIÓN DE LA MIGRAÑA

El panorama de la migraña ha evolucionado en los últimos 20 años, con refinamientos en la clasificación y el diseño de la investigación, un aumento en los nuevos tratamientos desarrollados con intención y no por casualidad, la aparición de la genética de la migraña del siglo XXI y un reenfoque en los mecanismos de dolor periféricos y centrales. Un avance notable ha sido el desarrollo de la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea (ICHD), actualmente en su tercera edición: la ICHD ha proporcionado definiciones de casos estandarizadas y nomenclatura para la migraña, incluidas las primeras definiciones de migraña crónica y cefalea por uso excesivo de medicamentos, así como criterios uniformes para la selección de pacientes en la investigación clínica mundial.

La ICHD también ha reportado estudios sobre la prevalencia de migrañas, la incidencia, las comorbilidades, el pronóstico y la carga de salud pública. Ahora sabemos que la migraña afecta a 1000 millones de personas. La OMS clasifica la migraña como la segunda causa principal de años vividos con discapacidad y la principal causa en personas menores de 50 años, estableciendo firmemente la migraña como una afección crónica con gran impacto. El 14% de la población mundial tiene migraña activa (es decir, ha experimentado un ataque en el último año) y el 4.6% tiene dolor de cabeza crónico (actualmente definido como dolores de cabeza en 15 o más días al mes durante al menos 3 meses). Ahora sabemos que la migraña afecta a aproximadamente el 5% de los niños (los niños y las niñas se ven afectados de manera similar antes de los 9 años) y afecta a aproximadamente el 19% de las mujeres y el 9% de los hombres de 20 a 64 años. Tanto en mujeres como en hombres, la prevalencia de la migraña alcanza su punto máximo entre las edades de 20 años y 40 años, y por lo tanto tiene mayor efecto cuando muchas personas son social y vocacionalmente más activas.

El conocimiento detallado de los fundamentos moleculares de la migraña ha surgido de estudios genéticos desde principios del siglo XXI. La identificación de mutaciones monogénicas en genes que codifican subunidades de transportadores de iones expresadas en sinapsis ha implicado a las neuronas y la glía en la fisiopatología de la migraña. En línea con el presunto origen neurovascular de la migraña, las mutaciones en otros síndromes monogénicos raros para los cuales la migraña es parte del fenotipo han implicado la función vascular anormal como un mecanismo adicional de la enfermedad.

Los avances tecnológicos en el genotipado de ADN han hecho factibles los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) a gran escala en la migraña. Una serie de GWAS realizados en 2010, 2013, 2016 y 2022 por el *International Headache Genetics Consortium* (IHGC) incluyó tamaños de muestra cada vez mayores. El estudio más reciente incluyó a 100 000 pacientes con migraña y condujo a la identificación de 123 *loci* que confieren riesgo para el desarrollo de migraña. A pesar de que un puñado de *loci* son específicos para la migraña con aura o la migraña sin aura, los datos genéticos actuales indican que los subtipos de migraña son genéticamente más similares que diferentes, lo

que tiene implicaciones para el diseño de nuevos tratamientos. Las variantes de ADN asociadas a la migraña implican genes involucrados en la función vascular, la neurotransmisión particularmente en las sinapsis glutamatérgicas, el desarrollo y la plasticidad de las sinapsis, la señalización del óxido nítrico y la acción de la metaloproteinasa. La relevancia de los GWAS para la clínica podría ejemplificarse mejor por el hecho de que los *loci* asociados a la migraña identificados en el estudio IHGC de 2022 incluían variantes en el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el receptor de serotonina 1F (5HT-1F), que son ambos objetivos de medicamentos eficaces para la migraña.

En los últimos 20 años, la investigación sobre comorbilidades se ha centrado en las enfermedades cardiovasculares y sus biomarcadores relacionados. En concreto, la migraña con aura se asocia con algunos biomarcadores cardiovasculares, polimorfismos genéticos relacionados con la enfermedad cardiovascular y con un mayor riesgo de infarto de miocardio, ictus, ictus isquémico subclínico, y anomalías de la sustancia blanca. Múltiples análisis de rasgos cruzados basados en datos de GWAS sugieren que la migraña comparte una base genética con algunos de estos trastornos. No obstante, la naturaleza de la relación entre la migraña y los factores de riesgo genéticos y no genéticos compartidos no se comprende completamente, ni tampoco si el tratamiento de factores de riesgo cardiovascular seleccionados podría conducir a reducciones en la aparición de ataques de migraña o auras.

Las opciones para tratar a los pacientes con migraña se han ampliado sustancialmente, particularmente durante la última década. La toxina onabotulínica A se convirtió en el primer tratamiento aprobado para la prevención de la migraña crónica en 2010. Un gran avance terapéutico provino de dirigirse a CGRP o su complejo receptor afín, con varios objetivos identificados y validados en las últimas cuatro décadas. Los cuatro científicos cuya investigación en animales y humanos validó CGRP y el sistema trigémino vascular como objetivos de tratamiento fueron galardonados con el Premio del Cerebro 2021, el primero en el campo del dolor de cabeza. Tres anticuerpos monoclonales dirigidos al péptido CGRP (eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab) y uno dirigido al receptor CGRP canónico (erenumab) han demostrado ser eficaces para la prevención de la migraña episódica y crónica.

Además, dos fármacos de moléculas pequeñas (gepants) dirigidos al receptor CGRP (rimegepant y ubrogepant) son beneficiosos para el tratamiento de la migraña aguda, y dos (rimegepant y atogepant) han demostrado ser eficaces para la prevención de la migraña episódica. Además, la aprobación de un agonista del receptor 5HT-1F (lasmiditán) que bloquea la liberación de neuropéptidos ha llevado a la disponibilidad de una terapia modificadora de la migraña aguda que, similar a los medicamentos de la vía CGRP, no contrae los vasos sanguíneos. Estos avances también son cruciales por otras razones. Primero, indican que ni la constricción de los vasos sanguíneos ni los medicamentos que penetran en el cerebro son necesarios para el alivio agudo de la migraña. En segundo lugar, ahora hay opciones disponibles para pacientes con enfermedad cardiovascular que no pueden usar medicamentos vasoconstrictores. En tercer lugar, los medicamentos que actúan fuera del cerebro pueden reducir la frecuencia de los ataques en una condición que se origina en el cerebro. Cuarto, los gepants podrían representar la primera clase de tratamiento agudo que es poco probable que aumente el riesgo de dolores de cabeza por uso excesivo de medicamentos.

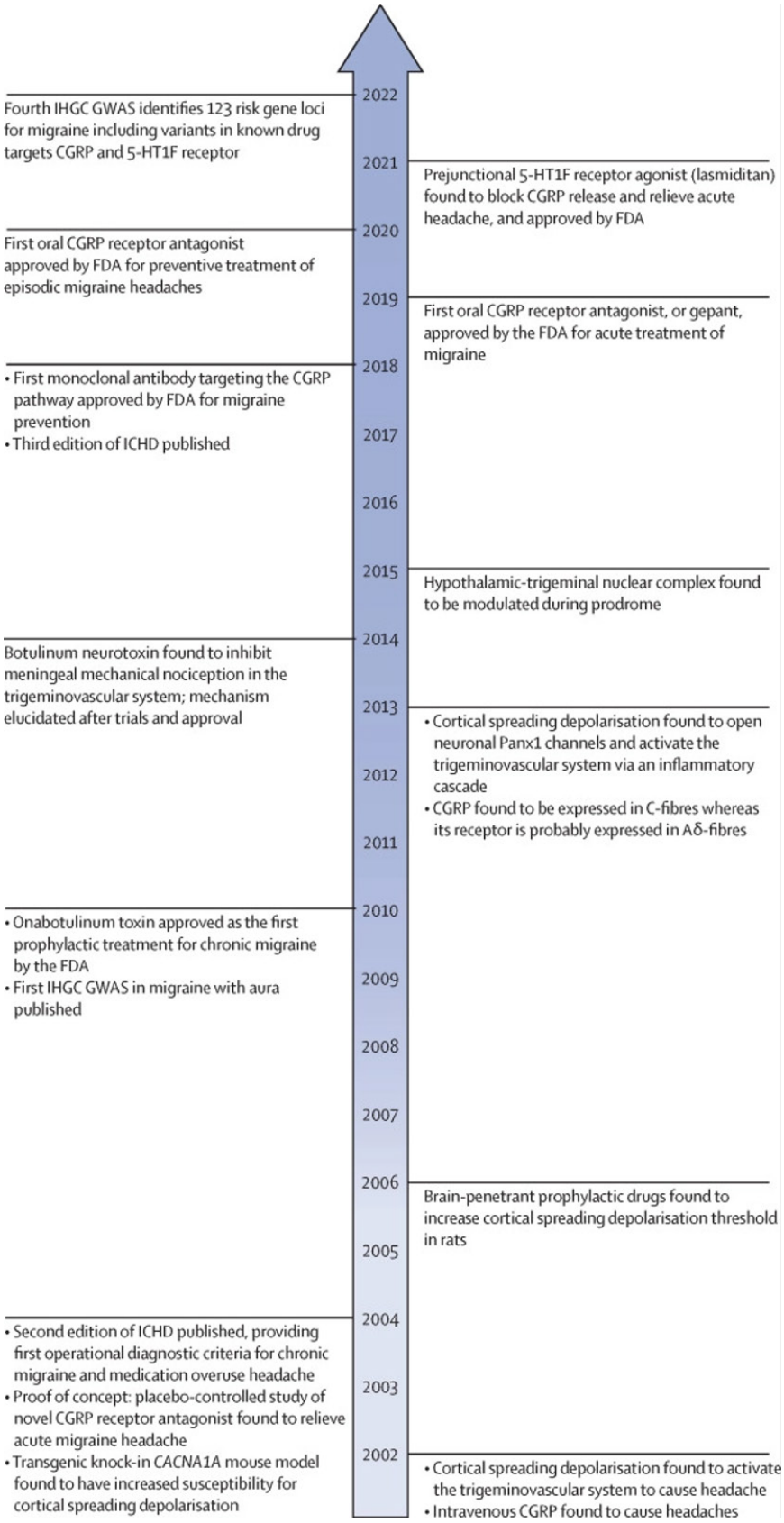
La investigación básica y clínica sobre la migraña nos ha informado que el sistema trigémino vascular

que contiene neuropéptidos es el objetivo de casi todos los tratamientos para la migraña aguda y los tratamientos preventivos para la migraña que no pueden penetrar en el cerebro, con CGRP y su receptor como los principales objetivos. A pesar de este consenso, todavía hay mucho que aprender sobre la ubicación de los sitios receptores CGRP pertinentes, y las implicaciones de la internalización del receptor para el descubrimiento de fármacos para la migraña. La señalización sostenida de un complejo receptor CGRP endosomal internalizado se demostró recientemente en células de Schwann de ratón. Este complejo condujo a una cascada que activó fibras C adyacentes y probablemente fibras Aδ en tejidos cutáneos para causar alodinia mecánica y sensibilización periférica. La sensibilización es una característica crucial de la migraña. En un modelo de rata de inflamación meníngea que complementa el mecanismo en las células de Schwann, la sensibilización depende de una cascada de señalización en neuronas de segundo orden dentro del asta dorsal que reciben entradas convergentes de aferentes extracraneales y meníngeos.

La mayoría de los investigadores ahora aceptan que la despolarización de propagación cortical (CSD; anteriormente llamada depresión de propagación cortical), una ola de despolarización de neuronas y glías que se mueve lentamente sobre la corteza, es la causa del aura de migraña. La evidencia de modelos animales de migraña muestra convincentemente que la CSD es un desencadenante de la activación trigémino vascular y el dolor de cabeza. La evidencia de CSD en el cerebro de migraña es casi inequívoca, y las altas concentraciones extracelulares de glutamato y potasio en el tejido están implicadas en su inicio y propagación. Además, todos los fármacos profilácticos penetrantes en el cerebro probados hasta la fecha elevan el umbral para evocar CSD en animales y reducen la frecuencia de dolor de cabeza en pacientes. Los ratones transgénicos que expresan mutaciones humanas identificadas en las diversas formas monogénicas de migraña aumentan la susceptibilidad a la CSD inducida experimentalmente, validando su valor como modelos animales de migraña. En 2021, las auras y los dolores de cabeza se activaron en un modelo de provocación humana mediante la administración de un ATP sensible al ATP. La apertura de los canales de potasio para las personas que tienen migrañas, tal vez brinda la oportunidad de estudiar las fases de pródromo y dolor de cabeza en relación con el aura.

Como se propone en personas que tienen migrañas, CSD en animales causa alodinia mecánica cutánea e inicia una cascada inflamatoria cortical que activa las células meníngeas y las aferentes. Una idea actual postula que la estimulación química de las meninges suprayacentes causa dolores de cabeza ipsilaterales después del aura, con LCR que transporta los mensajes desde el cerebro hasta la pia y la duramadre. Las fluctuaciones en la salida del líquido intersticial podrían, en parte, explicar la latencia y la variabilidad en la aparición del dolor de cabeza después del aura.

Tal vez como desencadenante endógeno de CSD, el hipotálamo ha sido identificado por enfoques de imágenes avanzadas para acoplarse funcionalmente con la modulación descendente del complejo nuclear del trigémino y la protuberancia dorsal en humanos. La conectividad entre estas estructuras proporciona una ruta por la cual es probable que se inicien y mantengan los ataques de migraña individuales. La biología y la fenomenología clínica, y la oportunidad de tratamiento durante esta fase prodrómica podrían priorizarla como un tema de discusión entre el paciente y el médico y como un nuevo objetivo para el tratamiento agudo, porque la intervención temprana durante un ataque agudo podría conducir a resultados terapéuticos más sólidos.



Eventos notables en la migraña, 2002–22.

CGRP=calcitonin-gene-related peptide. FDA=US Food and Drug Administration. GWAS=genome-wide association study. ICHD=International Classification of Headache Disorders. IHGC=International Headache Genetics Consortium.

Moskowitz MA et al. Migraine research comes of age in the 21st century. Lancet Neurology, 2022; 21(11):955-958. November, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00398-2.

EPIDEMIOLOGÍA DEL ESTATUS MIGRAÑOSO

En un estudio poblacional de 7 años, la tasa de estado incidente migrañoso fue de 26.6 por 100000. Los desencadenantes más comunes fueron el estrés y dormir demasiado o muy poco.

El estado migrañoso (MS) es una complicación bien reconocida de la migraña en la que el dolor y los síntomas asociados duran más de 72 horas y son debilitantes. Sin embargo, la epidemiología del MS en la población general no ha sido bien caracterizada.

Los investigadores ahora han realizado un estudio retrospectivo de 7 años (2012-2017) de 237 personas que buscan atención con MS incidente (edad mediana, 35; 89% mujeres; 84% blancos) en la base de datos del Proyecto de Epidemiología de Rochester de residentes en el condado de Olmstead, MN. El objetivo del estudio fue determinar la tasa de MS incidente, las características clínicas de la afección y la tasa de recurrencia a 1 año después del evento incidente.

Los resultados fueron los siguientes: La tasa general de incidentes ajustados por edad y sexo fue de 26.6 por 100 000. La mayor incidencia se observó en pacientes de 40 a 49 años de edad. Los desencadenantes nombrados más frecuentes fueron el estrés (16.9%) y dormir demasiado o muy poco (11.4%). En un modelo multivariable, dormir demasiado o muy poco se asoció con un exceso de 3.6 veces el riesgo de recurrencia a 1 año. De 135 individuos diagnosticados con migraña episódica en la incidencia de MS, el 29% progresó a migraña crónica dentro de 1 año; aquellos que progresaron de migraña episódica a crónica tuvieron una mayor tasa de recurrencia de MS que aquellos que permanecieron episódicos (23.1% vs. 7.4%).

Este estudio proporciona la primera estimación poblacional de la incidencia de status migrañoso. Sugiere que el estado migrañoso puede ser un factor de riesgo para la progresión de la migraña episódica a la crónica e identifica la interrupción del sueño como un factor de riesgo potencialmente modificable para la recurrencia del status migrañoso. Los opioides se administraron a aproximadamente 1 de cada 5 individuos, a pesar de las pautas de los expertos que desaconsejan su uso para el tratamiento de la migraña, un hallazgo que subraya la necesidad de mejores tratamientos. El alto porcentaje de individuos blancos en el estudio sugiere que los resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones.

VanderPluym JH et al. Incidence of status migrainosus in Olmsted County, Minnesota, United States: Characterization and predictors of recurrence. Neurology 2022 Sep 29. (https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201382).

SEGURIDAD Y EFICACIA DE RISDIPLAM EN PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO 1

Risdiplam es una terapia administrada por vía oral que modifica el empalme previo al ARNm del gen de supervivencia de la neurona motora 2 (*SMN2*) y está aprobado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal. El estudio FIREFISH está investigando la seguridad y eficacia de risdiplam en bebés tratados con atrofia muscular espinal tipo 1 *versus* controles históricos. El criterio de valoración primario de la parte 2 del estudio FIREFISH mostró que los bebés con atrofia muscular espinal tipo 1 alcanzaron la capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 s después de 12 meses de tratamiento.

FIREFISH es un estudio en curso, multicéntrico, abierto, de dos partes. En FIREFISH parte 2, los bebés elegibles (de 1 a 7 meses de edad en el momento de la inscripción, con un diagnóstico genéticamente confirmado de atrofia muscular espinal y dos copias del gen *SMN2*) se inscribieron en 14 hospitales en diez países de Europa, América del Norte, América del Sur y Asia. Risdiplam se administró por vía oral una vez al día a 0.2 mg/kg en lactantes de entre 5 meses y 2 años de edad. Una vez que un bebé alcanzó los 2 años de edad, la dosis se aumentó a 0.25 mg / kg. Los lactantes menores de 5 meses comenzaron con 0.04 mg/kg (lactantes entre 1 mes y 3 meses de edad) o 0.08 mg/kg (lactantes entre 3 meses y 5 meses de edad), y esta dosis inicial se ajustó a 0.2 mg/kg una vez que se dispuso de datos farmacocinéticos para cada lactante. Los criterios de valoración primarios y secundarios incluidos en la jerarquía estadística y evaluados en el mes 12 se han informado anteriormente. Los criterios de valoración secundarios de eficacia que se incluyeron en la jerarquía estadística en el mes 24 fueron: la capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 30 s, estar solo y caminar solo, según lo evaluado por la subescala motora gruesa de la tercera edición de *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. Estos tres criterios de valoración se compararon con un criterio de rendimiento del 5% que se definió en función de la historia natural de la atrofia muscular espinal tipo 1; los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el límite inferior del IC bilateral del 90% estaba por encima del umbral del 5%. FIREFISH está registrado con ClinicalTrials.gov, NCT02913482.

Entre el 13 de marzo y el 19 de noviembre de 2018, 41 bebés se inscribieron en FIREFISH parte 2. Después de 24 meses de tratamiento, 38 lactantes estaban en curso en el estudio y 18 lactantes (44 %) pudieron sentarse sin apoyo durante al menos 30 s ($p<0.0001$ en comparación con el criterio de rendimiento derivado de la historia natural de los lactantes no tratados con atrofia muscular espinal tipo 1). Ningún lactante pudo estar solo o caminar solo después de 24 meses de tratamiento. El evento adverso notificado con mayor frecuencia fue la infección del tracto respiratorio superior, en 22 lactantes (54%). Los eventos adversos graves más comunes fueron neumonía en 16 lactantes (39%) y dificultad respiratoria en tres lactantes (7%).

El tratamiento con risdiplam durante 24 meses resultó en mejoras continuas en la función motora y el logro de hitos motores del desarrollo. La fase de extensión abierta de FIREFISH proporcionará evidencia adicional con respecto a la seguridad y eficacia a largo plazo de risdiplam.

Financiación: *F Hoffmann-La Roche*.

Masson R et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. Lancet Neurology, October 13, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00339-8.

ENVEJECIMIENTO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El factor más relevante y fuertemente asociado con el curso clínico de la esclerosis múltiple es la edad cronológica. Los pacientes muy jóvenes tienen exclusivamente la enfermedad remitente recurrente, mientras que aquellos con enfermedad de inicio tardío se enfrentan a un desarrollo más rápido de discapacidad permanente. Para las personas con esclerosis múltiple progresiva, la respuesta deficiente a las terapias modificadoras de la enfermedad actuales podría estar relacionada con el envejecimiento en el sistema inmunitario y el SNC. El envejecimiento también se asocia con un mayor riesgo de efectos secundarios causados por algunas terapias de esclerosis múltiple. Tanto los procesos de envejecimiento somático como el reproductivo pueden contribuir al desarrollo de la esclerosis múltiple progresiva.

Comprender el papel del envejecimiento en la función de las células inmunes y neuronales en pacientes con esclerosis múltiple podría ser clave para detener la progresión no relacionada con la recaída. La creciente literatura sobre posibles terapias que se dirigen a las células senescentes y los procesos de envejecimiento podría proporcionar estrategias efectivas para la remielinización y la neuroprotección.

En los últimos 5 años, se ha avanzado mucho en vincular con precisión la edad cronológica y biológica de las personas con esclerosis múltiple con las características de su enfermedad. La edad cronológica de un individuo se define por su fecha de nacimiento, mientras que su edad biológica puede definirse por la presencia de biomarcadores individuales o índices de multibiomarcadores que capturan el estado de los procesos de envejecimiento en diferentes tejidos o sistemas de órganos. El desgaste de los telómeros se asocia con la acumulación de discapacidad y la atrofia cerebral en la esclerosis múltiple, y el envejecimiento epigenético se ha relacionado con los resultados de la esclerosis múltiple. El envejecimiento reproductivo también se asocia con la acumulación de discapacidad y la atrofia de la materia gris. Los nuevos datos traslacionales apoyan el concepto de que el envejecimiento de la microglía contribuye a un ambiente crónicamente inflamado, que es poco propicio para la remielinización. Los leucocitos periféricos senescentes también contribuyen a entornos inflamatorios crónicos de bajo grado, incluida la producción del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que podría verse exacerbado por la liberación sistémica de moléculas proinflamatorias penetrantes en el SNC del microbioma de envejecimiento. Existe una comprensión cada vez mayor de cómo el envejecimiento altera la función de las células progenitoras del SNC, contribuyendo al fracaso de la remielinización, y cómo estos cambios podrían revertirse. Se está dando más reconocimiento al envejecimiento al elegir terapias modificadoras de la enfermedad, o al detener su uso, con nuevas investigaciones observacionales y ensayos de intervención dedicados a estos temas. Comprender las contribuciones del envejecimiento a la fisiopatología de la esclerosis múltiple y las respuestas a las terapias podría ser clave para mejorar los resultados a largo plazo en las personas que viven con la enfermedad.

Edad cronológica, epidemiología y características de la esclerosis múltiple

La edad más común para que se desarrolle la esclerosis múltiple es entre 20 y 40 años. Sin embargo, la esclerosis múltiple primaria progresiva, caracterizada por un empeoramiento constante de los síntomas independientemente de las recaídas, tiende a presentarse más tarde (edad media 45 años). La esclerosis múltiple de inicio pediátrico es menos frecuente que la enfermedad de inicio en la edad adulta (3-10% de los casos), pero se caracteriza por una enfermedad altamente inflamatoria. Prácticamente no hay casos de esclerosis múltiple progresiva en la infancia.

El factor más replicado asociado con las características clínicas, radiológicas y patológicas de la esclerosis múltiple es la edad cronológica. Los niños tienen de 3 a 5 veces más probabilidades de recaer que los adultos, y los adultos jóvenes tienen más recaídas que los adultos mayores. Aunque las tasas de recaída disminuyen con la duración de la enfermedad en todos los grupos de edad, los pacientes con inicio en una edad avanzada tienen una disminución más rápida en la tasa de recaída que aquellos con un inicio más temprano. La edad cronológica también se asocia consistentemente con la tasa de acumulación de discapacidad. Los individuos con esclerosis múltiple de inicio pediátrico (a los <18 años) tardan notablemente más en alcanzar los hitos secundarios de discapacidad progresiva de la esclerosis múltiple (una media de 32 años después del inicio inicial de la enfermedad) que aquellos con esclerosis múltiple de inicio en la edad adulta (después de una media de 18 años). Los adultos con una edad más avanzada al inicio de la enfermedad alcanzan los hitos de discapacidad ambulatoria más rápido que los adultos más jóvenes y tienen más probabilidades de tener características progresivas de la enfermedad y menos probabilidades de tener recaídas. En particular, en parte relacionados con estos datos epidemiológicos, existe un creciente interés en restar importancia a las distinciones entre los subtipos de esclerosis múltiple recurrente y progresiva. En cambio, los médicos e investigadores pueden considerar que la esclerosis múltiple es una enfermedad con diferentes expresiones basadas en la edad (jóvenes con esclerosis múltiple recurrente, adultos mayores con un mayor riesgo de esclerosis múltiple progresiva) y proporciones relativas de diferentes características patológicas o factores de exposición genéticos y ambientales del huésped.

Asociaciones cronológicas de la edad con características patológicas y de neuroimagen de la esclerosis múltiple progresiva

Las características neuropatológicas de la esclerosis múltiple forman un continuo, desde lesiones agudamente inflamadas hasta lesiones de sustancia blanca de expansión lenta, que depende en gran medida de la edad cronológica y la duración de la enfermedad. Las características patológicas comunes de la esclerosis múltiple incluyen la acumulación de infiltrados ricos en células T $CD8^+$ y células B en las regiones fronterizas del SNC (espacios perivasculares, ventrículos y meninges), así como en zonas de desmielinización, axonopatía, activación microglial y astrogliosis en el parénquima adyacente. Las lesiones de sustancia blanca desmielinizantes activas, centradas alrededor de vénulas permeables, son típicas de la esclerosis múltiple recidivante. En estas lesiones, las células T $CD8^+$ hematógenas, los monocitos y los macrófagos penetran en el parénquima. En grandes series de autopsias, la frecuencia de lesiones de sustancia blanca desmielinizantes activamente disminuye con la edad cronológica y la duración de la enfermedad. Por el contrario, las lesiones crónicas activas o latentes (también denominadas mixtas activas e inactivas) son más frecuentes en la esclerosis múltiple progresiva que en la enfermedad recidivante, que ocurre principalmente después de una duración de la enfermedad de 10 años y alcanza su punto máximo aproximadamente a los 50 años de edad. Aunque los infiltrados linfocíticos perivasculares están presentes en las lesiones crónicas activas, la barrera hematoencefálica está en gran parte intacta en estas lesiones, y el realce con gadolinio rara vez está presente en las imágenes. El núcleo gliótico inactivo de las lesiones crónicas está enriquecido en células que expresan el marcador senescente p16INK4a; el núcleo está rodeado por un borde de células mieloides activadas de origen principalmente microglial, con marcadores de óxido nítrico sintasa (iNOS) y CD40, indicativos de un estado proinflamatorio.

Los estudios de neuroimagen evidenciaron la mayor prevalencia de lesiones crónicas activas (vistas como lesiones del borde paramagnético o lesiones de expansión lenta) en pacientes con enfermedad progresiva que en aquellos con enfermedad recidivante. La acumulación de estas lesiones se ha identificado como un factor de riesgo para la conversión clínica a esclerosis múltiple secundaria progresiva a una edad más temprana. Las nuevas lesiones de esclerosis múltiple que se forman

después de los 35 años tienen más probabilidades de convertirse en lesiones crónicas activas y de no remielinizar que las que se forman a una edad más temprana, lo que respalda la hipótesis de que la edad (es decir, sensibilizada o preparada) la microglía contribuye a un ambiente crónicamente inflamado poco propicio para la remielinización. El papel de las lesiones crónicas activas en la conducción de la acumulación de discapacidad podría explicarse en parte por la lesión axonal aguda que ocurre persistentemente próximo al ataque. En pacientes con esclerosis múltiple no recurrente, la prevalencia de estas lesiones se correlaciona con las concentraciones séricas de la cadena ligera de neurofilamentos.

La atrofia de la materia gris comienza en las primeras etapas de la esclerosis múltiple, pero es más generalizada con el envejecimiento y en la enfermedad progresiva. Las lesiones desmielinizantes corticales (en gran parte subpiales) se acumulan, más comúnmente en ubicaciones subpiales, y pueden ocupar más del 90% de la cinta cortical en individuos con esclerosis múltiple progresiva de larga duración. Estas lesiones contienen dos poblaciones distintas de microglía activada: uno caracterizado por una expresión elevada de HLA de clase II y el otro caracterizado por una mayor complejidad morfológica y una regulación a la baja de los marcadores homeostáticos. Las lesiones corticales subpiales se asocian con inflamación meníngea compuesta de células mieloides, células T $CD8^+$ y células de linaje de células B que pueden formar folículos, que recuerdan a las estructuras linfoides terciarias. Se han detectado folículos meníngeos en surcos profundos de individuos que tienen un curso más agresivo o progresivo. A diferencia de las estructuras linfoides terciarias en otros tejidos, los folículos meníngeos en pacientes con esclerosis múltiple progresiva contienen pocas células T reguladoras $FoxP3^+$ (Tregs), lo que puede contribuir a la activación de células T patógenas y células B. La pérdida neuronal puede ser extensa en áreas de desmielinización cortical, en un gradiente de las capas superficiales a las profundas.

En línea con estos hallazgos patológicos, los datos de resonancia magnética *in vivo* transversales y longitudinales muestran cambios corticales y subcorticales (especialmente talámicos) que conducen a la atrofia y la reorganización de la red cortical. Estos cambios comienzan temprano en el curso de la enfermedad, pero son más prominentes con la edad y la duración de la enfermedad. Los análisis de cohortes han demostrado que la atrofia cerebral se asocia con malos resultados clínicos en la esclerosis múltiple. Las tasas anuales de pérdida de volumen cerebral en pacientes con esclerosis múltiple son 0.3-1% por año, y la proporción de atrofia cerebral que es atribuible al envejecimiento cerebral aumenta con el tiempo, mientras que la atribuible a la patología de la esclerosis múltiple disminuye con el tiempo. La interacción entre los cambios de volumen específicos de la enfermedad y los relacionados con la edad sigue siendo compleja y un área crucial para futuras investigaciones. La divergencia de un individuo de la trayectoria típica del volumen cerebral se ha predicho utilizando técnicas de aprendizaje automático y se ha propuesto como una métrica global ajustada por edad de la salud cerebral. En pacientes con esclerosis múltiple, se encontró que la diferencia prevista de lo que se esperaría en función de la edad cronológica se correlaciona con las puntuaciones transversales de discapacidad.

En resumen, se produce un cambio fundamental relacionado con la edad en la patología del SNC en las formas recurrentes *versus* progresivas de esclerosis múltiple. En pacientes más jóvenes con enfermedad recidivante, periódicamente se lanza desde la periferia un ataque inflamatorio al tejido de la sustancia blanca, facilitado por la permeabilidad cerebrovascular focal, e implica contacto directo entre leucocitos hematógenos y células residentes del SNC. En pacientes mayores con enfermedad progresiva, las células inflamatorias se limitan en gran medida a las regiones fronterizas del SNC e infligen lesiones a las células más profundas dentro del SNC desde lejos, probablemente a través de la liberación de factores solubles que impregnan el parénquima adyacente y median la toxicidad directamente, o secundariamente a través de la activación de microglía y astrocitos.

Comorbilidades relacionadas con la edad

Además de los cambios en la fisiopatología de la esclerosis múltiple y las características de la enfermedad con el aumento de la edad, las personas con esclerosis múltiple están en riesgo de comorbilidades vasculares y metabólicas relacionadas con el envejecimiento. Varios estudios poblacionales han mostrado una mayor prevalencia de hipertensión, cardiopatía cardiovascular o isquémica, enfermedades cerebrovasculares e hiperlipidemia en pacientes con esclerosis múltiple que en la población general, con un riesgo 1.5

veces mayor de mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con esclerosis múltiple. Una incidencia creciente de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia se ha visto en pacientes con esclerosis múltiple, y la incidencia aumenta con la edad. Se observó una mayor carga inesperada de patología periarteriolar, indicativa de enfermedad cerebral de vasos pequeños, en los análisis post-mortem de cerebros de pacientes con esclerosis múltiple en comparación con cerebros de participantes de control de la misma edad.

Es importante destacar que las comorbilidades vasculares se han asociado con una mayor discapacidad que en ausencia de estas comorbilidades en los análisis transversales y longitudinales. Los pacientes con esclerosis múltiple y obesidad tienen una discapacidad más grave y una mayor pérdida de volumen cerebral que los pacientes sin obesidad. Aunque menos conocida que la obesidad, la dislipidemia en pacientes con esclerosis múltiple se ha asociado con aumentos en las tasas de recaída y la actividad de la enfermedad.

Efectos moleculares del envejecimiento en la esclerosis múltiple

Marcadores de envejecimiento somático en la esclerosis múltiple. Dada la importancia del envejecimiento para la aparición y el curso de la esclerosis múltiple, la medición de la edad biológica ha ganado interés porque los procesos relacionados con el envejecimiento varían en individuos de la misma edad cronológica. Una medida bien reconocida de la edad biológica es la longitud de los telómeros: la longitud acortada de los telómeros leucocitarios (LTL) se asocia con afecciones relacionadas con el envejecimiento, incluidas las enfermedades cardiovasculares y la demencia, y también se asocia con la mortalidad en la población general.

Un estudio piloto realizado por **Guan** y sus colegas mostró que la LTL era más corta en pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria que en participantes de control sanos y **Habib** y sus colegas han observado LTL más corta en todos los múltiples subtipos de esclerosis y particularmente en participantes con enfermedad progresiva, que en participantes de control sanos. Un gran estudio de cohorte realizado por **Krysko** y sus colegas mostró que LTL en pacientes con esclerosis múltiple fue similar a la reportada en individuos sanos, pero que LTL más corto se asoció con puntuaciones de discapacidad más altas y menor volumen cerebral, independientemente de la edad cronológica. El análisis longitudinal mostró que un mayor desgaste de los telómeros se asoció con una mayor acumulación de discapacidad a lo largo del tiempo. Aunque Habib y sus colegas no replicaron una asociación cronológica independiente de la edad entre la disminución de LTL y la acumulación de discapacidad, un estudio posterior realizado por **Hecker** y colegas encontró que una LTL basal más corta en pacientes con esclerosis múltiple recidivante se asoció con un mayor riesgo de conversión a esclerosis múltiple progresiva secundaria después de 10 años. Además de estos datos sobre LTL, **Redondo** y colegas informaron que las células madre mesenquimales de la médula ósea de pacientes con esclerosis múltiple que tenían un menor potencial de expansión tenían un mayor desgaste de los telómeros que los pacientes con un mayor potencial de expansión, consistente con el envejecimiento prematuro.

Aunque los métodos y los hallazgos varían entre los estudios, en general la LTL más corta se asocia con una mayor discapacidad y formas progresivas de esclerosis múltiple, lo que respalda la hipótesis de que los procesos relacionados con el envejecimiento somático contribuyen a la neurodegeneración en la esclerosis múltiple. Del mismo modo, se ha informado de LTL más corta en otras afecciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, así como en afecciones autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. La actividad de la telomerasa se ha asociado con la actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico, y la longitud de los telómeros en algunos tipos de células se asocia con las características de la enfermedad de Alzheimer en estudios pequeños. La erosión acelerada de los telómeros en las células inmunes, o células del tejido autoinmune, puede conducir a la señalización del daño del ADN, lo que resulta en senescencia celular prematura. La acumulación de células senescentes podría conducir a la inflamación crónica y crear un ambiente deficiente para la remielinización, lo que impulsa la progresión de la discapacidad en la esclerosis múltiple.

Otra medida prometedora de la edad biológica consiste en medir los patrones de metilación del ADN sanguíneo (es decir, un reloj epigenético propuesto) que están asociados con el riesgo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y la mortalidad. En un estudio, dicho reloj epigenético mostró que la aceleración de la edad

era mayor en pacientes con esclerosis múltiple que en participantes de control sanos, aunque no se evaluó la asociación de esta métrica con la progresión de la discapacidad. Estos marcadores prometedores de la edad biológica requieren una evaluación adicional en personas con esclerosis múltiple, incluido el examen de su utilidad en la terapéutica de la esclerosis múltiple y la predicción de los resultados de la esclerosis múltiple.

En individuos sanos, las concentraciones séricas de cadenas ligeras de neurofilamentos aumentan con la edad y las trayectorias paralelas del volumen cerebral. En pacientes con esclerosis múltiple, las concentraciones séricas elevadas de cadenas ligeras de neurofilamentos se asocian con la actividad de la enfermedad, incluido el número de recaídas, lesiones que mejoran el gadolinio y lesiones crónicas activas. El hecho de que las concentraciones séricas de cadenas ligeras de neurofilamentos se vean afectadas tanto por la actividad inflamatoria aguda como por el envejecimiento biológico complica su uso como medida corregida por edad en estudios de esclerosis múltiple.

Como complemento al envejecimiento somático, el envejecimiento reproductivo podría contribuir a las características de la enfermedad y a la transición o al riesgo de esclerosis múltiple progresiva. Las hormonas esteroides sexuales tienen efectos tanto sobre la inflamación como sobre la neurodegeneración en modelos animales de esclerosis múltiple. Tanto para hombres como para mujeres, la producción de hormonas esteroides sexuales disminuye con la edad, aunque para los hombres la disminución en la producción de andrógenos puede ser insidiosa, mientras que las mujeres suelen tener una disminución perimenopáusica de 10 años en la función ovárica en sus 40 y 50 años. Aunque los hombres tienden a presentar una progresión más grave de la enfermedad a edades más tempranas, las mujeres se ponen al día en términos de acumulación de discapacidad después de la menopausia. La edad media de inicio de la esclerosis múltiple primaria progresiva y la esclerosis múltiple secundaria progresiva es de 45 años, especialmente durante el tiempo de deterioro ovárico para las mujeres. Por lo tanto, varias investigaciones han estudiado los efectos de la perimenopausia en las características de la esclerosis múltiple utilizando tanto la menopausia autoinformada como los biomarcadores de la función ovárica.

Los resultados de los estudios sobre la menopausia autoinformada (definida como el último ciclo menstrual) han tenido resultados contradictorios. **Bove** y sus colegas informaron de una asociación entre la menopausia natural o quirúrgica y un cambio en la trayectoria de la tasa de acumulación de discapacidad por esclerosis múltiple. En contraste con estos resultados de mujeres en los Estados Unidos, **Otero-Romero** y sus colegas no encontraron un punto de inflexión similar en la progresión de la discapacidad en mujeres españolas con esclerosis múltiple. Medir la menopausia por autoinforme puede ser un desafío, y el último ciclo menstrual podría ser demasiado tarde para evaluar los efectos relacionados con el envejecimiento ovárico. Los cambios biológicos y las fluctuaciones de la hormona esteroide sexual comienzan mucho antes que el último ciclo menstrual (a menudo en los 40 años de una mujer). Por lo tanto, podría ser útil evaluar los cambios en la trayectoria de la esclerosis múltiple en etapas más tempranas del deterioro funcional ovárico.

Las concentraciones de hormona antimulleriana (AMH) se pueden usar como un biomarcador de la perimenopausia y son particularmente útiles para capturar las tasas tempranas de deterioro ovárico, que varían entre las mujeres. La concentración de AMH puede diferenciar los grados de envejecimiento reproductivo entre mujeres con la misma edad cronológica. Una ventaja adicional de medir la AMH en lugar del estrógeno o la hormona foliculoestimulante es que la AMH tiene poca variación durante el ciclo menstrual, lo que aumenta la viabilidad de recolectar muestras. En el estudio de **Graves** y colegas, las concentraciones de AMH se asociaron fuertemente con la discapacidad en más de 400 mujeres con esclerosis múltiple en análisis transversales y longitudinales, incluso después del ajuste por edad cronológica y duración de la enfermedad. Las concentraciones de AMH también se asociaron con volúmenes totales de materia gris y cortical. Estos resultados implican el envejecimiento reproductivo como un contribuyente a la acumulación de discapacidad en mujeres con esclerosis múltiple, y la perimenopausia podría ser un factor de riesgo para la conversión a enfermedad progresiva.

En los hombres, el hipogonadismo (definido como concentraciones más bajas de testosterona total de lo esperado para la edad) se ha asociado con un mayor riesgo de esclerosis múltiple, y las bajas concentraciones de testosterona se han asociado con una mayor atrofia cerebral en un estudio piloto.

La disminución de la testosterona en los hombres es menos repentina que la disminución de los esteroides sexuales en las mujeres en el período perimenopáusico. No está claro si la disminución de la testosterona en los hombres podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la esclerosis múltiple progresiva, pero la testosterona también es un inmunosupresor conocido y podría contribuir al menor riesgo de esclerosis múltiple en los hombres. El ensayo TOTEM (NCT03910738) es un ensayo aleatorizado doble ciego en curso de undecilato de testosterona intramuscular (1 g cada 12 semanas) sobre imágenes de tensor de difusión y medidas de resultado de atrofia talámica en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

El envejecimiento y el sistema inmunitario en la esclerosis múltiple

El envejecimiento del sistema inmunitario se caracteriza por una inflamación sistémica crónica de bajo grado (es decir, la llamada *inflammaging*), que implica la secreción de una serie de factores proinflamatorios, denominados SASPs, por linfocitos periféricos y células mieloides. Además, los aumentos relacionados con la edad en la permeabilidad gastrointestinal facilitan la liberación de moléculas inmunoestimuladoras derivadas de microbios (patrones moleculares asociados a patrones [PAMP]), en la circulación, algunas de las cuales son penetrantes en el SNC. La microglía asume un estado activado durante el envejecimiento biológico, que podría ser impulsado, en parte, por la fuga de moléculas circulantes asociadas a la senescencia y PAMP microbianas a través de la barrera hematoencefálica. En consecuencia, en pacientes con esclerosis múltiple progresiva, el microambiente del SNC envejecido proporciona un entorno receptivo para el desarrollo de microglía patógena en el borde de las lesiones crónicas activas y en toda la sustancia blanca de apariencia normal. En la materia gris, la pérdida o disfunción neuronal relacionada con la edad resulta en la pérdida de interacciones inhibitorias (como CX3CL1-CX3CR1 y CD200-CD200R) que normalmente mantienen la microglía bajo control en condiciones homeostáticas. Esta pérdida de interacciones inhibitorias, en combinación con la difusión de factores SASPs y PAMPs en el SNC, probablemente contribuye a la activación de la microglía dentro de las lesiones corticales.

Varios estudios indican que los cambios relacionados con la inmunosenescencia en el compartimento de linfocitos ocurren prematuramente en personas con esclerosis múltiple, incluida una reducción en el número de células T naïve y la acumulación de células T de memoria diferenciadas terminalmente. Estos cambios podrían promover la patogénesis de la esclerosis múltiple, porque las células T y B de memoria senescente secretan factores SASP. Clones de células T $CD8^+$ que expresan Granzima K, que son características distintivas de la *inflammaging*, pueden enriquecerse en infiltrados perivasculares y meníngeos durante la esclerosis múltiple progresiva. Granzima K mejora SASP72 y, por lo tanto, podría exacerbar la activación microglial. El efecto de la senescencia linfocitaria sobre las características patológicas de la esclerosis múltiple es multifacético y complejo, lo que justifica una mayor investigación. Además, las deficiencias asociadas con la edad en la función de los linfocitos y el rango de reactividad del antígeno podrían aumentar el riesgo de infecciones secundarias al uso de terapias modificadoras de la enfermedad.

La creciente evidencia indica que la desregulación inmune relacionada con la edad bloquea directamente las vías de reparación durante la esclerosis múltiple progresiva. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas de la quimiocina eotaxina (CCL11), que se regulan al alza en la sangre y el LCR durante el envejecimiento en individuos sanos, se asocian con discapacidad clínica y carga de lesiones radiológicas en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva. La eotaxina atraviesa la barrera hematoencefálica, inhibiendo la neurogénesis adulta, y estimula la microglía para producir especies reactivas de oxígeno que son neurotóxicas. Una escasez de Tregs en el SNC durante la esclerosis múltiple también podría limitar la reparación, ya que las Treg promueven la regeneración de la mielina.

Microbiota del envejecimiento y esclerosis múltiple

El microbioma y el sistema inmunológico se modulan recíprocamente a lo largo de la vida. Los productos microbianos inmunorreguladores que se difunden en la circulación desde el intestino pueden cruzar la barrera hematoencefálica para modular las propiedades gliales. El envejecimiento amplifica este proceso a través del aumento de la permeabilidad epitelial intestinal. En ratones de laboratorio, los metabolitos del triptófano dietético (producido por la flora comensal) controlan la microglía mediante la señalización a través del receptor de hidrocarburos

de arilo y mediante la inhibición de la expresión de mediadores proinflamatorios como Il-1 β, iNos, y Vegfβ, al tiempo que promueven la expresión de la citoquina reguladora Tgf α. Vegfβ impulsa, mientras que Tgfα suprime, la transformación de los astrocitos en un subtipo neurotóxico y patógeno que ha sido implicado en la patogénesis de la esclerosis múltiple y su modelo animal, la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE). El agotamiento del triptófano de la dieta promueve la activación microglial y astrocítica, que se asocia con un curso exacerbado y no remitente de EAE. La activación glial podría ser provocada de manera similar durante el curso de la esclerosis múltiple progresiva, ya que la síntesis de proteínas involucradas en la producción de triptófano y las concentraciones fecales de metabolitos de triptófano disminuyen progresivamente con la edad. Metabolitos microbianos, que se alteran durante la disbiosis, también podrían afectar la progresión de la esclerosis múltiple a través de la modulación de las poblaciones linfoides. Los ácidos grasos de cadena corta, generados por bacterias en el intestino, expanden las Tregs y suprimen la EAE. El envejecimiento se asocia con una reducción de las concentraciones fecales de ácidos grasos de cadena corta, lo que podría alterar el sistema inmunológico de una manera que exacerba la esclerosis múltiple en individuos mayores.

No está claro si la esclerosis múltiple progresiva se asocia con una firma microbiana distinta y reproducible. En los pocos estudios que abordan este tema, no se encontraron diferencias consistentes en la diversidad de la microbiota entre los pacientes con esclerosis múltiple recurrente y progresiva. En algunos casos, se ha encontrado que bacterias específicas están sobrerrepresentadas en el microbioma de individuos con enfermedad progresiva, aunque la identidad de esas bacterias ha variado entre los estudios. La relación entre la composición granular del microbioma y el curso clínico de la esclerosis múltiple aún no se ha aclarado.

Procesos regenerativos y envejecimiento

La remielinización es el proceso regenerativo espontáneo en el que se restauran nuevas vainas de mielina en axones desmielinizados, y se asocia con la preservación axonal y la recuperación funcional. Aunque se pueden generar nuevas vainas de mielina a partir de oligodendrocitos que han sobrevivido a la desmielinización, la medida en que esto ocurre en la esclerosis múltiple es incierta dadas las dificultades para identificar de manera fiable la remielinización en el tejido lesionado. La opinión predominante es que la remielinización se logra, en su mayoría, mediante la generación de nuevos oligodendrocitos a partir de células progenitoras de oligodendrocitos adultos (OPC).

Una pregunta crucial es si los efectos de la edad son reversibles. La capacidad de rejuvenecer las OPC envejecidas se ilustró por primera vez en un estudio utilizando parabiosis heterocrónica. Posteriormente, el rejuvenecimiento de OPC envejecidas se ha logrado en ratones mediante restricción calórica, reprogramación parcial (el proceso por el cual la exposición transitoria a factores de reprogramación puede revertir una célula envejecida a un estado más juvenil sin inducir pluripotencia) y, de particular relevancia traslacional, mediante la activación farmacológica del receptor RXR98 y con el mimético de restricción calórica, metformina. Las OPC pierden función con el envejecimiento, en gran parte debido a cambios en las propiedades biomecánicas (por ejemplo, el aumento de la rigidez) del cerebro envejecido. Una implicación de estos cambios es que los enfoques de terapia celular para mejorar la remielinización podrían no tener éxito porque el entorno del cerebro envejecido disminuirá la función de las células trasplantadas, independientemente de sus propiedades en el momento del trasplante. Un enfoque alternativo para revertir los efectos del envejecimiento sobre la remielinización es cambiar el entorno de la lesión revirtiendo los efectos relacionados con la edad en su población de macrófagos microgliales.

Susceptibilidad neuronal y envejecimiento: fallo energético y mitocondrias

Con la edad, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondrial, se producen defectos en la autofagia y se acumulan defectos dañados en las mitocondrias y el ADN. La neuroinflamación crónica en la esclerosis múltiple puede conducir a un aumento del estrés oxidativo con daño mitocondrial secundario, lo que lleva a un exceso de producción de especies reactivas de oxígeno, aumentando aún más el estrés oxidativo y la producción de energía ineficiente, que es perjudicial para las neuronas. La disfunción mitocondrial, incluidas las anomalías en la función de la cadena respiratoria y el transporte mitocondrial, podría ser una parte importante de los procesos progresivos y neurodegenerativos en la esclerosis múltiple. Los efectos del envejecimiento y las

alteraciones relacionadas con la esclerosis múltiple en las mitocondrias podrían contribuir a los aspectos neurodegenerativos de la enfermedad. El potencial para atacar la disfunción mitocondrial como un enfoque terapéutico para la esclerosis múltiple progresiva requiere investigación adicional.

Implicaciones del envejecimiento para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Eficacia y seguridad de las terapias inmunitarias actuales. La eficacia de las terapias inmunomoduladoras o supresoras disponibles en la progresión de la discapacidad ha sido en gran medida decepcionante. Los resultados negativos de los primeros ensayos en pacientes con esclerosis múltiple progresiva destacan que diferentes mecanismos biológicos impulsan la progresión de la discapacidad más allá de los efectos inflamatorios periféricos observados en la esclerosis múltiple recidivante. Aunque se ha informado eficacia en ensayos más recientes en pacientes con enfermedad progresiva (p. ej., con ocrelizumab en ORATORIO y con siponimod en EXPAND), análisis de subgrupos muestran que los efectos del tratamiento se limitaron principalmente a pacientes que tenían lesiones de mejoría en una resonancia magnética o recaídas clínicas recientes, con menos beneficio para los pacientes con progresión de la enfermedad independiente de la actividad de recaída. Al explorar específicamente la eficacia relacionada con los subgrupos de edad en el ensayo ORATORIO, hubo un mayor efecto del tratamiento para los pacientes de 45 años o menos que para los mayores de 45 años.

La exclusión de pacientes mayores de los estudios piloto también limita la capacidad de evaluar la seguridad de las terapias modificadoras de la enfermedad, especialmente el riesgo de infección, que aumenta con la edad en la población general debido a múltiples factores, que incluyen inmunosenescencia, comorbilidades, polifarmacia, deterioro funcional y mala nutrición. Además, las diferencias en los síntomas de infección en personas mayores de 65 años en comparación con individuos más jóvenes contribuyen a retrasos en el diagnóstico y una mayor gravedad en la presentación, lo que lleva a una mayor mortalidad en las poblaciones mayores que en las poblaciones más jóvenes. La edad es un modificador del efecto del riesgo de infección para los pacientes con esclerosis múltiple en terapias modificadoras de la enfermedad. En un estudio, los pacientes con esclerosis múltiple mayores de 60 años tenían 2.7 veces más probabilidades de ser ingresados en el hospital por una infección que los pacientes mayores de 60 años sin esclerosis múltiple, mientras que las personas de 18 a 39 años que tenían esclerosis múltiple tenían solo un riesgo 1.5 veces mayor en comparación con las personas de la misma edad sin esclerosis múltiple.

Terapias de remielinización. El envejecimiento presenta un problema para el desarrollo de terapias de remielinización: aunque la necesidad de terapias que promuevan la remielinización aumenta con la edad, la capacidad de respuesta de los OPC adultos a los agentes inductores de diferenciación disminuye con la edad. La evidencia experimental sugiere que esta capacidad de respuesta reducida puede, en parte, superarse mediante el rejuvenecimiento farmacológico con medicamentos como la metformina, que hace que las OPC envejecidas respondan a los potenciadores potenciales de la remielinización. La implementación clínica de las terapias potenciadoras de la remielinización está en su infancia, pero dos cosas están claras. En primer lugar, los estudios preclínicos que identifiquen y validen nuevos objetivos potenciales deben ser capaces de mostrar evidencia de mejora de la remielinización en modelos animales de envejecimiento. En segundo lugar, el diseño del ensayo clínico deberá considerar la tasa basal de remielinización relacionada con la edad y probablemente deberá incorporar un agente que modifique el envejecimiento biológico en pacientes con enfermedad progresiva.

La promesa de las terapias neuroprotectoras. Además de dirigirse a la remielinización y la disfunción mitocondrial, se han explorado otras estrategias neuroprotectoras. El ensayo MS-STAT110 estudió los posibles efectos inmunomoduladores y neuroprotectores de la simvastatina y mostró que la atrofia cerebral anual en pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria se produjo a un ritmo reducido en comparación con placebo. Ibudilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa con efectos neuroprotectores, mostró de manera similar una reducción en las tasas de atrofia cerebral en pacientes con enfermedad progresiva en comparación con placebo en el ensayo de fase 2 SPRINT-MS. Se cree que la biotina en dosis altas tiene beneficios potenciales para el metabolismo energético y la remielinización; sin embargo, un estudio de fase 3 de esclerosis múltiple no cumplió con los criterios de valoración de discapacidad primaria. El ensayo MS-SMART113 evaluó tres agentes neuroprotectores: amilorida (que reduce la lesión axonal asociada con la acidosis), fluoxetina

(que mejora la producción de energía mitocondrial) y riluzol (que reduce la excitotoxicidad del glutamato), pero ninguno cumplió con los criterios de valoración primarios de cambio progresivo del volumen cerebral. Los agentes neuroprotectores a menudo se estudian en modelos EAE de esclerosis múltiple sin tener en cuenta específicamente el entorno de envejecimiento.

Estrategias actuales para el seguimiento y el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con esclerosis múltiple

Para el envejecimiento individual con esclerosis múltiple, el tratamiento implica tanto la reevaluación de la relación riesgo-beneficio de las terapias tradicionales modificadoras de la enfermedad como el uso de intervenciones para los síntomas. Factores como el aumento del riesgo de infección, el empeoramiento de la hipertensión mientras se toma teriflunomida o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, la fatiga de la aguja con inyecciones, la seroconversión del virus John Cunningham (poliomavirus humano 2) mientras se toma natalizumab o la asequibilidad de las terapias modificadoras de la enfermedad pueden requerir modificaciones del tratamiento. La interrupción de las terapias modificadoras de la enfermedad puede tener éxito sin recaída resultante o nuevas lesiones T2 de RM en pacientes mayores de 60 años, que tuvieron poca actividad de la enfermedad en los 2 años anteriores a la interrupción. Aunque los pacientes mayores tienen un mayor riesgo de enfermedad progresiva que los pacientes más jóvenes, en este mismo estudio de interrupción, el 38% de los participantes mayores de 60 años con esclerosis múltiple de inicio recurrente que interrumpieron las terapias modificadoras de la enfermedad aún no se habían convertido en esclerosis múltiple secundaria progresiva y el 42% no requirió bastón para caminar. La estabilidad de la enfermedad se citó como una razón para interrumpir la terapia en el 28% de los pacientes.

Seguridad y eficacia de las terapias modificadoras de la enfermedad

Los tratamientos para esclerosis múltiple incluyen las siguientes categorías farmacéuticas:

Acetato de glatiramer: La lipoatrofia podría dificultar las inyecciones. No se dispone de estudios específicos sobre discapacidad y edad.

Teriflunomida: Asociada con hipertensión. Se recomienda precaución ya que los riesgos vasculares de hipertensión aumentan con la edad. No se dispone de estudios específicos sobre discapacidad y edad.

Moduladores de esfingosina-1-fosfato: Los riesgos de infección aumentan con la edad; asociados con la hipertensión, por lo que se recomienda precaución ya que los riesgos vasculares de hipertensión aumentan con la edad; los riesgos cardíacos y malignos pueden aumentar con la edad. El riesgo de diabetes aumenta con la edad y predispone a los individuos a edema macular. Un análisis post-hoc del estudio EXPAND reveló que en pacientes de ≥45 años, **siponimod** redujo el riesgo de progresión confirmada de la discapacidad a los 3 meses y 6 meses en un 31% y 33%, respectivamente, en comparación con placebo. En pacientes de <45 años, el riesgo de progresión confirmada de la discapacidad a los 3 meses y 6 meses se redujo en un 32% y 40%, respectivamente, en comparación con placebo.

Fumaratos: El riesgo de linfopenia de grado 3 aumenta con la edad; riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada con linfopenia de grado 3. No se dispone de estudios específicos sobre discapacidad y edad.

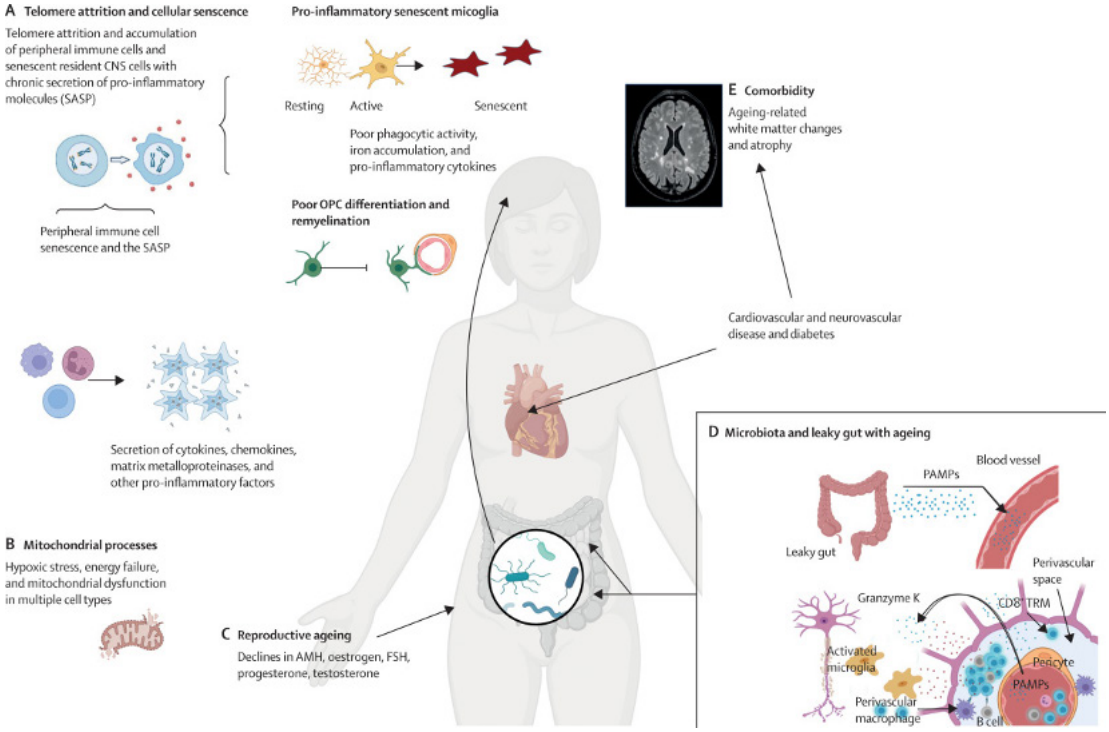
Natalizumab: Los riesgos de leucoencefalopatía multifocal progresiva son mayores con la edad. Un estudio posterior a la comercialización que utilizó el registro nacional sueco de esclerosis múltiple mostró que el natalizumab redujo las puntuaciones de EDSS en 0.5 puntos a los 12 meses en las personas de 18 a 50 años frente a ningún cambio en las personas de >50 años. Más pacientes mayores (>50 años) interrumpieron el tratamiento debido al empeoramiento neurológico progresivo que los pacientes de ≤50 años.

Terapia anti-CD20: Los riesgos de infección y malignidad aumentan con la edad; el uso a largo plazo aumenta el riesgo de hipogammaglobulinemia; caso único de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente de 78 años que recibía monoterapia. El análisis de subgrupos del estudio OLYMPUS mostró que el **rituximab** fue más eficaz para reducir la progresión confirmada de la discapacidad en pacientes de <51 años que tenían lesiones potenciadoras de gadolinio; en pacientes de ≥51 años sin lesiones potenciadoras de gadolinio no hubo beneficio; un análisis de subgrupos del

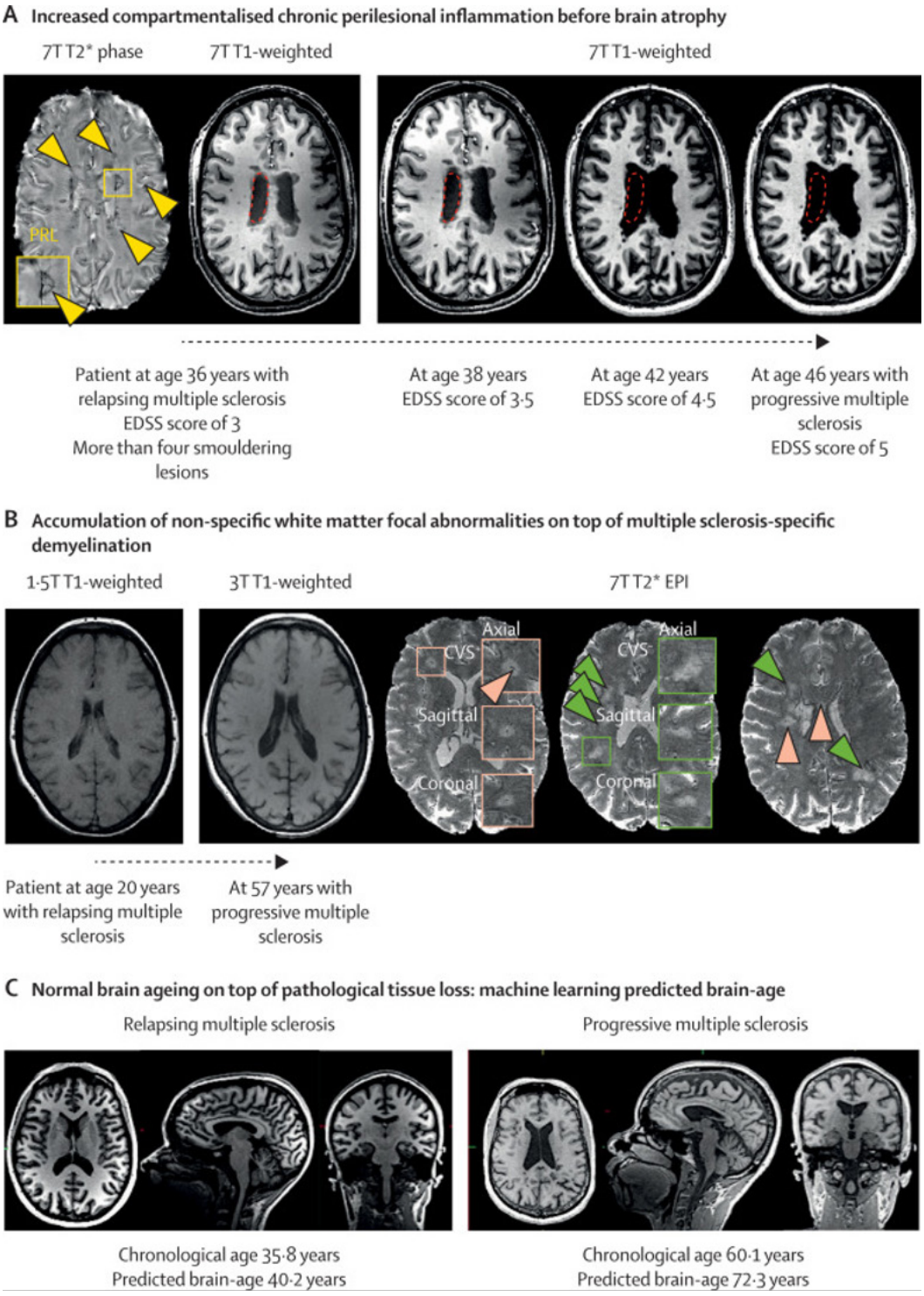
estudio ORATORIO mostró que **ocrelizumab** tuvo un mayor efecto sobre la progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas en pacientes de ≤45 años que aquellos de >45 años.

Cladribina: Los riesgos de infección y malignidad aumentan con la edad. Un análisis post-hoc del estudio CLARITY reveló que para los pacientes de >45 años, el 85.4% tratados con cladribina estaban libres de progresión de EDSS a 6 meses en comparación con el 80.8% con placebo; el 91.8% de los ≤45 años tratados con cladribina estaban libres de progresión de EDSS a los 6 meses en comparación con el 82.5% con placebo.

Alemtuzumab: Los riesgos de infección y malignidad aumentan con la edad. Los análisis post-hoc de los ensayos CARE-MS I y II revelaron que a los 8 años, el 77% de los pacientes de ≤25 años estaban libres de empeoramiento confirmado de la discapacidad a los 6 meses frente al 50% de los pacientes de >45 años.



Procesos de envejecimiento que afectan a la patología y tratamiento de la esclerosis múltiple.



Cambios cerebrales asociados con la edad en pacientes con esclerosis múltiple mediante resonancia magnética in vivo

Graves JS et al. Ageing and multiple sclerosis. Lancet Neurology, October 07, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00184-3.

LESIONES ASINTOMÁTICAS EN LA ENFERMEDAD ASOCIADA A ANTICUERPOS CONTRA MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN (MOG)

Las lesiones nuevas o en aumento fuera de los ataques clínicos son raras y mucho menos frecuentes en pacientes con MOGAD que en pacientes con esclerosis múltiple. Mientras que las lesiones subclínicas de RM se encuentran a menudo en pacientes con esclerosis múltiple (EM), su frecuencia en pacientes con enfermedad asociada a anticuerpos contra la MOG o trastorno del espectro de neuromielitis óptica acuaporina-4 positivo (AQP4 + NMOSD) ha sido objeto de debate. Los investigadores han realizado un estudio retrospectivo para identificar la frecuencia de lesiones nuevas o crecientes T2-hiperintensas o potenciadoras fuera de los ataques clínicos en 105 pacientes con MOGAD (media de edad, 31 años; 60% mujeres) y para comparar la frecuencia relativa de tales lesiones en pacientes con MOGAD *versus* pacientes con EM o AQP4 + NMOSD. Los investigadores evaluaron 373 resonancias magnéticas de referencia y seguimiento pareadas de los pacientes con MOGAD y compararon los resultados entre los subgrupos de pacientes con MOCAD, EM y AQP4 + NMOSD con intervalos entre exploraciones ampliamente similares.

Un total de 10 pacientes con MOGAD (9.5%) tenían lesiones nuevas o lesiones en aumento. En el subgrupo de 25 pacientes con MOGAD, la aparición de nuevas lesiones cerebrales fue menos frecuente que en el subgrupo 26 pacientes con EM (4% vs. 54%; P<0.0001) pero fue similar al del subgrupo de 13 pacientes con AQP4 + NMOSD (4% y 8%). Las nuevas lesiones espinales fueron raras entre todos los subgrupos (0-4%).

Este estudio sugiere que las lesiones asintomáticas pueden ocurrir en pacientes con MOGAD, pero son raras y mucho menos comunes que en pacientes con EM. Este hallazgo probablemente refleja la ubicación de las lesiones y su patología subyacente. Los estudios prospectivos ayudarían a definir aún más el papel de las imágenes de rutina en MOGAD, especialmente ahora que tenemos varias terapias entre las que elegir.

Syc-Mazurek SB et al. Frequency of new or enlarging lesions on MRI outside of clinical attacks in patients with MOG-antibody-associated disease. Neurology 2022 Sep 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201263)

DÉCADAS DE PROGRESO RELATIVO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En las últimas dos décadas, el panorama de la investigación de la demencia ha cambiado drásticamente debido a los avances en el conocimiento a nivel molecular, celular, animal y humano. Los avances no se han limitado al espectro de la enfermedad de Alzheimer, sino que incluyen una mejor comprensión de otros trastornos que también pueden conducir a la demencia.

A principios del siglo XXI, algunos biomarcadores de LCR fueron reconocidos como específicos para la enfermedad de Alzheimer. Se habían desarrollado β-amiloide 42 (Aβ42) y ensayos de tau fosforilada y estaban en uso en algunos entornos de investigación y clínicas. Desde entonces, también se han desarrollado ligandos PET que son específicos para las proteinopatías que definen la enfermedad de Alzheimer (placas β-amiloides y ovillos tau). La primera demostración exitosa en humanos de un ligando PET de etiquetado de placa β-amiloide, el compuesto B de Pittsburgh, ocurrió en 2004. Aproximadamente una década después, se desarrolló el primer ligando PET tau exitoso en humanos, T807 (ahora conocido como flortaucipir). Ahora es posible identificar con confianza la presencia de niveles moderados a altos de placa β-amiloide y patología de ovillos tau en personas vivas.

Poco después de que se desarrollaron los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, se incorporaron a estudios de cohortes observacionales longitudinales. Estos estudios permitieron a los investigadores examinar cómo los diferentes biomarcadores evolucionan cuantitativa y topográficamente a lo largo del tiempo en relación entre sí y en relación con el inicio y la progresión de los síntomas clínicos. Los hallazgos alteraron sustancialmente la comprensión de la historia natural de la enfermedad de Alzheimer y se han resumido en un modelo temporal. La PET amiloide se vuelve anormal antes de que aparezca la señal de PET tau neocortical. La β-amiloidosis parece promover o facilitar la propagación de la tauopatía. El momento y la distribución topográfica de la neurodegeneración (identificada con MRI o FDG PET) y tau PET están estrechamente relacionados entre sí y, a su vez, con el inicio y la expresión fenotípica de los síntomas. En contraste, ni el momento de inicio de la PET amiloide anormal ni su distribución topográfica están estrechamente relacionados con los síntomas. Los biomarcadores fluidos de Aβ (tanto en LCR como en plasma) parecen volverse anormales cerca del tiempo o ligeramente antes de que la PET amiloide se vuelva anormal. Los biomarcadores tau fosforilados fluidos se vuelven anormales cerca en el tiempo o ligeramente después de la aparición de la PET amiloide anormal. Todo este proceso puede extenderse a lo largo de 20 años o más.

Los biomarcadores plasmáticos han sido el desarrollo más importante en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en los últimos años. Las medidas plasmáticas de Aβ42/40 se correlacionan con la LCR Aβ42/40 y con la PET amiloide y predicen la progresión clínica. Las tau fosforiladas plasmáticas diferencian a los pacientes con enfermedad de Alzheimer clínicamente definida de aquellos con enfermedades neurodegenerativas no relacionadas con el Alzheimer, se correlacionan

con la PET amiloide y la TEP tau, se asocian con la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer en la autopsia y predicen la progresión clínica.

Se han desarrollado otros biomarcadores plasmáticos, por ejemplo, la cadena ligera de neurofilamentos, que podría ser útil para el pronóstico y la monitorización, pero no es específica para la enfermedad de Alzheimer. Los biomarcadores plasmáticos resuelven los problemas básicos de acceso limitado y costos en algunos entornos. A diferencia de los biomarcadores de PET y LCR, los biomarcadores plasmáticos no son invasivos y, por lo tanto, se prevé que sean transformadores.

En 2000, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se basó en la impresión de un médico de que un trastorno neurodegenerativo progresivo estaba presente, a menudo, pero no siempre, comenzando con el deterioro de la memoria, que finalmente progresó hasta el punto en que el individuo no pudo manejar independientemente las actividades de la vida diaria. Con el tiempo, el término enfermedad de Alzheimer se utilizó para describir tanto la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer como una demencia progresiva en personas mayores, y este doble uso del término condujo a una gran confusión. Sin embargo, con la llegada de la PET específica de la enfermedad de Alzheimer y los biomarcadores fluidos, se desarrollaron criterios diagnósticos que incluían información de biomarcadores. Dos grupos principales han creado estos criterios y directrices: el *International Working Group* (IWG) y el *National Institute on Aging–Alzheimer's Association* (NIA–AA). Ambos grupos han publicado varios conjuntos de directrices. La principal diferencia conceptual es que el grupo NIA-AA abarca la definición de la enfermedad de Alzheimer por su biología, es decir, en personas vivas, por la evidencia de biomarcadores tanto de placas de β-amiloide como de ovillos tau. Inherente a esta posición es el concepto de que la enfermedad de Alzheimer abarca un continuo que comienza con la evidencia de biomarcadores de patología β-amiloide y tau en individuos asintomáticos, se extiende a través de eventos de biomarcadores tardíos (por ejemplo, lesión neuronal y neurodegeneración), y culmina con la aparición de síntomas clínicos que pueden presentarse como diversas variantes fenotípicas. El IWG toma la posición de que un individuo no tiene la enfermedad de Alzheimer hasta que los síntomas están presentes junto con biomarcadores anormales de la enfermedad de Alzheimer.

Además de la formulación de criterios actualizados para evaluar los cambios neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer, un desarrollo importante en neuropatología ha sido el reconocimiento de la naturaleza multietiológica de la demencia tardía. En 2000, la percepción común de las enfermedades neurogenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer, era el modelo de entidad única en el que se pensaba que los pacientes generalmente tenían un solo proceso de enfermedad responsable de los síntomas. Los estudios de autopsias a gran escala han revelado una imagen muy diferente. Varias enfermedades diferentes comúnmente subyacen al deterioro cognitivo relacionado con la edad a nivel de la población, y cualquier combinación de estas enfermedades puede existir en un individuo. Además de la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades más comunes son la lesión cerebrovascular y las proteinopatías con α-sinucleína y TDP43. Los procesos de una sola enfermedad son la excepción más que la regla en las personas mayores, y cuanto mayor es un individuo, más probable es que estén presentes múltiples patologías. Un hito en la neuropatología de las enfermedades neurodegenerativas fue el descubrimiento de TDP43, que es una de las proteinopatías clave en el espectro de degeneración lobular frontotemporal, pero también es común en el cerebro envejecido y podría explicar un componente importante del deterioro cognitivo entre las personas mayores.

La proteína precursora amiloide y las mutaciones de presenilina para la presentación autosómica dominante poco común de la enfermedad de Alzheimer se habían descubierto antes de 2000, y ya se sabía que *APOE4* era el principal riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer esporádica. Sin embargo, en las últimas dos décadas, los estudios GWAS han descubierto muchos *loci* asociados con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío clínicamente definida, pero con un tamaño de efecto más pequeño, menor prevalencia de la población o ambos en comparación con *APOE4*. Estos estudios apuntan a la importancia de la respuesta inmune, endocitosis, metabolismo de lípidos y otras vías, además de la β-amiloide y tau en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Muchas variantes apuntan al papel de la microglía como particularmente importante. Las puntuaciones de riesgo poligenético son prometedoras como indicadores pronósticos clínicamente útiles.

En las últimas dos décadas ha surgido un modelo de intercambio de datos en el que los datos multimodales de los voluntarios de investigación

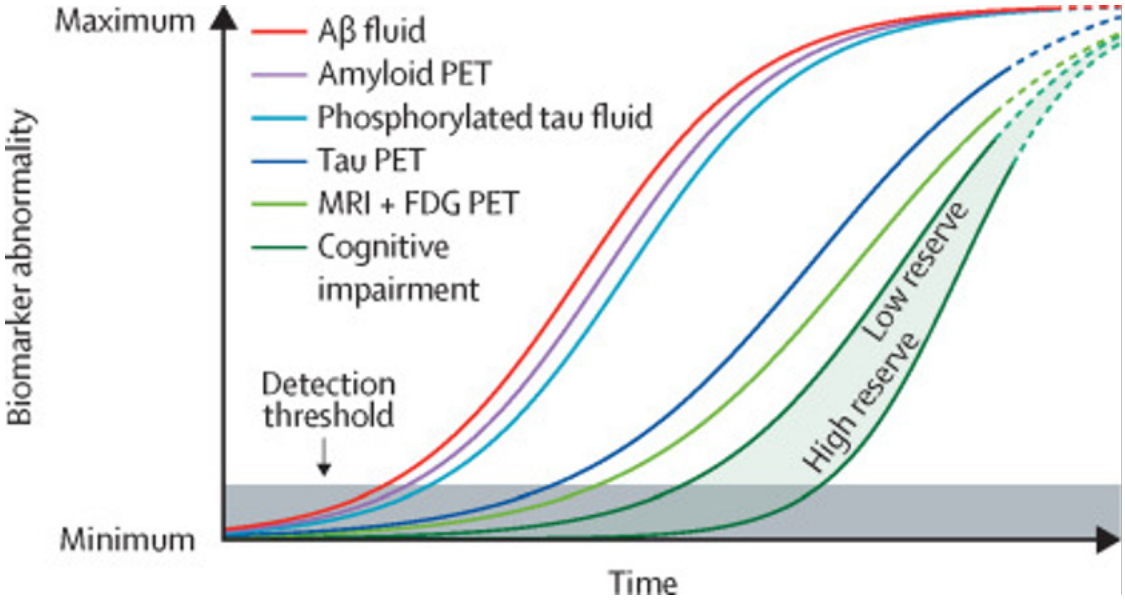
se recopilan de forma centralizada, se curan, se anonimizan y se ponen a disposición de la comunidad científica. Los datos pueden incluir biomarcadores clínicos, psicométricos, de imágenes y fluidos, neuropatología y genética. Un ejemplo ampliamente utilizado de este tipo de recurso es la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer, que comenzó en 2004. Otras iniciativas similares de intercambio de datos están ahora activas y proporcionan un importante recurso público para la investigación observacional a gran escala.

El advenimiento de los ensayos clínicos modificadores de la enfermedad a principios de la década de 2000 ha sido tan importante como el desarrollo de biomarcadores específicos de la enfermedad de Alzheimer. La evolución entrelazada de los biomarcadores específicos de la enfermedad de Alzheimer y los ensayos modificadores de la enfermedad no es accidental, ya que los primeros han permitido en gran medida a los segundos. El primer ensayo modificador de la enfermedad incluyó la inmunización activa contra las placas de β-amiloide, pero se interrumpió temprano porque algunos participantes desarrollaron meningoencefalitis. La siguiente fase en la inmunoterapia implicó la inmunización pasiva dirigida contra diversas formas de Aβ. Los resultados de los ensayos de fase 2 o 3 de varios programas diferentes de anticuerpos monoclonales anti-Aβ han demostrado una reducción drástica de la carga de placa amiloide en la TEP, en algunos casos incluso por debajo de los límites de detección. En un futuro próximo, varios ensayos anti-Aβ informarán los resultados (números de registro: NCT02008357, NCT03444870, NCT03443973, NCT03887455, NCT04437511, NCT05108922).

Los ensayos activos modificadores de la enfermedad incluyen cohortes sintomáticas y preclínicas e involucran productos biológicos o moléculas pequeñas. Además de los dirigidos a la β-amiloide, los ensayos dirigidos a la fosforilación, agregación y propagación de tau, la inflamación, la neuroprotección y otras facetas de la vía de la enfermedad de Alzheimer están en curso o en las etapas de planificación.

La definición de las funciones óptimas para las diferentes clases de biomarcadores (plasma, LCR y PET) en los ensayos clínicos y en la práctica clínica seguirá siendo un área de investigación importante. Los biomarcadores son necesarios para identificar patologías no relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, particularmente proteinopatías α-sinucleína y TDP43, pero también para identificar procesos dentro de la vía de la enfermedad de Alzheimer, particularmente la neuroinflamación. Se necesitan más opciones terapéuticas y dianas. Muchos investigadores creen que se necesitará un enfoque múltiple de la terapéutica.

Los enfoques de terapia combinada que se dirigen a diferentes mecanismos dentro de la vía de la enfermedad de Alzheimer, pero también se dirigen a trastornos que con frecuencia coexisten se adaptarían al individuo y se guiarían por biomarcadores. Se puede prever un círculo virtuoso en el que el desarrollo de nuevos biomarcadores permita ensayos clínicos más eficientes y mecánicamente específicos, mientras que la necesidad de abordar diferentes aspectos de la enfermedad de Alzheimer y las vías no relacionadas con la enfermedad de Alzheimer en los ensayos promueve el desarrollo de nuevos biomarcadores.



Modelo hipotético de biomarcadores dinámicos y cognición en la enfermedad de Alzheimer.

Jack CR. Advances in Alzheimer's disease research over the past two decades. Lancet Neurology, 21(10):866-869; Oct. 1, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00298-8.

03

SEMINARIO

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa mortal del sistema nervioso central (SNC). A pesar de la investigación intensiva, el tratamiento actual de la esclerosis lateral amiotrófica sigue siendo subóptimo desde el diagnóstico hasta el pronóstico. El reconocimiento de la heterogeneidad fenotípica de la esclerosis lateral amiotrófica, la disfunción global del SNC, la arquitectura genética y el desarrollo de nuevos criterios diagnósticos está aclarando el espectro de presentación clínica y facilitando el diagnóstico. Los conocimientos sobre la fisiopatología de la esclerosis lateral amiotrófica, la identificación de biomarcadores de enfermedades y riesgos modificables, junto con nuevos modelos predictivos, escalas y sistemas de puntuación, y una línea de ensayos clínicos de terapias basadas en mecanismos, están cambiando el panorama pronóstico. Aunque los avances más recientes aún no se han traducido en beneficios para el paciente, la idea de la esclerosis lateral amiotrófica como un síndrome complejo ya está teniendo efectos tangibles en la clínica.

La ELA, una enfermedad neurodegenerativa mortal del SNC, puede ser difícil de reconocer, especialmente en las primeras etapas. La enfermedad es rara, y las enfermedades más comunes se consideran con frecuencia antes de la esclerosis lateral amiotrófica, retrasando el diagnóstico. Sin embargo, el riesgo de por vida de la enfermedad es de aproximadamente una de cada 350 personas, aunque la baja esperanza de vida reduce la prevalencia. El reconocimiento de la heterogeneidad fenotípica y la ELA como un síndrome complejo, que con frecuencia incluye déficits de comportamiento, podría ayudar a los médicos a reconocerlo mejor en el curso de la enfermedad. El desarrollo de nuevos criterios diagnósticos y la identificación de factores de riesgo genéticos también podrían acelerar el proceso de diagnóstico. Con respecto al pronóstico, una comprensión más clara de la naturaleza multisistémica de la ELA, incluida la disfunción cognitiva y los cambios de comportamiento, tiene ramificaciones importantes para el apoyo al cuidado y la toma de decisiones al final de la vida. Además, los modelos predictivos, las escalas y los sistemas de puntuación recientemente desarrollados pueden dar a los pacientes con ELA y a sus médicos una idea más clara del curso de su enfermedad. Los avances en nuestra comprensión de la fisiopatología de la enfermedad están conduciendo a terapias basadas en mecanismos y potencialmente modificadoras de la enfermedad, actualmente en ensayos clínicos.

Epidemiología

La incidencia de la ELA aumenta con la edad y es más alta entre los 60 y los 79 años, aunque la variación puede ocurrir según los antecedentes ancestrales. Algunos estudios muestran una incidencia estable en las últimas dos o tres décadas, mientras que otros informan un posible aumento. Los cambios en la incidencia percibida podrían surgir de un mejor diagnóstico o cambios en los estándares de notificación a lo largo del tiempo. No está claro si la incidencia de la ELA ha cambiado en las últimas dos décadas, aunque se prevé que aumente con el envejecimiento de la población. También se espera que la prevalencia de la ELA aumente debido al envejecimiento de la población, además de un mejor manejo, lo que respalda el aumento de la esperanza de vida. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad relativamente rara. La incidencia global estandarizada de ELA mediante metanálisis es de solo 1.68 por 100 000 casos persona/año de seguimiento, pero varía según la región. En poblaciones de ascendencia predominantemente europea, como en Europa y América del Norte, la incidencia es ligeramente superior a la media mundial, oscilando entre 1.71 por 100 000 y 1.89 por 100 000, e incluso podría ser mayor dentro de los estudios basados en la población. Las poblaciones asiáticas tienen incidencias más bajas, que varían de 0.73 por 100 000 en el sur de Asia a 0.94 por 100 000 en Asia occidental, mientras que Oceanía tiene universalmente la incidencia más alta (2.25 por 100 000). La incidencia también varía según el sexo, con una proporción general estandarizada

de hombres a mujeres de 1.35, que se ve afectada por la edad de inicio. La genética también tiene un papel. La heredabilidad es mayor en los pares madre-hija, mientras que el gen de riesgo de ELA más común conocido, *C9orf72*, reduce la edad de inicio en hombres frente a mujeres. Por lo tanto, la ELA surge de complejas interrelaciones entre edad, sexo y genética, lo que tiene implicaciones para la investigación preclínica y clínica, y los ensayos clínicos.

Presentación clínica

Heterogeneidad fenotípica. La ELA se presenta como una combinación de disfunción de la neurona motora superior (UMN) y de la neurona motora inferior (LMN), que afecta a los segmentos bulbar, cervical, torácico o lumbar. Esta disfunción conduce a una debilidad progresiva de los músculos esqueléticos voluntarios involucrados en el movimiento de las extremidades, la deglución (disfagia), el habla (disartria) y la función respiratoria, con diferentes presentaciones clínicas. El esfínter y los músculos extraoculares se salvan clásicamente, aunque la disfunción autonómica en la ELA es cada vez más reconocida (p. ej., urgencia urinaria e incontinencia). La debilidad clínica se disemina contralateral, rostralmente y caudalmente, con mayor frecuencia de manera anatómicamente contigua. Una encuesta realizada en 2018 a 470 pacientes con ELA encontró que el 85% tenía inicio focal en un segmento corporal, que progresó al lado contralateral y luego a segmentos anatómicos adyacentes. La propagación de la enfermedad a segmentos no contiguos fue menos común.

La ELA se presenta como fenotipos múltiples. La ELA de inicio bulbar y espinal (cervical y lumbar) son las presentaciones más comunes, cada una de las cuales constituye aproximadamente una cuarta parte de los casos. Con menor frecuencia, los pacientes presentan debilidad en brazo y pierna, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, inicio respiratorio o hemiplejia. La esclerosis lateral primaria y la atrofia muscular progresiva integran los espectros de los fenotipos de ELA, aunque también podrían considerarse como entidades clínicas separadas. La edad, el sexo y la genética también contribuyen a los fenotipos de ELA. Las mujeres de 60 años o más desarrollan más comúnmente ELA de inicio bulbar, mientras que los hombres menores de 60 años presentan el fenotipo clásico. Las variantes puras de UMN se observan con mayor frecuencia en hombres y mujeres menores de 60 años. El brazo, la pierna y el inicio respiratorio se desarrollan principalmente en hombres, independientemente de la edad. Las mutaciones genéticas específicas favorecen ciertos fenotipos. Un estudio de registros alemanes y chinos sugiere que los fenotipos podrían variar a nivel mundial. Los pacientes alemanes con ELA tienen una edad de inicio más avanzada (66.6 años), una mayor proporción de inicio bulbar (35.9%) y una proporción hombre-mujer menor (1.33) que los pacientes chinos (53.2 años de edad de inicio; 22.8% bulbar; 1.51 proporción hombre-mujer). El fenotipado de consenso entre los registros mejoraría nuestro conocimiento de la edad y las contribuciones sexuales, genéticas, raciales y étnicas a los fenotipos.

Cambios cognitivos y conductuales. Clásicamente, la ELA se consideraba predominantemente una enfermedad de disfunción motora (por ejemplo, disartria, disfagia y debilidad de los músculos de las extremidades superiores e inferiores). Sin embargo, ahora se reconoce que los cambios cognitivos y conductuales, que pueden ocurrir temprano en el curso de la enfermedad, ocurren en el 35-50% de los pacientes con ELA. Los individuos con ELA tienen pérdida del lenguaje normal y la función ejecutiva (es decir, mala memoria de trabajo, inhibición y fluidez). Por lo general, la memoria y los dominios espaciales a más largo plazo permanecen intactos. Otros cambios de comportamiento incluyen apatía, irritabilidad, desprecio por la higiene y cambios en los hábitos alimenticios. Aproximadamente el 15% de los pacientes con ELA cumplen los criterios diagnósticos de demencia frontotemporal. Además, la depresión, la ansiedad y las interrupciones del sueño ocurren en la ELA junto con el efecto pseudobulbar, que causa labilidad emocional.

Estos cambios cognitivos y conductuales apoyan el concepto de que la ELA es una enfermedad neurodegenerativa global a lo largo del mismo continuo que la demencia frontotemporal. La proteinopatía de la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva 43 kDa (TDP43), un hallazgo casi universal en la ELA, está presente en alrededor del 97% de los pacientes y alrededor del 50% de los pacientes con demencia frontotemporal. Los déficits leves en la función ejecutiva, el lenguaje y la fluidez tienen una especificidad del 100% para la patología TDP-43 en regiones cerebrales no motoras correspondientes a estos dominios. Algunas características del paciente, como el estado *C9orf72* y el inicio bulbar, son fuertes determinantes del deterioro cognitivo y podrían ayudar al médico y al paciente a anticipar esta

complicación. Además, la disfunción cognitiva y las anomalías conductuales podrían ser pronósticos de la etapa de la enfermedad. En un informe de 146 pacientes con ELA, la cognición empeoró en un 30% después de 6 meses, incluso entre los pacientes que inicialmente presentaron cognición normal. Los pacientes que presentaron deterioro cognitivo tuvieron una progresión clínica más rápida y una supervivencia más corta que aquellos con cognición normal. Los análisis de red de las resonancias magnéticas cerebrales muestran una interrupción generalizada de las redes motoras y extramotoras que se corresponden con los fenotipos de ELA. Específicamente, la conectividad estructural anormal se correlaciona con el deterioro motor, mientras que la conectividad funcional interrumpida se alinea con los cambios en la cognición y el comportamiento.

En conjunto, esta nueva comprensión de la ELA como un trastorno multisistémico subraya la importancia de controlar el deterioro cognitivo y los problemas neuropsicológicos (p. ej., depresión, sueño disfuncional, apatía e irritabilidad). Es importante destacar que, cuando surgen síntomas cognitivos, los equipos de atención deben involucrarse temprano con los pacientes y sus familias para preguntar sobre las preferencias de atención al final de la vida para garantizar que el paciente tenga un papel activo en estas conversaciones importantes.

Diagnosis

Criterios. Es poco probable que los pacientes con ELA se encuentren con un neurólogo al principio del viaje diagnóstico. Por lo tanto, debe haber un umbral bajo para la derivación neurológica cuando los pacientes presentan disartria progresiva, disfagia, debilidad de las extremidades o insuficiencia respiratoria neuromuscular. La herramienta thinkALS de la Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica fomenta la derivación neurológica temprana para evitar procedimientos innecesarios, inicia a los pacientes en tratamientos modificadores de la enfermedad y acelera la inscripción de pacientes en ensayos clínicos. Las indicaciones adicionales de un diagnóstico de ELA incluyen pérdida de peso inexplicable, afecto pseudobulbar, cambios en la cognición o el funcionamiento ejecutivo, y antecedentes familiares de ELA u otras enfermedades neurodegenerativas. Las características clínicas que no apoyan un diagnóstico incluyen disfunción sensorial, esfínter y del sistema nervioso autónomo prominente y anomalías de la vía visual anterior. Un examen neurológico detallado debe identificar signos de disfunción de UMN y LMN en segmentos bulbares, cervicales, torácicos o lumbosacros.

La historia clínica y el examen neurológico se acompañan de pruebas serológicas y electrodiagnósticas. Los pacientes con ELA tienen serología normal, excepto por concentraciones elevadas de creatina fosfoquinasa en algunos casos. Otras serologías anormales cuestionan un diagnóstico de ELA. Los estudios de conducción nerviosa excluyen la afectación nerviosa sensorial y el bloqueo de la conducción nerviosa motora. La electromiografía con aguja puede confirmar la afectación de LMN, con la condición de que las pruebas de los músculos distales y los músculos en el segmento clínico involucrado tengan la mayor sensibilidad. La mayoría de los neurólogos todavía utilizan los criterios revisados de El Escorial para subclasificar la esclerosis lateral amiotrófica, que clasifica a los pacientes como posible, probable, probable con apoyo de laboratorio y esclerosis lateral amiotrófica definitiva, dependiendo de la presentación clínica y los hallazgos de la electromiografía. Los criterios revisados de El Escorial son los más utilizados.

En cuanto a los avances en los criterios diagnósticos para la ELA, se han propuesto los criterios de Gold Coast para simplificar y potencialmente reemplazar el El Escorial revisado y mejorar la fiabilidad entre evaluadores. Los criterios de Gold Coast se basan principalmente en la presentación clínica, aunque no consideran los cambios cognitivos, que los autores señalaron que estaban cubiertos por los criterios Strong de 2017. Gold Coast clasifica a los pacientes como que tienen o no tienen ELA, agilizando la certeza diagnóstica y eliminando la confusión a los pacientes y sus familiares de la terminología de El Escorial. Una comparación de la sensibilidad y especificidad de los diversos criterios revela que los criterios de Gold Coast son los más sensibles, mientras que El Escorial son los más específicos. Además, los criterios revisados de El Escorial proporcionan información que los criterios de Gold Coast no proporcionan, como la distribución de la afectación clínica segmentaria, que es importante para estratificar la gravedad de la enfermedad en pacientes con ELA. Aunque los criterios revisados de El Escorial siguen siendo el pilar del diagnóstico de ELA, el campo podría estar avanzando lentamente hacia criterios más simples, como los Gold Coast.

En general, el diagnóstico precoz de la enfermedad es importante. Los esfuerzos educativos para los médicos con mayor probabilidad de encontrar pacientes con ELA durante el inicio inicial de los síntomas son esenciales para apoyar el reconocimiento rápido de la enfermedad y el inicio oportuno del tratamiento. A medida que los criterios de diagnóstico simplificados se acepten más universalmente, anticipamos que más profesionales reconocerán y tratarán la ELA al principio del curso de la enfermedad.

Evaluación cognitiva

Aunque no forma parte de los criterios diagnósticos formales de la ELA, es esencial evaluar la cognición y el comportamiento en pacientes con ELA, a pesar de que los individuos potencialmente fatigantes se someten a visitas clínicas largas y complejas. Las evaluaciones del deterioro cognitivo y conductual son esenciales, ya que se relacionan con el pronóstico y la tasa de progresión y, por lo tanto, informan el manejo clínico. La evaluación del deterioro cognitivo en pacientes con ELA debe incluir múltiples dominios cognitivos (p. ej., disfunción ejecutiva y del lenguaje, y cognición social). El deterioro conductual (p. ej., apatía, desinhibición, pérdida de empatía y comportamiento compulsivo) también afecta el bienestar de los pacientes y sus familias.

Algunos pacientes son diagnosticados con demencia frontotemporal (esclerosis lateral amiotrófica-demencia frontotemporal, conocida como ELA-DFT), según lo definido por los criterios establecidos por **Neary** y colegas o **Rascovsky** y colegas. Para los pacientes que no cumplen con los criterios formales de demencia frontotemporal, los criterios fuertes revisados definen a los pacientes ELA con disfunción cognitiva como deterioro cognitivo de la ELA, con problemas de conducta como deterioro conductual de la ELA, o con ambos, como déficits cognitivo-conductuales combinados de ELA. Varias baterías de evaluación pueden clasificar estos cambios. El *Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen* (ECAS) es una herramienta de evaluación validada y multidominio desarrollada para pacientes con ELA, que puede ser administrada por profesionales neuropsicológicos y no neuropsicológicos. ECAS, disponible en 23 idiomas, cubre el mayor número de escalas de evaluación cognitiva o conductual específicas de la ELA. La incorporación de ECAS en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica tiene un efecto positivo en la calidad de la atención al estimular las discusiones sobre la atención al final de la vida, las derivaciones a otros servicios y la identificación de las necesidades de apoyo del cuidador.

El *Amyotrophic Lateral Sclerosis Cognitive Behavioural Screen*, disponible en tres idiomas, también puede identificar el deterioro cognitivo y conductual y la demencia frontotemporal en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. El *cuestionario ALS-FTD*, completado por profesionales de la salud o cuidadores para evaluar los cambios de comportamiento en pacientes con ELA, está traducido a nueve idiomas y es capaz de identificar pacientes con demencia frontotemporal variante conductual. El *Beaumont Behavioural Inventory* es una herramienta de cribado desarrollada en 2017 para evaluar el deterioro conductual en pacientes con ELA y podría ser más sensible que el cuestionario ALS-FTD.

En general, los síntomas cognitivos deben reconocerse como una manifestación de la ELA, y la identificación adecuada de estos síntomas mejora el manejo de la enfermedad, el asesoramiento y el pronóstico. Dado que los síntomas cognitivos pueden cambiar con la progresión de la enfermedad, evaluarlos regularmente es crucial para la mejor atención del paciente. Las direcciones futuras incluyen estandarizar las evaluaciones cognitivas para la detección en la clínica, determinar si los neuropsicólogos deben formar parte del equipo multidisciplinario regular y desarrollar tratamientos basados en la evidencia para el deterioro cognitivo en la esclerosis lateral amiotrófica.

Arquitectura genética

La ELA se clasifica actualmente como familiar o esporádica. La ELA familiar, que constituye el 10-15% de los casos, se hereda de familiares con ELA y síndromes asociados (p. ej., demencia frontotemporal). Alrededor del 70% de los casos familiares tienen mutaciones en genes conocidos de ELA. La ELA esporádica, que constituye aproximadamente el 85% de los casos restantes, surge en pacientes sin antecedentes familiares de ELA. Alrededor del 15% de los pacientes con ELA esporádica albergan mutaciones patogénicas privadas (mutaciones limitadas a un solo individuo) a genes conocidos de ELA, por lo tanto, no tienen antecedentes familiares de ELA. No hay causa conocida en el 85% restante de casos esporádicos

de ELA. Los casos esporádicos que albergan mutaciones de baja penetración y pertenecen a familias pequeñas, o que tienen un conocimiento incompleto o deficiente de los antecedentes familiares, podrían ser de hecho ELA familiar. Por lo tanto, la ELA familiar podría estar subnotificada y representar cerca del 20% de los casos. A medida que las pruebas genéticas se implementan más ampliamente y las posibles terapias candidatas más específicas, podría ser útil abandonar la dicotomía familiar *versus* esporádica de la ELA, a favor de la ELA confirmada genéticamente versus la ELA no confirmada genéticamente (es decir, presencia versus ausencia de una mutación de la ELA que sustente la subclasificación molecular de la enfermedad).

La arquitectura genética de la ELA es muy compleja y se basa en gran medida en la herencia monogénica de variantes raras (genes causantes de enfermedades únicas. Se han identificado más de 40 genes asociados a la ELA, que varían en frecuencia, modo de herencia (mayormente dominante, raramente recesiva) y penetrancia. Las mutaciones más comunes y penetrantes son *C9orf72*, *TARDBP*, *SOD1* y *FUS*, aunque la frecuencia de los subtipos genéticos varía según la ascendencia poblacional. Algunos genes de la ELA no son necesariamente inductores de enfermedades, sino que confieren un mayor riesgo de desarrollar ELA (*ANG*, *ATXN2* y *DCTN1*).

Es importante destacar que sigue habiendo incertidumbre sobre la relevancia de algunos genes identificados, que requieren más esfuerzos de confirmación y replicación. Los consorcios de expertos en genética de la ELA pueden seleccionar y mantener una lista actualizada de genes de la ELA a medida que surgen pruebas, facilitando la traducción clínica para las pruebas genéticas. Dado que la arquitectura genética de la ELA es compleja, es aconsejable que los centros especializados en ELA realicen pruebas genéticas para evitar el sobrediagnóstico o la falta de ELA genética. Cabe destacar que las pruebas genéticas en la ELA podrían no identificar variantes patogénicas raras (es decir, frecuencia alélica inferior al 1%).

Además de la herencia monogénica primaria en la ELA, el interés en el efecto sobre la herencia oligogénica y poligénica sobre el riesgo de enfermedad también ha ganado fuerza. Varios estudios destacan que la herencia oligogénica, es decir, un rasgo o enfermedad controlada por la herencia de varios genes, podría tener un papel en el riesgo de ELA y la progresión de la enfermedad. El cribado genético identificó un subconjunto de pacientes con ELA esporádica que albergaban dos o más variantes en los genes de la ELA; estos pacientes tenían más probabilidades de tener una enfermedad de inicio más temprano en comparación con los pacientes con una o ninguna variante. La herencia poligénica, que surge de la herencia de múltiples variantes genéticas, también es un componente de la arquitectura genética de la ELA. El análisis de los perfiles genéticos identificados comparte el riesgo poligénico de ELA con rasgos y polimorfismos de nucleótido único correlacionados con el tabaquismo, actividad física, rendimiento cognitivo y nivel educativo, así como rasgos relacionados con la obesidad, particularmente hiperlipidemia. Nuestro creciente conocimiento de la arquitectura genética se debe, en gran parte, a grandes proyectos de colaboración, que están impulsando el descubrimiento de esta enfermedad relativamente rara, como el *Amyotrophic Lateral Sclerosis Sequencing Consortium, International Amyotrophic Lateral Sclerosis Genomics Consortium, Genomic Translation for Amyotrophic Lateral Sclerosis Care Consortium, Answer Amyotrophic Lateral Sclerosis Foundation,* y *Project MinE*.

Es importante destacar que la ELA también se caracteriza por una heredabilidad incompleta, lo que significa que la genética no explica completamente toda la carga de la enfermedad. Las estimaciones varían, pero la mayoría de los estudios informan una heredabilidad del 45-50% en las díadas padre-hijo de la ELA, impulsadas en gran medida por variantes genéticas raras. Sin embargo, las estimaciones de heredabilidad pueden ser tan altas como 66% en algunas comparaciones de díadas y tan bajas como 37% en pacientes sin un riesgo genético conocido. Varios factores adicionales pueden explicar la falta de heredabilidad en la ELA, como alteraciones en el genoma no codificante, variantes estructurales, cambios epigenéticos, y factores ambientales. La contribución del medio ambiente ha llevado a la hipótesis gen-tiempo-ambiente de la ELA, que propone que una interacción de genes y medio ambiente a lo largo del tiempo causa ELA a través de un proceso de varios pasos. La evidencia en evolución muestra que el entorno afecta el riesgo y la progresión de la ELA de un modo genotipo-dependiente.

A medida que las terapias que se dirigen a algunas formas genéticas de ELA se convierten en una posibilidad, las pruebas genéticas para todos los

pacientes con ELA probablemente se convertirán en una práctica estándar. Los tratamientos genéticos futuros aumentarán la necesidad de clasificar y evaluar las variantes genéticas en la ELA. Además, la asociación con los asesores genéticos se ampliará para facilitar las discusiones de estos resultados complejos con los pacientes y sus familias.

Diagnóstico diferencial y síndromes de superposición

Los médicos generales, e incluso los neurólogos especialistas, podrían no reconocer inicialmente un diagnóstico de ELA en un paciente con síntomas debido a la superposición de la presentación de la enfermedad con otras afecciones. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial clásico sobre la base de la presentación clínica es un elemento importante del proceso diagnóstico en la ELA.

Las enfermedades más comunes que la ELA a menudo se consideran y evalúan a fondo primero, lo que finalmente retrasa un diagnóstico de ELA. Las afecciones que más comúnmente imitan la ELA incluyen neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con predominio motor axonal, atrofia muscular espinobulbar y miositis por cuerpos de inclusión. La compresión simultánea de la raíz nerviosa cervical y la médula espinal por hernias discales, tumores o malformaciones puede causar síntomas combinados de LMN en los brazos y síntomas de UMN en las piernas, y ser diagnosticado erróneamente como ELA clásica. La ELA dominante UMN o la esclerosis lateral primaria pueden confundirse con paraplejias espásticas hereditarias o esclerosis múltiple progresiva primaria. El diagnóstico diferencial adicional, pero raro, incluye hiperparatiroidismo y deficiencia de hexosaminidasa A. Dado que algunos de estos trastornos son tratables, estas posibilidades deben descartarse.

Junto con la presentación clínica, las pruebas genéticas se utilizan cada vez más para explicar la causa de la enfermedad y predecir el riesgo familiar. Los genes de riesgo de ELA pueden causar otros síndromes o fenocopia de enfermedades neurodegenerativas alternativas. Las expansiones *C9orf72*, el gen más común de la ELA, están relacionadas con trastornos del movimiento y fenocopia de la enfermedad de Huntington en pacientes sin expansiones de huntingtina (HTT). Por el contrario, los pacientes con ELA pueden tener expansiones repetidas de HTT simultáneamente con inclusiones TDP-43. Por lo tanto, los pacientes podrían presentar ELA atípica, retrasando el diagnóstico. Otros genes de ELA se superponen con otros síndromes y una mejor comprensión de la complejidad de las relaciones genotipo-fenotipo acelerará el diagnóstico de ELA. Finalmente, la enfermedad se asocia con enfermedades neuropsiquiátricas, como la psicosis y la ideación suicida, por lo tanto, los médicos deben obtener antecedentes familiares completos y detallados, no solo de ELA, sino de enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.

Riesgo, progresión y fisiopatología

La identificación de los factores que aumentan el riesgo y la progresión de la ELA es fundamental para el diagnóstico y la atención del paciente. La genética es un factor de riesgo importante para la ELA. Por ejemplo, las expansiones de *C9orf72* son penetrantes y confieren un alto riesgo, y también se asocian con el inicio bulbar y una disminución de la supervivencia. Sin embargo, hay mutaciones genéticas que confieren riesgo pero no afectan la progresión. Por lo tanto, el riesgo y la progresión pueden ser procesos independientes, y los factores que influyen en cualquiera de ellos, o ambos, son un área activa de investigación. También se reconoce cada vez más que las exposiciones ambientales acumulativas de por vida de un paciente, conocidas como exposoma, confieren riesgo de ELA y podrían acelerar la progresión de la enfermedad. Independientemente de si el riesgo es secundario a la genética o al exposoma, el conocimiento de la fisiopatología de la ELA promoverá el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento y prevención, como las terapias genéticas para portadores asintomáticos de mutaciones patogénicas altamente penetrantes.

Patomecanismos moleculares. En la ELA, los procesos patológicos surgen de mutaciones tóxicas de ganancia de función o pérdida de función en los aproximadamente 40 genes conocidos de ELA. La toxicidad también ocurre a partir de agregados de proteínas de tipo salvaje y mutantes, que es una característica patológica universal en la ELA esporádica y familiar. Los procesos fisiopatológicos se dividen ampliamente en cuatro categorías principales: alteración del metabolismo del ARN, alteración de la proteostasis o autofagia, defectos citoesqueléticos o de tráfico, y disfunción mitocondrial. Varios genes de ELA, incluidos

C9orf72, *TARDBP* y *FUS*, perjudican el metabolismo del ARN. La agregación de las proteínas de unión de ADN y ARN, TDP-43 y FUS, en inclusiones, perjudica su función normal, causando grandes cambios en la transcripción y el procesamiento de ARN. *TDP-43*, entre varios otros genes de ELA, también desregula la proteostasis y la autofagia al prevenir la eliminación de proteínas dañadas. Los genes mutantes múltiples de la ELA, como la tubulina alfa 4a (*TUBA4A*) y la profilina 1 (*PFN1*), inducen defectos citoesqueléticos y tubulínicos, bloqueando el tráfico axonal. La disfunción mitocondrial, desencadenada por *SOD1*, es una característica central de la ELA, que también aumenta el estrés oxidativo.

Aunque se ha avanzado mucho, los fundamentos moleculares completos de la fisiopatología no se comprenden completamente. Además de los principales procesos mencionados anteriormente, los agregados TDP-43 y SOD1 también se transfieren de célula a célula en una transmisión similar a los priones, lo que propagaría la patología. *TARDBP*, *FUS* y varios otros genes están relacionados con la reparación disfuncional del ADN en la ELA. Por ejemplo, la pérdida de TDP-43 nuclear induce la acumulación de roturas de ADN bicatenario, lo que comprometería la estabilidad del genoma. Los agregados TDP-43, las expansiones de repetición mutantes *FUS* y *C9orf72* también perjudican el transporte nucleocitoplasmático, el transporte de carga entre el núcleo y el citoplasma. Las proteínas de repetición dipeptídicas derivadas de transcripciones de expansión de C9orf72 mal traducidas son neurotóxicas y podrían promover anomalías de heterocromatina y agregación de TDP-43.

Los mecanismos inflamatorios centrales y periféricos son importantes contribuyentes a la ELA, tanto en el contexto de mutaciones genéticas específicas como probablemente consecuencia del proceso general de la enfermedad en casos esporádicos. En la ELA se producen cambios en poblaciones específicas de células inmunes, su estado de activación y la producción de citoquinas. La afectación del sistema inmunitario en la ELA es un arma de doble filo; una respuesta inicial protectora es superada por una fase citotóxica destructiva. El hipermetabolismo es también una característica amplia, dependiente e independiente de mutaciones, y las investigaciones metabolómicas podrían proporcionar información sobre los cambios moleculares específicos que subrayan la progresión de la enfermedad. Las vías relacionadas con los genes de ELA, la inflamación, el hipermetabolismo y otros conocimientos continuos sobre los mecanismos patológicos subyacentes a la enfermedad proporcionan una base de conocimientos esencial para el desarrollo terapéutico y las estrategias de prevención.

Exposición ambiental. La hipótesis gen-tiempo-ambiente de la ELA sugiere que la susceptibilidad genética, el daño celular relacionado con la edad y la carga de exposiciones ambientales se combinan para desencadenar la enfermedad. Varias líneas de evidencia apoyan este modelo. En primer lugar, las variantes genéticas no explican completamente la enfermedad. En segundo lugar, el modelado poblacional de la ELA indica que la enfermedad ocurre en un proceso de varios pasos, incluso en pacientes con mutaciones monogénicas altamente penetrantes (por ejemplo, *SOD1* mutante). Finalmente, un creciente cuerpo de investigación apoya la asociación de exposiciones ambientales con riesgo de enfermedad, con un nuevo enfoque en el exposoma de ELA.

El exposoma de ELA se define como el efecto acumulativo de por vida de las exposiciones ambientales, incluidos los factores del estilo de vida. Dado que el exposoma implica exposiciones a lo largo de la vida útil de un paciente, se necesitan múltiples diseños de estudio para interrogar su papel en la enfermedad. Muchos estudios de casos y controles han explorado la relación entre los factores de riesgo ambientales ocupacionales, residenciales y vocacionales sobre el riesgo de ELA. Aunque los estudios que aprovechan los registros basados en la población proporcionarían un mayor nivel de evidencia, los estudios basados en cohortes retrospectivas muestran resultados tranquilizadoramente consistentes.

De las exposiciones con relevancia documentada para la ELA, los contaminantes orgánicos persistentes en plasma y los metales sanguíneos se correlacionan con el riesgo de enfermedad y la supervivencia más corta. Los factores del estilo de vida asociados con el riesgo de ELA incluyen paquetes de cigarrillos/año, un IMC actual bajo y consumo de alcohol de por vida. Algunas relaciones dependen del estado de C*9orf72*, mostrando una interacción entre los genes y el medio ambiente. La actividad física como riesgo está respaldada por varios estudios, incluido el análisis de los jugadores de la *National Football League*. El servicio militar también es un tema recurrente en las evaluaciones de riesgo para la ELA.

Hay algunas preguntas importantes sin respuesta relacionadas con el exposoma de ELA. ¿Existen periodos de mayor susceptibilidad a la exposición a lo largo de la vida, que aumentan el riesgo de ELA? ¿Será posible adoptar un enfoque preventivo de la enfermedad si se identifican riesgos modificables? Los estudios prospectivos que utilizan registros de población y bio-repositorios pueden ayudar a responder algunas de estas preguntas.

Pronóstico. El pronóstico de la ELA depende de la progresión de la enfermedad. Actualmente, los médicos monitorizan la progresión de la enfermedad utilizando el *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Score-Revised* (ALSFRS-R), una evaluación multidominio que también sirve como el estándar de oro para los resultados primarios de eficacia en ensayos clínicos. La función respiratoria, que es un dominio de ALSFRS-R, proporciona información pronóstica. Una deficiencia de ALSFRS-R es que algunas subpuntuaciones aumentan con la mejoría de los síntomas a pesar de la progresión continua de la enfermedad subyacente. La *Escala General de Discapacidad de la Esclerosis Lateral Amiotrófica* construida por Rasch fue diseñada para capturar específicamente el deterioro funcional derivado del curso de la enfermedad subyacente, superando así las limitaciones de la ALSFRS-R. La Escala General de Discapacidad de la Esclerosis Lateral Amiotrófica construida por Rasch espera la validación clínica antes de su adopción generalizada.

También se han desarrollado nuevos ejemplos de estadificación para informar el pronóstico. Los pacientes evaluados con el sistema de estadificación de King y el sistema de estadificación de la esclerosis lateral amiotrófica Milano-Torino (ALS-MiToS) progresan consistentemente a lo largo de etapas que se asocian con una mediana de supervivencia decreciente. El *sistema de estadificación de Rey* es más sensible al principio del curso de la enfermedad; la ELA-MiToS más adelante en el curso de la enfermedad. Ninguno de los sistemas de estadificación está todavía en uso clínico generalizado.

Aunque la media de supervivencia para la ELA es de solo 2 a 4 años, existe una amplia distribución de la supervivencia individual del paciente, que afecta tanto la capacidad del médico para discutir como la capacidad del paciente para comprender el pronóstico de la enfermedad. Esta variabilidad es atribuible a diversos factores que influyen en la supervivencia en la ELA, como las características clínicas y demográficas (p. ej., edad de inicio, sitio de inicio y presencia de demencia frontotemporal), arquitectura genética (p. ej., mutaciones *SOD1A5V* rápidamente progresivas y *DCTN1* lentamente progresivas) y el exposoma (p. ej., exposiciones ambientales). El modelo de la *Red Europea para la Curación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica* se creó para predecir la supervivencia personalizada (definida como la supervivencia sin traqueotomía o ventilación no invasiva >23 h/día) en base a ocho parámetros: edad de inicio, tiempo hasta el diagnóstico, tasa de progresión ALSFRS-R, capacidad vital forzada, inicio bulbar, esclerosis lateral amiotrófica definida mediante criterios revisados de El Escorial, demencia frontotemporal, y *C9orf72* expansión de repetición. Aunque no es de uso clínico rutinario, la herramienta de predicción de la Red Europea para la Curación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica puede beneficiar potencialmente a los pacientes al darles una perspectiva más precisa de la esperanza de vida.

En general, el pronóstico preciso del curso clínico de la enfermedad permanece en su infancia, ya que incluso las predicciones de los mejores modelos conservan la incertidumbre. Por lo tanto, los equipos de atención clínica deben asesorar a los pacientes y sus familias sobre el curso anticipado de la enfermedad y el rango de síntomas esperados, con la advertencia de que estas predicciones pueden variar con cada paciente. La variación de los fenotipos de la enfermedad, incluso dentro de la misma familia, atestigua esta imprevisibilidad. Aunque los métodos de estadificación clínica proporcionan métricas útiles para comparar los estadios de los participantes en las poblaciones de investigación clínica, su uso en la clínica aún no se ha establecido.

Tratamiento

Como la ELA sigue siendo incurable, el tratamiento se centra en el uso de terapias modificadoras de la enfermedad y en maximizar la calidad de vida. La Academia Americana de Neurología, la Federación Europea de Sociedades Neurológicas, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido, y *Amyotrophic Lateral Sclerosis Canada* han publicado directrices basadas en la evidencia y de consenso de expertos para el manejo de la ELA, y la atención multidisciplinaria de apoyo mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con ELA. Los dos medicamentos con aprobación en algunos países para la

desaceleración de la progresión de ELA son **Riluzol** y **Edaravona**. El Riluzol, un agente antiglutamato, mejora la supervivencia del paciente en ensayos clínicos y análisis posteriores a la comercialización, pero si esta prolongación ocurre en todas las etapas de la ELA o solo en etapas avanzadas de la enfermedad sigue siendo un tema de debate. El antioxidante **Edaravona**, administrado durante 6 meses, mostró cierta eficacia en el análisis post-hoc del primer ensayo de fase 3 para los participantes. Sin embargo, este diseño de ensayo podría carecer de generalizabilidad a la población más amplia de pacientes con ELA y los análisis posteriores a la comercialización plantean preguntas sobre la seguridad y los beneficios de la edaravona. Por lo tanto, el uso de edaravona sigue siendo controvertido y no ha obtenido aprobación mundial. Una combinación de **dextrometorfano** y **quinidina** está aprobada en los EE.UU. para controlar los síntomas del efecto pseudobulbar. Este medicamento no se comercializa en todos los países y hay tratamientos alternativos y más rentables disponibles. La ventilación no invasiva también mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con ELA. Por esta razón, los pacientes con ELA deben ser monitorizados regularmente para detectar síntomas respiratorios y someterse a las evaluaciones respiratorias adecuadas, como oximetría nocturna o medidas para la presión parcial de CO_2 de gases en sangre, concentraciones de bicarbonato en sangre, capacidad vital o presión inspiratoria máxima para confirmar si califican para ventilación no invasiva.

La gastrostomía también es una terapia eficaz para apoyar la nutrición y es probablemente de mayor beneficio cuando se establece antes en el curso de la enfermedad. Los tubos de gastrostomía se pueden insertar con gastrostomía endoscópica percutánea, gastrostomía insertada radiológicamente y colocación de gastrostomía guiada por imágenes orales con una mortalidad similar. Los factores que se asocian con un resultado deficiente después de la gastrostomía incluyen el uso de ventilación no invasiva durante más de 16 h/día, edad avanzada, IMC inferior a 20 kg/m^2 y acumulación recurrente de secreciones de las vías respiratorias. La nutrición alta en calorías también se ha investigado para tratar la ELA; y el análisis post-hoc de un ensayo de fase 3 sugiere que podría ser útil para los pacientes que progresan rápidamente, aunque se necesitan ensayos confirmatorios.

Varios tratamientos adicionales están disponibles. Los pacientes con ELA también pueden contemplar tratamientos alternativos y fuera de etiqueta, que a menudo se encuentran en Internet. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Untangled* fue concebido para proporcionar una revisión sistemática de tratamientos no probados. Las pautas de atención para la ELA alientan a los proveedores a tener un diálogo abierto sobre el uso y los riesgos de estos tratamientos, especialmente porque algunos pueden conllevar riesgos médicos o financieros.

Direcciones emergentes en la esclerosis lateral amiotrófica

Nuevos enfoques de tratamiento. El reconocimiento de la heterogeneidad, la genética y una comprensión más profunda de la fisiopatología en la ELA aporta nuevos enfoques de tratamiento a la comunidad ELA. Este reconocimiento promueve nuevos diseños de ensayos para abordar la heterogeneidad, las terapias genéticas, los agentes dirigidos al sistema inmunitario contra la inflamación y las células madre para enriquecer el entorno del SNC.

Los **nuevos ensayos clínicos** de ELA pueden aprovechar un diseño de cesta de agentes dirigidos contra poblaciones participantes definidas por fenotipos o genética. Los nuevos diseños de ensayos de plataforma evalúan simultáneamente múltiples terapias en distintos brazos contra un solo grupo placebo, reduciendo el número de participantes requeridos y acortando la duración del ensayo. Los diseños adaptativos pueden acortar aún más la duración del ensayo mediante la aleatorización adaptativa de la respuesta, lo que aumenta la asignación de los participantes a grupos de tratamiento más prometedores. Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos importantes con nuevos compuestos y enfoques de tratamiento.

Existe un consenso creciente de que la **terapia génica** es una vía prometedora en la ELA. Una estrategia es silenciar los genes tóxicos de ganancia de función dirigiéndose al ARNm y al preARNm con oligonucleótidos antisentido. El primer ensayo clínico del oligonucleótido antisentido *SOD1*, **BIIB067**, mostró seguridad, evidencia de compromiso objetivo y tendencias prometedoras en las medidas de resultado secundarias exploratorias. Sin embargo, el ensayo clínico de fase 3 no cumplió con su resultado de eficacia primaria de ralentizar la progresión de la enfermedad según lo medido por ALSFRS-R, aunque las concentraciones de proteína

SOD1 y neurofilamentos del líquido cefalorraquídeo (LCR) disminuyeron significativamente. Un nuevo enfoque es la intervención temprana con BIIB067 durante la fase presintomática de la enfermedad en portadores mutantes de *SOD1* (NCT04856982). También se están realizando ensayos clínicos de oligonucleótidos antisentido que se dirigen a otras mutaciones autosómicas dominantes de ganancia de función, incluyendo *C9orf72*, *FUS* y *ATAXN2*.

Los **anticuerpos monoclonales** contra los mutantes *C9orf72* y *TDP-43* están en desarrollo preclínico. También se han iniciado varios ensayos clínicos, pero además de informar sobre la seguridad, ninguno fue efectivo (por ejemplo, **tocilizumab** y **ozanezumab**). Algunos candidatos a anticuerpos todavía están en la línea de ensayos clínicos, incluidos AP-101 contra agregados SOD1 (NCT05039099), ANX005 contra la proteína C1q (NCT04569435) y AT-1501 contra la proteína CD40L (NCT04322149).

Las nuevas **terapias antiinflamatorias** que se dirigen al sistema inmunitario también están en desarrollo clínico. Los resultados de los ensayos clínicos de fase 1/2 informan que la **interleucina-2** en dosis bajas es bien tolerada e inmunológicamente efectiva para aumentar el número de células T reguladoras, aunque su efecto sobre la progresión de la ELA todavía se está evaluando en un ensayo de fase 2b/3 (MIROCALS). La infusión autóloga de **células Treg** expandidas en una pequeña cohorte de pacientes ralentizó la progresión de la enfermedad.

Masitinib, un inhibidor de la tirosina cinasa, reduce la activación microglial y se mostró prometedor en un ensayo de fase 2/3. Estos informes subrayan la viabilidad de los fármacos dirigidos al sistema inmunitario como terapias candidatas para la ELA.

Las **células madre** ofrecen la oportunidad única de dirigirse simultáneamente a múltiples vías desreguladas al tiempo que proporcionan apoyo neurotrófico del SNC. Pueden derivar de diversas fuentes (por ejemplo, células madre mesenquimales y células progenitoras neurales), cada una de las cuales ofrece ventajas y desventajas distintas. Un metaanálisis concluyó que las células madre adultas son seguras y bien toleradas; sin embargo, aparte de un posible efecto positivo transitorio. Los ensayos no han demostrado una eficacia duradera a partir de células madre.

Nuevos biomarcadores de diagnóstico. Existe una necesidad urgente de biomarcadores de ELA para acelerar el diagnóstico, particularmente en fenotipos atípicos, y permitir un mejor pronóstico del curso de la enfermedad. Los biomarcadores también pueden refinar la estratificación de los participantes en ensayos clínicos, facilitar la estimación de las tasas de progresión, monitorizar el compromiso objetivo y detectar los posibles efectos tempranos del tratamiento.

El LCR y los **neurofilamentos** plasmáticos son biomarcadores fluidos bien caracterizados y prometedores. Las concentraciones elevadas de LCR y de cadenas ligeras de neurofilamentos plasmáticos se correlacionan con una supervivencia más corta, fenotipos de enfermedad más agresivos y presencia de expansión de *C9orf72*. Los neurofilamentos plasmáticos también se elevan hasta 5 años antes de la aparición de la enfermedad en casos esporádicos y familiares de ELA e indican fenoconversión en portadores de *SOD1* mutantes clínicamente asintomáticos. Algunos ensayos clínicos de 2020 respaldan su uso como marcadores farmacodinámicos de progresión amiotrófica en pacientes con ELA.

En cuanto a las imágenes cerebrales, aunque las resonancias magnéticas de rutina no pueden diagnosticar la ELA, las resonancias magnéticas con análisis cuantitativo de la recuperación de la inversión atenuada por líquidos pueden identificar un aumento de las intensidades del tracto corticoespinal y del cuerpo calloso en pacientes con ELA. Las técnicas de **resonancia magnética estructural y funcional** más avanzadas aún no están en la práctica clínica habitual, pero podrían proporcionar nuevos biomarcadores de diagnóstico. Los ejemplos incluyen imágenes de tensor de difusión y enfoques multimodales, como el mapeo cuantitativo de susceptibilidad para detectar cambios en la corteza motora relacionados con el hierro, y análisis de conectomas de redes motoras y no motoras. Las imágenes ponderadas en T1 y las imágenes de tensor de difusión detectan anomalías (atrofia cortical y subcortical y cambios en la sustancia blanca) ya presentes en los portadores de repetición de *C9orf72* presintomáticos.

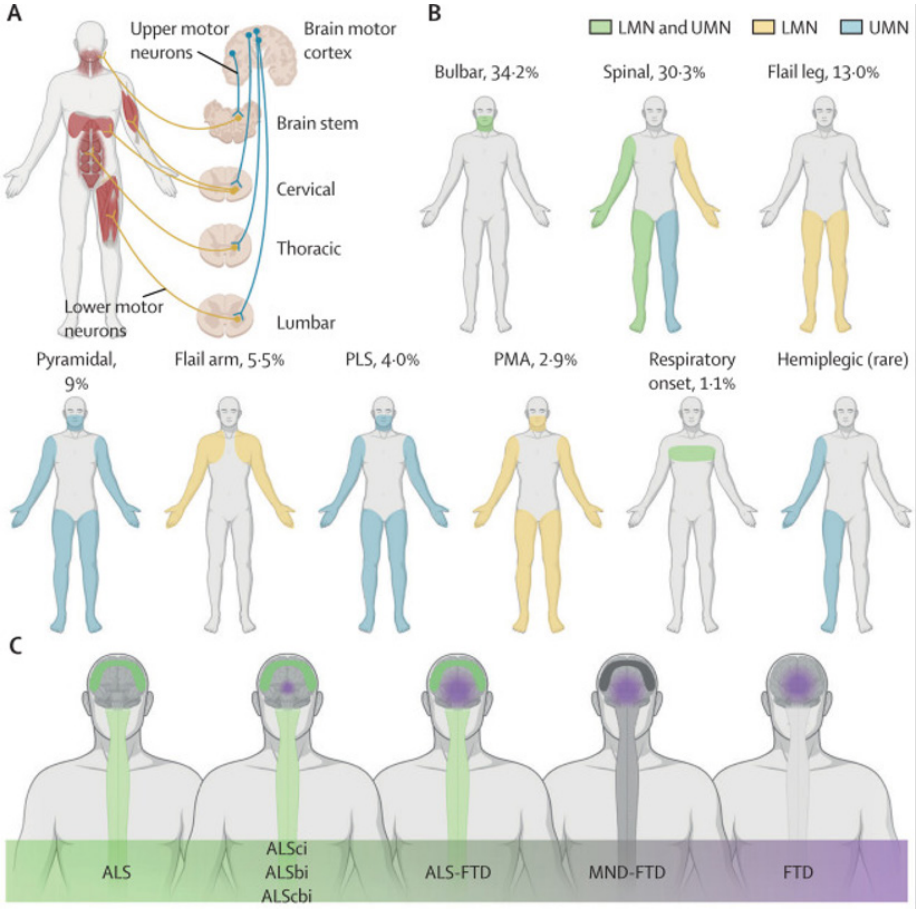
Aunque no es un biomarcador específico de la enfermedad, la **tomografía por emisión de positrones** mediante el uso de trazadores para cuantificar el metabolismo cerebral ([18F]-fluorodesoxiglucosa) o la activación glial ([11C]-PBR28) proporciona nuevos conocimientos sobre

los mecanismos de la enfermedad y podría resultar útil como índices farmacodinámicos en futuros ensayos clínicos.

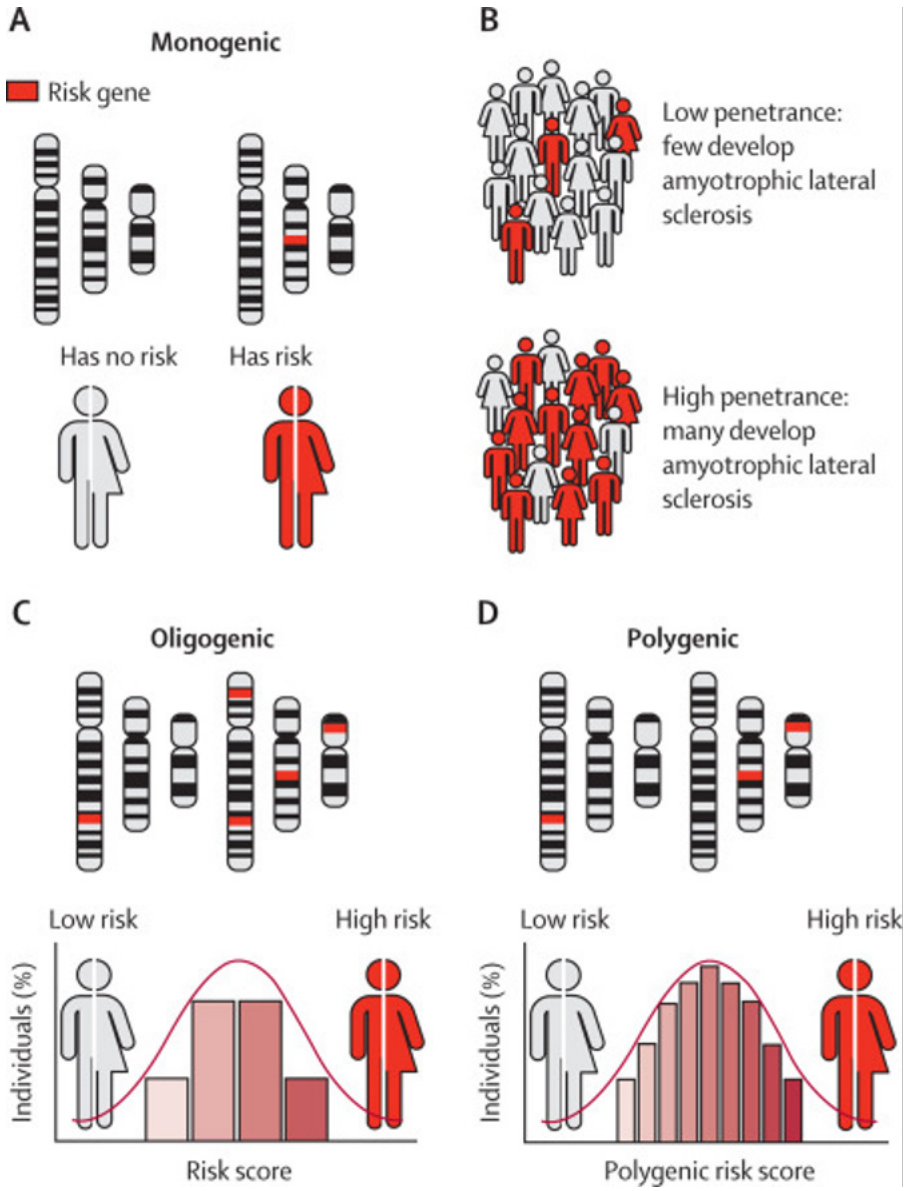
Marcadores neurofisiológicos. Los marcadores neurofisiológicos de los cambios asociados a la enfermedad están actualmente disponibles. El **mapeo espectral del electroencefalograma** revela cambios en la conectividad cerebral en la ELA, que se correlacionan con los hallazgos de la resonancia magnética y podrían convertirse en marcadores útiles y rentables de la interrupción de la red cortical. La **magnetoencefalografía** muestra una conectividad mejorada durante la progresión de la ELA.

La hiperexcitabilidad neuronal motora cortical a veces se puede detectar mediante **estimulación magnética transcraneal** (EMT) de rutina; sin embargo, con mayor frecuencia, se necesitan técnicas refinadas como la TMS de seguimiento de umbrales que mide la inhibición intracortical de intervalo corto y la facilitación intracortical para detectar la afectación subclínica de UMN. La hiperexcitabilidad cortical a través de fenotipos de ELA distingue la enfermedad de los trastornos de esclerosis lateral no amiotrófica, se correlaciona con las regiones corporales clínicamente afectadas, la propagación de la enfermedad, y la disfunción cognitiva. TMS también podría tener un papel en pronóstico, con aumento de la hiperexcitabilidad cortical asociada a una mayor duración de la enfermedad e inexcitabilidad cortical con una trayectoria clínica más deficiente. El cambio en la inhibición intracortical a corto plazo fue el criterio de valoración principal en un ensayo de fase 2 de pacientes con ELA que recibieron **Retigabina**, un activador de los canales de potasio, que muestra el potencial de las medidas de resultado neurofisiológicas como marcadores farmacodinámicos de la enfermedad.

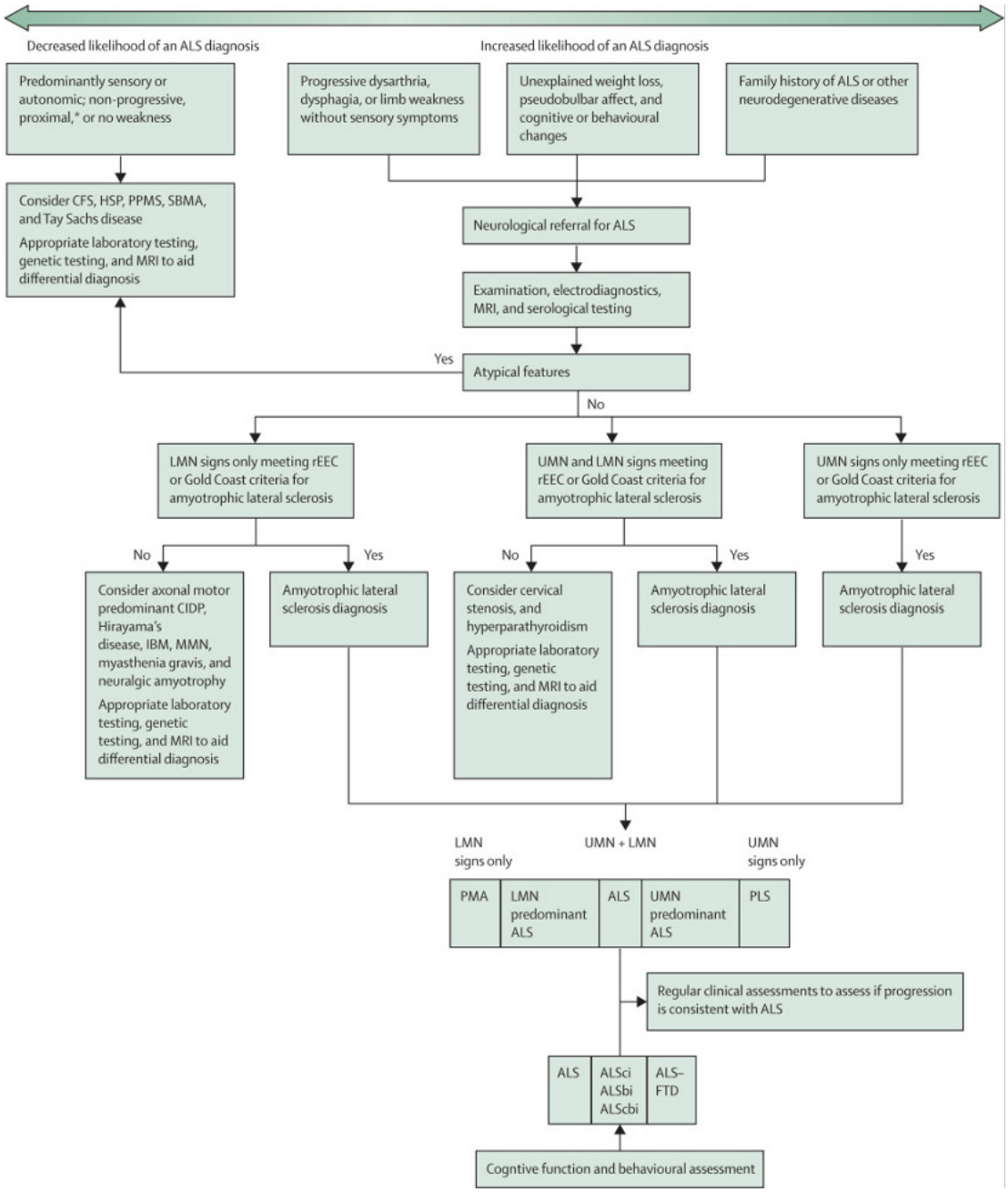
La degeneración de la LMN se puede cuantificar mediante el índice de unidades motoras no invasivas, que se correlaciona con el número de unidades motoras funcionales. Este índice detecta la disminución de la unidad motora ya en grupos musculares clínicamente no afectados y puede monitorizar la pérdida de unidades motoras a lo largo del tiempo. Cuando se utiliza como medida de resultado en ensayos clínicos, el índice requiere una calificación exhaustiva del evaluador para garantizar la fiabilidad.



Esclerosis lateral amiotrófica variación fenotípica y espectro con demencia frontotemporal

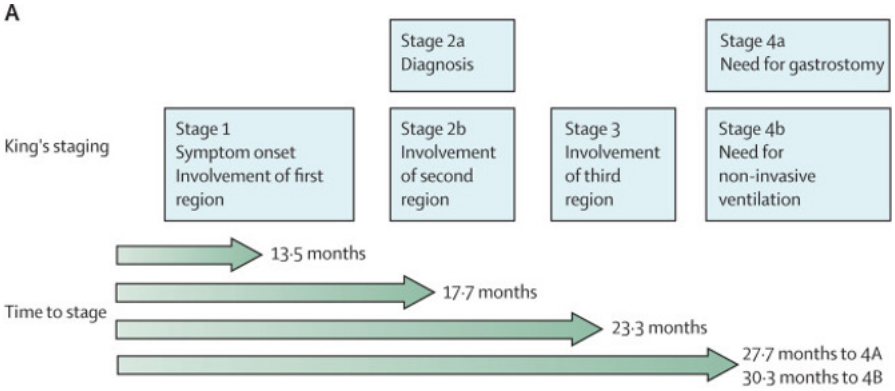


Arquitectura genética de la esclerosis lateral amiotrófica



Diagnóstico diferencial de la esclerosis lateral amiotrófica

A

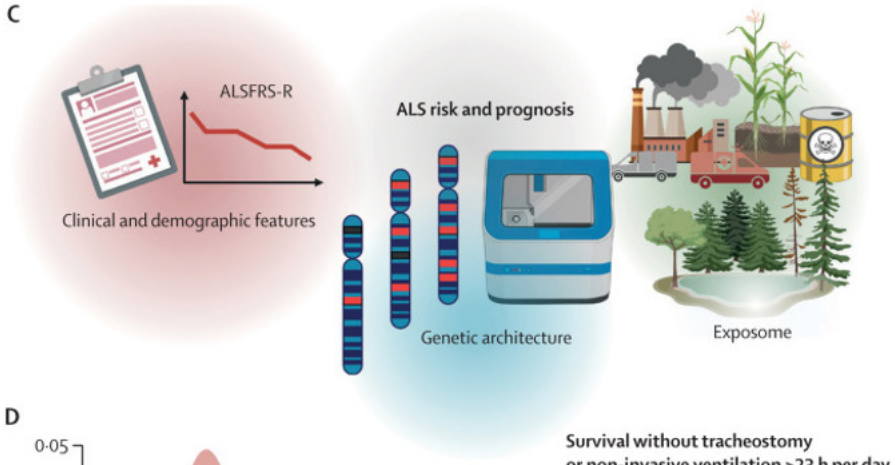


	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4A
Median survival at each stage (bulbar or limb)	19 months for bulbar, 59 months for limb	19 months for bulbar, 28 months for limb	13 months for bulbar and limb	9 months for bulbar, 6 months for limb Stage 4B, 3 months for bulbar, 8 months for limb

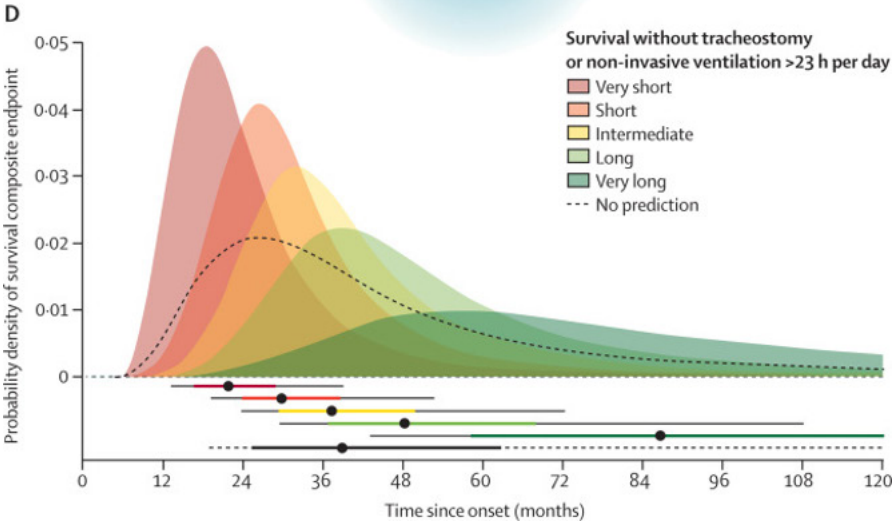
B

	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5
ALS-MiToS staging	No loss of a functional domain	Loss of 1 domain	Loss of 2 domains	Loss of 3 domains	Loss of 4 domains	Death
Probability of death at each stage	0·07	0·26	0·33	0·33	0·86	

C



D



Riesgo y pronóstico de la esclerosis lateral amiotrófica

Fuentes:
EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, the American Academy of Neurology, the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Amyotrophic Lateral Sclerosis Canada and other Canadian guidelines, and Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice.

Definiciones de signos y fenotipos motores de la esclerosis lateral amiotrófica

Neuronas motoras inferiores (LMN)

- Núcleos del nervio motor craneal del tronco encefálico o células del asta anterior
- La disfunción de LMN se caracteriza por debilidad muscular, atrofia y fasciculaciones

Neuronas motoras superiores (UMN)

- Células de Betz en la capa V de la corteza motora primaria
- La disfunción UMN se caracteriza por un aumento y la patología de los reflejos (incluido el signo de Hoffmann, Babinski y el hocico), la propagación patológica de los reflejos, los reflejos preservados en una extremidad débil y la espasticidad

Esclerosis lateral amiotrófica bulbar

- El fenotipo se presenta con debilidad que comienza en los músculos que controlan el habla y la deglución
- Los signos LMN y UMN están presentes

Parálisis pseudobulbar

- Un subconjunto no clásico de inicio bulbar, caracterizado por características bulbares prominentes, predominantemente de signos UMN, que se propagan lentamente a las extremidades
- Afectación pseudobulbar
- Arrebatos emocionales incontrolables, incluyendo risas, llantos y bostezos excesivos

Esclerosis lateral amiotrófica clásica

- El fenotipo se presenta con debilidad muscular que comienza en las extremidades; los signos LMN y UMN están presentes

Esclerosis lateral amiotrófica de inicio cervical

- Un subconjunto de la esclerosis lateral amiotrófica clásica con debilidad que comienza en las extremidades superiores, especialmente debilidad de la mano

Esclerosis lateral amiotrófica de inicio lumbar

- Un subconjunto de la esclerosis lateral amiotrófica clásica con debilidad que comienza en las extremidades inferiores, especialmente en la caída del pie

Brazo de flail: Diplejía amiotrófica braquial

- Disfunción prominente de LMN que inicialmente causa debilidad muscular proximal mayor que debilidad muscular distal en los brazos
- A diferencia de la atrofia muscular progresiva, los pacientes con brazo agitado manifiestan disfunción progresiva de la UMN; esta entidad también se puede denominar diplejía amiotrófica braquial

Pata de aleteo:

- Disfunción de LMN que causa debilidad muscular en las piernas; a diferencia de la atrofia muscular progresiva, este fenotipo no se generaliza o generaliza muy lentamente

Esclerosis lateral primaria

La esclerosis lateral primaria y la atrofia muscular progresiva en los espectros de los fenotipos de esclerosis lateral amiotrófica también pueden considerarse como entidades clínicas separadas.

- Disfunción UMN que causa debilidad en los músculos que controlan las extremidades
- Causa con menos frecuencia disfunción respiratoria

Piramidal:

- Como la esclerosis lateral primaria, pero además eventualmente exhibe signos de LMN

Atrofia muscular progresiva:

- Disfunción de LMN que causa debilidad en los músculos que controlan las extremidades, la deglución, el habla y la función respiratoria

Inicio respiratorio

- Disfunción de LMN y UMN que causa debilidad que comienza en los músculos respiratorios

Hemipléjica

- Predominantemente disfunción UMN que causa debilidad muscular en un lado del cuerpo

Caquexia

- Pérdida inexplicable de peso y músculo

Diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica

Historia clínica

- Síntomas (por ejemplo, debilidad y curso del tiempo)

- Antecedentes familiares de esclerosis lateral amiotrófica u otras enfermedades neurodegenerativas

Examen neurológico

- Signos de disfunción de la neurona motora superior (UMN) y la neurona motora inferior (LMN) en los segmentos bulbar, cervical, torácico o lumbosacro (por ejemplo, debilidad de la mano [mano dividida] y caída del pie)

- La pérdida de peso inexplicable, la cognición o la disfunción del funcionamiento ejecutivo y el efecto pseudobulbar son signos adicionales

Pruebas de electrodiagnóstico

- Estudios de conducción nerviosa y electromiografía con aguja para confirmar los signos de LMN

Pruebas de laboratorio

- La serología debe ser normal, excepto por las concentraciones elevadas de creatina fosfoquinasa, que también pueden conducir a pruebas de función hepática anormales

Pruebas de Neuroimagen: MRI

- La obtención de imágenes de la médula espinal por resonancia magnética es esencial para descartar diagnósticos diferenciales más comunes (por ejemplo, hernia de disco o compresión de la médula)

Criterios

- La mayoría de los neurólogos utilizan los criterios revisados de El Escorial

- Clasifica a los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica como posibles, probables, probables apoyados por laboratorio y definidos, sobre la base de la presentación clínica y los hallazgos electrodiagnósticos.

Criterios revisados de El Escorial

La presencia de:

- Signos de LMN mediante pruebas clínicas, de electrodiagnóstico o de examen neuropatológico

- Signos de UMN por examen clínico

- Síntoma o signo progresivo que se disemina dentro de una región o a otras regiones, según lo determine la historia o el examen con la ausencia de:

- Evidencia electrodiagnóstica o patológica de otras enfermedades que explican los signos de LMN y UMN

- Evidencia de neuroimagen de otras enfermedades que explican los signos clínicos y electrodiagnósticos observados

Categorías diagnósticas de El Escorial

Clínicamente definido

- Evidencia clínica de signos de UMN y LMN en las regiones bulbar y dos regiones espinales, o
- Signos de UMN y LMN en tres regiones espinales
- Clínicamente probable
- Evidencia clínica de signos de UMN y LMN en al menos dos regiones con signos de UMN rostral a signos de LMN

Clínicamente probable: apoyado por laboratorio

- Evidencia clínica de signos de UMN y LMN en una región o signos de UMN solos en una región, y
- LMN por criterios de electrodiagnóstico en al menos dos regiones

Clínicamente posible

- Evidencia clínica de UMN y LMN en una región, o
- Signos UMN en dos o más regiones, o
- Los signos de LMN son signos rostrales a UMN

Tratamientos e intervenciones para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

Tratamientos modificadores de la enfermedad

Progresión de la enfermedad

Solo dos medicamentos con aprobación regulatoria están disponibles, riluzol y edaravona. Son de eficacia marginal y solo en poblaciones seleccionadas, y simplemente alargan la supervivencia en unos pocos meses. Sin embargo, incluso dentro de poblaciones seleccionadas, la eficacia de la edaravona es cuestionada.

Manejo sintomático

Atención integral

Una clínica multidisciplinaria planifica la atención integral y multidisciplinaria necesaria para controlar los síntomas en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. La atención abarca el manejo de la respiración y los síntomas orales (habla y deglución); nutrición y síntomas gastrointestinales; dolor y síntomas secundarios a la pérdida muscular; y cambios cognitivos, anímicos y de comportamiento.

Síntomas respiratorios y orales

Secreciones bronquiales

Suspenda cualquier medicamento provocador. Administrar mucolíticos si el paciente presenta suficiente flujo de tos, incluyendo N-acetilcisteína, broncodilatador anticolinérgico, antagonista de los receptores β y solución salina nebulizada, furosemida y guaifenesina. También están disponibles enfoques mecánicos o no farmacológicos, que incluyen tos asistida manualmente, insuflador-exsuflador mecánico, dispositivo portátil de succión en el hogar y humidificador de habitación. Además, se alienta a los pacientes a mantenerse hidratados o beber jugo de piña o papaya para romper las secreciones.

Disartria

Evalúe el habla y el lenguaje con regularidad e identifique las deficiencias del lenguaje. Proporcione herramientas de comunicación de asistencia, como escritura electrónica, banca de voz y dispositivos de amplificación de voz.

Disnea

Las opciones incluyen elevar la cabecera de la cama, el uso de una cama de hospital para la elevación, la ventilación no invasiva y la ventilación invasiva por traqueostomía.

Sialorrea

Administrar anticolinérgicos, como amitriptilina, gotas oftálmicas de atropina, glicopirrolato y parche de escopolamina. Si la sialorrea es refractaria a los anticolinérgicos, se pueden considerar las inyecciones de toxina botulínica, la radioterapia de haz externo y la cirugía. Un dispositivo de succión

portátil es un enfoque menos agresivo. Se informa que el jugo de uva oscura y el té de jengibre disminuyen la producción de saliva.

Nutrición y síntomas gastrointestinales

Estreñimiento

Aumentar la ingesta de líquidos y fibra o ajustar la nutrición enteral. Administrar un laxante osmótico o estimulante. Aumentar la actividad física.

Estas terapias, en la mayoría de los casos, representan una buena práctica clínica, ya que existen pocos ensayos clínicos con pacientes con esclerosis lateral amiotrófica para proporcionar una base de evidencia sólida para estas intervenciones.

Feldman EL et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet, September 15, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01272-7.

04

FARMACOGENÉTICA

EL TRATAMIENTO PERSONALIZADO MEJORA SUSTANCIALMENTE LA DEPRESIÓN DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTIDEPRESIVOS

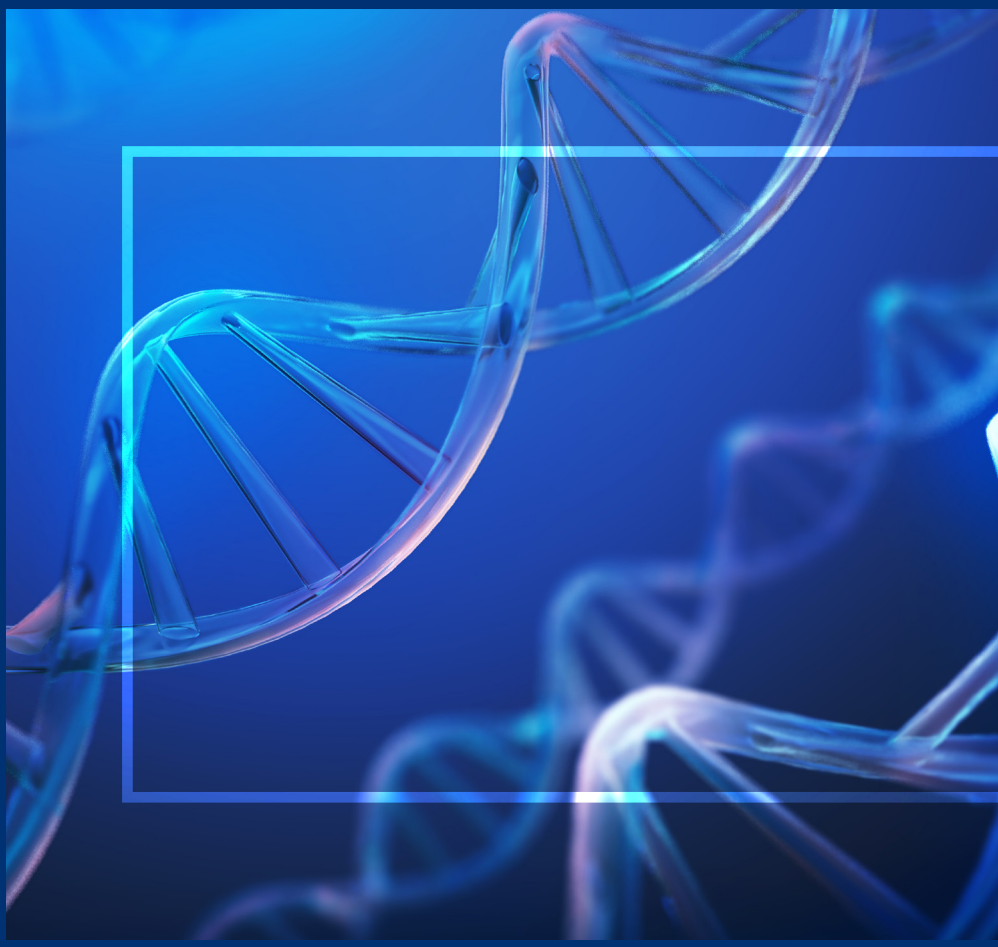
Krista N. Bohlen y colegas investigadores del Instituto Avera de Genética Humana, de la Facultad de Medicina Sanford en la Universidad de Dakota del Sur y *RTI International* consideran la utilidad de las pruebas farmacogenómicas en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) o "trastorno depresivo no especificado" (DD-NOS) tratados en entornos psiquiátricos y de atención primaria. Utilizando los datos disponibles de estudios prospectivos aún no publicados del Panel Farmacogenómico GeneFolio®, del sistema de salud *Avera Health*, con sede en Sioux Falls, el equipo observó caídas más rápidas en las puntuaciones de depresión en los cuestionarios del "cuestionario de salud del paciente" (PHQ-9) o del Inventario de Depresión de Becks (BD) en pacientes aleatorizados para recibir informes PGx y recomendaciones farmacéuticas relacionadas después de cuatro semanas en comparación con aquellos que recibieron resultados a las 12 semanas. Del mismo modo, la gravedad de la depresión pareció disminuir más rápido en el grupo tratado con psiquiatras en relación con los pacientes en un entorno de atención primaria.

Este estudio evaluó el momento, el uso y los resultados clínicos del Panel Farmacogenómico GeneFolio® en un entorno de atención médica con pacientes manejados por proveedores de atención primaria o psiquiatras. Los participantes fueron asignados al azar para recibir un informe farmacogenético a las cuatro semanas o 12 semanas. Después de la recolección de ADN y el análisis genético, los farmacéuticos produjeron un informe de recomendación que se entregó a los proveedores en la semana de aleatorización. El grupo de cuatro semanas disminuyó la gravedad de la depresión (PHQ-9 y BDI) más rápido que el grupo de 12 semanas, y los pacientes tratados por psiquiatras disminuyeron su gravedad de depresión más rápido que los pacientes de atención primaria. La calidad de vida mental media aumentó con el tiempo, pero más lentamente para los pacientes que tomaban medicamentos en la categoría con interacción fármaco-fármaco-gen. La calidad de vida mental, la gravedad de la depresión y los resultados clínicos mejoraron mediante las pruebas farmacogenómicas de GeneFolio®, independientemente del tipo de proveedor, y las pruebas anteriores mejoraron los resultados con más rapidez. Por lo tanto, el uso personalizado de antidepresivos en base al perfil farmacogenético de cada paciente proporciona un beneficio neto a los pacientes con depresión en términos de mejoría clínica y calidad de vida.

Bohlen KN et al. Clinical utility of pharmacogenetics in a psychiatric and primarycare population. The Pharmacogenomics Journal; https://doi.org/10.1038/s41397-022-00292-6.

05

TERAPIA GÉNICA



TERAPIA GÉNICA PARA ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas variables de las enfermedades mitocondriales primarias (PMD) y la complejidad de la genética mitocondrial han demostrado ser una barrera sustancial para el desarrollo de terapias eficaces modificadoras de la enfermedad.

Los datos alentadores de los ensayos de terapia génica en pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber y los avances en las técnicas de edición de ADN han aumentado las expectativas de que la transición clínica exitosa de las terapias genéticas para los PMD es factible. Sin embargo, siguen existiendo obstáculos para la aplicación clínica de terapias genéticas en las PMD. El desarrollo de tecnologías y vectores de edición del genoma innovadores, seguros y eficaces será crucial para su éxito futuro y aprobación clínica.

La última década ha visto avances considerables en los enfoques de terapia génica para reemplazar, editar o inactivar genes mutados con el objetivo de mejorar el fenotipo clínico de los trastornos monogénicos. Los trastornos en los que se ha progresado especialmente incluyen la atrofia muscular espinal tipo 1, la distrofia muscular de Duchenne, la distrofia retiniana, la amiloidosis por transtiretina y la talasemia β. En estas enfermedades, la administración de vectores genéticos dirigidos, diseñados utilizando nuevas estrategias moleculares, se asocia con evidencia clínica de remisión completa o parcial de la enfermedad. Estos avances clínicos y científicos, junto con el desarrollo de nuevas técnicas de edición de genes, han aumentado las expectativas de que la mayoría de los trastornos hereditarios, si no todos, serán tratables en el futuro previsible.

Las enfermedades mitocondriales primarias (PMD) se encuentran entre las enfermedades neurológicas hereditarias más comunes, con una prevalencia estimada de 1 en 4300, y se asocian con discapacidad grave y una vida útil más corta. Son un grupo genético, clínicamente heterogéneo de trastornos causados por mutaciones en el ADN nuclear (ADNn) o en el ADN mitocondrial (ADNmt) que afectan la función mitocondrial. Las mitocondrias tienen un papel crucial en la producción de energía celular a través de la síntesis de ATP a través de la fosforilación oxidativa. En consecuencia, las PMD pueden afectar a cualquier órgano, aunque los tejidos con alta demanda de energía parecen particularmente susceptibles. Las manifestaciones clínicas comunes de las PMD incluyen fatiga y debilidad muscular, episodios similares a accidentes cerebrovasculares, convulsiones, neurodegeneración, pérdida auditiva y visual, miocardiopatía, defectos de conducción cardíaca y defectos intestinales, renales y hepáticos. Varias moléculas pequeñas para el tratamiento de PMD se encuentran en ensayos de fase temprana y fase tardía; sin embargo, actualmente no existen terapias modificadoras de la enfermedad clínicamente aprobadas para la mayoría de estas enfermedades.

En los mamíferos, el proteoma mitocondrial comprende aproximadamente 1500 proteínas; la mayoría están codificados en ADNn, sintetizados en el citoplasma y posteriormente importados a las mitocondrias a través de un proceso de transporte que consume ATP. Por el contrario, el ADNmt, que es un genoma circular bicatenario de 16.5 kb, codifica solo 13 subunidades estructurales de fosforilación oxidativa, 22 ARN de transferencia (ARNt) y dos ARN ribosómicos necesarios para la síntesis de proteínas intramitocondriales. Además, el ADNmt se hereda exclusivamente por vía materna y múltiples copias (100 a 1000) coexisten dentro de la misma célula, dependiendo del órgano y el tipo de célula. Además, como consecuencia de su ascendencia bacteriana, el ADNmt tiene características distintivas adicionales, como la falta de un nucleosoma, la alta densidad de información genética y las transcripciones de precursores policistrónicos. La administración exitosa de una proteína terapéutica a las mitocondrias se complica por la estructura del orgánulo, que comprende un sistema doble fosfolípido unido a la membrana, denominado membranas mitocondriales externas e internas, separadas por un espacio intermembrana.

En consecuencia, las estrategias de terapia génica para PMD que requieren la entrega del transgén a un compartimiento mitocondrial específico deben basarse en el uso de péptidos señal apropiados para garantizar el procesamiento y la localización correctos.

El amplio y diverso catálogo de genes causales para PMD también presenta desafíos para el desarrollo de la terapia génica. Hasta la fecha, las mutaciones en más de 350 genes codificados por ADNn o ADNmt se han relacionado con manifestaciones patológicas. Las variantes patógenas del ADNmt se heredan por vía materna y generalmente existen como una población mixta de moléculas de ADNmt patógenas y de tipo salvaje, en un estado conocido como "heteroplasmia". En raras ocasiones, las variantes patogénicas están presentes en el 100% del ADNmt ('homoplasmia'). Los niveles de las variantes mutadas pueden ser diversos en diferentes células, tejidos y órganos, y el porcentaje de ADNmt mutante requerido para la expresión clínica puede variar de acuerdo con varios factores, incluyendo la propia variante y el tipo de tejido. Generalmente, las mutaciones en el ADNmt tienen un perfil de expresión similar al recesivo y las manifestaciones clínicas se exhiben cuando más del 50-60% del ADNmt está en la forma mutada. En consecuencia, diferentes variantes dentro del mismo gen pueden dar lugar a múltiples fenotipos y gravedades variables. Por ejemplo, las mutaciones en MT-ATP6, una subunidad estructural de la ATP sintasa, se asocian con el síndrome de Leigh hereditario materno (MILS); debilidad muscular neurogénica, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP); enfermedad axonal de Charcot-Marie-Tooth; y ataxia espinocerebelosa. Se cree que esa heterogeneidad en el fenotipo y la gravedad de la enfermedad depende en parte del nivel de heteroplasmia y de la dependencia energética del tejido afectado. Es importante destacar que los PMD causados por mutaciones en genes codificados en ADN nuclear también representan un amplio espectro de enfermedades, lo que sugiere que otros factores, incluidos los antecedentes genéticos nucleares, contribuyen a la expresión de la enfermedad.

Las estrategias de terapia génica no virales emergentes basadas en vectores virales se están convirtiendo rápidamente en el nuevo paradigma para tratar los trastornos genéticos. Sin embargo, los PMD presentan desafíos únicos para la entrega exitosa de estos enfoques.

Enfoques de terapia génica

Las terapias génicas están pasando de ser el foco de la investigación puramente preclínica a convertirse en una estrategia terapéutica realista para un número creciente de trastornos genéticos potencialmente mortales. Estos trastornos incluyen hemoglobinopatías y enfermedades neurológicas y neuromusculares. Las principales estrategias para reemplazar o modificar la expresión de un gen defectuoso son diversas.

Virus adenoasociados. Un método popular para administrar un gen terapéutico a un tejido u órgano diana es mediante el uso de vectores virales diseñados, conocidos como virus adenoasociados recombinantes (rAAV), que pueden atravesar las membranas celulares y transferir su ADN terapéutico al núcleo. Los rAAV consisten en virus adenoasociados de ADN monocatenario pequeños (4.7 kb) en los que los genes necesarios para la replicación viral han sido reemplazados por el ADN terapéutico. La popularidad de los rAAVs se basa en su capacidad para conferir la expresión a largo plazo del gen terapéutico después de una sola administración, su bajo potencial de mutagénesis insercional, su capacidad para transducir células terminalmente diferenciadas y su baja inmunogenicidad. Los rAAV se pueden usar para administrar la forma de tipo salvaje de un gen mutado o faltante, oligonucleótidos antisentido (ASO) o herramientas de edición de genes.

Oligonucleótidos antisentido. Los ASO representan una estrategia prometedora para el tratamiento de fenotipos causados por mutaciones tóxicas de ganancia de función. Por lo general, estos desoxirribonucleótidos monocatenarios cortos (15-25 nucleótidos) están diseñados para degradar selectivamente el ARN diana. Esta degradación ocurre a través de la escisión mediada por ribonucleasa H1 o alterando el proceso de empalme. Los ASO también se pueden usar para mejorar la traducción al inhibir los elementos de supresión de la traducción o los procesos de desintegración del ARNm. Los ASO se han utilizado en ensayos preclínicos y clínicos para el tratamiento de numerosas enfermedades humanas, incluyendo cáncer y trastornos neurodegenerativos, neuromusculares y metabólicos.

Edición de genes. En los últimos 20 años se han desarrollado varias técnicas de edición de genes, incluidos sistemas basados en repeticiones

palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR), proteína asociada a CRISPR (Cas), nucleasas de dedos de zinc (ZFN) o nucleasas efectoras similares a activadores de transcripción (TALEN). Estas técnicas pueden explotar los sistemas de reparación de ruptura de doble cadena (DSB) del ADN celular para editar el ADNn. Esta edición se puede realizar a través de la unión final no homóloga estimulada por DSB específica del sitio, lo que lleva a indeles e inactivación del gen objetivo; o recombinación homóloga, que utiliza un oligonucleótido donante para corregir mutaciones específicas. Se han logrado avances sustanciales en medicina genómica desde el desarrollo de la metodología CRISPR-Cas.

Actualmente se han desarrollado otras clases de agentes, como editores base, transposasas, recombinasas y editores primos. Estos sistemas basados en CRISPR-Cas se han utilizado ampliamente para generar una amplia gama de modelos de enfermedades in vitro e in vivo que recapitulan variantes patogénicas humanas.

Datos preclínicos

El éxito de un producto de terapia génica en ensayos clínicos se basa en el modelado de la enfermedad en un entorno preclínico adecuado. Dichos modelos deben ser clínicamente relevantes, proporcionar datos de seguridad y eficacia para la terapia candidata y predecir con precisión los efectos adversos, incluida la inmunogenicidad de las terapias basadas en vectores virales. Dados los desafíos técnicos en la manipulación del genoma mitocondrial, el uso de la modificación dirigida del ADNmt para generar líneas celulares o modelos animales para pruebas preclínicas ha sido exigente. Tradicionalmente, las líneas celulares híbridas citoplasmáticas (cíbridas), obtenidas mediante la fusión de células que albergan un ADNmt de tipo salvaje o alterado de interés con líneas agotadas de ADNmt, han sido la herramienta de elección al evaluar las consecuencias patológicas de las variantes de ADNmt. Sin embargo, los cíbridos son líneas celulares inmortalizadas que no recapitulan con precisión los tejidos postmitóticos (por ejemplo, SNC y músculo esquelético) que frecuentemente están involucrados en PMD. Ahora se han desarrollado sistemas modelo fisiológicamente más relevantes (por ejemplo, células madre pluripotentes inducibles derivadas de pacientes (iPSC) diferenciadas en tejidos diana, cultivos 3D y organoides) y tienen el potencial de convertirse en el modelo de elección para futuros estudios. Es importante destacar que los modelos *in vitro* pueden proporcionar información sobre la viabilidad del receptor diana en el entorno de la enfermedad, la distribución del producto de terapia génica en diferentes compartimentos celulares u orgánulos, y su toxicología.

Reemplazo de genes con rAAVs

Los rAAVs son actualmente la plataforma vectorial de elección para las terapias génicas y se han utilizado para tratar trastornos oculares, del músculo esquelético y del SNC. El AAV2/8 hepatotrópico se ha utilizado para corregir el fenotipo de modelos murinos de PMD, incluyendo la encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), el síndrome de depleción del ADNmt y la encefalopatía etilmalónica. Los vectores rAAV pueden atacar eficientemente el hígado y el músculo y tienen una capacidad moderada para atravesar la barrera hematoencefálica cuando se administran sistémicamente o por inyección intratecal. Estas terapias basadas en vectores fueron capaces de revertir parcialmente el deterioro cerebral en varios modelos *in vivo* de PMD, incluyendo el síndrome de Leigh, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 y el síndrome de agotamiento del ADNm. A pesar de estos resultados prometedores, los vectores rAAV pueden acomodar solo hasta 4.7 kb DNA. Este límite incluye los elementos auxiliares de ADN necesarios para expresar el transgen (por ejemplo, secuencias repetidas promotoras y terminales invertidas), lo que representa una limitación sustancial para el tratamiento de PMD causadas por variantes genéticas en secuencias codificantes grandes. Por ejemplo, la secuencia codificante de POLG, que codifica la subunidad polimerasa de ADNmt-γ (POLγ), tiene ~3.7 kb de longitud y, por lo tanto, no es adecuada para la encapsidación en vectores rAAV. Tanto las mutaciones POLG recesivas como las dominantes causan PMD asociadas con el agotamiento del ADNmt y múltiples deleciones de ADNmt, respectivamente. Es importante destacar que las mutaciones POLG causan la PMD relacionada con el ADNn más prevalente, con una prevalencia de ~1 en 10 000, y las tres mutaciones POLG más comunes (A467T, W748S y G848S) representan excelentes objetivos para el desarrollo de la terapia génica. Un posible enfoque para genes grandes implica la coadministración de dos vectores rAAV portadores de genes divididos.

Este abordaje está actualmente en evaluación y fue exitoso en estudios preclínicos de ceguera hereditaria, pero aún no ha sido probado en modelos de PMD. Sin embargo, la coexpresión de dos homómeros de ZFN logró un efecto terapéutico en el modelo de ratón MT-TA m.5024C>T41 y la expresión de editores primos divididos editó con éxito Dmt1 en la retina.

Oligonucleótidos antisentido

Los trastornos recesivos de pérdida de función son susceptibles al reemplazo de genes basado en rAAVs. Sin embargo, los fenotipos dominantes plantean desafíos adicionales, ya que pueden ser causados por haploinsuficiencia, ganancia de función o ambos. La evidencia emergente sugiere que los ASO podrían ser una opción terapéutica viable para algunos PMD, incluido un subconjunto de enfermedades relacionadas con POLG. Estos oligonucleótidos monocatenarios pueden modular alelos dominantes-negativos influyendo en la degradación del ARNm o induciendo empalme alternativo. En un estudio preclínico de atrofia óptica autosómica dominante, se utilizaron ASO para atacar el ARNm OPA1 en células ganglionares de la retina derivadas de iPSC mutantes, lo que resultó en una regulación positiva de proteínas (~ 35-47%) y una mejor función respiratoria mitocondrial. Este resultado se logró promoviendo la descomposición mediada sin sentido del ARNm OPA1 no productivo y, por lo tanto, aumentando la expresión de la proteína funcional de longitud completa. Una estrategia alternativa es utilizar microARN para promover la biogénesis mitocondrial y mejorar los defectos de fosforilación oxidativa. Este enfoque mejoró el fenotipo de la enfermedad en modelos de ratón y pez de PMDs.

Edición del genoma mitocondrial

Los DSB en el ADNn se reparan rápidamente; sin embargo, los DSB en el ADNmt conducen a una rápida degeneración del ADN. Las endonucleasas de restricción mitocondrialmente dirigidas (mitoREs), TALENs (mitoTALENs), ZFNs (mtZFNs) y meganucleasas (mitoARCUS) explotan esta característica única del ADNmt para permitir la modificación de la heteroplasmia. Hasta la fecha, estas técnicas se han probado exclusivamente en modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo*. Debido a que los sistemas CRISPR-Cas dependen de ARN guía para dirigir Cas9 a la secuencia de ADN objetivo, estos sistemas no pueden alcanzar el ADNmt debido a la absorción mitocondrial limitada de ácidos nucleicos.

mitoREs. Las variantes patógenas de ADNmt pueden dar lugar a sitios de restricción únicos. Una vez importados a la matriz mitocondrial, los mitoRE se dirigen selectivamente a estos sitios de restricción en el ADNmt patógeno, creando DSB específicos del sitio que resultan en la degradación del ADNmt y el cambio de heteroplasmia. Este enfoque ha tenido éxito tanto en modelos *in vitro* de PMD como in vivo en una línea de ratón heteroplásmico de ADNmt asintomática. Los MitoREs también se probaron en líneas celulares cíbridas humanas que albergan la mutación heteroplásmica m.8993T>G en el gen MT-ATP6 que puede conducir al fenotipo MILS o NARP, dependiendo de la carga de mutación. La aplicación de mitoREs a estas células se asoció con una carga mutante reducida y mejoras en algunos parámetros bioquímicos, incluyendo la actividad de fosforilación oxidativa y la producción de ATP. A pesar de estos resultados alentadores, el número limitado de variantes de ADNmt que generan sitios de restricción dificultará la aplicación clínica de mitoREs.

mtZFNs, mitoTALENs y mitoARCUS. Las mtZFN y las mitoTALENs son diseños de nucleasas dirigidas mitocondrialmente, en las que se utilizan dominios ZFN o TALE para dirigir la endonucleasa de restricción Fok1 a secuencias específicas de ADNmt. Ambas nucleasas se han utilizado para degradar el ADNmt mutante y recuperar la actividad de fosforilación oxidativa *in vitro* e *in vivo* en modelos de PMD. Sin embargo, una limitación para el uso clínico de los mitoTALENs es su tamaño relativamente grande y su estructura heterodimérica, lo que requiere que cada componente monomérico se empaquete en un vector viral separado. El desarrollo más reciente de mitoARCUS constituye una estrategia prometedora para traducir nucleasas programables en aplicación clínica. Esta tecnología consiste en nucleasas homodiméricas I-CreI contenidas en cloroplastos de *Chlamydomonas reinhardtii*. Las nucleasas están diseñadas para funcionar como monómeros e introducir cortes de doble cadena dentro de prácticamente cualquier secuencia de ADN objetivo. Este enfoque de edición de genes se probó en el modelo heteroplásmico de ratón MT-TA m.5024C>T, que se caracteriza por niveles disminuidos de ARNtAla y miocardiopatía mitocondrial. La administración mediada por AAV9 del mitoARCUS monomérico al músculo esquelético, el corazón y el hígado se asoció con la escisión y eliminación selectiva del ADNmt mutante, restaurando así los niveles de mt-tRNAAla.

DdCBE y TALEDs. Las dificultades para manipular el ADNmt han obstaculizado el desarrollo de enfoques terapéuticos para PMD, así como modelos preclínicos de enfermedades relacionadas con el ADNmt. Alentadoramente, en 2020 y 2022 se establecieron dos protocolos de edición de bases de ADN libres de CRISPR-Cas que permiten la orientación específica de variantes de ADNmt. La primera de estas tecnologías de editor de bases se basa en el uso de editores de bases de citosina derivados de DddA (DdCBE) para introducir mutaciones puntuales *de novo* de ADNmt a través de la inducción de conversiones de citosina a timina (o guanina a adenina). La segunda tecnología permite la conversión de adenina en guanina a través de desaminasas ligadas a efectores similares a activadores de transcripción (TALEDs). Aunque estas plataformas representan un avance importante en el campo de la edición del genoma mitocondrial, se requiere más trabajo antes de que puedan usarse en humanos. En particular, los hallazgos publicados en 2022 indican que los DdCBE causan una extensa edición fuera del objetivo en el genoma nuclear, lo que representa un riesgo que aún no se ha explorado completamente en el contexto del genoma mitocondrial.

Datos clínicos

A pesar de la gama de datos preclínicos discutidos anteriormente, solo una terapia génica, GS010 para la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), ha llegado a ensayos clínicos en individuos con PMD. LHON tiene varias características que lo convierten en un candidato particularmente atractivo para la terapia génica. En primer lugar, un desafío particular para el uso de vectores rAAV en PMD es que estas enfermedades con frecuencia involucran varios tipos de tejidos y, por lo tanto, las estrategias terapéuticas efectivas requerirían tropismo en múltiples órganos y un amplio patrón de expresión del vector viral. Este desafío se ejemplifica con variantes patogénicas en el gen *Polg*, que están asociadas con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que afectan a múltiples órganos que requieren energía, incluidos el SNC, el músculo esquelético y el hígado. LHON es una excepción y se manifiesta con neuropatía óptica bilateral caracterizada por la degeneración progresiva de las células ganglionares de la retina, lo que conduce a la pérdida de la visión. En segundo lugar, la evidencia indica que en más del 90% de los individuos con LHON, la enfermedad está asociada con una de las tres variantes patógenas del ADNmt –m.11778G>A, m.14484T>C y m.3460G>A– en los genes que codifican subunidades de NADH deshidrogenasa (complejo I) de la cadena respiratoria mitocondrial. Típicamente, estas variantes son homoplásmicas o están presentes en niveles altos. Por lo tanto, LHON es un excelente candidato para los enfoques tradicionales de reemplazo de genes basados en rAAVs. En tercer lugar, la LHON es la PMD más común en adultos. En cuarto lugar, afecta principalmente a los varones en su segunda o tercera décadas de vida, por lo que la población objetivo y la edad de inicio están relativamente bien definidas. Por último, la anatomía compartimentada de la enfermedad significa que un vector puede ser entregado directamente al ojo, lo que se asocia con un menor riesgo de respuesta inmunogénica que un parto más generalizado o un parto directo a otros órganos.

Durante la última década, los esfuerzos de terapia génica se han centrado en la más prevalente de las mutaciones LHON: la variante m.11778G>A en *MT-ND4*. Inyección intravítrea unilateral de GS010 (rAAV2-ND4; NCT02652780 y NCT02652767), un serotipo 2 del vector AAV recombinante que contiene ADNc que codifica para la proteína ND4 de tipo salvaje, se probó en varios ensayos clínicos y se asoció con mejoría visual en individuos con LHON. Estudios preclínicos en células ganglionares de la retina y fibroblastos de pacientes encontraron que el ND4 de tipo salvaje producido a partir del gen terapéutico correctamente localizado en las mitocondrias a través de la presencia de una secuencia diana mitocondrial. Cabe destacar que también se observaron mejoras sustanciales en la agudeza visual media mejor corregida y otras mediciones de la función visual en el otro ojo, que recibió una inyección simulada. Se cree que este efecto ocurrió a través de la translocación del vector rAAV2-ND4 a través del nervio óptico y el quiasma. Sin embargo, dado que el ojo tratado con simulacro demostró una mejor función visual, los estudios no cumplieron con sus criterios de valoración primarios, lo que limitó la interpretación de los resultados. Estos ensayos de fase III mostraron que la inyección intravítrea de rAAV2-ND4 induce una mejora en la agudeza visual, tiene un buen perfil de seguridad y tolerabilidad sistémica, y son un hito importante en el proceso de aprobación regulatoria.

Varias barreras técnicas han obstaculizado el desarrollo de otras terapias génicas basadas en la expresión alotópica. Estos incluyen diferencias en el código genético y el uso de codones entre el ADNn y el ADNmt y la capacidad limitada de la proteína de tipo salvaje para ser importada e integrada funcionalmente dentro de la cadena respiratoria

mitocondrial. Además, la expresión alotópica sigue siendo controvertida y podría no ser factible para todas las proteínas codificadas por ADNmt, ya que podrían requerirse vías separadas de importación y ensamblaje para incorporar diferentes subunidades en los complejos de fosforilación oxidativa. Las mutaciones del ADNmt en los genes del ARNt, incluida la variante común m.3243A>G en el gen *MT-TL1* asociada con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al accidente cerebrovascular (MELAS), no son susceptibles a este enfoque de terapia génica.

Barreras a la traducción clínica

La brecha actual entre los datos prometedores derivados de modelos celulares y animales y la aplicación clínica de terapias génicas para PMD se relaciona con varios factores. Hay desafíos que deben superarse para hacer realidad la aplicación clínica generalizada.

Selección de serotipos AAV. Como se mencionó anteriormente, los PMD con frecuencia exhiben manifestaciones clínicas multisistémicas y dirigirse a múltiples órganos con un solo rAAV en humanos sigue siendo un desafío importante, ya que requiere una carga viral considerable. Los datos preclínicos de un modelo de ratón del síndrome de Leigh sugieren que este enfoque es factible y puede mejorar el deterioro neurológico, aunque sería necesario aumentar la fabricación del fármaco. Las PMD que afectan a un solo órgano (por ejemplo, LHON y síndromes de depleción del ADNmt hepatocerebral) o requieren la transducción de un solo órgano para mejoras clínicas medibles (por ejemplo, MNGIE) podrían ser más susceptibles a la terapia génica que las PMD multisistémicas.

Se han identificado y caracterizado varios tipos distintos de AAV sobre la base de su composición de proteína de cápside. Estos serotipos muestran diferentes tropismos y transducen tipos celulares específicos. La selección cuidadosa de los serotipos de AAV y los promotores específicos de tejido es importante para la expresión terapéutica efectiva y evitar eventos fuera del objetivo, lo cual es particularmente relevante para el desarrollo de terapias génicas para PMD con manifestaciones neurológicas. En modelos murinos de PMD, AAV9 y variantes diseñadas de AAV9 cruzaron la barrera hematoencefálica después de la administración intravenosa e intratecal. En un modelo de ratón del síndrome de Leigh, una sola inyección intratecal restauró parcialmente la actividad IV compleja en múltiples regiones cerebrales relevantes para la enfermedad y mejoró el fenotipo neurológico. En otro modelo de ratón del síndrome de Leigh, una sola administración intravenosa de rAAV se asoció con la expresión del gen terapéutico en todas las regiones cerebrales y el rescate parcial de la actividad del complejo. En estos estudios, los vectores rAAV mejoraron los defectos bioquímicos y corrigieron parcialmente el fenotipo de la enfermedad, pero se requiere más trabajo para mejorar la eficiencia de la transducción y la especificidad del tipo celular.

Evaluación de riesgos. Los riesgos potenciales de la terapia génica basada en rAAV deben evaluarse adecuadamente. Los datos preclínicos a menudo se centran en la obtención de una prueba de concepto, que se basa principalmente en la administración única y de dosis alta del medicamento. Los riesgos asociados con este enfoque se destacaron en un ensayo de una terapia génica basada en AAV para la miopatía miotubular ligada al cromosoma X: tres de los 17 niños que participaron murieron después del ensayo. Los participantes que murieron habían recibido la dosis más alta y la muerte fue causada por enfermedad hepatobiliar progresiva complicada por sepsis y hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, es crucial una cuidadosa evaluación preclínica y clínica del régimen de dosificación y los efectos inmunes de dichos tratamientos.

Efectos inmunológicos a largo plazo. Un desafío adicional para las terapias génicas basadas en rAAV es la inmunogenicidad que se desarrolla hacia el vector. Esta inmunogenicidad impide la dosificación repetida, que podría ser necesaria para garantizar niveles óptimos de expresión transgénica. El conocimiento sobre el grado de respuesta inmunogénica asociada a diferentes vectores de rAAV es limitado, aunque la naturaleza de la respuesta inmune está ligada a la vía de administración. Los datos sugieren que el músculo esquelético puede ser dirigido a través de la vía intravascular, lo que resulta en una alta eficiencia de transducción y baja respuesta inmunogénica, y representa una estrategia prometedora en PMD.

En un estudio publicado en 2021, los oligonucleótidos cortos de ADN que antagonizan la activación del receptor tipo toll (TLR) 9 se incorporaron directamente al genoma del vector. En comparación con los vectores tradicionales, estos vectores modificados indujeron una respuesta inmune reducida en modelos animales. Otra consideración

es que las mitocondrias contribuyen a la respuesta inmune innata, principalmente a través de la activación de la señalización TLR por el ADNmt, que comparte algunas características (incluidos los motivos CpG hipometilados) con el ADN bacteriano. Sin embargo, este fenómeno no se ha investigado a fondo en el contexto de los PMD.

Nivel óptimo de expresión génica. Muchos ensayos de terapias génicas para trastornos monogénicos se han centrado en lograr la mayor expresión génica posible mediante la combinación de títulos altos y promotores fuertes. Esta estrategia podría ser perjudicial en PMD, donde la estequiometría de complejos y supercomplejos de la cadena respiratoria puede variar en diferentes tejidos dependiendo de sus requisitos metabólicos. Por lo tanto, los niveles de expresión del gen terapéutico deberán evaluarse cuidadosamente para garantizar la eficiencia general de la fosforilación oxidativa y la función mitocondrial en los órganos diana.

Historia natural y biomarcadores. La historia natural de muchos PMD es en gran parte desconocida y el curso de la enfermedad es a menudo impredecible. Por lo tanto, la investigación en terapias génicas se ha centrado en los PMD más comunes, por ejemplo, LHON y MELAS, para los que hay más datos. Sin embargo, los PMD a menudo tienen un curso recurrente y remitente, lo que presenta un desafío al evaluar la eficacia de cualquier tratamiento. La falta de biomarcadores sensibles para monitorizar la progresión de los PMD complica aún más los esfuerzos para medir los efectos de una intervención.

Aunque los estudios metabolómicos han identificado el factor de crecimiento de fibroblastos 21 y el factor de crecimiento/diferenciación 15 como biomarcadores potenciales para la disfunción mitocondrial, su sensibilidad y especificidad son limitadas, y el lactato plasmático sigue siendo la medida de laboratorio más comúnmente utilizada de la actividad de la enfermedad en PMD.

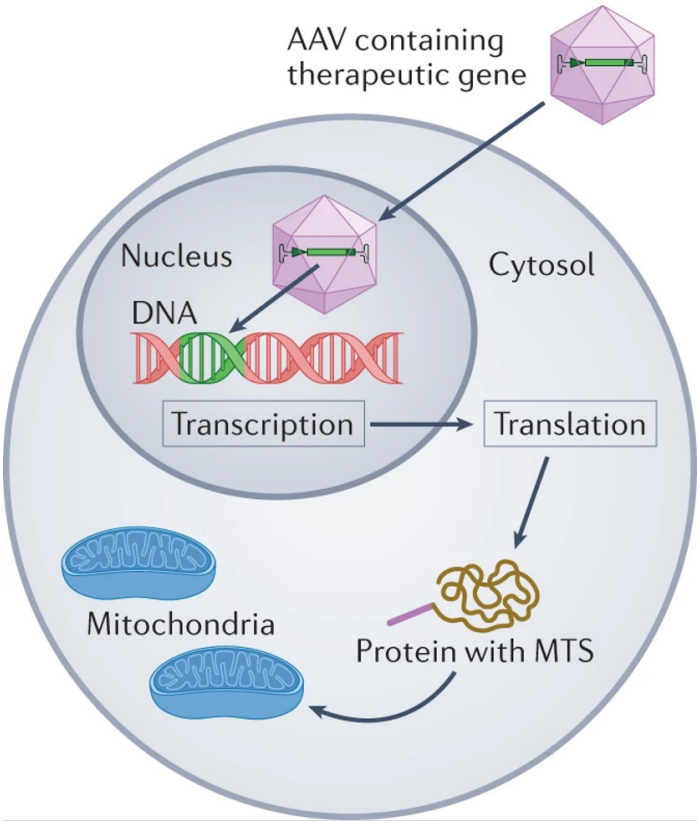
Aprobación regulatoria y entrega global. Según las regulaciones actuales, cada producto de terapia génica requiere una caracterización completa de la eficacia y seguridad preclínicas, y una evaluación de la administración y distribución de transgenes, utilizando sistemas in vitro e in vivo apropiados. Dado el extenso catálogo de genes implicados en las PMD, es probable que la obtención de la aprobación clínica para cada producto individual de terapia génica no sea práctica. Un ejemplo sorprendente de esto es la terapia génica para la enfermedad de Leigh, que puede ser causada por mutaciones en al menos 90 genes. Una solución sería modificar las regulaciones actuales y considerar los vectores como plataformas, en lugar de productos individuales. Este cambio aceleraría el camino hacia los ensayos clínicos, ya que las nuevas terapias génicas que utilizan un vector previamente aprobado no tendrían que progresar a través de la vía reguladora completa nuevamente.

Un obstáculo sustancial para desarrollar una terapia génica basada en virus es establecer una plataforma de fabricación consistente y escalable. Además, una vez aprobadas, es probable que el costo de las terapias génicas para las PMD sea considerable y limite la administración global, particularmente en los países de ingresos bajos y medianos bajos. Por ejemplo, las cuatro terapias génicas basadas en rAAV que han sido aprobadas por la FDA hasta la fecha cuestan entre 425 000 y 2125 millones de dólares por dosis. Sin embargo, las PMD son afecciones crónicas y se asocian con múltiples comorbilidades, que requieren atención costosa a largo plazo. Un tratamiento etiológico como una terapia génica basada en AAV reduciría drásticamente tanto el costo económico como la carga emocional que afecta a las personas con PMD y sus cuidadores.

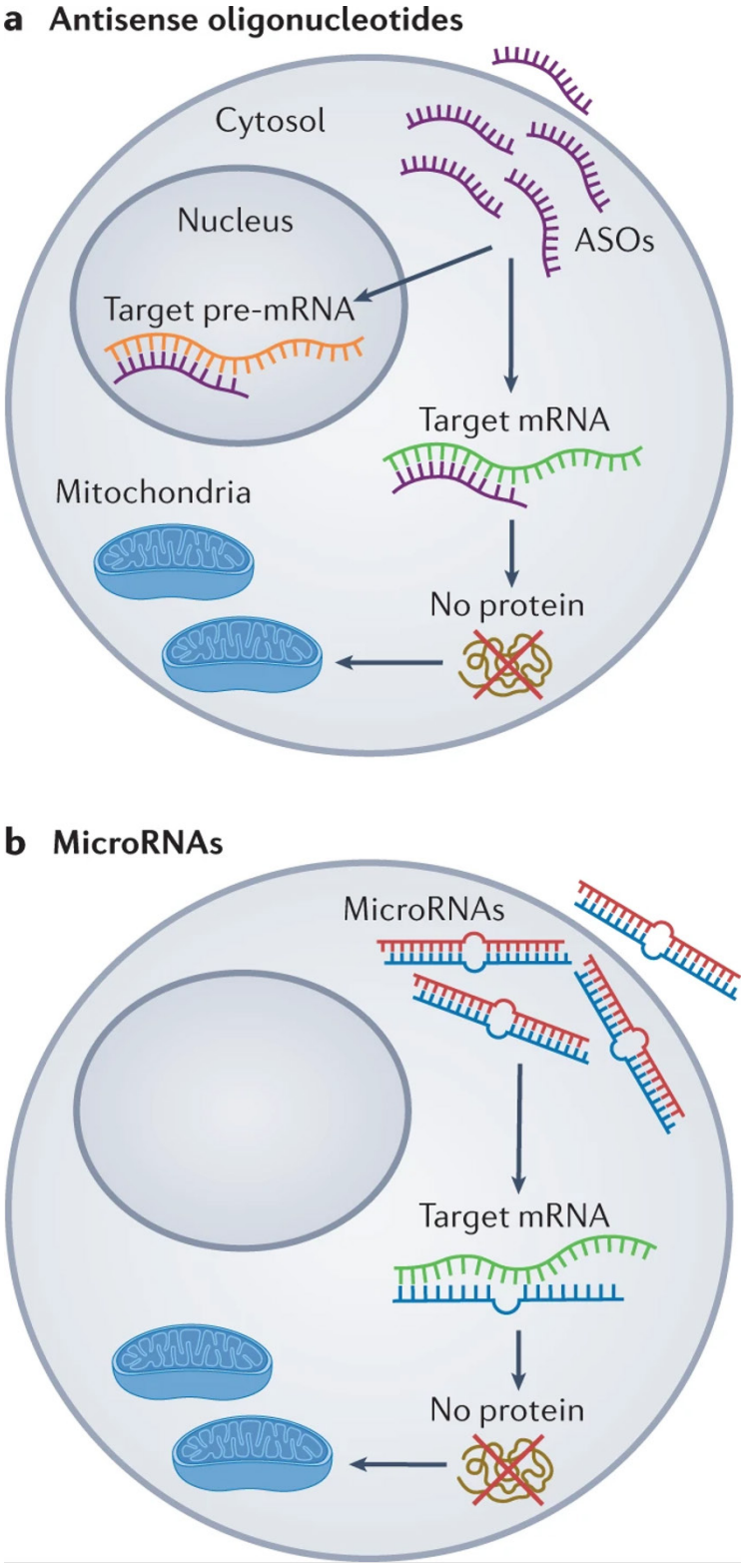
También está la cuestión de qué pacientes serían elegibles para estos tratamientos. Es difícil prever la terapia génica basada en rAAV para todos los PMD, dado el gran número de genes causantes y los costos de desarrollo y fabricación de terapias génicas. Además, los estudios preclínicos se han centrado en la prevención de la patología; sin embargo, el diagnóstico a menudo se confirma después del desarrollo de los síntomas, que generalmente aparecen después de una ventana de salud normal inmediatamente después del nacimiento. Por lo tanto, se requieren estudios preclínicos que prueben la eficacia de las terapias génicas de rescate, en oposición a las terapias génicas preventivas, en PMD.

A medida que las terapias génicas pasan a estudios piloto de fase II-III, es necesario abordar cuestiones comercialmente relevantes. Este es un desafío particular para los trastornos monogénicos ultra raros, como los PMD. Por ejemplo, será necesario mejorar la eficiencia y la previsibilidad del desarrollo

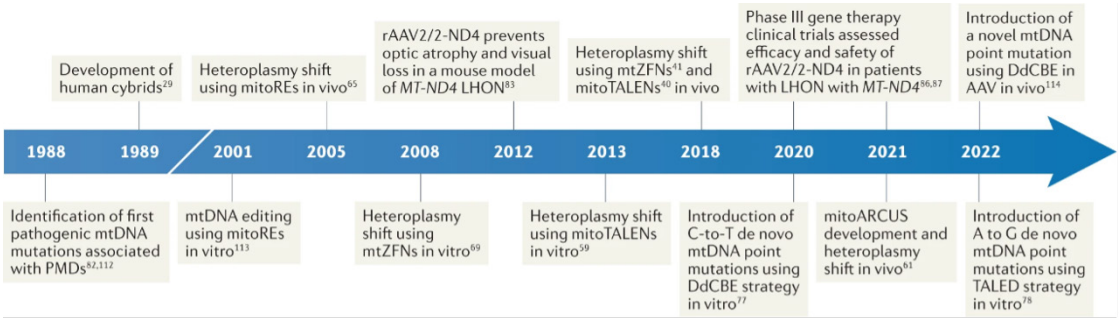
de la terapia génica para facilitar el tratamiento de mutaciones ultra raras y privadas. Comercialmente, la aplicación de las estrategias existentes para el desarrollo, las pruebas y la producción de terapias génicas a estas enfermedades ultra raras no es rentable, y debemos adoptar nuevos enfoques económicos y colaboraciones para abordar este problema y garantizar una distribución equitativa de las terapias resultantes en todo el mundo.



Una estrategia potencial para la corrección de las variantes de la enfermedad mitocondrial primaria por pérdida de función. Esta estrategia involucra vectores de virus adenoasociados (AAV) que contienen la versión de tipo salvaje de un gen mutado codificado nuclearmente. Los vectores AAV entran en las células del tejido diana a través de endocitosis mediada por receptores y escapan al citosol una vez que el endosoma se convierte en un lisosoma; este pasaje es esencial para la activación de AAV. Luego, los vectores entregan el gen terapéutico al núcleo, donde se transcribe. El ARNm resultante se exporta al citosol donde es traducido por ribosomas citosólicos. El producto proteico se importa a las mitocondrias a través de la maquinaria de importación, que reconoce la secuencia de orientación mitocondrial (MTS). En principio, esta estrategia también podría usarse para compensar los genes mutados codificados por ADNmt expresando alotópicamente la forma de tipo salvaje en el núcleo. Sin embargo, esta aplicación es muy controvertida ya que la evidencia de la importación de proteínas codificadas por ADNmt en las mitocondrias es pobre.



Estrategias potenciales para la corrección de los fenotipos dominantes de la enfermedad mitocondrial primaria. Los fenotipos dominantes pueden ser causados por haploinsuficiencia, ganancia de función, o ambos, y podrían ser atacados por oligonucleótidos antisentido (ASO) (a) o microARN (b). Estas herramientas están diseñadas para inactivar selectivamente el alelo mutado evitando la traducción del ARNm mutante mientras se deja el alelo de tipo salvaje normalmente expresado. Los ASO se pueden usar para dirigirse al pre-ARNm dentro del núcleo o al ARNm en el citosol. Se han ideado varias estrategias para administrar ASO a las mitocondrias, incluidos cationes lipofílicos, liposomas y DQAsomas. Los DQAsomas son compuestos anfifílicos diciónicos basados en el antimicrobiano dequalinium y se autoensamblan para formar vesículas.



Cronología de la investigación sobre tratamientos genéticos para enfermedades mitocondriales primarias.

Falabella, M., Minczuk, M., Hanna, M.G. et al. Gene therapy for primary mitochondrial diseases: experimental advances and clinical challenges. Nat Rev Neurol 18, 689-698 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00715-9.

06

ARTÍCULOS DIVULGATIVOS

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

Juan Carlos Pérez Olmedo (1), Reza Akbarzadeh (2), Reyhaneh Akbar Zadeh (2)

1 - Director Médico en Ozonoterapia Salud, Pontevedra.

2 - Centro Médico Avance BioMed, Departamento de Investigación y Desarrollo, Madrid.

Paciente con COVID-19 en estado crítico

Hombre de 69 años, con antecedentes de hipertensión y apnea obstructiva del sueño severo, hipertrofia prostática benigna, además fallo renal agudo que requirió hemodiálisis permanente. Tras la confirmación de que la prueba COVID-19 era positiva por RT-PCR, el 28 de enero de 2021, ingresó en el Hospital Universitario de Torrejón de Madrid, España, a 31 de enero de 2021 por disnea de 3 días, acompañada de cefalea, fatiga y pérdida de apetito. Después del ingreso, el paciente recibió terapia antiviral, corticostroide, oxígeno suplementario. Se proporcionó oxígeno a través de una máscara facial al paciente en la sala general, pero no se requirió ventilación invasiva.

Las evaluaciones de laboratorio incluyeron hemograma completo, análisis químico de sangre y medición del recuento de linfocitos, dímero D, proteína C reactiva. También se realizó un análisis de gasometría arterial (ABG) para el paciente sobre la relación entre la presión parcial de oxígeno arterial parcial (PaO_2) y la fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) al día. También se realizó al paciente una tomografía computarizada (TC) en varias ocasiones.

La tomografía computarizada de tórax mostró cambios similares a la neumonía viral, al mismo tiempo que los síntomas bioquímicos inflamatorios eran altos, el diagnóstico radiológico de neumonitis viral bilateral fue compatible con neumonía COVID-19.

Las pruebas de laboratorio mostraron niveles elevados de ferritina, dímero D, proteína C reactiva (PCR) y lactato deshidrogenasa (LDH). El análisis de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) fue positivo para el ácido ribonucleico viral (ARN).

Después de que el paciente ingresó en la sala general, el paciente experimentó un empeoramiento de la hipoxemia y la dificultad respiratoria durante las siguientes 48 horas, se derivó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Después de 5 días con condiciones claramente mejoradas fue dado de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tres días después, con el deterioro del estado del paciente y la gravedad del COVID-19, y por hipoxemia severa a pesar del tratamiento con corticoides y antivirales (dexametasona y remdesivir) además de recibir oxígeno suplementario, fue reingresado a la UCI.

Debido a que los signos clínicos de nuestro paciente indicaban la posibilidad de una tormenta de citocinas y el riesgo de SDRA con mal pronóstico, también hubo un aumento significativo de los biomarcadores inflamatorios y el dímero D. En estas condiciones, la máxima prioridad era aumentar el suministro de oxígeno y prevenir la insuficiencia orgánica múltiple.

Después de casi un mes en esta situación, el director y el comité de ética del hospital (CEAS), aceptaron la sugerencia de la familia del paciente de que se utilice la ozonoterapia como terapia coadyuvante, teniendo en cuenta los principios de la bioética (no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía del paciente, mientras el paciente todavía estaba usando medicación para el tratamiento).

Debido a la gravedad clínica se inició tratamiento con O_3. Se administraron tres sesiones de ozonoterapia al día durante 4 días, con 8 horas entre cada sesión, lo que fue seguido por una rápida mejoría en la frecuencia respiratoria y un aumento de la relación PaO_2/FiO_2. Así como de

mejoría de marcadores bioquímicos como Dímero D, Ferritina, LDH. Durante el tiempo de tratamiento con oxígeno/ozono se pasó también de un régimen de hemodiálisis permanente a intermitente.

La ozonoterapia implicó la infusión intravenosa de mezcla de oxígeno/ozono estándar. Para mejorar el suministro de oxígeno, la ozonoterapia se realizó desde la vena central de catéter y a través de la sonda nasogástrica en las siguientes concentraciones y velocidades. Se inyectó lentamente O_2/O_3 a una concentración de 20 µg/ml a una velocidad de 2 ml/min para abastecer la vena central, también se inyectó lentamente 600 ml de O_2/O_3 por vía nasogástrica a una concentración de 40 µg/ml en el estómago a una velocidad de 100 ml/4 min.

Después de cuatro días de ozonoterapia (11 sesiones en total), el estado general del paciente se estabilizó y sintió una mejora significativa de la función respiratoria, mientras que el análisis de ABG mostró una mejora clínica significativa. Después de un curso de enfermedad crítica, puede ser retirado del soporte de ventilación mecánica.

Durante y después del tratamiento con oxígeno/ozono, la mejoría clínica y clínico imagenológica fue constante hasta el alta y pase a habitaciones de planta y posterior alta definitiva, sin secuelas renales y saturación de oxígeno en sangre en rangos casi de normalidad.

El paciente recibió 11 sesiones de terapia O_2-O_3 en total y fue dado de alta a la sala general días después de la ozonoterapia.

En ningún momento, por el Servicio de Medicina Intensiva, se ha informado de ningún efecto secundario derivado de la administración del tratamiento con oxígeno/ozono.

Discusión:

De hecho, el O_2 es el elemento más vital necesario para la vida humana y es la clave para una buena salud. La disponibilidad de O_2 afecta la expresión génica de diferentes factores:

Es un factor de crecimiento endotelial vascular. Cuando el oxígeno es insuficiente, no solo se requieren glóbulos rojos, sino también vasos sanguíneos para transportar glóbulos rojos. HIFs (factores inducibles de hipoxia); lo que lleva a la activación de proteínas tróficas, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); PDGF (factores derivados de plaquetas) y, en consecuencia, a procesos biológicos específicos, incluida la eritropoyesis, angiogénesis y metabolismo anaeróbico de la glucosa. (55) Por lo tanto, también imprime VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); un factor que forma el endotelio vascular que completa los vasos sanguíneos.

O_3 es O_2 con una molécula adicional agregada. El O_3 juega un papel de adaptador celular a la hipoxia, son bien conocidos sus efectos en el aumento de los niveles de VEGF, PDGF, HIF (56, 57,58), exactamente como lo hace la célula cuando no hay O_2 disponible.

Una forma de aumentar el suministro de O_2 a los tejidos, podría ser la administración de ozono (O_3) (ozonoterapia). (59,60)

La reducción del grado de hipoxemia es un objetivo importante en el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2 sintomático grave. Para limitar las complicaciones inducibles por hipoxia de la neumonía por SARS-CoV-2, la pO_2 en el plasma debe aumentar. (61)

Posibles factores asociados a la hipoxia implicados en COVID-19. 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.

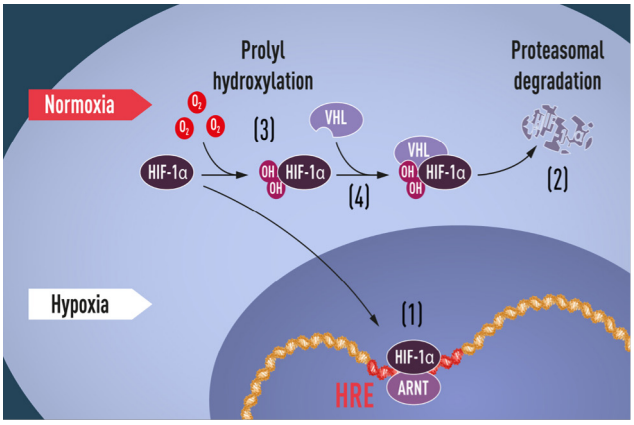
Además, la hipoxia puede causar un daño endotelial grave a través de la activación del factor de transcripción NF-kB. La hipoxia también puede indicar una vía de metabolismo inmunológico diferente y causar daños secundarios a los órganos. Todos estos factores conducen a la condición crítica de los pacientes junto con una mayor tasa de mortalidad entre los pacientes con COVID-19. (37)

La ozonoterapia consiste en la administración de una mezcla de ozono y oxígeno, denominada ozono médico, que se ha utilizado durante más de un siglo en la práctica para diversas enfermedades. (62) Durante el último siglo, el O_3 se administró por diferentes vías (inyección, bolsas gaseosas de O_3; auto-hemoterapia; agua o aceite ozonizados) para tratar una serie de enfermedades (p. ej.,

Anemia, diabetes, fiebre, gangrena, sífilis, tétanos, tuberculosis). (63, 64, 65,66) Así, la ozonoterapia puede ser citoprotectora y mejorar las condiciones clínicas causadas por el SARS-CoV-2. (67, 68, 69,70) Además de estos efectos, varios datos describen el papel de la ozonoterapia en el tratamiento de la hipoxia al corregir la hipoxemia y mejorar el suministro de O_2 y la oxigenación tisular. (59, 70, 71,72) También una de las principales acciones de la ozonoterapia es el germicida O_3, con capacidad para reducir la infectividad de una amplia gama de patógenos, incluidos los virus, mediante la peroxidación de lípidos, el daño de la cápside viral y la inhibición de la replicación del virus. (62,73)

Diferentes ensayos clínicos evidenciaron la efectividad de esta terapia en el tratamiento de trastornos degenerativos como la esclerosis múltiple (74,75,76), pero también patologías cardiovasculares, vasculares periféricas, neurológicas, ortopédicas, gastrointestinales y genitourinarias (70,77-85); fibromialgia (86,87); enfermedades de la piel/cicatrización de heridas (88,89); diabetes/úlceras (74, 90-96); enfermedades infecciosas (97-102), incluida la reciente pandemia mundial de coronavirus 2019 (COVID-19) (62, 67, 69, 72, 103-112); odontología (113-119); enfermedades pulmonares (120-123); osteomielitis.(124); isquemia (125-127) La función potencial del O_2-O_3 como terapia adyuvante para el tratamiento del cáncer también se ha sugerido en estudios *in vitro* y en animales, así como en informes clínicos aislados. (128-135) Estas propiedades hacen del O_3 una poderosa herramienta médica, que puede usarse como desinfectante o como agente adyuvante en la terapia de numerosas enfermedades. (66) El O_3 es una molécula gaseosa triatómica que se ha utilizado como un potente oxidante en medicina durante más de 150 años. (70) La terapia O_2-O_3 es un procedimiento no invasivo, no farmacológico, sin efectos secundarios y de bajo costo aplicado en medicina para el tratamiento de más de 50 procesos patológicos, cuyas alteraciones en el equilibrio oxidativo/antioxidante endógeno juegan un papel crucial. (97)

Después de recibir el Premio Nobel de Medicina por "descubrir cómo las células sienten el oxígeno" en 2019, el tratamiento con O2-O3 se ha vuelto más importante.



Referencia de imagen: 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

1. Cuando los niveles de oxígeno son bajos (hipoxia), HIF-1α está protegido de la degradación y se acumula en el núcleo, donde se asocia con ARNt y se une a secuencias de ADN específicas (HRE) en genes regulados por hipoxia.

2. A niveles normales de oxígeno, el proteasoma degrada rápidamente el HIF-1α.

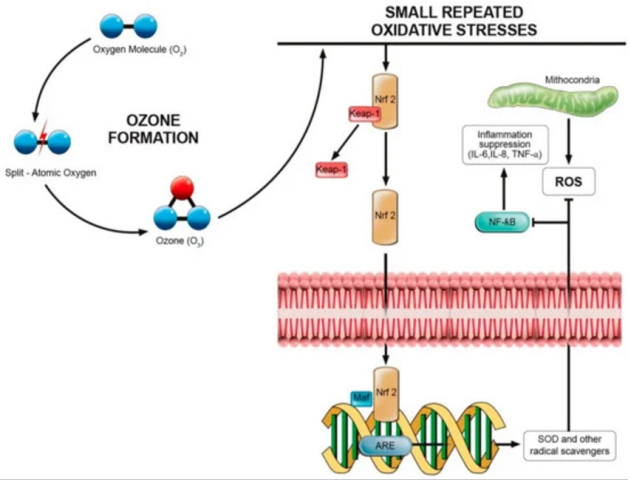
3. El oxígeno regula el proceso de degradación mediante la adición de grupos hidroxilo (OH) a HIF-1α.

4. La proteína VHL puede entonces reconocer y formar un complejo con HIF-1α que conduce a su degradación de una manera dependiente del oxígeno. (36)

Las primeras investigaciones sobre el ozono se han centrado principalmente en la inactivación de los virus transmitidos por el agua y han demostrado que las concentraciones de ozono relativamente bajas y los tiempos de contacto cortos eran suficientes para inactivar el 99% de los virus, como los rotavirus, los parvovirus, el calicivirus felino y el virus de la hepatitis A. (104, 136-139) La evidencia también ha

demostrado que el ozono es eficaz contra los virus en el aire y en la superficie. (104, 140-147)

Aunque la industria del agua es el mayor usuario de gas ozono, el ozono médico, producido y aplicado en condiciones estrictas, es una terapia excelente. (104, 148, 149) Las propiedades viricidas y bactericidas del ozono en la salud han sido reconocidas desde la Primera Guerra Mundial, cuando se aplicó ozono para desinfectar heridas y quemaduras por gas mostaza. (104,150) El ozono es eficaz para tratar una multitud de enfermedades que incluyen heridas, úlceras, trastornos circulatorios, enfermedades virales (p. ej., Ébola) e incluso cánceres. (59, 70, 104,148)



Mecanismo de formación de ozono (O_3) y vías intracelulares e intranucleares implicadas en la inflamación y el estrés oxidativo.

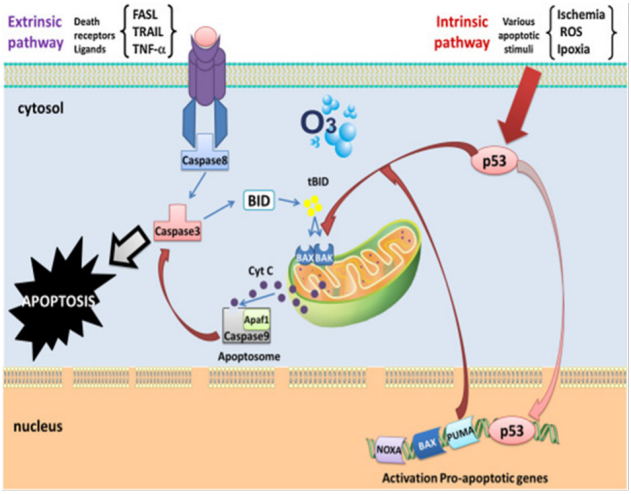
Referencia de imagen: Oxygen–Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. Alessandro de Sire, Francesco Agostini, Lorenzo Lippi, Massimiliano Mangone, Simone Marchese, Carlo Cisari, Andrea Bernetti, Marco Invernizzi. Biomolecules 2021, 11(3), 356.

Los datos cinéticos de inactivación viral más recientes muestran que el ozono es muy eficaz contra los virus entéricos. (104,151) Los mecanismos de acción del ozono en el campo médico incluyen la inactivación de microorganismos, la estimulación del metabolismo del oxígeno y la activación del sistema inmunológico. (70,104)

De hecho, el ozono no es una molécula extraña para el cuerpo humano ya que nuestro sistema inmunológico lo produce naturalmente como parte de su estrategia de defensa contra patógenos microbianos invasores. (104, 152, 153, 154) Como parte de su red de defensa molecular, los anticuerpos salivales también catalizan la formación de ozono para matar microorganismos de manera eficiente en la cavidad oral. (104,155)

Cuando el ozono se transfiere a la sangre, reacciona instantáneamente con biomoléculas sanguíneas como los ácidos grasos insaturados para generar especies reactivas de oxígeno y productos de oxidación de lípidos como el peróxido de hidrógeno, aldehídos, peróxidos de lípidos y ozónidos. Estos productos de ozono actuarán como estimulantes de los efectos biológicos y terapéuticos. (70,77, 104,156)

Numerosos estudios han demostrado que el ozono puede jugar un papel determinante contra las enfermedades bacterianas, virales y fúngicas. (152-156) Las características bioquímicas del ozono dan razones para considerar a esta molécula útil en el tratamiento de varias infecciones virales, específicamente en el tratamiento de COVID-19. (150,151) El ozono es un oxidante que muestra actividad cuando entra en contacto con moléculas orgánicas, estimulando la expresión de enzimas antioxidantes y desintoxicantes, provocando así una potente respuesta antioxidante. (152)



Referencia de imagen: Molecular mechanisms in cognitive frailty: potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. Catia Scassellati, MiriamCiani, Antonio Carlo Galoforo, Roberta Zanardini, Cristian Bonvicini, Cristina Geroldi. Mechanisms of Ageing and Development, Volume 186, March 2020, 111210

El ozono muestra una acción antiinflamatoria y también modula la expresión génica de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y se propaga rápidamente a través de las células del sistema inmunológico. También bioregula la transducción de señales, lo que disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias y la inducción directa de citocinas antiinflamatorias.

Una característica importante de la ozonoterapia contra la infección por COVID-19 se muestra por la capacidad de contraste hacia la hipoxemia severa, típica de este virus. El durante el estrés oxidativo y en presencia de enfermedad, genera un mecanismo de retroalimentación que transmite señales y estimula redes capaces de detener eventos críticos de oxidación comunes a varias condiciones. (157-159)

De hecho, la reacción con los sustratos diana en los fluidos biológicos (PUFA y GSH) conduce a la creación de hidroperóxidos y aldehídos y, por lo tanto, promueve las respuestas inmunes, modulando el interferón y las interleucinas.

Otro estudio ha destacado una disminución de la infectividad viral después de la exposición al ozono. Esto provoca la peroxidación lipídica de la cápside del virus, interrumpiendo así su ciclo reproductivo, impidiendo el contacto necesario entre el virus y el receptor, además algunos estudios han demostrado cómo el ozono puede inactivar cepas de virus con o sin envoltura. Estos resultados muestran cambios importantes en la morfología de diferentes cepas de virus. (156-159)

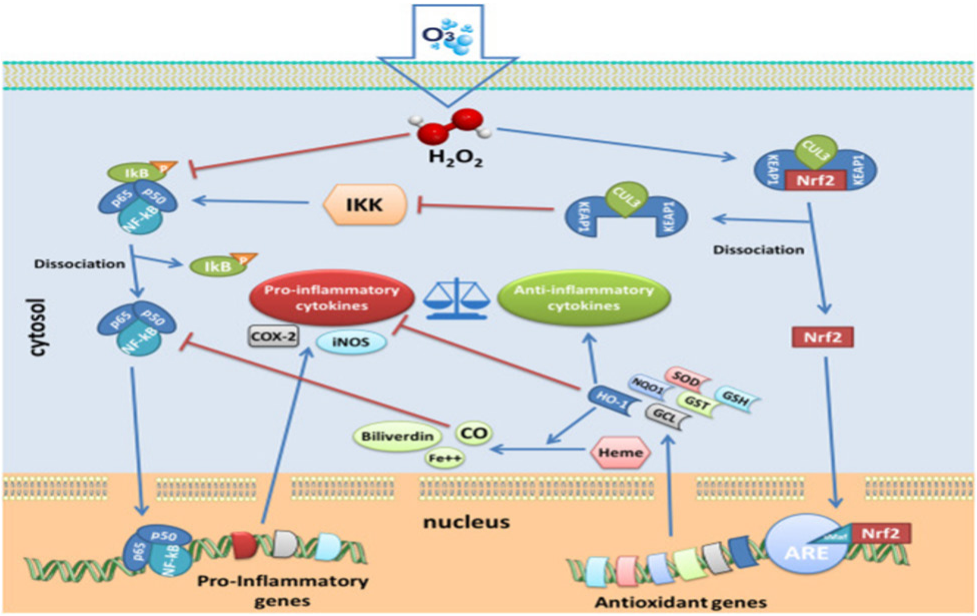
Además de la acción antioxidante, antiinflamatoria y antiviral, podemos considerar la actividad relevante de estimulación y respuesta inmune ligada a NFAT, factor de transcripción ligado a diferentes citocinas (IL-2, IL-6, TNF-Alfa e IFN-Gamma) con su apoyo a los linfocitos y macrófagos, formando la primera línea de defensa. (152-159)

Conclusión:

En los últimos años, cuatro virus respiratorios importantes, incluidos los virus de la influenza A, el SARS-CoV, el MERS-CoV y ahora el SARS-CoV-2, han provocado brotes de enfermedades infecciosas mundiales y una emergencia de salud pública internacional.

En un mundo de 7 500 millones de personas, los cambios ambientales, el acceso mundial inadecuado a la atención médica y un mercado global interconectado sugieren que la aparición del SARS-CoV-2 no será la última pandemia la gravedad de la infección, destacan la necesidad de revisar y establecer nuevos enfoques para el control y el tratamiento de las infecciones.

Entonces, nuestro mundo actual necesita un tratamiento accesible, fácilmente expandible y escalable para estar a salvo de los desafíos del mundo posterior a la epidemia. Se está utilizando una amplia gama de estrategias, como medicamentos antivirales, suplementos de oxígeno y terapia con plasma, para controlar los síntomas. (60,158)



Referencia de imagen: Molecular mechanisms in cognitive frailty: potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. Catia Scassellati, MiriamCiani, Antonio Carlo Galoforo, Roberta Zanardini, Cristian Bonvicini, Cristina Geroldi. Mechanisms of Ageing and Development, Volume 186, March 2020, 111210.

Debido a esta incertidumbre en torno al tratamiento de COVID-19, ha habido mucho interés en explorar la función de las terapias adyuvantes que pueden complementar la atención convencional. (60,105,160-163) La ozonoterapia médica es una de esas terapias complementarias que se considera que tiene un fuerte efecto oxigenante, inmunomodulador, antiinflamatorio, antioxidante y germicida en los seres humanos. (60, 69, 154, 162 - 165)

El ozono (O_3) ha sido reconocido como un potente agente antimicrobiano desde el siglo XIX. (106,115) Estas propiedades antimicrobianas han hecho que el ozono sea reconocido como un desinfectante tan eficaz que se utiliza en muchas plantas de purificación de agua en todo el mundo. (166)

Varios estudios (de Estados Unidos, España, Italia, Alemania, Suiza, México, Brasil, Japón, Irán, Rusia y Cuba) y años de experiencia han demostrado que el ozono (O_3) es capaz de modular la inflamación y el dolor, además de haber demostrado un efecto bactericida, fungicida, virucida y antiparasitario. (103-112,166) Una revisión reciente consideró que el ozono tiene un lugar en el manejo de la actual pandemia de SARS-CoV-2, debido a sus propiedades viricidas, inmunomoduladoras, estimulantes de la inmunidad celular y humoral, y como facilitador del transporte de O_2 en tejidos hipoxémicos. (103-112) En esta situación, las propiedades biológicas del O_3 podrían permitir su uso como terapia adyuvante en las diferentes fases de la infección por SARS-CoV-2.

Los informes que exploran el uso de la ozonoterapia como una herramienta terapéutica potencial / adyuvante en el tratamiento de COVID-19 sugieren una acción del ozono contra el virus Corona. (60,77, 79,104,162)

Además, ha habido numerosos informes de beneficios de la ozonoterapia para pacientes con COVID-19, de Estados Unidos, España, Italia, Alemania, México, Brasil, Argentina, Chile, Ecuador, Perú, Georgia, Romania, India, China, Turquía, Irán y Cuba. (103-112) Los fundamentos de la ozonoterapia, han establecido que el ozono es un multi-objetivo, que siendo capaz de disminuir las citocinas inflamatorias (IL-1β, IL-6, IFN-γ, TNF-α), para estimular las citocinas antiinflamatorias (IL- 4, IL-10), para estimular la liberación de prostaciclina en el endotelio arterial (el más potente antiagregante y vasodilator conocido) y óxido nítrico (vasodilatador) y células madre. (167,168), contribuyendo de esta forma con un efecto antitrombótico y antigregante.

Además, han observado que el O_3 es capaz de regular la vía del inflamasoma (vía NF-κβ) acelerando la liberación de citocina antiinflamatorias o contrareguladoras e inhibiendo o neutralizando el desacople del NF-Kb de la proteína Ikb, (169,170) una vía que desempeñaría un papel importante en la estimulación de la hiperinflamación o la tormenta de citocinas. (171-173) Estos hallazgos explicarían por qué las variables inflamatorias como la ferritina, IL-6 y PCR disminuyeron en los pacientes con COVID-19 tratados con ozono. El ozono podría inactivar el virus por oxidación directa (O_3) o indirecta, ROS (especies reactivas de oxígeno) y LOP (productos oxidativos de lípidos), y podría estimular el sistema inmunológico celular y humoral siendo útil en la fase inicial de la infección por COVID-19.

El ozono mejora el intercambio de gases, reduce la inflamación y modula el sistema antioxidante vía activación del Factor Nuclear eritroide 2, Nfr2, haciéndolo útil en la fase de hiperinflamación o tormenta de citocinas, en la fase de hipoxemia y falla multiorgánica. (170,173)

En un análisis de coste-efectividad, el ozono es una técnica antiinflamatoria capaz de disminuir varios marcadores de inflamación (como se observó en este informe y otros estudios), y el ozono es más barato y seguro si se compara con los tratamientos biológicos (anticuerpos monoclonales). (87) La infección por COVID-19 produce edema alveolar, hialinosis y depósito de fibrina con infiltración de células inmunes a nivel pulmonar. (131) A la disminución se suma el hecho de que el ozono haya disminuido el edema y el infiltrado alveolar, verificado por pruebas radiológicas (escala de Taylor) en marcadores de inflamación (LDH, ferritina, fibrinógeno, dímero D, IL-6 y PCR) y a la mejora de la oxigenación pulmonar (saturación de O_2), sugiere que el ozono es una alternativa segura, eficaz, barata y sencilla capaz de actuar sobre el virus SARS-CoV-2, y se presenta como una opción terapéutica complementaria a considerar en el manejo de la neumonía COVID-19 bilateral grave. (104, 167–172)

En la actualidad, los estudios clínicos han demostrado que el ozono tiene seguridad y eficacia clínica combinada con el tratamiento estándar en pacientes con COVID 19. Los resultados de numerosas investigaciones y estudios en todo el mundo son muy prometedores, ya que en

diferentes variables de la enfermedad hay signos de mejoría lo que indica la necesidad de integrar la ozonoterapia en la atención existente. Como uno de estos estudios ha demostrado la seguridad y eficacia de la ozonoterapia como tratamiento complementario para los pacientes con COVID-19 debido a la recuperación temprana y la reducción de la estancia hospitalaria en comparación con otros pacientes que reciben tratamiento estándar. (60,62,69,103-112) Un hecho importante en los pacientes tratados con ozono es que requieren menos hospitalización, ingreso en la UCI, oxígeno adicional y ventilación mecánica que otros pacientes similares. (60,62,69,103-112)

Otros informes sugieren que la ozonoterapia mejora significativamente el estado clínico, la tasa de mortalidad y morbilidad, y también el tiempo de eliminación del virus en pacientes con COVID-19, porque una de las asociaciones más fuertes para prevenir un mal pronóstico en COVID 19 es la reducción más rápida del elemento viral, que muestra una reducción significativa en todos los síntomas relacionados con COVID-19. La actividad antiviral puede reducir la infiltración pulmonar y el daño al tejido pulmonar. Esto demuestra claramente la ventaja de la erradicación rápida del virus del cuerpo, lo que podría estar relacionado con el potencial antiviral de la ozonoterapia, que brinda a los pacientes una oportunidad justa de recuperación clínica. (110-111) La integración de la ozonoterapia en la atención de COVID-19 no solo reduce la mortalidad, sino que también será muy estratégica para acelerar la recuperación de los pacientes de COVID-19. (169)

En estrategias típicas, como la ventilación mecánica invasiva o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), se requiere un ventilador especial y son altamente invasivas, lo que conlleva un alto riesgo de desarrollar complicaciones y también prolonga la duración de las estancias hospitalarias. Una de las opciones para mejorar el aporte de oxígeno que se practica en muchos países en los últimos años es la ozonoterapia que corrige la hipoxemia, también existen varios ensayos clínicos que describen la efectividad de la ozonoterapia para reducir la producción de citocinas proinflamatorias al tiempo que mejora el oxígeno entrega a los tejidos. (75,108,174,175) La combinación de la ozonoterapia con la terapia antiviral en pacientes graves (SDRA) con (COVID-19), ya que la relación P/F aumentó durante el tratamiento, proporcionó de hecho el contenido de oxígeno esencial en la sangre. (176,177)

El ozono es una molécula que actúa a diferentes niveles y en diferentes campos fisiopatológicos. Por tanto, creemos que sería útil proponer este método como apoyo a la farmacoterapia actualmente en tratamiento contra infecciones virales en general y particularmente contra COVID-19 y dentro de un enfoque de medicina integradora. (87,178-181) Si bien no se ha aprobado ningún tratamiento específico en estos días. La ozonoterapia puede ser un buen candidato como tratamiento clínico para pacientes con COVID-19 con hipoxemia. Además, la ozonoterapia no solo es un método seguro e inofensivo, sino también un tratamiento práctico y económico que puede beneficiar a los pacientes con COVID-19 en todo el mundo. Por otro lado, la sencillez de los procedimientos usados, vía intravenosa directa y vía naso-gástrica, aprovechando los accesos ya establecidos, permitió una administración rápida, segura con una tolerancia excelente y sin efectos secundarios. Los resultados de este presente y otros estudios sugieren que existe buena evidencia para apoyar la ozonoterapia como un procedimiento médico potencialmente eficaz para el tratamiento. Además, es vital que las investigaciones futuras continúen evaluando los efectos biológicos de la ozonoterapia y se realicen más ensayos clínicos con un seguimiento a largo plazo.

REFERENCES:

55 – Zhou M, Hou J, Li Y, Mou S, et al. The pro-angiogenic role of hypoxia inducible factor stabilizer FG-4592 and its application in an in vivo tissue engineering chamber model. Sci Rep. 2019 Apr 15; 9(1):6035.

56 – Currò M, Russo T, Ferlazzo N, et al. Anti-Inflammatory and Tissue Regenerative Effects of Topical Treatment with Ozonated Olive Oil/Vitamin E Acetate in Balanitis Xerotica Obliterans. Molecules. 2018 Mar 13; 23(3):645.

57 – Zhang J, Guan M, Xie C, et al. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014:273475.

58 – Viebahn-Hansler, R.The Use of Ozone in Medicine, 5th English ed. ODREI Publishers: Iffezhein, Germany, 2007; pp. 1–170.

59 – Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. Med Gas Res. 2019 Oct-Dec; 9(4):232-237.

60 – Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, et al. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. Curr Med Chem. 2016; 23(4):304-14.

61 – Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. Int J Gen Med. 2018 Nov 20; 11:431-442.

62 – Cattel F, Giordano S, Bertiond C, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. Virus Res. 2021 Jan 2; 291:198207.

63 – Viebahn-Hansler, R.; Leon Fernandez, O.S.; et al. Ozone in medicine: The low dose ozone concept–Guidelines and treatment strategies.Ozone Sci. Engeneering 2012, 34, 408-424.

64 - Goldman, M. Cancer risk of low-level exposure. Science 1996, 271, 1821–1822.

65 – Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. J Transl Med. 2011 May 17; 9:66.

66 – Galiè M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. Int J Mol Sci. 2019 Aug 17; 20(16):4009.

67 – Tascini C, Sermann G, Pagotto A, et al. Blood ozonization in patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia: a single centre experience. Internal and Emergency Medicine. 2021 Apr; 16(3):669-675.

68 – Bocci V. General mechanism of action of ozone therapy and mechanism in pain treatment. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2005; 12:24–36.

69 – Gavazza A, Marchegiani A, Rossi G, et al. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management. Front Public Health. 2020 Aug 25; 8:417.

70- Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. J Nat Sci Biol Med. 2011 Jan; 2(1):66-70.

71 – Rowen RJ, Robins H. Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report. Curr Pain Headache Rep. 2019 May 6; 23(6):41.

72 – Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2006 May; 37(4):425-35.

73 – Murray BK, Ohmine S, Tomer DP, et al. Virion disruption by ozone-mediated reactive oxygen species. J Virol Methods. 2008 Oct; 153(1):74-77.

74 – Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. Med Gas Res. 2017 Oct 17; 7(3):212-219.

75 – Zaky S, Fouad EA, Kotb HI. The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study). Br J Clin Pharmacol. 2011 Mar; 71(3):411-415.

76 – Ameli J, Banki A, Khorvash F, et al. Mechanisms of pathophysiology of blood vessels in patients with multiple sclerosis treated with ozone therapy: a systematic review. Acta Biomed. 2019 Sep 6; 90(3):213-217.

77 - Bocci V. Ozone. A New Medical Drug. Springer; Netherlands: 2011.

78 – Muto M, Giurazza F, Silva RP, et al. Rational approach, technique and selection criteria treating lumbar disk herniations by oxygen-ozone therapy. Interv Neuroradiol. 2016 Dec; 22(6):736-740.

79 – Bocci V. How a calculated oxidative stress can yield multiple therapeutic effects. Free Radic. Res. 2012; 46:1068–1075.

80 – Braidy N, Izadi M, Sureda A, et al. Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain. J Cell Physiol. 2018 Apr; 233(4):2705-2714.

81 – Schulz S. The role of ozone/oxygen in clindamycin-associated enterocolitis in the Djungarian hamster (Phodopus sungorus sungorus). Lab Anim. 1986 Jan; 20(1):41-48.

82 – Carpendale MT, Freeberg J, Griffiss JM. Does ozone alleviate AIDS diarrhea? J Clin Gastroenterol. 1993 Sep; 17(2):142-145.

83 – Zamora Rodríguez ZB, González Alvarez R, et al. Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. Mediators Inflamm. 2007; 2007:658

84 – Altinel O, Demirbas S, Cakir E, et al. Comparison of hyperbaric oxygen and medical ozone therapies in a rat model of

REFERENCES:

experimental distal colitis. Scand J Clin Lab Invest. 2011 May; 71(3):185-192.

85 – Aslaner A, Çakır T, Tekeli SÖ, et al. Medical ozone treatment ameliorates the acute distal colitis in rat. Acta Cir Bras. 2016 Apr; 31(4):256-263.

86 – Moreno-Fernández A, Macías-García L, Valverde-Moreno R, et al. Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. Acta Reumatol Port. 2019 Sep 29; 44(3):244-249. English.

87 – Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, et al. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Feb; 23(4):1786-1788.

88 – Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. Int Wound J. 2018 Aug; 15(4):633-644.

89 – Wang X. Emerging roles of ozone in skin diseases. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018 Feb 28; 43(2):114-123.

90 – Güçlü A, Erken HA, Erken G, et al. The effects of ozone therapy on caspase pathways, TNF-α, and HIF-1α in diabetic nephropathy. Int Urol Nephrol. 2016 Mar; 48(3):441-450.

91 – Rosul MV, Patskan BM. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. Wiad Lek. 2016; 69(1):7-9.

92 – Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. Diabetes Metab Syndr. 2019 Jan-Feb; 13(1):822-825.

93 – Alpan AL, Toker H, Ozer H. Ozone Therapy Enhances Osseous Healing in Rats With Diabetes With Calvarial Defects: A Morphometric and Immunohistochemical Study. J Periodontol. 2016 Aug; 87(8):982-989.

94 – Rodríguez ZZ, Guanche D, Alvarez RG, et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on different hepatic biomarkers of oxidative stress in endotoxic shock in mice. Toxicol Mech Methods. 2011 Mar; 21(3):236-240.

95 – Xie TY, Yan W, Lou J, et al Effect of ozone on vascular endothelial growth factor (VEGF) and related inflammatory cytokines in rats with diabetic retinopathy. Genet Mol Res. 2016 May 13; 15(2).

96 – Izadi M, Bozorgi M, Hosseine MS, et al. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. Medicine (Baltimore). 2018 Nov; 97(48):e12505.

97 - Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, et al Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. Ageing Res Rev. 2020 Nov; 63:101138.

98 – Wells KH, Latino J, Gavalchin J, et al. Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro. Blood. 1991 Oct 1; 78(7):1882-1890.

99 – Xiao W, Tang H, Wu M, et al. Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Biosci Rep. 2017 Nov 9; 37(6).

100 – Song M, Zeng Q, Xiang Y, et al. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. Mol Med Rep. 2018 Feb; 17(2):2449-2455.

101- Amin LE. Biological assessment of ozone therapy on experimental oral candidiasis in immunosuppressed rats.Biochem Biophys Rep.2018 Jul 11; 15:57-60

102 – Akey DH, Walton TE. Liquid-phase study of ozone inactivation of Venezuelan equine encephalomyelitis virus. Appl Environ Microbiol. 1985 Oct; 50(4):882-886.

103 – Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. J Med Virol. 2020 Nov; 92(11):2348-2350.

104 - Chedly Tizaoui. Ozone: A Potential Oxidant for COVID-19 Virus (SARS-CoV-2). OZONE: SCIENCE & ENGINEERING, 2020, VOL. 42, NO. 5, 378-385.

105- Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, et al. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O2-O3) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Apr; 24(8):4059-4061.

106 – Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O_2-O_3) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. Int Immunopharmacol. 2020 Nov; 88:106879.

107 – Hernández A, Viñals M, Pablos A, et al. Ozone therapy for patients with SARS-COV-2 pneumonia: a single center prospective cohort study. Preprint. 2020.

108 – Wu J, Cherie T, Hongzhi Y, et al. Case Report: Recovery of One ICU-Acquired COVID-19 Patient Via Ozonated Autohemotherapy. Preprint SSRN. 2020.

109 – Razzaq HA, Hasan MS, Al-Dhalemy MF, et al. Utilization of Ozone as a Complementary Therapy for COVID-19 Patients International Journal of Psychosocial Rehabilitation. 2020; 24(7):10577-88.

110 – Gaspari A. First Report – Oxygen Ozone SIOOT in patients recovered with COVID-19.Https://ozonesociety.org.

REFERENCES:

111 - Valdesani L, Franzini M. Second Report - Oxygen Ozone SIOOT in patients recovered with COVID-19Https://ozonesociety.org.

112 - Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed). 2020 May; 67(5):245-252. English, Spanish.

113 - Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. J Dent. 2008 Feb; 36(2):104-116.

114 -. Gupta G., Mansi B. Ozone therapy in periodontics .J. Med. Life. 2012; 5:59–67.

115 - Isler S.C., Unsal B., Soysal F., et al. The effects of ozone therapy as an adjunct to the surgical treatment of peri-implantitis. J. Periodontal. Implant Sci. 2018; 48:136–151. 116 - Khatri I., Moger G., Kumar N.A. Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis.Indian J. Dent. Res. 2015; 26:158–162.

117 - Srikanth A., Sathish M., Sri Harsha A.V. Application of ozone in the treatment of periodontal disease.J. Pharm. Bioallied Sci. 2013; 5:S89–94.

118 - Azarpazhooh A., Limeback H., Lawrence H.P., et al. Evaluating the effect of an ozone delivery system on the reversal of dentin hypersensitivity: a randomized, double-blinded clinical trial.J. Endod. 2009; 35:1–9.

119 - Al-Omiri MK, Abul Hassan RS, AlZarea BK, et al. Comparison of dental bleaching effects of ozone and hydrogen peroxide: An ex vivo study. Am J Dent. 2016 Oct; 29(5):251-254.

120 - Hernandez Rosales F.A., Calunga Fernandez J.L., Turrent Figueras J., et al. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. Arch. Med. Res. 2005; 36:549-554.

121 - Kaldirim U, Uysal B, Yuksel R, et al. Ozone therapy ameliorates paraquat-induced lung injury in rats. Exp Biol Med (Maywood). 2014 Dec; 239(12):1699-1704.

122 - Kucukgul A, Erdogan S, Gonenci R, et al. Beneficial effects of nontoxic ozone on H_2O_2-induced stress and inflammation. Biochem Cell Biol. 2016 Dec; 94(6):577-583.

123 - Santana-Rodríguez N, Llontop P, Clavo B, et al. Ozone Therapy Protects Against Rejection in a Lung Transplantation Model: A New Treatment? Ann Thorac Surg. 2017 Aug; 104(2):458-464.

124 - Bilge A., Ozturk O., Adali Y., et al. Could Ozone Treatment be a Promising Alternative for Osteomyelitis? an Experimental Study. Acta Ortop. Bras. 2018; 26:67–71.

125 - Haj B, Sukhotnik I, Shaoul R, et al. Effect of ozone on intestinal recovery following intestinal ischemia-reperfusion injury in a rat. Pediatr Surg Int. 2014 Feb; 30(2):181-188.

126 - Isik A, Peker K, Gursul C, et al. The effect of ozone and naringin on intestinal ischemia/reperfusion injury in an experimental model. Int J Surg. 2015 Sep; 21:38-44.

127 - Sancak EB, Turkön H, Çukur S, et al. Major Ozonated Autohemotherapy Preconditioning Ameliorates Kidney Ischemia-Reperfusion Injury. Inflammation. 2016 Feb; 39(1):209-217.

128 - Sweet F, Kao MS, Lee SC, et al. Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells. Science. 1980 Aug 22; 209(4459):931-933.

129 - Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, et al. Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue -A short report. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Nov; 22(22): 8030-8033

130 - Luongo M, Brigida AL, Mascolo L, et al. Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development. Anticancer Res. 2017 Feb; 37(2):425-435

131 - Schulz S, Häussler U, Mandic R, et al. Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. Int J Cancer. 2008 May 15; 122(10):2360-2367.

132 - Rossmann A, Mandic R, Heinis J, et al. Intraperitoneal oxidative stress in rabbits with papillomavirus-associated head and neck cancer induces tumoricidal immune response that is adoptively transferable. Clin Cancer Res. 2014 Aug 15; 20(16):4289-301.

133 - Bocci V, Larini A, Micheli V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. J Altern Complement Med. 2005 Apr; 11(2):257-265.

134 - Rodríguez ZZ, Guanche D, Alvarez RG, et al. Preconditioning with ozone/oxygen mixture induces reversion of some indicators of oxidative stress and prevents organic damage in rats with fecal peritonitis. Inflamm Res. 2009 Jul; 58(7):371-375.

135 - Müller-Tyl E, Salzer H, Reisinger L, et al. Ozon-Sauerstoff-Therapie bei gynäkologischen Karzinomen. Der Einfluss von

REFERENCES:

parenteraler Ozon-Sauerstoff-Gemisch-Applikation auf freie Fettsäuren und Triglyzeride bei Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen [Ozone-oxygen therapy for gynecologic carcinomas. The effect of parenteral-ozone oxygen mixture administration on free fatty acids and triglycerides in patients with gynecologic carcinomas]. Fortschr Med. 1979 Mar 15; 97(10):451-454

136 – Hirai K, Ando N, Komada H, et al. Investigation of the Effective Concentration of Ozonated Water for Disinfection in the Presence of Protein Contaminants. Biocontrol Sci. 2019; 24(3):155-160

137 – Jin X, Wang W, Wang S, et al. Application of a hybrid gravity-driven membrane filtration and dissolved ozone flotation (MDOF) process for wastewater reclamation and membrane fouling mitigation. J Environ Sci (China). 2019 Jul; 81:17-27

138 – Zanacic E, Stavrinides J, McMartin DW. Field-analysis of potable water quality and ozone efficiency in ozone-assisted biological filtration systems for surface water treatment. Water Res. 2016 Nov 1; 104:397-407

139 – Martinelli M, Giovannangeli F, Rotunno S, et al. Water and air ozone treatment as an alternative sanitizing technology. J Prev Med Hyg. 2017 Mar; 58(1):E48-E52.

140 – Brodowska AJ, Nowak A, Śmigielski K. Ozone in the food industry: Principles of ozone treatment, mechanisms of action, and applications: An overview. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018; 58(13):2176-2201.

141 – Cisterna B, Boschi F, Croce AC, et al. Ozone Treatment of Grapes During Withering for Amarone Wine: A Multimodal Imaging and Spectroscopic Analysis. Microsc Microanal. 2018 Oct; 24(5):564-573.

142 – Tseng C, Li C. Inactivation of surface viruses by gaseous ozone. J Environ Health. 2008 Jun; 70(10):56-62.

143 – Hirneisen KA, Kniel KE. Inactivation of internalized and surface contaminated enteric viruses in green onions. Int J Food Microbiol. 2013 Sep 2; 166(2):201-206.

144 – Hudson, J.B., M. Sharma, and S. Vimalanathan. Development of a Practical Method for Using Ozone Gas as a Virus Decontaminating Agent. Ozone-Science & Engineering, 200,31 (3):216-23.

145 –Leduc C, Daneault C, Pelletier É, et al. Bleaching efficiency of softwood thermomechanical pulps treated with ozone.Appita. J.2018, 71, 242-251

146 – Alresheedi MT, Basu OD, Barbeau B. Chemical cleaning of ceramic ultrafiltration membranes - Ozone versus conventional cleaning chemicals. Chemosphere. 2019 Jul; 226:668-677.

147 -Englezos V, Rantsiou K, Cravero F, et al. Minimizing the environmental impact of cleaning in winemaking industry by using ozone for cleaning-in-place (CIP) of wine bottling machine. J. Clean. Prod. 2019, 233, 582-589.

148 -. Bocci V. Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation. Dordrecht, 2002, Kluwer Academic Publishers.

149 - Viebahn-Hänsler R, León Fernández O. S, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, according to the Requirements for Evidence-Based Medicine. Ozone: Science & Engineering 2016,38 (5):322-45

150 - Viebahn-Hänsler R. The Use of Ozone in Medicine. Iffezheim, 2007, Germany: ODREI-Publishers.

151 – Wolf C, von Gunten U, Kohn T. Kinetics of Inactivation of Waterborne Enteric Viruses by Ozone. Environ Sci Technol. 2018 Feb 20; 52(4):2170-2177.

152 - Loscalzo, J. Ozone: From Environmental Pollutant to Atherogenic Determinant. New England Journal of Medicine 2004,350 (8):834–35.

153- Wanjala G.W, Onyango A N, Abuga D, et al. Evidence for the Formation of Ozone (Or Ozone-Like Oxidants) by the Reaction of Singlet Oxygen with Amino Acids. Journal of Chemistry 2018, page 6.

154 – Wentworth P Jr, Nieva J, Takeuchi C, et al. Evidence for ozone formation in human atherosclerotic arteries. Science. 2003 Nov 7; 302(5647):1053-6.

155- Fábián TK, Hermann P, Beck A, et al. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. Int J Mol Sci. 2012; 13(4):4295-320.

156 – Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2006 May; 37(4):425-435

157 – de Sire A, Agostini F, Lippi L, et al. Oxygen-Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. Biomolecules. 2021 Feb 26; 1(3):356.

158 – Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. J Biol Regul Homeost Agents. 1998 Jul-Sep; 12(3):67-75.

159 - Scassellati C, Ciani M, Galoforo AC, et al. Molecular mechanisms in cognitive frailty: potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. Mech Ageing Dev. 2020 Mar; 186:111210.

160 – Perrella A, Carannante N, Berretta M, et al. Novel Coronavirus 2019 (Sars-CoV2): a global emergency that needs new approaches? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Feb; 24(4):2162-2164.

REFERENCES:

161 – Jiang HJ, Chen N, Shen ZQ, et al. Inactivation of Poliovirus by Ozone and the Impact of Ozone on the Viral Genome. Biomed Environ Sci. 2019 May; 32(5):324-333.

162 – Silva RA, Garotti JE, Silva RS, et al. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. Acta Cir Bras. 2009 Mar-Apr; 24(2):124-127.

163 – Rowen RJ. Ozone therapy as a primary and sole treatment for acute bacterial infection: case report. Med Gas Res. 2018 Sep 25;8(3):121-124.

164 – Rowen RJ. Ozone therapy in conjunction with oral antibiotics as a successful primary and sole treatment for chronic septic prosthetic joint: review and case report. Med Gas Res. 2018 Jul 3; 8(2):67-71

165 – Brié A, Boudaud N, Mssihid A, et al. Inactivation of murine norovirus and hepatitis A virus on fresh raspberries by gaseous ozone treatment. Food Microbiol. 2018 Apr; 70:1-6.

166 – Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ. Ozone fundamentals and effectiveness in knee pain: chondromalacia and knee osteoarthritis Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2016.

167 – Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer. 2018 Jun 15; 6(1):56.

168 - Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28; 395(10229):1033-1034.

169 – Shah M, Captain J, Vaidya V, et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). Int Immunopharmacol. 2021 Feb; 91:107301. Elsevier Public Health Emergency CollectionPMC7758022.

170 – Brownstein D, Richard NG, Rowen R, et al. A Novel Approach to Treating COVID-19 Using Nutritional and Oxidative Therapies. Science, Public Health Policy & The Law. 2020 [acceso07/05/2021]; 2:4-22.

171-Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. Saudi J Biol Sci. 2018 May; 25(4):672-679.

172 – Promoter of the study: NUOVA F.I.O. (Italian Oxygen-Ozone Federation), Marini S, Maggiorotti M, et al. Oxygen-ozone therapy as adjuvant in the current emergency in SARS-COV-2 infection: a clinical study. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 May-Jun; 34(3):757-766.

173 – Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, et al. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Feb 15; 30-40.

174- Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? Med Gas Res. 2011 Dec 20; 1:29.

175 – Chang J, Lu H, Chang Y, et al. Ameliorative effect of ozone on cytokine production in mice injected with human rheumatoid arthritis synovial fibroblast cells. Rheumatol Int 2005; 26:142-151.

176 - Wei A, Feng H, Jia XM, et al. Ozone therapy ameliorates inflammation and endometrial injury in rats with pelvic inflammatory disease. Biomed&Pharmacother 2018; 107:1418-1425.

177 - Chen Z, Liu X, Yu G, et al. Ozone therapy ameliorates tubulointerstitial inflammation by regulating TLR4 in adenine-induced CKD rats. Renal Failure 2016; 38(5):822-830.

178 - Molinari F, Simonetti V, Franzini M, et al. Ozone autohemotherapy induces long-term cerebral metabolic changes in multiple sclerosis patients. Int J Immunopathol Pharmacol 2014; 27: 379-389.

179 - Berretta M, Della Pepa C, Tralongo P, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. Oncotarget. 2017 Apr 11; 8(15):24401-24414.

180 - Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ, et al. A new paradigm for the management of knee osteoarthritis: the role of hyaluronic acid, platelet-rich plasma (PRP) and ozone in the modulation of inflammation: a review.J. Science Repository. 2020; In press. 10.31487 /JSR.2020.01.0

181 – Conti P, Gallenga CE, Tetè G, et al. How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 March-April, 34(2):333-338.

DECLIVE COGNITIVO EN EL ENVEJECIMIENTO NORMAL

Rocío Pego Folgar

Departamento de Neuropsicología

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

Con el envejecimiento de nuestra sociedad aumenta el interés por entender los efectos de la edad sobre el funcionamiento y desempeño cognitivo, más aún si tenemos en cuenta que la prevalencia e incidencia de las enfermedades neurodegenerativas se incrementa a partir de los 65 años de forma exponencial. La demencia no es una parte inevitable de este proceso, de hecho, hasta un 40% de los casos de demencia se pueden prevenir o retrasar. Por tanto, cuando se trata de la salud del cerebro, es útil comprender lo que es normal y lo que no lo es, hay que conocer bien cómo es el proceso del envejecimiento normal, para saber cuándo es posible que exista un principio de "patología".

I. DÉFICITS CARACTERÍSTICOS DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL

El envejecimiento normal comporta una serie de cambios neuroanatómicos y fisiológicos, los cuales pueden afectar a los diferentes procesos cognitivos que soportan, observándose con frecuencia alteraciones de la memoria, de las capacidades ejecutivas y de la rapidez de pensamiento y razonamiento. Resumiremos a continuación los hallazgos más claros encontrados en estos ámbitos.

1. ORIENTACIÓN

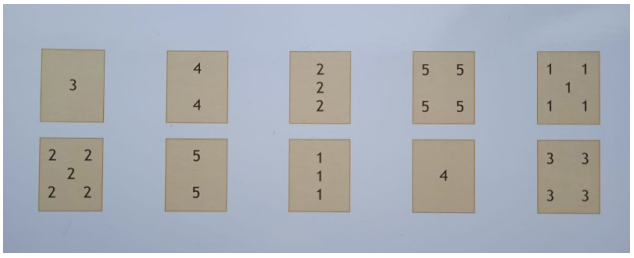
Las personas mayores sin deterioro cognitivo no suelen quejarse de problemas de orientación. Cuando presentan quejas, éstas se relacionan principalmente con dificultades de orientación temporal (necesitan detenerse a pensar en el día en el que viven y/o asociarlo con algún acontecimiento especial), pero no suelen presentar problemas en orientación espacial y personal.

2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

Durante el proceso de envejecimiento tiene lugar un enlentecimiento más o menos generalizado a nivel sensorial, motor y cognitivo. Este enlentecimiento se ve afectado por la disminución en la velocidad de la transmisión nerviosa. La velocidad de procesamiento podría afectar, en mayor o menor grado, a los demás procesos cognitivos, debido a que la codificación que se realiza de la información recibida es menos efectiva.

3. ATENCIÓN

La atención sostenida (capacidad de mantener la vigilancia en el tiempo) es un proceso atencional simple que no se ve afectado en el envejecimiento normal. Sin embargo, la atención selectiva (mantener la concentración en una tarea mientras se inhibe estímulos distractores) y la dividida (capacidad de atender simultáneamente a más de una actividad) sí se resienten con la edad.



Tarea típica de atención selectiva. El sujeto debe contar la cantidad de dígitos que hay en cada carta, inhibiendo la tendencia automática de leer los números.

4. FUNCIÓN EJECUTIVA

Las capacidades para formar conceptos, resolver problemas, inhibir la conducta, razonar y planificar, funciones asociadas a los lóbulos frontales y englobadas bajo el término de *funciones ejecutivas*, parecen ser las que sufren un deterioro mayor durante el envejecimiento. Los déficits que se producen en estas capacidades están directamente asociados con los cambios que aparecen en las regiones prefrontales del cerebro. Entre las funciones cognitivas asociadas con el lóbulo frontal se encuentran:

- La *flexibilidad cognitiva*: Las personas mayores cometen más errores perseverativos.

- La capacidad de *solución de problemas* y de *toma de decisiones*, siendo menos sistemáticos y eficientes, fundamentalmente si las tareas no son familiares. También pueden tener más problemas para iniciar de forma autónoma estrategias apropiadas, lo cual puede tener repercusión en el rendimiento en otras tareas cognitivas.

- La capacidad de *planificación*: Existe un decremento en la habilidad para regular el comportamiento de acuerdo a un plan.

- La *memoria de trabajo*: Cuando las tareas exigen mayor capacidad de mantener y manipular simultáneamente la información, los estudios indican un deterioro significativo, sobre todo a partir de los 70 años. Se evidencia una mayor dificultad con el *control inhibitorio*, dando lugar al ingreso en la memoria de trabajo de información irrelevante a la tarea que ha de realizarse, limitando así su capacidad. La disfunción de la memoria operativa podría ser la causa del bajo rendimiento de otras capacidades cognitivas, justificando algunos de los fallos de memoria que acontecen en la vida cotidiana, por ejemplo, perder el hilo en una conversación, dificultad para seguir la lectura de un libro cuando aparecen varios personajes o cuando la acción tiene lugar en diferentes contextos, errores al comprobar "el cambio" (las vueltas) cuando se realiza una compra, etc.

5. MEMORIA

El declive de la memoria asociado a la edad es un hecho bien documentado en la literatura científica pero no todos los sistemas y procesos de memoria presentan el mismo patrón de deterioro.

- **SISTEMAS DE MEMORIA QUE PERMANECEN RELATIVAMENTE ESTABLES:**

- MEMORIA SEMÁNTICA: Los hechos y el conocimiento general acerca del mundo (p. ej. el significado de las palabras) permanecen estables, particularmente si dicha información es usada frecuentemente. Sin embargo, la recuperación de información altamente específica declina, como ocurre con los nombres.

- MEMORIA PROCEDIMENTAL: Es la memoria para habilidades y hábitos, almacena información sobre cómo hacer las cosas, p.ej. manejar una bicicleta, tocar el piano, usar una lavadora, etc. En general, los adultos mayores requieren de más tiempo para aprender nuevas tareas.

- **SISTEMAS QUE SE ALTERAN CON LA EDAD:**

- MEMORIA EPISÓDICA: Es la memoria de los hechos de nuestras vidas individuales, de nuestras experiencias. La memoria episódica se refiere a la rememoración consciente de acontecimientos vividos, como la celebración de tu boda hace 40 años, una conversación telefónica de la semana pasada, el nombre de una persona a quien se ha conocido recientemente o una lista de palabras oída 30 minutos antes. En general, tanto la memoria episódica como la de trabajo son las que más se deterioran con la edad.

Analizando los tres procesos de memoria (codificación, almacenamiento y recuperación de la información), se altera más la recuperación que el almacenamiento, mostrando así un perfil más parecido al del deterioro frontosubcortical (característico de la enfermedad de Parkinson) que al temporal medial (más propio de la enfermedad de Alzheimer). No obstante, el envejecimiento también afecta a la codificación, proceso de llevar nueva información a la memoria, sobre todo cuando se necesita procesamiento estratégico o con esfuerzo. El reconocimiento de la información, que es relativamente pasivo o carente de estrategia, queda menos afectado con la edad que la evocación libre, que requiere mayor capacidad de procesamiento.

En tareas mnésicas se ha observado que las personas mayores no usan estrategias para codificar, almacenar y recuperar la información.

En este sentido, se han mostrado eficaces, en personas sanas, los programas de memoria que incluyen el aprendizaje de estrategias y técnicas mnemotécnicas.

- **MEMORIA DE ORIGEN O CONTEXTUAL:** Se trata de las características espaciales, temporales o sociales de los recuerdos. Se ve más afectadaen el envejecimiento que la memoria del contenido o hecho en sí.

- **MEMORIA PROSPECTIVA:** Comprende la capacidad para recordar la ejecución de una acción en el futuro, por ejemplo, recordar una cita o la toma de medicación. La memoria prospectiva puede estar basada en el tiempo (tomar una medicina a una hora determinada) o en eventos (tomar la medicina con el almuerzo). Esta capacidad de "acordarse de recordar" se ve afectada con la edad, ya que las pistas internas y los procesos autoiniciados son menos accesibles.

6. LENGUAJE

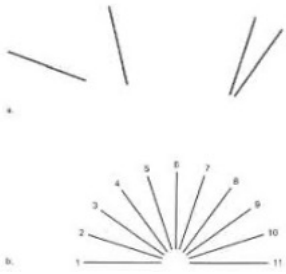
Por lo que respecta al lenguaje, se considera que es la función menos afectada por el envejecimiento normal. De los distintos componentes generales incluidos en el lenguaje humano (fonológico, sintáctico y léxico), no parece existir una alteración significativa asociada a cada uno de estos componentes. No obstante, son habituales ligeras dificultades de evocación (aumento de la anomia o del fenómeno de la "punta de la lengua"). Este fenómeno se ha relacionado más con un problema de recuperación fonológica que de acceso léxico a la información.

Los adultos mayores tienen una mayor dificultad también para procesar las estructuras sintácticas complejas y para poder hacer inferencias en la comprensión, tanto de una frase individual como en un discurso narrativo.

La fluencia verbal también se ve empobrecida. En aquellas pruebas que se le pide a los sujetos que generen palabras de forma espontánea durante un tiempo limitado, bien que empiecen por una determinada letra (consigna fonética) o bien que se encuentren relacionadas con una categoría semántica, como por ejemplo nombres de animales, se ha observado que existe un declive diferencial entre ambos tipos de tarea, siendo el rendimiento en la tarea fonológica inferior al de la tarea semántica.

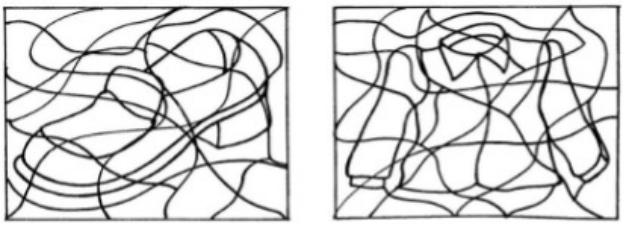
7. FUNCIÓN VISOESPACIAL, VISOPERCEPTIVA Y VISOCONSTRUCTIVA

Las funciones visoespaciales hacen referencia a la capacidad para relacionar la posición, dirección o el movimiento de objetos o puntos en el espacio. Durante el envejecimiento parece existir un declive en estas funciones, siendo a partir de los últimos años de la séptima década de vida cuando comienzan a aparecer los problemas en la organización visoespacial.



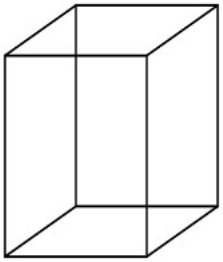
Tarea de análisis visoespacial. El sujeto tiene que emparejar un par de líneas con las dos correspondientes que se presentan en el semicírculo.

Las funciones visoperceptivas están implicadas en la distinción de configuraciones estimulares, como por ejemplo la identificación de una figura enmascarada entre otras, la identificación de caras no familiares o la identificación de una figura a la que le falta alguna parte.



Tarea de identificación de figuras enmascaradas.

Las funciones visoconstructivas implican la integración visoespacial y visoperceptiva con la actividad motora, por ejemplo, dibujar figuras tridimensionales, hacer dibujos complejos como una bicicleta o realizar tareas de construcción con cubos, y también presentan una afectación asociada a la edad.



Tarea de copia de una imagen tridimensional.

Tarea de construcción con cubos.

El paciente tiene que realizar una construcción igual al modelo.

En general, estas funciones muestran un declive significativo con el envejecimiento y se considera que estas deficiencias estarían asociadas a un deterioro del hemisferio derecho, concretamente de su región posterior.

Hasta ahora hemos visto que a medida que envejecemos los procesos mentales son menos eficientes. Pero también existe evidencia de que con la edad se alcanza un conocimiento y una experiencia que pueden ser útiles para la solución de problemas morales y sociales complejos. Por otra parte, tampoco podemos entender la edad en relación con los déficits cognitivos como una variable aislada y única. Los cambios cerebrales asociados al envejecimiento presentan una gran variabilidad, tanto entre individuos, como de forma intraindividual. Entre los factores que determinan la heterogeneidad del envejecimiento cabe remarcar el estado de salud general, los factores hereditarios, el nivel de actividad física y cognitiva, el nivel educativo y/o social y los factores económicos. Entre estos factores especial mención requiere el nivel de estimulación cognitiva. Las personas que reciben pocos estímulos del entorno padecen más rápidamente el declive de las facultades mentales que personas expuestas a grandes estimulaciones sensoriales; es decir, que cuanta mayor estimulación cognitiva tenga una persona, mayor autonomía demostrará. A este concepto se le conoce como *"reserva cognitiva"*, que es la cantidad de conocimientos, recursos cognitivos y estrategias de afrontamiento que una persona acumula a lo largo de su vida. En este sentido, cuanto más rica sea la estimulación que una persona haya recibido (educación, cultura, experiencias, retos…), más probable es que tenga una reserva que le permita afrontar los cambios asociados a la edad y, por tanto, afrontar mejor el deterioro cognitivo propio del envejecimiento.

II. DETERIORO COGNITIVO LEVE ¿DÓNDE TERMINA EL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y EMPIEZA LA DEMENCIA?

Algunas personas mayores muestran más problemas de memoria o de otras funciones cognitivas que otras personas de su edad, pero su funcionalidad social y ocupacional está preservada. Hablamos en este caso del Deterioro Cognitivo Leve (DCL), el cual constituye un estadio intermedio entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia, en especial de la enfermedad de Alzheimer (EA). Los pacientes con DCL manifiestan principalmente deterioro de memoria, sobre todo memoria episódica, siendo conscientes de sus deficiencias, pero la memoria no es la única función cognitiva afectada; en los estadios predemencia también se pueden comprometer otras áreas como el lenguaje, las funciones ejecutivas, visoconstructivas y visoespaciales, de forma generalizada o específica.

Si bien es cierto que existen controversias respecto al punto crítico en el que se produce el compromiso funcional para determinar el inicio de la demencia, lo que no ofrece dudas es el hecho de que gran proporción de individuos con EA empiezan a mostrar cambios sutiles en la cognición y en la conducta en estados incipientes, y tienen cambios neuropatológicos iniciados ya décadas atrás. Es indispensable que los clínicos nos preparemos para detectarla de forma precoz, de cara a disminuir la carga económica, familiar y de los servicios de salud. A este respecto, es importante que los pacientes realicen una evaluación neuropsicológica basal, la cual permite detectar déficits cognitivos sutiles que pueden pasar desapercibidos en etapas iniciales, así como determinar el subtipo de DCL y hacer el seguimiento de conversión del DCL a la demencia o a la normalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Custodio N., Herrera E., Lira D., Montesinos R., Linares J., Bendezú L. *Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia?*. An Fac med. 2012;73(4):321-330.

- Jurado A., Mataró M., Pueyo R. (2013). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas*. Ed. Síntesis

07

ACTUALIDAD COVID-19

COVID-19 Y SALUD MENTAL

La evidencia sobre las asociaciones entre COVID-19 y la salud mental es mixta. **Thompson et al** estudiaron si COVID-19 se asocia con el deterioro de la salud mental al considerar la salud mental prepandémica, el tiempo transcurrido desde la infección, las diferencias de subgrupos y la confirmación de la infección a través de pruebas autoinformadas y datos serológicos. Los autores británicos obtuvieron datos de 11 estudios longitudinales del Reino Unido con medidas repetidas de salud mental (angustia psicológica, depresión, ansiedad y satisfacción con la vida; las escalas de salud mental se estandarizaron dentro de cada estudio a lo largo del tiempo) y el estado de COVID-19 entre abril de 2020 y abril de 2021. Se incluyeron participantes con información disponible sobre al menos una medida de resultado de salud mental y el estado de COVID-19 autoinformado (presunto o confirmado por la prueba) durante la pandemia, y un subconjunto con COVID-19 confirmado por serología. Además, solo se incluyeron participantes que tenían datos disponibles sobre un conjunto mínimo de covariables, incluida la edad, el sexo y la salud mental prepandémica. Investigaron las asociaciones entre haber tenido COVID-19 y los resultados de salud mental mediante ecuaciones de estimación generalizadas. Se examinó si las asociaciones variaban según la edad, el sexo, el origen étnico, la educación y la salud mental prepandémica, si la fuerza de la asociación variaba según el tiempo transcurrido desde la infección y si las asociaciones diferían entre la infección autoinformada *versus* la infección confirmada (por prueba o serología).

Entre el 21 de diciembre de 2021 y el 11 de julio de 2022, se analizaron los datos de 54 442 participantes (desde una edad mínima de 16 años en un estudio hasta una categoría máxima de 90 años o más en otro; incluidos 33 200 [61.0%] mujeres y 21 242 [39.0%] hombres) de 11 estudios longitudinales del Reino Unido. De 40 819 participantes con datos étnicos disponibles, 36 802 (90.2%) eran blancos. Las estimaciones agrupadas de las diferencias estandarizadas en los resultados sugirieron asociaciones entre COVID-19 y la angustia psicológica posterior, depresión, ansiedad y menor satisfacción con la vida. No se encontró evidencia de interacciones entre COVID-19 y sexo, educación, etnia o salud mental prepandémica. Las asociaciones no variaron sustancialmente entre el tiempo transcurrido desde la infección de menos de 4 semanas, 4 a 12 semanas y más de 12 semanas, y estuvieron presentes en todos los grupos de edad, con alguna evidencia de efectos más fuertes en las personas de 50 años o más. Los participantes que autoinformaron COVID-19 pero tuvieron serología negativa tuvieron peores resultados de salud mental para todas las medidas que aquellos sin COVID-19 según la serología y el autoinforme. Los participantes que tuvieron serología positiva pero no informaron COVID-19 no mostraron asociación con los resultados de salud mental.

El autoinforme de COVID-19 se asoció longitudinalmente con el deterioro de la salud mental y la satisfacción con la vida. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de una mayor prestación de servicios de salud mental después de la infección, dada la prevalencia sustancial de COVID-19 en el Reino Unido y en todo el mundo.

Financiación: *UK Medical Research Council* y *UK National Institute for Health and Care Research*.

Thompson EJ et al. Psychological distress, depression, anxiety, and life satisfaction following COVID-19 infection: evidence from 11 UK longitudinal population studies. Lancet Psychiatry, 2022;9(11); 894-906. November, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00307-8.

EL LEGADO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL EN LOS ESTADOS UNIDOS

Antes del inicio de la pandemia de COVID-19, los logros en la cobertura de la vacunación infantil en los Estados Unidos y en todo el mundo parecían estar en peligro. La desinformación sobre las vacunas era generalizada. La vacilación de la vacunación, un estado motivacional de estar en conflicto u oponerse a la vacunación, fue una de las diez principales amenazas para la salud mundial. Y las enfermedades prevenibles por vacunación, como el sarampión, resurgieron después de décadas de control exitoso. Desde la llegada de COVID-19, las interrupciones en la entrega de vacunas infantiles han puesto en peligro aún más los esfuerzos de vacunación infantil.

Sin embargo, los efectos de la pandemia en la vacunación infantil tienen el potencial de extenderse más allá de las interrupciones en la administración de vacunas.

La confianza es esencial para la confianza y la aceptación de las vacunas infantiles. El desarrollo, la aprobación y la diseminación de las vacunas contra el COVID-19 introdujeron a los estadounidenses, muchos por primera vez, a los procesos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) que están diseñados para garantizar la seguridad y eficacia de las vacunas. Sin embargo, la comprensión de que estos procesos podrían ser vulnerables a la presión política generó preocupación entre los estadounidenses de que la FDA se apresuraría a aprobar una vacuna COVID-19 sin asegurarse de que fuese segura y efectiva. Casi una cuarta parte de los estadounidenses tenían poca confianza en las recomendaciones de la FDA o ninguna confianza en absoluto para mayo de 2021.

Esta desconfianza derivada de la percepción de que la política está impulsando la salud pública podría tener profundas repercusiones a largo plazo. Una repercusión potencial es la erosión del apoyo a los programas de vacunación en los Estados Unidos en general. Esta preocupación ha surgido antes, después de debates politizados sobre la legislación sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en los Estados Unidos en la década de 2000. En ese caso, los investigadores encontraron que aunque el debate politizado socavó el apoyo para exigir la vacunación contra el VPH para la asistencia escolar, no resultó en una erosión más amplia del apoyo al valor general de las inmunizaciones.

Además, la desconfianza actual en las instituciones estadounidenses centrales para la empresa de vacunas podría extenderse para afectar la confianza del público en la ciencia y los médicos en general. La retórica conspirativa (en sí misma un marcador de desconfianza institucional) que se amplificó durante la pandemia de COVID-19 arroja dudas sobre el consenso científico y propaga el escepticismo y la incertidumbre. Aunque la mayoría de los padres históricamente han tenido altos niveles de confianza en la guía de vacunación de un médico para sus hijos, esta realidad podría ser presa del creciente entorno de negación de la ciencia y desinformación.

La baja prevalencia de enfermedades prevenibles por vacunación en los Estados Unidos en los últimos 20 años, en gran parte debido a la alta cobertura de vacunación, ha sido un importante impulsor del rechazo de los padres y el retraso de las vacunas para sus hijos. De hecho, entre algunos padres, las preocupaciones sobre los riesgos de las vacunas superan las preocupaciones sobre los riesgos de enfermedades que las vacunas previenen, ya que estos riesgos rara vez se encuentran en una población altamente vacunada. Dada la fuerte evidencia que respalda una relación entre la percepción del riesgo y el comportamiento de vacunación, es posible que la pandemia pueda cambiar la percepción de los padres sobre la susceptibilidad de sus hijos a la enfermedad, y dar lugar a una mayor aceptación de la vacuna.

Aunque algunos datos sugieren que este escenario podría ser el caso, un análisis reciente de EE.UU. encontró que el inicio de la pandemia de COVID-19 solo tuvo un efecto positivo fugaz en las actitudes generales de los padres sobre la vacunación. De hecho, entre los padres que aún no han vacunado a sus hijos elegibles contra COVID-19, una razón común es no preocuparse por la enfermedad. Los análisis de brotes anteriores de enfermedades prevenibles por vacunación ofrecen pocas ideas. Por

ejemplo, aunque hubo una mejora en las actitudes y creencias generales de los padres sobre la vacuna después del brote de sarampión de Disneyland 2014-15, no se observó ningún cambio significativo en la cobertura de vacunación para las vacunas que contienen tos ferina después de la epidemia de tos ferina de 2011-12 en Washington, EE.UU.

Los mandatos estatales que requieren que los niños sean vacunados antes de ingresar a la escuela han sido un componente clave de la política de vacunación de los Estados Unidos desde la década de 1960. Sin embargo, estos mandatos de vacunación escolar son frecuentemente cuestionados, ya que representan una tensión entre la preservación de la libertad individual (o los derechos de los padres) y la protección de la salud pública. De 2014 a 2018, la tendencia en general favoreció la protección de la salud pública: ningún organismo del gobierno estatal aprobó ni aceptó ninguna legislación introducida durante este período que tuviera como objetivo reducir la dificultad de optar por no participar en los mandatos escolares por razones no médicas. Sin embargo, esto ahora podría estar cambiando. El aumento en el acoso a los funcionarios de salud pública, nuevas leyes para restringir los poderes de emergencia de salud locales y estatales, y la creciente polémica de los mandatos de máscaras representan esfuerzos que retratan los poderes de salud pública como demasiado intrusivos en las libertades individuales.

¿Esta defensa de la preservación de la libertad individual en el contexto de COVID-19 se transferirá al entorno escolar? Las acciones legislativas recientes sugieren que esto ya está ocurriendo. El amplio apoyo público y bipartidista para los mandatos de vacunación escolar antes de la pandemia podría ser suficiente para sostener los mandatos escolares en el corto plazo. En cualquier caso, la pandemia podría ser un punto de inflexión en la aceptabilidad y sostenibilidad a largo plazo de los mandatos de vacunación escolar en los Estados Unidos: podría marcar el comienzo de un nuevo fervor por desafiar los mandatos escolares y un aumento en los padres que reclaman exenciones de los mandatos escolares.

El racismo era una crisis de salud pública mucho antes de la pandemia de COVID-19, con efectos negativos bien documentados en la salud de los niños. Los grandes esfuerzos para reducir las disparidades raciales, étnicas y socioeconómicas en la cobertura de vacunación infantil de los Estados Unidos han logrado avances importantes. Las inequidades de salud expuestas por la pandemia en un momento en que la nación fue testigo del asesinato de George Floyd en 2020 revelaron cuánto trabajo queda.

La pandemia ha catalizado enfoques innovadores para reducir las inequidades en salud que podrían ayudar a mitigar las desigualdades en las vacunas infantiles. Por ejemplo, tras la implementación de una estrategia de equidad de vacunas en Carolina del Norte, que asignó un suministro adicional de vacunas contra el COVID-19 a comunidades con mayores proporciones de población de residentes negros e hispanos, la administración de vacunas a personas negras e hispanas aproximadamente se duplicó. Las asociaciones público-privadas innovadoras proporcionaron fondos a organizaciones comunitarias para guiar la respuesta al COVID-19 y los esfuerzos de socorro en sus propias comunidades. Por ejemplo, Washington, EE. UU., lanzó la campaña *All in WA* en mayo de 2020, que reunió a donantes del sector privado, funcionarios de salud pública y líderes comunitarios para recaudar y distribuir fondos a organizaciones comunitarias para ampliar el acceso equitativo a las vacunas en comunidades afectadas de manera desproporcionada por la pandemia de COVID-19. Otras estrategias empleadas durante la pandemia que podrían trasladarse al contexto de la vacunación infantil incluyen el uso de índices de desventaja y explícito reconocimiento por parte de los médicos durante las conversaciones sobre vacunas con los padres de las experiencias de maltrato médico y exclusión entre las personas de color y cómo esto podría socavar su confianza en las autoridades médicas y de salud pública.

La pandemia también podría empeorar algunas disparidades. Por ejemplo, la cobertura de vacunación antes de la pandemia era menor entre los niños que vivían en áreas rurales (frente a las urbanas). Dada la diferencia actual de dos veces en la recepción de la vacuna COVID-19 en este continuo rural-urbano en los Estados Unidos, la brecha en la cobertura de vacunación infantil antes de la pandemia podría ampliarse en el futuro.

Recomendaciones

Para promover un legado de la pandemia de COVID-19 que refuerce la cobertura de vacunación infantil en los Estados Unidos, se ofrecen recomendaciones prácticas ancladas en las cuatro

áreas de confianza, percepción de riesgo, mandatos y equidad en salud. Estas recomendaciones se basan en que la salud pública esté adecuadamente financiada a nivel local, estatal y federal y están destinadas a aumentar el trabajo que ya está en marcha en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS) para fortalecer la confianza en la vacuna.

En primer lugar, la pandemia expuso la fragilidad de la confianza del público en la empresa de las vacunas. La confianza en el contexto de la vacuna infantil está poco estudiada. El HHS, a través de agencias como los CDC, debe monitorizar la confianza pública en los procesos actuales de desarrollo y aprobación de vacunas y, cuando sea necesario, modificarlos para promover mejor la confianza pública. La campaña *Vaccinate with Confidence* de los CDC, que ha priorizado la confianza pública en las vacunas, debe contar con los recursos adecuados para apoyar estas actividades. Del mismo modo, otras agencias del HHS, como los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica, deben invertir en investigación para identificar estrategias para médicos, funcionarios de salud pública y líderes comunitarios que fomenten efectivamente la confianza en la empresa de vacunas infantiles entre los padres que dudan de las vacunas. Además, dado que la alfabetización científica es una de las mejores maneras de protegerse contra una erosión de la confianza en la ciencia, el HHS, en asociación con el Departamento de Educación de los Estados Unidos, debe hacer que mejorar la capacidad para educar a los padres actuales y futuros sobre las dimensiones sociales de la objetividad científica y la verdad sea una prioridad de investigación: cómo evaluar la fiabilidad de una fuente de información, cómo determinar si un aparente experto es digno de confianza, y cómo distinguir la disidencia científica del negacionismo científico.

En segundo lugar, a nivel mundial y en los Estados Unidos, el porcentaje de niños que han recibido inmunizaciones de rutina ha disminuido desde 2019, lo que amenaza con estimular brotes adicionales de enfermedades prevenibles por vacunación. Los recientes brotes de poliomielitis en los Estados Unidos, el Reino Unido e Israel son motivo de preocupación. Hay poca comprensión de cómo aprovechar los cambios en la percepción del riesgo que pueden ocurrir durante los brotes de enfermedades infecciosas en cambios sostenidos en el comportamiento de la vacuna. Para informar campañas efectivas de salud pública, el HHS necesita invertir en investigaciones que examinen los efectos de los brotes en las percepciones de riesgo de los padres, la confianza en las vacunas y los comportamientos. Esta inversión debe ir acompañada de recursos que traduzcan estos hallazgos en estrategias de comunicación efectivas para uso de médicos, funcionarios de salud pública y líderes comunitarios que transmitan los riesgos de las enfermedades prevenibles por vacunación y confieran comprensión de la efectividad y seguridad de las vacunas infantiles para COVID-19 y otras enfermedades prevenibles por vacunación. Dada la necesidad de una recuperación postpandémica en la confianza y la aceptación de la vacuna, esta inversión debería ocurrir de inmediato (utilizando, por ejemplo, los fondos de la Sección 2302 de la Ley de Rescate Estadounidense de 2021 que están designados para fortalecer la confianza en las vacunas).

En tercer lugar, desde los ayuntamientos hasta Twitter, se debería restablecer la importancia de la salud pública para prevenir futuros brotes y mantener la cobertura de vacunación infantil. Los profesionales de la salud pública, los funcionarios electos estatales y locales, los padres, los médicos, los maestros y otros líderes comunitarios que pueden ensalzar el valor de la salud pública deben intensificar sus esfuerzos para involucrarse con sus comunidades en el discurso civil sin elevar la información errónea o perpetuar la desinformación. Además, una prioridad de investigación del HHS debe ser obtener una mejor comprensión de las circunstancias en las que los beneficios de los mandatos pueden ser superados por la reacción violenta y aprender cómo responder eficazmente a esa reacción.

En cuarto lugar, reducir las desigualdades en la vacunación infantil podría restaurar la confianza en la medicina y la salud pública y contrarrestar eficazmente las fuerzas que trabajan para erosionar la confianza de los padres en la empresa de vacunas infantiles. Puede que no haya mejor lastre para mantener la confianza en la empresa de vacunas infantiles que lograr la equidad en la entrega y cobertura de vacunas infantiles. Con este fin, el HHS, a través de inversiones en investigación, debe garantizar que las estrategias prometedoras lanzadas durante la pandemia para reducir las disparidades de la vacuna COVID-19 se prueben y prueben en el contexto de la vacuna infantil de rutina. Los líderes gubernamentales y comunitarios locales deben

ayudar a que las nuevas asociaciones que fueron efectivas para mitigar las disparidades durante COVID-19 permanezcan intactas para continuar coordinando las respuestas intersectoriales al racismo y la injusticia social. Estas estrategias deben combinarse con los esfuerzos federales y estatales para optimizar la presentación de informes de datos de raza, etnia y socioeconómicos con respecto a las vacunas infantiles. Esto nos ayudará a comprender mejor los patrones de rechazo a la vacuna (por ejemplo, identificar cuándo los que rechazan la vacuna no forman parte de poblaciones históricamente marginadas) y monitorizar el progreso hacia la eliminación de las disparidades.

La viruela, el cólera y la gripe han remodelado la relación de la sociedad con la salud pública. El COV1D-19 está destinado a hacer lo mismo.

Opel DJ et al. The legacy of the COVID-19 pandemic for childhood vaccination in the USA. Lancet, Published:October 26, 2022DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01693-2.

COVID-19 Y OTRAS VACUNAS PARA ADULTOS PUEDEN IMPULSAR LA PREVENCIÓN MUNDIAL DE ENFERMEDADES

La pandemia de COVID-19 ha llevado a un reconocimiento renovado de la importancia de la prevención de enfermedades y la salud pública a nivel mundial. El progreso en la tecnología de vacunas COVID-19 es una pequeña porción de la cartera de nuevas vacunas y terapias inyectables que podrían prevenir las principales causas de muerte prematura y discapacidad. Esta cartera proviene de décadas de inversión por parte de los gobiernos y el trabajo de compañías farmacéuticas, investigadores académicos y nuevos participantes en el campo. La necesidad urgente de nuevas vacunas contra la COVID-19 también ha acelerado los desarrollos en este proceso. Reflejar el éxito de los últimos 50 años con el Programa Ampliado de Inmunización para los niños, la vacunación mundial a lo largo de la vida y otras estrategias preventivas que utilizan estos productos fortalecería los sistemas de salud a nivel mundial y tendría un gran impacto en la prevención de enfermedades.

En el espacio de las vacunas para adultos, se espera que surjan nuevos productos en múltiples etapas de desarrollo preclínico y clínico para coronavirus, influenza y virus sincitial respiratorio (VSR) en los próximos meses y años. Estos podrían convertirse en productos básicos para reducir la carga de enfermedad en adultos, particularmente en invierno. Aunque la carga mundial de estas enfermedades es difícil de estimar debido a la insuficiencia de datos en muchos países, es probable que sea considerable. Por ejemplo, las estimaciones sugieren que la gripe causa 389 000 muertes al año, con la mayoría de los casos en el sudeste asiático, la región del Pacífico occidental y África subsahariana, y que al menos 14 000 muertes hospitalarias son causadas por infección respiratoria aguda por VRS en todo el mundo, aunque es probable que esto sea una subestimación del total de muertes por VSR. Como es probable que la durabilidad de la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna siga siendo un desafío, un ciclo anual de inmunización para estas enfermedades infecciosas es posible y tendría beneficios reales para la salud a nivel de la población.

Si las dosis de refuerzo de COVID-19 y gripe se convierten en el pilar de los programas anuales de inmunización de adultos, se podrían utilizar otros productos innovadores junto con ellos. Las vacunas en desarrollo para la tuberculosis y la malaria, por ejemplo, tienen datos prometedores de fase 2, con una eficacia de hasta el 50% contra la tuberculosis y el 80% contra la malaria en niños. Aunque la carga de malaria en niños es sustancial, la evidencia sugiere que su carga en adultos está subestimada, y ahora se está probando una vacuna contra la malaria con datos alentadores de fase 2 en adultos (NCT05252845). Los programas existentes de vacunación contra el virus del papiloma humano y el neumococo aún no llegan a todas las poblaciones que deberían. Una vacuna para la fiebre del dengue recibió su primera aprobación para su uso en Indonesia en agosto de 2022. Además, los trabajadores de la salud podrían administrar nuevas terapias inyectables preventivas de acción prolongada en el futuro, por ejemplo, ARN interferente pequeño (ARNsi) que impide la traducción de PCSK9 para la prevención de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas o el antihipertensivo ARNip que se dirige al angiotensinógeno, si su eficacia se confirma en ensayos en curso (NCT04936035). Los inyectables de acción prolongada para la prevención del VIH y el tratamiento antipsicótico podrían tener el potencial de formar parte de estrategias preventivas. La administración de cada producto individualmente sería un desafío debido a los altos costos y precios de entrega, especialmente en países de ingresos bajos y medios (PIBM). Sin embargo, la entrega agrupada podría reducir el costo unitario de administración mediante el uso de recursos compartidos, como cadenas de suministro y trabajadores de la salud, para múltiples productos, e instituir precios escalonados haría que estos productos fueran más asequibles para los países con presupuestos de salud limitados.

Los gobiernos y la industria han comenzado a crear nueva capacidad de fabricación para evitar la desigualdad en las vacunas. Antes de la pandemia de COVID-19, el mundo producía y adquiría alrededor de 5 mil millones de dosis de vacunas al año. En 2022, el mundo tiene la capacidad de fabricar más de 25 mil millones de dosis de vacunas COVID-19 aprobadas, y la mayor parte de la producción se concentra en China, la UE, India y los Estados Unidos. La fabricación sostenible, a escala y distribuida globalmente mejoraría la respuesta a futuras pandemias. A medida que se establecen nuevos sitios de fabricación, los pronósticos coordinados de la demanda y la adopción de vacunas de rutina a escala podrían mantener estas fábricas comercialmente viables para que estén disponibles para el próximo brote de patógenos.

La pandemia de COVID-19 puso de relieve el papel de los centros comunitarios y de atención primaria para distribuir vacunas y construir cadenas de frío fiables. Existe la posibilidad de integrar más servicios de salud preventivos en un único punto de atención, reduciendo la necesidad de sistemas verticales que se centren en enfermedades individuales. De hecho, en 2019, dos tercios de la financiación mundial de la salud para los PIBM se centraron en el VIH, la tuberculosis, la malaria (que históricamente no se han beneficiado de las tecnologías preventivas farmacológicas de acción prolongada) y la salud reproductiva, materna, neonatal e infantil. Abordar estas poblaciones de pacientes es importante y la financiación debe mantenerse, pero también debe prestarse mayor atención a las estrategias de prevención de otras enfermedades de adultos. Estas estrategias deben considerar las variaciones en el financiamiento disponible, la prestación de servicios, la infraestructura de salud pública, la carga de morbilidad, la aceptación de la vacuna y otros factores entre los países.

La digitalización de los sistemas de salud se aceleró durante la pandemia de COVID-19, y las herramientas digitales identificaron y priorizaron a las personas para la vacunación, las reclutaron en los sitios y, en algunos entornos, vincularon los datos de vacunación a los registros de salud con un identificador único. Antes de la pandemia, alrededor del 60% de los PIBM no tenían registros electrónicos de inmunización. La digitalización es clave para el éxito de los despliegues de vacunas, y la presión para construir esta infraestructura durante la pandemia condujo a un progreso considerable. Esta infraestructura será particularmente importante dada la necesidad de múltiples vacunas, refuerzos repetidos y pruebas de diagnóstico para muchas vacunas o inyectables. No todos los países de altos ingresos lograron esta infraestructura, pero los que lo hicieron crearon algunos de los mejores conjuntos de datos y evidencia del mundo real sobre la seguridad y eficacia de la vacuna COVID-19. Muchos PIBM tienen o están desarrollando sistemas de salud digitales que proporcionan un poderoso punto de partida para escalar la atención primaria y la salud pública habilitadas digitalmente. Los financiadores de salud global y los gobiernos deben exigir y priorizar la infraestructura digital para entregar, rastrear y medir el impacto de las vacunas, inyectables y otras intervenciones para adultos. Este enfoque permitiría a los sistemas no solo registrar encuentros clínicos, sino también recopilar datos longitudinales sobre datos demográficos, resultados clínicos y efectos secundarios (incluso en ensayos clínicos) de una manera protegida por la privacidad. Esta infraestructura digital facilitaría el uso más eficaz de nuevas vacunas y terapias inyectables que podrían transformar la agenda de prevención y mejorar la preparación para pandemias.

La importancia de una estrategia de prevención que aproveche las innovaciones para las enfermedades infecciosas y crónicas y fortalezca los sistemas de salud es clara, como se destaca en dos informes de 2022. Una oportunidad mundial para combatir las enfermedades prevenibles: cómo utilizar la infraestructura de COVID-19 para transformar la salud pública en todo el mundo y *One Shot to Prevent Disease and Prepare for Future Pandemics*. Las vacunas y los inyectables preventivos disponibles o en desarrollo podrían prevenir 10 millones de muertes cada año. Un programa mundial de prevención de enfermedades en adultos, respaldado por una fabricación distribuida geográficamente y una cadena de frío, prestación de servicios y registro habilitados digitalmente, podría tener profundas implicaciones para la salud en todo el mundo entre brotes de enfermedades y también crear los sistemas para responder a futuras amenazas de patógenos. Los gobiernos, los financiadores, el sector privado y las organizaciones asociadas deben superar los esfuerzos aislados para entregar este programa como un legado global positivo de la pandemia de COVID-19.

Agus DB et al. COVID-19 and other adult vaccines can drive global disease prevention. Lancet, October 27, 2022DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02084-0.

MODESTOS RESULTADOS DE LA VACUNACIÓN ANTI-COVID-19 EN POBLACIONES DE RIESGO

La política actual de vacunación del Reino Unido es ofrecer futuras dosis de refuerzo de COVID-19 a personas con alto riesgo de enfermedad grave por COVID-19, pero aún no está claro qué grupos de la población podrían beneficiarse más. En respuesta a una solicitud urgente del Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización del Reino Unido, se intentaron identificar los factores de riesgo de resultados graves de COVID-19 (es decir, hospitalización o muerte relacionada con COVID-19) en individuos que habían completado su calendario de vacunación primaria COVID-19 y habían recibido la primera vacuna de refuerzo.

Se construyeron cohortes prospectivas en las cuatro naciones del Reino Unido a través de vínculos de atención primaria, pruebas RT-PCR, vacunación, hospitalización y datos de mortalidad en 30 millones de personas. Se incluyeron individuos que recibieron dosis primarias de la vacuna BNT162b2 (tozinameran; *Pfizer-BioNTech*) o ChAdOx1 nCoV-19 (*Oxford-AstraZeneca*) en análisis iniciales. Luego se restringieron los análisis a los que recibieron un BNT162b2 o ARNm-1273 (elasomeran; *Moderna*) y tuvo un resultado grave de COVID-19 entre el 20 de diciembre de 2021 y el 28 de febrero de 2022 (cuando la variante Ómicron (B.1.1.529) era dominante). Se ajustaron los modelos de regresión de Poisson dependientes del tiempo y se calcularon los cocientes de tasas ajustadas (RRA) y los IC del 95% para las asociaciones entre los factores de riesgo y la hospitalización o muerte relacionadas con COVID-19. Se ajustó una variedad de covariables potenciales, incluida la edad, el sexo, las comorbilidades y la infección previa por SARS-CoV-2. Los análisis estratificados se realizaron por tipo de vacuna. Luego se realizaron análisis agrupados en los países del Reino Unido mediante metanálisis de efectos fijos.

Entre el 8 de diciembre de 2020 y el 28 de febrero de 2022, 16 208 600 personas completaron su calendario de vacunación primaria y 13 836 390 personas recibieron una dosis de refuerzo. Entre el 20 de diciembre de 2021 y el 28 de febrero de 2022, 59 510 (0.4%) del grupo de la vacuna primaria y 26 100 (0.2%) de los que recibieron su refuerzo tuvieron resultados graves de COVID-19. El riesgo de resultados graves de COVID-19 se redujo después de recibir el refuerzo (cambio de tasa: 8.8 eventos por 1000 años-persona a 7.6 eventos por 1000 años-persona). Adultos mayores (≥80 años vs 18-49 años), aquellos con comorbilidades (≥5 comorbilidades vs ninguna), hombres (hombres vs mujeres), y aquellos con ciertas afecciones de salud subyacentes, en particular, individuos que reciben inmunosupresores y aquellos con enfermedad renal crónica permanecieron en alto riesgo a pesar del refuerzo inicial. Las personas con antecedentes de infección por COVID-19 tenían un riesgo reducido (infectados ≥9 meses antes de la dosis de refuerzo versus ninguna infección previa).

Las personas mayores, las personas con multimorbilidad y las personas con afecciones de salud subyacentes específicas siguen teniendo un mayor riesgo de hospitalización y muerte por COVID-19 después del refuerzo inicial de la vacuna y, por lo tanto, se debe priorizar para refuerzos adicionales, incluidas nuevas versiones optimizadas, y la creciente variedad de terapias COVID-19.

Financiación: *National Core Studies–Immunity, UK Research and Innovation (Medical Research Council), Health Data Research UK, the Scottish Government*, y *University of Edinburgh*.

Agrawal U et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. Lancet, 400(10360):1305-1320; October 15, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01656-7.

ES NECESARIO REEVALUAR LA GUÍA DE LA OMS SOBRE USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN COVID-19

Una línea de defensa esencial en una política global de vivir con COVID-19 está formada por estrategias terapéuticas efectivas para pacientes vulnerables, muchos de los cuales están excluidos del tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir (vendido como Paxlovid, *Pfizer*) en virtud de sus comorbilidades o medicamentos que interactúan. Los datos preliminares sugieren que los anticuerpos monoclonales (mAbs) son altamente efectivos para estos grupos, y la OMS, en su *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline*, ha recomendado previamente el uso de sotrovimab (vendido como Xevudy, Vir Biotechnology y GlaxoSmithKline) o casirivimab-imdevimab (vendido como Ronapreve, Regeneron) para personas con alto riesgo de hospitalización. Sin embargo, en una actualización del 16 de septiembre de 2022, la OMS emitió una "fuerte recomendación contra" el uso de estos mAbs, afirmando que "no neutralizan las variantes actualmente circulantes del SARS-CoV-2 y sus subvariantes".

Esta guía requiere una reevaluación urgente. Sobre la base del análisis tanto de la literatura existente como de los datos disponibles, los mAbs neutralizan las variantes circulantes y siguen siendo la mejor opción de tratamiento para muchos pacientes vulnerables, ofreciendo una alta relación beneficio-riesgo, según algunos autores.

Para medir las capacidades neutralizantes de los mAbs, utilizamos ensayos de microneutralización de virus vivos en una plataforma de alto rendimiento compatible con las Buenas Prácticas Clínicas calibrados según las normas internacionales de la OMS para inmunoglobulina anti-SARS-CoV-2 (WHO/BS/2020.2403 y WHO/BS/2022.2427) frente a lotes validados por secuencia de nueve variantes del SARS-CoV-2.

Este trabajo fue un ejercicio de evaluación comparativa entre la Unidad de Vigilancia COVID de Crick y el estudio *Legacy*, una colaboración continua entre *University College London Hospitals* y el Instituto Francis Crick en Londres, Reino Unido. *Legacy* fue aprobado por el comité de Investigación y Ética de la Autoridad de Investigación de Salud de London Camden y Kings Cross (número 286469 de IRAS) y está patrocinado por el *University College London*.

Se ensayó un panel de mAbs: sotrovimab; casivirimab e imdevimab (vendidos como Ronapreve, Regeneron); y tixagevimab y cilgavimab (vendidos como Evusheld, *AstraZeneca*). Los valores de EC50 se calcularon ajustando una curva dosis-respuesta de cuatro parámetros a 288 puntos de datos independientes, generados a partir de tres repeticiones independientes de 12 valoraciones independientes, cada una de las cuales consistía en dos réplicas técnicas de una serie de dilución de cuatro puntos contra variantes vivas del SARS-CoV-2. Este enfoque permitió una determinación refinada de los valores de CE50 y los correspondientes IC del 95%. Se encontró que sotrovimab, imdevimab y cilgavimab neutralizaron el Ómicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4 y BA.5.

Muchos informes centran su narrativa y presentación de datos en la reducción de la neutralización de un mAb dado en relación con el SARS-CoV-2 ancestral; sin embargo, esta métrica es menos útil para evaluar la eficacia, ya que los títulos absolutos iniciales frente a los virus ancestrales varían ampliamente, y la formulación, dosificación y administración de mAbs también varían.

Del mismo modo, en ausencia de datos de eficacia en el mundo real, la consideración del valor de EC50 en relación con los datos farmacocinéticos (por ejemplo, concentraciones séricas medidas de mAbs después de la administración) requiere suposiciones con respecto a la penetración tisular y el mecanismo de acción.

En este contexto, los aspectos técnicos de los ensayos de neutralización son importantes: muchos laboratorios continúan utilizando células que sobreexpresan *ACE2*, a pesar de que tales células muestran una falta aberrante de neutralización del SARS-CoV-2 por ciertas clases de mAbs (incluido sotrovimab) y, a nivel fundamental, la comparación entre laboratorios se ve obstaculizada por el uso de diferentes líneas celulares que pueden estar infectadas por variantes del SARS-CoV-2 en diferentes grados. En este caso, la calibración con la Norma Internacional de la OMS para la inmunoglobulina anti-SARS-CoV-2 y el informe de los títulos de neutralización en unidades internacionales serían útiles para facilitar tales comparaciones. Además, la notificación de IC (en lugar de estimaciones puntuales) es esencial para evaluar la importancia de cualquier posible cambio

en la neutralización, especialmente cuando se consideran los valores de EC90, que se encuentran cerca de la meseta de la curva dosis-respuesta y son inherentemente ruidosos, tanto en ensayos basados en células como en el ajuste de una curva dosis-respuesta.

Con la aparición de la subvariante BA.2 de Ómicron a principios de 2022, la FDA encontró una disminución en el título de microneutralización EC90 de 25 a 48 veces en relación con el SARS-CoV-2 ancestral. El 5 de abril de 2022, la FDA retiró la aprobación de sotrovimab sobre la base de los resultados de sus ensayos y modelos farmacocinéticos que sugieren que era poco probable que la dosis autorizada fuera efectiva contra BA.2. En informes más amplios, incluida la literatura médica, la opinión predominante (errónea para algunos) se convirtió en que sotrovimab es ineficaz contra BA.2 y BA.5, igualando las sugerencias de la FDA.

El grupo británico encontró que sotrovimab neutralizó BA.2 con una CE50 de 1849 ng/ml, lo que representa una reducción de 22 veces frente al SARS-CoV-2 ancestral, con la CE50 restante 64 veces por debajo de la concentración sérica máxima media de sotrovimab y 13 veces por debajo de la concentración sérica media 28 días después de la administración. Estos y otros datos llevaron a las autoridades sanitarias del Reino Unido, a diferencia de las autoridades sanitarias estadounidenses, a retener sotrovimab para el tratamiento de pacientes clínicamente extremadamente vulnerables que están en riesgo de progresión a COVID-19 grave, dada la ausencia de un mAb alternativo aprobado y datos clínicos que muestren una reducción en la eficacia en el mundo real.

Sigue siendo difícil integrar los resultados de los ensayos clínicos en estas evaluaciones. La mayoría de los ensayos utilizan un criterio de valoración primario de una prueba positiva de COVID-19, ya que reclutan muy pocos participantes para impulsar el análisis estadístico de la progresión a enfermedad grave, que sería la métrica más relevante para la práctica clínica de pacientes extremadamente vulnerables clínicamente y para la política de salud pública para reducir la carga sobre la infraestructura de atención médica. Sin embargo, los análisis a gran escala de los registros digitales de atención primaria del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, que vinculan los resultados clínicos con los metadatos de los pacientes, han demostrado recientemente que sotrovimab fue superior al tratamiento con molnupiravir para prevenir la hospitalización y la muerte relacionadas con COVID-19 en poblaciones extremadamente vulnerables clínicamente durante el período de Ómicron BA.2.

Esta demostración de la eficacia de sotrovimab frente a BA.2 puede utilizarse junto con datos de neutralización *in vitro* para inferir de forma conservadora la eficacia en el mundo real frente a variantes emergentes preocupantes: se espera que las que se neutralizan en la misma medida que, o incluso mejor, BA.2 (numéricamente, una CE50 inferior) sigan siendo efectivas. Se encontró que sotrovimab neutralizó BA.4, BA.5 y BA.2 en grados similares, lo que sugiere que sotrovimab seguiría siendo efectivo contra BA.5. Del mismo modo, una variante de BA.2 de segunda generación, BA.2.12.1, se neutralizó en mayor medida que la BA.2 parental, en línea con los datos preliminares de neutralización de lentivirus pseudotipados en un conjunto más amplio de sublinajes de Ómicron de segunda generación, incluido BA.2.75.2. A la luz de esta evidencia, sería razonable mantener el uso de sotrovimab, especialmente en pacientes clínicamente vulnerables que dan positivo por COVID-19 y tienen pocas otras opciones.

Cabe destacar la falta de direccionalidad en el grado de neutralización por un mAb y variantes sucesivas, quizás más llamativo en el caso del componente imdevimab de ronapreve. A medida que Ómicron se extendió en el Reino Unido en diciembre de 2021, se descubrió que BA.1 escapó completamente de casirivimab e imdevimab *in vitro* sin neutralización alguna en concentraciones de hasta 18 750 ng/ml. La política del Reino Unido se cambió para restringir el uso de casirivimab-imdevimab a la infección con una variante no Ómicron el 24 de diciembre de 2021, durante la transición del Reino Unido de delta a Ómicron BA.1. Sin embargo, más tarde se descubrió que el componente imdevimab de Ronapreve fue capaz de neutralizar las variantes posteriores de Ómicron BA.2, BA.2.12.2, BA.4 y BA.5. Para BA.4 y BA.5, este valor es 536 veces inferior a la concentración sérica máxima media y 92 veces inferior a la concentración sérica media 28 días después de la administración, lo que refleja un mayor grado de neutralización por imdevimab que por sotrovimab *in vitro*, a pesar de que solo este último permanece en uso clínico.

Estos resultados sobre imdevimab son consistentes

con otros informes publicados en junio-agosto de 2022. En conjunto, la evidencia no respalda la decisión de la OMS en septiembre de 2022 de retirar la recomendación condicional de casirivimab-imdevimab para pacientes seronaives. Los reguladores podrían necesitar reevaluar los mAbs retirados a la luz de la evidencia de actividad recuperada contra la proteína espiga de una variante futura.

En el caso de sotrovimab, la evidencia combinada de neutralización *in vitro* y los datos de eficacia clínica en el mundo real respaldan su uso continuado contra variantes de Ómicron circulantes, incluidos BA.4 y BA.5. La evolución continua de las variantes del SARS-CoV-2 y la transmisión mundial continua han dado lugar a una situación en la que las nuevas variantes pueden reemplazarse entre sí en cuestión de semanas. Aunque la Guía de Vida de la OMS postula la "necesidad de evidencia de ensayos clínicos para confirmar cualquier efectividad clínica de nuevos anticuerpos monoclonales que neutralicen de manera confiable las cepas circulantes", generar esta evidencia es un desafío ya que los resultados casi instantáneamente se volverían obsoletos. Esta situación se ve agravada por la baja tasa general de ingresos hospitalarios frente a los altos niveles de inmunidad de la población: los autores de los ensayos luchan por reclutar suficientes participantes para potenciar el análisis de la eficacia de las nuevas terapias contra la progresión a enfermedad grave.

En general, estos resultados destacan cómo el entorno regulatorio para los mAbs no ha seguido el ritmo, un hecho también ilustrado por el componente cilgavimab de Evusheld, que mostró una fuerte neutralización contra todas las variantes de Ómicron probadas. Evusheld ahora está aprobado para el tratamiento en Europa y Japón, pero sigue aprobado solo para uso profiláctico en los Estados Unidos y el Reino Unido, en parte debido a un enfoque dogmático de algunos reguladores en no autorizar la misma terapéutica para la profilaxis y el tratamiento de COVID-19 agudo. El bebtelovimab (no evaluado en la Guía de Vida de la OMS) sigue sin estar disponible fuera de los EE.UU., donde la FDA adoptó un enfoque más relajado para la autorización de uso de emergencia basado en datos que muestran síntomas mejorados y cargas virales algo reducidas de los ensayos de fase 1 y 2 junto con la neutralización *in vitro*. Esa flexibilidad regulatoria es limitada: aunque la larga experiencia con terapias antivirales sugiere que la terapia combinada de mAb (por ejemplo, en todas las clases de mAb o en combinación con antivirales de moléculas pequeñas) es preferible a la monoterapia, el contexto regulatorio y comercial hace que este tipo de ensayos entre compañías sea un desafío. El resultado neto es que los monoclonales efectivos están disponibles, pero no se ofrecen a pacientes clínicamente vulnerables con COVID-19 que están en riesgo de progresar a enfermedad grave.

Se recomienda, en primer lugar, que la Guía de la OMS se actualice aún más para reflejar los datos disponibles, y en segundo lugar, que se desarrollen enfoques regulatorios más receptivos para integrar datos de neutralización de virus vivos estandarizados y de alta calidad con datos de eficacia de uso clínico en el mundo real. Este enfoque podría contribuir positivamente a determinar un índice de protección para un mAb dado (o clase de mAbs con modificaciones Fc compartidas consideradas como una plataforma única), análogo a un correlato de protección para anticuerpos inducidos por vacunas.

En la actualidad existe un umbral irrealmente alto para introducir un agente terapéutico en la práctica clínica. El umbral para retener o retirar el mismo agente es mucho menor cuando se basa en evidencias *in vitro* de pérdida de potencia solamente. Tal situación afecta desproporcionadamente a los pacientes vulnerables cuyos otros medicamentos esenciales o comorbilidades excluyen la terapéutica COVID-19 distinta de un mAb neutralizante. Esta situación también desincentiva fuertemente el desarrollo de nuevos antivirales que son necesarios para continuar ofreciendo protección a las poblaciones altamente vulnerables.

Wu MY et al. WHO's Therapeutics and COVID-19 Living Guideline on mAbs needs to be reassessed. Lancet, October 06, 2022DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01938-9.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DESPUÉS DE COVID-19

Un estudio basado en la población en el Reino Unido se suma a la evidencia de una asociación, particularmente en aquellos hospitalizados por COVID-19. Existe una creciente evidencia que sugiere que una infección con SARS-CoV-2 puede aumentar el riesgo cardiovascular (NEJM JW Gen Med 1 de mayo de 2022 y Nat Med 2022; 28:583). Los investigadores aprovecharon la gran cohorte del Biobanco del Reino Unido para examinar la asociación de la infección por SARS-CoV-2 con eventos cardiovasculares incidentes entre casi 18 000 participantes entre marzo de 2020 y 2021. Los investigadores identificaron a personas con una infección por SARS-CoV-2 y compararon cada una con dos controles no infectados utilizando un modelo de propensión que incluía edad, sexo, privación material, índice de masa corporal, origen étnico, diabetes, cardiopatía isquémica prevalente, tabaquismo, hipertensión y colesterol alto.

Durante un seguimiento medio de aproximadamente 5 meses, en comparación con los controles emparejados, los participantes que no fueron hospitalizados (≈14 300) tuvieron un mayor riesgo de tromboembolismo venoso incidente (cociente de riesgo, 3) y muerte por todas las causas (HR, 10), y aquellos que fueron hospitalizados con un diagnóstico primario de COVID-19 (≈2700) tuvieron mayores riesgos de tromboembolismo venoso (HR, 28); infarto de miocardio (HR, 10); accidente cerebrovascular (CRI, 18); fibrilación auricular (CRI, 15), insuficiencia cardíaca (22); pericarditis (HR, 14); muerte por todas las causas (HR, 118), muerte cardiovascular (HR, 9) y muerte por cardiopatía isquémica (HR, 14). Los riesgos fueron más altos en los primeros 30 días después del diagnóstico de COVID-19, pero se mantuvieron altos durante el seguimiento de muchos de los resultados.

La pandemia de COVID-19 puede tener efectos a largo plazo sobre el riesgo cardiovascular, lo que aumenta la importancia de abordar los factores de riesgo modificables. Estamos en riesgo de perder muchos de los logros que hemos logrado contra las enfermedades cardiovasculares. Aún no se sabe si la vacunación modifica esta asociación. Los algoritmos de riesgo cardiovascular pueden necesitar ser recalibrados en esta nueva era.

Raisi-Estabragh Z et al. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. Heart 2022 Oct 24; [e-pub]. (https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321492).

CONSECUENCIAS DE COVID-19 SOBRE CALIDAD DE VIDA EN PERSONAS AFECTADAS

Los efectos negativos sustanciales sobre la calidad de vida y la función diaria pueden persistir después de la COVID-19 aguda. Las secuelas son comunes después de COVID-19 y pueden continuar durante 6 a 12 meses o más. Ahora, dos estudios proporcionan una caracterización más completa de las secuelas tardías de COVID-19. En un estudio poblacional en el sur de Alemania, los investigadores describieron síntomas de 6 a 12 meses después de la infección aguda en >11 000 adultos (de >50 000 invitados) que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR diagnosticada entre octubre de 2020 y abril de 2021 y que completaron cuestionarios. En un seguimiento medio de 8.5 meses, los problemas de salud autoinformados clave fueron fatiga, deterioro neurocognitivo y síntomas torácicos que ocurrieron incluso entre adultos jóvenes y de mediana edad y después de una infección leve. Los síntomas fueron más comunes entre las mujeres y las personas con enfermedad grave. Se informó de deterioro moderado entre más de una cuarta parte de los encuestados. Si todos los no encuestados se hubieran recuperado, el deterioro estimado de toda la población habría sido del 6.5%.

En un estudio escocés, cohortes emparejadas de participantes infectados con SARS-CoV-2 y nunca infectados fueron seguidos con cuestionarios y registros médicos vinculados a los 6, 12 y 18 meses. Casi la mitad de las personas con infección sintomática por SARS-CoV-2 informaron que la recuperación no fue completa de 6 a 18 meses después de la infección aguda. Los síntomas persistentes incluyeron dificultad para respirar, palpitaciones, dolor en el pecho y confusión, todos los cuales fueron significativamente más comunes que en los controles nunca infectados. Con el tiempo, el 13% informó mejoría, pero el 11% informó deterioro. Los síntomas deterioran la función diaria. La infección más grave, la edad avanzada, el sexo femenino y las afecciones preexistentes se encontraban entre los factores asociados con la recuperación obstaculizada. La infección asintomática no causó resultados adversos, y la vacunación se asoció con un menor riesgo.

Muchas evaluaciones publicadas de los síntomas posteriores a COVID-19 tienen serias limitaciones que afectan la generalización. Estos dos estudios abordan tales limitaciones, aunque el estudio basado en la población en Alemania tuvo una participación del <24% y ambos estudios solo incluyeron individuos infectados hasta la primavera de 2021. Los informes confirman que para las primeras olas, la COVID-19 aguda a menudo tuvo un impacto en la calidad de vida y la función diaria que continuó mucho después de la infección inicial. Aún no se ha respondido si tales síntomas persistentes seguirán a las infecciones por COVID-19 durante la era de las nuevas variantes del SARS-CoV-2, y en un momento en que la mayoría de las personas tienen inmunidad preexistente y acceso a una terapia antiviral temprana efectiva.

Peter RS et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: Population based study. BMJ 2022 Oct 13; 379:e071050. (https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071050).

Hastie CE et al. Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. Nat Commun 2022 Oct 12; 13:5663. (https://doi.org/10.1038/s41467-022-33415-5).

REVISIÓN DE LA EFICACIA DE LAS VACUNAS CONTRA LAS VARIANTES DEL SARS-COV-2

La protección contra el COVID-19 leve disminuye en unos pocos meses, pero la prevención de los resultados graves dura más tiempo (excepto en personas inmunocomprometidas). En varios estudios recientes en diferentes lugares y entornos, los investigadores han abordado la disminución de la efectividad de la vacuna (EV) a lo largo del tiempo contra diferentes variantes preocupantes del SARS-CoV-2.

Ferdinands et al. calcularon la efectividad de la vacuna utilizando datos de los CDC de casi 900 000 adultos tratados por enfermedades similares a COVID en varios hospitales, departamentos de emergencia o centros de atención de urgencia de EE.UU. entre enero de 2021 y julio de 2022. Durante el predominio de Ómicron, la efectividad de la vacuna contra las vacunas de ARNm contra las visitas al departamento de emergencias asociadas a COVID-19 se redujo al 30% en los primeros 6 meses, luego por debajo del 15% después de 1 año. La efectividad de la vacuna contra los ingresos hospitalarios asociados a COVID-19 varió entre 73% y 48% dentro de 1 año después de la vacunación de dos dosis. Una tercera dosis (refuerzo) aumentó la EV contra los ingresos hospitalarios asociados al >86% durante los siguientes 4 meses, pero después de 6 meses, la EV cayó por debajo del 40% (BMJ 2022; 379:e072141).

En un estudio danés, **Gram et al.** calcularon la EV a partir de una base de datos nacional de vacunación y estado de COVID-19 entre residentes de >12 años durante el predominio de Alfa, Delta y Ómicron. Después de la vacunación de dos dosis, las EV contra la infección por Alfa y Delta fueron similares y disminuyeron durante 4 meses al 50%, mientras que la EV contra la infección por Ómicron disminuyó hasta un 5%. Después de tres dosis, la EV contra Ómicron también fue menor que la EV contra las variantes anteriores, pero sin disminuir significativamente en los próximos 4 meses. Las EV contra la hospitalización asociada a COVID-19 fueron tan altas como 90% para Alpha y Delta con poca disminución después de 3 meses y 85% para Ómicron con algo de disminución (PLoS Med 2022; 19: e1003992).

Tan et al. determinaron las tasas de EV entre los residentes de Singapur durante el predominio de Delta y Ómicron. La efectividad de la vacuna contra la infección fue menor durante Ómicron y disminuyó dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación de dos y tres dosis. La EV contra la enfermedad grave aumentó hasta un 90% después de la vacunación de tres dosis durante un máximo de 6 meses sin disminución significativa (Clin Microbiol Infect 2022 Aug 23).

Adams et al. analizaron la efectividad de la vacuna para prevenir el ingreso hospitalario asociado a COVID-19 en los Estados Unidos durante el predominio de Ómicron entre 4760 adultos ingresados por síntomas respiratorios agudos (50% con COVID-19 confirmado por PCR). La efectividad de la vacuna fue del 65% para la vacunación de tres dosis y sólo del 37% para la vacunación de dos dosis. Las EV entre los individuos inmunocomprometidos fueron similares. Las vacunas de ARNm tuvieron una mayor efectividad que la vacuna Ad26.COV2 (BMJ 2022; 379: e072065).

Lin et al. evaluaron la efectividad de la vacunación (primaria o de refuerzo; ARNm o Ad26.COV2) o la infección previa por SARS-CoV-2 contra la infección, hospitalización o muerte en Carolina del Norte entre marzo de 2020 y junio de 2022. La efectividad de la serie primaria (10 meses después de la vacunación) *versus* ninguna vacunación fue tan alta como 49% contra la infección, 73% contra la hospitalización y 85% contra la muerte. La EV relativa de un refuerzo versus la serie primaria alcanzó el 68% contra la infección a 1 mes después del refuerzo y el 40% a los 3 meses. La EV contra la hospitalización y la muerte fue del 46% y 30%, respectivamente, a 1 mes (JAMA 2022; 328:1415). La disminución de la EV frente a todos los resultados fue más gradual en pacientes con infección previa. Un estudio retrospectivo realizado por **Chin et al.** entre residentes y personal de prisiones de California (ambas poblaciones de alto riesgo) también demostró la efectividad de la vacunación de ARNm de tres dosis y la infección previa contra la infección por Ómicron (N Engl J Med 2022 Oct 26).

En un estudio que utilizó datos de la Administración de Veteranos, **Kelly et al.** evaluaron la incidencia de infección y hospitalización con neumonía o muerte por COVID-19 según la clasificación de la vacuna recibida y el estado de infección previa en una cohorte de > 1.6 millones de participantes (68% de ≥65 años, 70% con al menos una afección comórbida, 10% con afecciones inmunocomprometidas). Durante un período de 6 meses que incluyó la ola de Ómicron, la incidencia de COVID-19 fue de

125 por cada 10 000 personas, y la hospitalización con neumonía o muerte por COVID-19 fue de 9 por 10 000. En el grupo inmunocomprometido, la incidencia de hospitalización aumentó con el tiempo desde el aumento (14 por 10.000 por 150 días). Esta incidencia se mantuvo baja entre los participantes inmunocompetentes, incluso aquellos con comorbilidades (2 por 10 000)(JAMA 2022; 328:1427).

Para examinar las respuestas de anticuerpos y células B a una tercera dosis de la vacuna de ARNm en relación con una infección previa, **Buckner et al.** realizaron un estudio longitudinal en el que se cuantificaron los anticuerpos de la proteína espiga y las respuestas de las células B en muestras de sangre obtenidas al inicio y 30 y 60 días después del refuerzo. En el día 60 después del refuerzo, los 66 participantes se estratificaron en aquellos previamente no infectados, infectados antes del impulso o infectados después del refuerzo. Los resultados muestran que la infección previa por SARS-CoV-2 se asocia con una respuesta embotada a la vacunación, especialmente cuando el intervalo entre la infección y la vacunación es corto (Cell 2022 Sep 26). Este estudio proporciona evidencia inmunológica de que se debe considerar seriamente esperar al menos 6 meses después de COVID-19 para recibir un refuerzo.

Estos diversos estudios revelan un patrón común de efectividad de la vacuna contra el SARS-CoV-2: (i) Un programa de vacunación de tres dosis se asocia con una protección a corto plazo contra Ómicron comparable a la de Alpha o Delta. (ii) La EV contra la infección disminuye rápidamente, mientras que la EV contra la enfermedad grave tiene una vida más larga. (iii) Se deben considerar los antecedentes de infección previa al recomendar dosis adicionales de la vacuna.

La disminución significativa de la protección contra los resultados graves se revela en los estudios que utilizan revisiones de bases de datos o códigos ICD ("instrumentos contundentes"). La revisión de los casos individualmente arroja luz sobre un patrón de grano más fino, con individuos inmunocomprometidos que impulsan gran parte de la disminución de la protección contra enfermedades graves. En el futuro, la hospitalización o la muerte en pacientes con una prueba PCR positiva de SARS-CoV-2 puede no ser un marcador lo suficientemente específico como para monitorizar la disminución de la EV durante una ola de infección. Este hecho se hizo evidente cuando los hospitales se inundaron de pacientes positivos para SARS-CoV-2 ingresados por razones distintas a la neumonía por COVID-19 durante los aumentos de BA.1, BA.4 y BA.5 Ómicron. A medida que evoluciona la inmunidad de fondo de la población, también se deben ajustar los instrumentos para evaluar la EV (incluida la evaluación de los refuerzos de COVID-19 específicos de la variante). Las revisiones y la adjudicación de los casos por parte de los médicos mejorarían la importancia de los datos de EV y, como resultado, las recomendaciones de salud pública para las vacunas COVID-19.

El Sahly H et al. Vaccine Effectiveness Against SARS-CoV-2 Variants, Revisited. New Engl J Med, Nove. 2, 2022.

08

BREVIALIA

ERENUMAB ES INEFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA DE TRIGÉMINO

La neuralgia del trigémino es un trastorno de dolor facial grave que es difícil de tratar. Erenumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), ha demostrado su eficacia en la migraña. Erenumab modula el procesamiento sensorial en las vías periféricas del dolor del trigémino en ratones y se informó que es eficaz para los pacientes con neuralgia del trigémino en estudios abiertos.

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos (de 18 a 85 años de edad) con neuralgia idiopática o clásica del trigémino según lo definido por la 3ª edición de la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea. El ensayo se realizó en el Centro Danés de Cefalea del Hospital Universitario de Copenhague. Los participantes elegibles no tenían enfermedad cerebrovascular o cardiovascular clínicamente significativa, tenían una intensidad de dolor autoinformada de al menos 4 en la escala de calificación numérica de 11 puntos (0 = sin dolor, 10 = peor dolor imaginable) y tenían al menos tres paroxismos de dolor diarios. Después de un período de preselección de 1 semana, los pacientes entraron en un período de referencia de 4 semanas. Los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión del dolor al final del período inicial fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir inyecciones subcutáneas de erenumab 140 mg o placebo y entraron en el período de seguimiento de 4 semanas. El resultado primario fue el número de respondedores, definido como pacientes que tuvieron una reducción de al menos el 30% en la intensidad media diaria promedio del dolor durante el período de seguimiento en comparación con durante el período inicial. Este ensayo está registrado en la Base de Datos de Ensayos Clínicos de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la Unión Europea, número EudraCT 2019-000848-95.

Se evaluó la idoneidad de 860 pacientes y se excluyeron 741 entre el 28 de octubre de 2019 y el 13 de septiembre de 2021. 119 participantes entraron en un período de preselección de 1 semana y 26 fueron excluidos, 93 participantes entraron en un período inicial de 4 semanas con 13 excluidos antes de la aleatorización, y 80 participantes fueron asignados aleatoriamente a erenumab 140 mg o placebo. No hubo diferencias entre los grupos en el número de respondedores a las 4 semanas en la población por intención de tratar (14 [35%] de 40 con erenumab frente a 18 [45%] de 40 con placebo; 20 (50%) de 40 participantes informaron eventos adversos en cada grupo. Los eventos adversos más comunes fueron estreñimiento (28%) y cefalea (10%) en el grupo de erenumab, y cefalea (13%), estreñimiento (10%) y dolor abdominal (10%) en el grupo placebo. Erenumab no redujo la intensidad del dolor en comparación con placebo en pacientes con neuralgia del trigémino y la CGRP probablemente no tiene una función importante en el dolor paroxístico.

Financiación: *Novartis*.

Schott Andersen AS et al. Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study. Lancet Neurology 21(11):994-1003; September 13, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00294-0.

MORTALIDAD DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS EN BRASIL

Las personas con enfermedades mentales graves tienen una tasa de mortalidad más alta que la población general, viviendo un promedio de 10 a 20 años menos. La mayoría de los estudios de mortalidad entre personas con enfermedades mentales graves se han realizado en países de ingresos altos (HIC). **Souto Melo et al.** analizaron el riesgo relativo (RR) y la tasa de mortalidad excesiva (EMR) por todas las causas y por causas específicas en una cohorte nacional de pacientes hospitalizados con enfermedad mental grave en comparación con pacientes hospitalizados sin enfermedad mental grave en un país de ingresos medios, como Brasil.

Este estudio de cohorte retrospectivo nacional incluyó a todos los pacientes hospitalizados a través del Sistema Único de Salud (SUS]-Brasil) entre el 1 de enero de 2000 y el 21 de abril de 2015. Los vínculos de registro probabilísticos y deterministas integraron datos del Sistema de Información Hospitalaria (*Sistema de informações Hospitalares*) y del *Sistema de Informação sobre Mortalidade*. La duración del seguimiento se midió desde la fecha de la primera hospitalización de los pacientes hasta su muerte, o hasta el 21 de abril de 2015. La enfermedad mental grave se definió como esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo por los códigos ICD-10 utilizados para la admisión. El RR y la EMR se calcularon con IC del 95%, comparando la mortalidad entre los pacientes con enfermedad mental grave con aquellos con otros diagnósticos para pacientes de 15 años o más.

Desde el 1 de enero de 2000 hasta el 21 de abril de 2015, 72 021 918 pacientes (31 510 035 [43.8%] registrados como hombres y 40 974 426 [56.9%] registrados como mujeres; edad media 41.1 (DE 23.8) años) fueron ingresados en el hospital, con 749 720 pacientes (372 458 [49.7%] registrados como hombres y 378 670 [50.5%] como mujeres) con enfermedad mental grave. Se registraron 5 102 055 muertes de pacientes (2 862 383 [56.1%] registradas como hombres y 2 314 781 [45.4%] como mujeres) y 67 485 muertes en pacientes con enfermedades

mentales graves (39 099 [57.9%] registradas como hombres y 28 534 [42.3%] como mujeres). El RR para la mortalidad por todas las causas en pacientes con enfermedad mental grave fue de 1.2 y el EMR fue de 2.52 en comparación con los pacientes hospitalizados no psiquiátricos durante el período de seguimiento. El RR por todas las causas fue mayor para las mujeres y para los grupos de edad más jóvenes; sin embargo, la EMR fue mayor en aquellos de 30 a 59 años. El RR y el EMR variaron según las principales causas de muerte, sexo y grupos de edad. Se identificaron las lesiones (suicidio, violencia interpersonal y lesiones en la carretera) y las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica) como las que tienen la tasa de mortalidad por enfermedad mental más alta entre los pacientes con enfermedades mentales graves.

A diferencia de los estudios de los HIC, los pacientes hospitalizados con enfermedad mental grave en Brasil tuvieron un RR alto para la epilepsia idiopática, la tuberculosis, el VIH y la hepatitis aguda, y ninguna diferencia significativa en la mortalidad por cáncer en comparación con los pacientes hospitalizados sin enfermedad mental grave. Estas causas identificadas deben abordarse como una prioridad para maximizar la prevención de la mortalidad entre las personas con enfermedades mentales graves, especialmente en un país de ingresos medios como Brasil que tiene una baja inversión en salud mental.

Financiación: *Bill and Melinda Gates Foundation, Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais, FAPEMIG, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil*.

Souto Melo AP et al. All-cause and cause-specific mortality among people with severe mental illness in Brazil's public health system, 2000–15: a retrospective study. Lancet Psychiatry, 9(10):771-781; 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00237-1.

ASOCIACIÓN DE LA POTENCIA DEL CANNABIS CON LA ENFERMEDAD MENTAL Y LA ADICCIÓN

La potencia del cannabis, definida como la concentración de Δ9-tetrahidrocannabinol (THC), ha aumentado internacionalmente, lo que podría aumentar el riesgo de resultados adversos para la salud de los consumidores de cannabis. La primera revisión sistemática de la asociación de la potencia del cannabis con la salud mental y la adicción (PROSPERO, CRD42021226447), basada en búsquedas en Embase, PsycINFO y MEDLINE (desde el inicio de la base de datos hasta el 14 de enero de 2021), realizada por **Petrilli et al.**, aporta información sobre este riesgo potencial. Los estudios incluidos fueron estudios observacionales de participantes humanos que compararon la asociación del cannabis de alta potencia (productos con una mayor concentración de THC) y el cannabis de baja potencia (productos con una concentración menor de THC), según lo definido por los estudios incluidos, con depresión, ansiedad, psicosis o trastorno por consumo de cannabis (CUD). De los 4171 artículos examinados, 20 cumplieron los criterios de elegibilidad: ocho estudios se centraron en la psicosis, ocho en la ansiedad, siete en la depresión y seis en la CUD. En general, el uso de cannabis de mayor potencia, en relación con el cannabis de menor potencia, se asoció con un mayor riesgo de psicosis y CUD. La evidencia varió para la depresión y la ansiedad. La asociación de la potencia del cannabis con la CUD y la psicosis destaca su relevancia en los entornos de atención médica y para las pautas y políticas de salud pública sobre la venta de cannabis. La estandarización de las medidas de exposición y los diseños longitudinales son necesarios para fortalecer la evidencia de esta asociación.

Petrilli K et al. Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: a systematic review. Lancet Psychiatry, 9(9):736-750, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00161-4.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL LEVETIRACETAM PROFILÁCTICO PARA LA PREVENCIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN LA FASE AGUDA DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

La incidencia de convulsiones tempranas (que ocurren dentro de los 7 días posteriores al inicio del accidente cerebrovascular) después de la hemorragia intracerebral alcanza el 30% cuando las convulsiones subclínicas se diagnostican mediante EEG continuo. Las convulsiones tempranas podrían estar asociadas con la expansión del hematoma y peores resultados neurológicos. Las guías actuales no recomiendan el tratamiento profiláctico anticonvulsivo en este contexto. Se intentó evaluar si el levetiracetam profiláctico reduciría el riesgo de convulsiones agudas en pacientes con hemorragia intracerebral.

El ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3 PEACH se llevó a cabo en tres unidades de ictus en Francia. Los pacientes (de 18 años o más) que presentaron una hemorragia intracerebral no traumática dentro de las 24 h posteriores al inicio fueron asignados aleatoriamente (1:1) a levetiracetam (500 mg intravenosos cada 12 h) o placebo equivalente. La asignación al azar se realizó con un sistema basado en la web y se estratifica según el centro y la puntuación de la Escala de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) al inicio del estudio. El tratamiento se continuó durante 6 semanas. El EEG continuo se inició dentro de las 24 h después de la inclusión y se registró durante 48 h. El criterio de valoración primario fue la aparición de al menos una convulsión clínica dentro de las 72 h de la inclusión o al menos una convulsión electrográfica registrada en el EEG continuo, analizada en la población modificada por intención de tratar, que comprendía a todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento y a los que se les realizó un EEG continuo. Este ensayo se registró en ClinicalTrials.gov, NCT02631759, y ahora está cerrado. El reclutamiento se detuvo prematuramente después de que se alcanzara el 48% del objetivo de reclutamiento debido a una baja tasa de reclutamiento y al cese de la financiación.

Entre el 1 de junio de 2017 y el 14 de abril de 2020, se incluyeron 50 pacientes con hemorragia intracerebral de gravedad leve a moderada: 24 fueron asignados a levetiracetam y 26 a placebo. Durante las primeras 72 h, se observó una convulsión clínica o electrográfica en tres (16%) de 19 pacientes en el grupo de levetiracetam frente a diez (43%) de 23 pacientes en el grupo de placebo. Todas las convulsiones en las primeras 72 h fueron solo convulsiones electrográficas. No se observaron diferencias en el informe de depresión o ansiedad entre los grupos a 1 mes o 3 meses. Se registró depresión en tres (13%) pacientes que recibieron levetiracetam frente a cuatro (15%) pacientes que recibieron placebo, y se informó ansiedad en dos (8%) pacientes frente a un (4%) paciente. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes en el grupo de levetiracetam versus el grupo placebo fueron cefalea (nueve [39%] vs seis [24%]), dolor (tres [13%] vs diez [40%]) y caídas (siete [30%] vs cuatro [16%]). Los eventos adversos graves más frecuentes fueron el deterioro neurológico debido a la hemorragia intracerebral (uno [4%] frente a cuatro [16%]) y la neumonía grave (dos [9%] frente a dos [8%]). No se informó ninguna muerte relacionada con el tratamiento en ninguno de los grupos.

El levetiracetam podría ser eficaz para prevenir las convulsiones agudas en la hemorragia intracerebral. Se necesitan estudios más amplios para determinar si la profilaxis de las convulsiones mejora el resultado funcional en pacientes con hemorragia intracerebral.

Financiación: Ministerio de Salud de Francia.

Peter-Derex L et al. Safety and efficacy of prophylactic levetiracetam for prevention of epileptic seizures in the acute phase of intracerebral haemorrhage (PEACH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurology, 21(9):781-791, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00235-6.

DEPRESIÓN EN LA INDIA

La depresión es un importante desafío de salud pública relacionado con varios resultados de salud deficientes y discapacidades entre los adultos de 45 años o más en la India. Un estudio describe la prevalencia de la depresión y su asociación con una variedad de correlatos sociodemográficos y condiciones de salud coexistentes para este grupo de edad en la India y sus estados.

En este estudio de cohorte prospectivo, los datos de la onda 1 (línea de base) del Estudio Longitudinal de Envejecimiento en la India se utilizaron para estimar la prevalencia estandarizada por edad a nivel nacional y subnacional de depresión (episodios depresivos mayores) utilizando la escala internacionalmente validada *Composite International Diagnostic Interview-Short Form* (CIDI-SF). Se utilizaron modelos jerárquicos de regresión logística multivariada de efectos mixtos para estudiar los correlatos sociodemográficos y las condiciones de salud coexistentes de los episodios depresivos mayores entre la muestra representativa a nivel nacional de 72 250 adultos de 45 años o más de 35 estados o territorios de la unión (excepto el estado de Sikkim). También se examinaron las asociaciones entre la depresión y la salud autopercibida, las afecciones comórbidas, la salud funcional y las medidas de satisfacción con la vida.

Participaron un total de 40 335 (58.3%) mujeres y 29 407 (41.7%) hombres de 45 a 116 años (mediana de edad 58 años). La prevalencia general estandarizada por edad de depresión basada en la escala CIDI-SF fue del 5.7% en comparación con la prevalencia autoinformada de depresión del 0.5% entre los adultos de 45 años o más en la India. Se observaron amplias variaciones subnacionales en la prevalencia de la depresión, que van desde 0,8% en el estado de Mizoram hasta 12,9% en Madhya Pradesh. La prevalencia fue mayor en las mujeres (6.3% vs 4.3%) para la India, y esta mayor prevalencia fue más pronunciada en algunos de los estados del norte. El riesgo de depresión fue mayor en aquellos que residen en áreas rurales, viudos, sin o con poca educación, y en el quintil más pobre. La depresión mostró una fuerte asociación positiva con la mala salud autopercibida, con una o más limitaciones en las actividades de la vida diaria, limitaciones instrumentales de las AVD y bajo juicio cognitivo de satisfacción con la vida.

A pesar de la carga sustancial, la depresión sigue sin diagnosticarse y está fuertemente relacionada con resultados deficientes de salud y bienestar en adultos de 45 años o más en la India. El envejecimiento de la población de la India y las variaciones subnacionales amplifican las implicaciones de esta nueva evidencia para abordar las brechas sustanciales en la prevención y el tratamiento de la depresión.

Financiación: *Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, the National Institute of Ageing, USA* y *the United Nations Population Fund, India*.

Perianayagam A et al. Sub-national patterns and correlates of depression among adults aged 45 years and older: findings from wave 1 of the Longitudinal Ageing Study in India. Lancet Psychiatry, 9(8):645-659, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00186-9.

DIFERENCIAS RACIALES Y ÉTNICAS EN EL TRATAMIENTO DEL ALCOHOL, EL CANNABIS Y EL USO DE SUSTANCIAS ILÍCITAS

Los informes de ensayos y encuestas no controlados indican que existen disparidades en los resultados del consumo de sustancias para las poblaciones raciales y étnicas minoritarias, pero pocas de estas disparidades han surgido de ensayos clínicos aleatorios (ECA). Se realizó una revisión sistemática de ECA publicados en inglés de adultos negros o latinos con cualquier trastorno por consumo de sustancias sin nicotina que informaron las tasas de inicio del tratamiento, el compromiso o el resultado del uso de sustancias por raza o etnia. La calidad del estudio fue evaluada por la herramienta de evaluación del Instituto Joanna Briggs y una evaluación de calidad validada internamente por Yale. De los 5204 estudios, 50 ECA cumplieron los criterios de inclusión, todos realizados en los EE.UU., 24 compararon el inicio del tratamiento, el compromiso o el resultado entre razas o etnias y 26 compararon estos mismos factores dentro de una raza. Pocos ECA han informado resultados específicamente para las poblaciones negras o latinas, y nueve informaron diferencias significativas por raza o etnia. Se encontraron diferencias significativas en todos los estudios que evaluaron las diferencias iniciales en los determinantes sociales. Esta revisión explica la necesidad de optimizar los ECA para informar el diseño, la administración y la diseminación del tratamiento a las comunidades históricamente excluidas.

Jordan A et al. Racial and ethnic differences in alcohol, cannabis, and illicit substance use treatment: a systematic review and narrative synthesis of studies done in the USA. Lancet Psychiatry, 9(8):660-675, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00160-2.

DISOCIACIÓN COGNITIVO-MOTORA Y TIEMPO DE RECUPERACIÓN FUNCIONAL EN PACIENTES CON DAÑO CEREBRAL AGUDO EN EE.UU.

Las trayectorias de recuperación de los pacientes clínicamente insensibles con lesión cerebral aguda son en gran medida inciertas. La activación cerebral en ausencia de una respuesta conductual a los comandos motores hablados puede detectarse mediante EEG, también conocido como disociación cognitivo-motora. Un estudio explora el papel de la disociación cognitivo-motora en la predicción del tiempo de recuperación en pacientes con lesión cerebral aguda.

En este estudio observacional de cohortes, se analizaron prospectivamente dos cohortes independientes de pacientes clínicamente no sensibles (≥ años de edad) con lesión cerebral aguda. El aprendizaje automático se aplicó a las grabaciones de EEG para diagnosticar la disociación cognitivo-motora mediante la detección de la activación cerebral en respuesta a comandos verbales. Se aplicaron estadísticas de supervivencia y análisis de turnos a los datos para identificar una asociación entre la disociación cognitivo-motora y el tiempo y la magnitud de la recuperación. La precisión de predicción del modelo que se construyó utilizando la cohorte de derivación se evaluó utilizando la cohorte de validación. Los resultados funcionales de todos los pacientes se evaluaron con la *Glasgow Outcome Scale-Extended* (GOS-E) al momento del alta hospitalaria y a los 3, 6 y 12 meses después de la lesión. Los pacientes que se sometieron a la retirada de terapias de soporte vital fueron censurados, y la muerte fue tratada como un riesgo competitivo.

Entre el 1 de julio de 2014 y el 30 de septiembre de 2021, se examinaron 598 pacientes con lesión cerebral aguda e incluyeron 193 (32%) pacientes, de los cuales 100 estaban en la cohorte de derivación y 93 estaban en la cohorte de validación. A los 12 meses, 28 (15%) de 193 pacientes que no respondían tenían una puntuación GOS-E de 4 o superior. Se observó disociación cognitivo-motora en 27 (14%) pacientes y fue un predictor independiente de un tiempo más corto hasta una buena recuperación, al igual que la lesión cerebral traumática

subyacente o el hematoma subdural, una puntuación de la Escala de Coma de Glasgow al ingreso mayor o igual a 8, y edad más temprana. Entre los pacientes dados de alta en casa o en un entorno de rehabilitación, aquellos diagnosticados con disociación cognitivo-motora tuvieron puntuaciones más altas en GOS-E, lo que indica una mejor recuperación funcional en comparación con aquellos sin disociación cognitivo-motora, que se observó tan pronto como 3 meses después de la lesión.

Las trayectorias de recuperación de los pacientes clínicamente que no responden diagnosticados con disociación cognitivo-motora temprana después de una lesión cerebral son claramente diferentes de aquellos sin disociación cognitivo-motora. Un diagnóstico de disociación cognitivo-motora podría informar el asesoramiento de las familias de pacientes que no responden clínicamente, y podría ayudar a los médicos a identificar a los pacientes que se beneficiarán de la rehabilitación.

Financiación: *US National Institutes of Health*.

Egbebike J et al. Cognitive-motor dissociation and time to functional recovery in patients with acute brain injury in the USA: a prospective observational cohort study. Lancet Neurology, 21(8):704-713, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00212-5.

LOS CRITERIOS DE BOSTON VERSIÓN 2.0 PARA LA ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una enfermedad de vasos pequeños relacionada con la edad, caracterizada patológicamente por el depósito progresivo de β amiloide en la pared cerebrovascular. Los criterios de Boston se utilizan en todo el mundo para el diagnóstico in vivo de CAA, pero no se han actualizado desde 2010, antes de la aparición de marcadores de resonancia magnética adicionales.

En un estudio multicéntrico, hospitalario, retrospectivo, de resonancia magnética y precisión diagnóstica de neuropatología, se realizó un análisis retrospectivo de los datos clínicos, radiológicos e histopatológicos disponibles para los sitios que participan en la Asociación Internacional de CAA para formular criterios actualizados de Boston y establecer su precisión diagnóstica en diferentes poblaciones y presentaciones clínicas. Diez centros médicos académicos norteamericanos y europeos identificaron pacientes de 50 años o más con posibles presentaciones clínicas relacionadas con CAA (es decir, hemorragia intracerebral espontánea, deterioro cognitivo o episodios neurológicos focales transitorios), resonancia magnética cerebral disponible y evaluación histopatológica para el diagnóstico de CAA. Las imágenes por resonancia magnética se clasificaron centralmente en el Hospital General de Massachusetts (Boston, MA, EUA) para marcadores de CAA hemorrágicos y no hemorrágicos, y las muestras de tejido cerebral fueron calificadas por neuropatólogos en los sitios contribuyentes. Se obtuvieron los criterios de Boston versión 2.0 (v2.0) seleccionando las características de MRI para optimizar la especificidad diagnóstica y la sensibilidad en una cohorte de derivación preespecificada (casos de Boston 1994-2012, n=159), luego se validaron externamente los criterios en una cohorte de validación temporal preespecificada (casos de Boston 2012-18, n=59) y una cohorte de validación geográfica (casos no Boston 2004-18; n=123), comparando la exactitud de los nuevos criterios con los criterios de Boston modificados utilizados actualmente con la evaluación histopatológica de la AAC como estándar diagnóstico. También se evaluó el rendimiento de los criterios v2.0 en pacientes de todas las cohortes que tenían el estándar de oro diagnóstico de la autopsia cerebral.

El protocolo del estudio se finalizó el 15 de enero de 2017, la identificación del paciente se completó el 31 de diciembre de 2018 y los análisis de imágenes se completaron el 30 de septiembre de 2019. De los 401 pacientes potencialmente elegibles que se presentaron en el Hospital General de Massachusetts, 218 fueron elegibles para ser incluidos en el análisis. De los 160 conjuntos de datos de pacientes de otros centros, se incluyeron 123. Mediante la cohorte de derivación, se derivaron criterios provisionales para la probable AAC que requerían la presencia de al menos dos lesiones hemorrágicas estrictamente

lobares (hemorragias intracerebrales, microhemorragias cerebrales o focos de siderosis superficial cortical) o al menos una lesión hemorrágica estrictamente lobar y al menos una característica de sustancia blanca (espacios perivasculares visibles graves en el centro semioval o hiperintensidades de la sustancia blanca en un patrón multipunto). La sensibilidad y especificidad de estos criterios fueron del 74.8% y del 84.6% en la cohorte de derivación, del 92.5% y del 89.5% en la cohorte de validación temporal, del 80.2% y del 81.5% en la cohorte de validación geográfica, y 74.5% y 95.0% en todos los pacientes que tuvieron autopsia como estándar diagnóstico. El área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC) fue de 0.797 en la cohorte de derivación, 0.910 en la cohorte de validación temporal, 0,808 en la cohorte de validación geográfica y 0.848 en pacientes que tenían autopsia como estándar diagnóstico. Los criterios de Boston v2.0 para la probable AAC tuvieron una precisión superior a los criterios actuales de Boston (sensibilidad 64.5%; especificidad 95.0%; AUC 0.798; p=0.0005 para la comparación del AUC) en todos los individuos que se sometieron a autopsia como estándar diagnóstico.

Los criterios de Boston v2.0 incorporan marcadores emergentes de resonancia magnética de CAA para mejorar la sensibilidad sin comprometer su especificidad en nuestras cohortes de pacientes de 50 años o más que presentan hemorragia intracerebral espontánea, deterioro cognitivo o episodios neurológicos focales transitorios. Se necesitarán estudios futuros para determinar la generalización de los criterios v.2.0 en toda la gama de pacientes y presentaciones clínicas.

Financiación: *US National Institutes of Health* (R01 AG26484).

Charidimou A et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. Lancet Neurology, 21(8):714-725, 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00208-3.

HEPARINA EN MUJERES EMBARAZADAS Y POST-PARTO CON HISTORIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La tromboembolia venosa relacionada con el embarazo es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad maternas, y la tromboprofilaxis está indicada en mujeres embarazadas y posparto con antecedentes de tromboembolismo venoso. La dosis óptima de heparina de bajo peso molecular para prevenir la tromboembolia venosa recurrente en el embarazo y el período posparto es incierta.

En un ensayo abierto, aleatorizado y controlado (Highlow), se reclutaron mujeres embarazadas con antecedentes de tromboembolismo venoso de 70 hospitales en nueve países (Países Bajos, Francia, Irlanda, Bélgica, Noruega, Dinamarca, Canadá, Estados Unidos y Rusia). Las mujeres eran elegibles si tenían 18 años o más con antecedentes de tromboembolismo venoso confirmado objetivamente y con una edad gestacional de 14 semanas o menos. Las mujeres elegibles fueron asignadas al azar (1:1), antes de las 14 semanas de edad gestacional, mediante un sistema basado en la web y la aleatorización permutada en bloque (tamaño de bloque de seis), estratificada por centro, a heparina de dosis intermedia ajustada por peso o heparina fija de bajo peso molecular por vía subcutánea una vez al día hasta 6 semanas después del parto. El resultado primario de eficacia fue tromboembolismo venoso confirmado objetivamente (es decir, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis venosa en un sitio inusual), según lo determinado por un comité central de adjudicación independiente, en la población por intención de tratar (ITT) (es decir, todas las mujeres asignadas al azar al tratamiento). El resultado primario de seguridad fue la hemorragia grave que incluyó hemorragia grave antes del parto, posparto temprana (dentro de las 24 h después del parto) y hemorragia grave posparto tardía (24 h o más después del parto hasta 6 semanas después del parto), evaluada en todas las mujeres que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado y tenían una fecha conocida de finalización del tratamiento. Este estudio está registrado con ClinicalTrials.gov, NCT01828697, y ahora está completo.

Entre el 24 de abril de 2013 y el 31 de octubre de 2020, 1339 mujeres embarazadas fueron evaluadas para determinar su elegibilidad, de las cuales 1110 fueron asignadas al azar a dosis intermedia ajustada por peso (n=555) o dosis baja fija (n=555) heparina de bajo peso molecular (población ITT). El tromboembolismo venoso ocurrió en 11 (2%) de 555 mujeres en el grupo de dosis intermedia ajustada por peso y en 16 (3%) de 555 en el grupo de dosis baja fija. El tromboembolismo venoso ocurrió antes del parto en cinco (1%) mujeres en el grupo de dosis intermedia y en cinco (1%) mujeres en el grupo de dosis baja, y después del parto en seis (1%) mujeres y 11 (2%) mujeres. La hemorragia grave durante el tratamiento en la población de seguridad (N=1045) ocurrió en 23 (4%) de 520 mujeres en el grupo de dosis intermedia y en 20 (4%) de 525 en el grupo de dosis baja.

En las mujeres con antecedentes de tromboembolismo venoso, la heparina de bajo peso de dosis intermedia de bajo peso molecular ajustada por peso durante los períodos preparto y posparto combinados no se asoció con un menor riesgo de recurrencia que la heparina fija de bajo peso molecular en dosis bajas. Estos resultados indican que la heparina de bajo peso molecular en dosis bajas para la tromboprofilaxis durante el embarazo es la dosis apropiada para la prevención de la tromboembolia venosa recurrente relacionada con el embarazo.

Financiación: *French Ministry of Health, Health Research Board Ireland, GSK/ Aspen* y *Pfizer*.

Bistervels IM et al. Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet, October 28, 2022DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02128-6.

QUIMIOTERAPIA DEL SARCOMA DE EWING

A nivel internacional, no se define un único tratamiento de quimioterapia estándar para el sarcoma de Ewing. Debido a que los diferentes regímenes de quimioterapia fueron estándar en Europa y los EE.UU. para el sarcoma de Ewing recién diagnosticado, y en ausencia de nuevos agentes para investigar, se intentó comparar estas dos estrategias.

EURO EWING 2012 fue un ensayo europeo de fase 3, abierto, aleatorizado y controlado iniciado por investigadores que se realizó en 10 países. Se incluyeron pacientes de 2 a 49 años de edad, con cualquier sarcoma de Ewing de hueso o tejido blando confirmado histológica y genéticamente, o sarcomas similares a Ewing. Los criterios de elegibilidad originalmente excluyeron a los pacientes con enfermedad metastásica extrapulmonar, pero esto se modificó en el protocolo (versión 3.0) en septiembre de 2016. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) al régimen europeo de vincristina, ifosfamida, doxorrubicina e inducción de etopósido, y consolidación mediante vincristina, actinomicina D, con ifosfamida o ciclofosfamida, o busulfano y melfalán (grupo 1); o el régimen estadounidense de vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, ifosfamida e inducción de etopósido, más ifosfamida y etopósido, y consolidación con vincristina y ciclofosfamida, o vincristina, actinomicina D e ifosfamida, con busulfano y melfalán (grupo 2). Todos los medicamentos se administraron por vía intravenosa. La medida de resultado primaria fue la supervivencia sin eventos. Se utilizó un enfoque bayesiano para el diseño, análisis e interpretación de los resultados. Los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio se consideraron en el análisis de seguridad. El ensayo se registró con EudraCT, 2012-002107-17, e ISRCTN, 54540667.

Entre el 21 de marzo de 2014 y el 1 de mayo de 2019, 640 pacientes ingresaron en EE2012, 320 (50%) asignados aleatoriamente a cada grupo. La mediana de seguimiento de los pacientes supervivientes fue de 47 meses (rango 0-84). La supervivencia sin eventos a los 3 años fue del 61% con el grupo 1 y del 67% con el grupo 2. La probabilidad de que la verdadera FC fuera inferior a 1.0 fue mayor que 0.99. La neutropenia febril como toxicidad del tratamiento de grado

3-5 ocurrió en 234 (74%) pacientes en el grupo 1 y en 183 (58%) pacientes en el grupo 2. Más pacientes en el grupo 1 (n=205 [64%]) requirieron al menos una transfusión de plaquetas en comparación con los del grupo 2 (n=138 [43%]). Por el contrario, más pacientes requirieron transfusiones de sangre en el grupo 2 (n=286 [89%]) que en el grupo 1 (n=277 [87%]).

La quimioterapia de dosis intensiva con vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido es más eficaz, menos tóxica y de menor duración para todos los estadios del sarcoma de Ewing recién diagnosticado que la vincristina, la ifosfamida, la doxorrubicina y la inducción de etopósido, y ahora debe ser el estándar de atención para el sarcoma de Ewing.

Financiación: *The European Union's Seventh Framework Programme for Research, Technological Development, and Demonstration; The National Coordinating Centre in France, Centre Léon Bérard; SFCE; Ligue contre le cancer; Cancer Research UK*.

Brennan B et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet, 400(10362):1513-1521; October 29, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01790-1.

DELAMANID, LINEZOLID, LEVOFLOXACINO Y PIRAZINAMIDA *VERSUS* TRATAMIENTO CONVENCIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE SENSIBLE A LAS FLUOROQUINOLONAS

Con la introducción de nuevos medicamentos contra la tuberculosis, se han previsto regímenes totalmente orales con duraciones de tratamiento más cortas para la tuberculosis multirresistente. Un grupo coreano estudió si un nuevo régimen totalmente oral no fue inferior al régimen convencional que incluyó fármacos antituberculosos de segunda línea durante 20 a 24 meses en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente sensible a las fluoroquinolonas.

En este ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto de fase 2/3 de no inferioridad, incluyó a hombres y mujeres de 19 a 85 años de edad con tuberculosis multirresistente confirmada por pruebas fenotípicas o genotípicas de susceptibilidad a medicamentos o tuberculosis resistente a la rifampicina mediante pruebas genotípicas en 12 hospitales participantes en Corea del Sur. Se excluyeron los participantes con tuberculosis multirresistente resistente a las fluoroquinolonas. Los participantes fueron asignados al azar (1:1) a dos grupos mediante una asignación al azar en bloques, estratificada por la presencia de diabetes y cavitación en las radiografías de tórax iniciales. El grupo de investigación recibió delamanid, linezolid, levofloxacino y pirazinamida durante 9 meses, y el grupo de control recibió un régimen convencional de 20 a 24 meses, de acuerdo con las directrices de la OMS de 2014. El resultado primario fue la tasa de éxito del tratamiento a los 24 meses después del inicio del tratamiento en la población modificada por intención de tratar y la población por protocolo. Los participantes que fueron "curados" y "tratamiento completado" se definieron como éxito del tratamiento siguiendo las directrices de la OMS de 2014. La no inferioridad se confirmó si el límite inferior de un IC unilateral del 97.5% de la diferencia entre los grupos fue mayor que -10%. Los datos de seguridad se recopilaron durante 24 meses en los participantes que recibieron un régimen predefinido al menos una vez. Este estudio está registrado con ClinicalTrials.gov, NCT02619994.

Entre el 4 de marzo de 2016 y el 14 de septiembre de 2019, se inscribieron 214 participantes, 168 (78.5%) de los cuales se incluyeron en la población modificada por intención de tratar. A los 24 meses después del inicio del tratamiento, 60 (70.6%) de 85 participantes en el grupo control tuvieron éxito en el tratamiento, al igual que 54 (75.0%) de 72 participantes en el grupo de régimen más corto (diferencia entre grupos 4.4%), satisfaciendo el margen de no inferioridad predefinido. No se identificaron diferencias en los resultados de seguridad entre el grupo control y el grupo de régimen más corto.

El tratamiento de 9 meses con delamanid oral, linezolid, levofloxacino y pirazinamida podría representar una nueva opción de tratamiento para los participantes con tuberculosis multirresistente sensible a las fluoroquinolonas.

Financiación: *Korea Disease Control and Prevention Agency, South Korea*.

Mok J et al. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. Lancet, 400(10362):1522-1530; October 29, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01883-9.

EVENTOS CARDIOVASCULARES EN ADULTOS CON HIPERTENSIÓN

Los estudios han sugerido que la dosificación nocturna con terapia antihipertensiva podría tener mejores resultados que la dosis matutina. El estudio *Treatment in Morning versus Evening* (TIME) tuvo como objetivo investigar si la dosificación nocturna de la medicación antihipertensiva habitual mejora los principales resultados cardiovasculares en comparación con la dosis matutina en pacientes con hipertensión.

El estudio TIME es un estudio prospectivo, pragmático, descentralizado y de grupos paralelos en el Reino Unido, que reclutó adultos (de ≥18 años) con hipertensión y que tomaban al menos un medicamento antihipertensivo. Los participantes elegibles fueron asignados al azar (1:1), sin restricción, estratificación o minimización, para tomar todos sus medicamentos antihipertensivos habituales por la mañana (06.00-10.00 h) o por la noche (20.00-00.00 h). Los participantes fueron seguidos para el criterio de valoración primario compuesto de muerte vascular u hospitalización por infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Los puntos finales se identificaron mediante el informe del participante o la vinculación del registro con los conjuntos de datos del Servicio Nacional de Salud y fueron adjudicados por un comité enmascarado para la asignación del tratamiento. El criterio de valoración primario se evaluó como el tiempo hasta la primera aparición de un evento en la población por intención de tratar (es decir, todos los participantes asignados al azar a un grupo de tratamiento). La seguridad se evaluó en todos los participantes que enviaron al menos un cuestionario de seguimiento. El estudio está registrado en EudraCT (2011-001968-21) e ISRCTN (18157641), y ahora está completo.

Entre el 17 de diciembre de 2011 y el 5 de junio de 2018, 24 610 individuos fueron examinados y 21 104 fueron asignados aleatoriamente a grupos de dosificación vespertinos (n=10 503) o matutinos (n=10 601). La edad media al ingreso al estudio fue de 65.1 años; 12 136 (57.5%) participantes eran hombres; 8968 (42.5%) eran mujeres; 19 101 (90.5%) eran blancos; 98 (0.5%) eran negros, africanos, caribeños o negros británicos (la etnia no fue reportada por 1637 [7.8%] participantes); y 2725 (13.0%) tenían una enfermedad cardiovascular previa. Al final del seguimiento del estudio (31 de marzo de 2021), la media de

seguimiento fue de 5.2 años (IQR 4.9–5.7), y 529 (5.0%) de 10 503 participantes asignados al tratamiento nocturno y 318 (3.0%) de los 10 601 asignados al tratamiento matutino se habían retirado de todo el seguimiento. Un evento de criterio de valoración primario ocurrió en 362 (3.4%) participantes asignados al tratamiento nocturno y 390 (3.7%) asignados al tratamiento matutino por 100 pacientes-año.

La dosificación nocturna de la medicación antihipertensiva habitual no fue diferente de la dosis matutina en cuanto a los resultados cardiovasculares principales. Se puede aconsejar a los pacientes que pueden tomar sus medicamentos antihipertensivos regulares en un momento conveniente que minimice cualquier efecto indeseable.

Financiación: *British Heart Foundation*.

Mackenzie IS et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet, 400(10361):1417-1425; October 11, 2022. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X

LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO SE ASOCIAN CON UN EXCESO DE MORTALIDAD TEMPRANA EN LA DESCENDENCIA

Un estudio a largo plazo muestra que el exceso de riesgo dura hasta la edad adulta. Los trastornos hipertensivos del embarazo (HDP), que abarcan hipertensión, preeclampsia y eclampsia, son causas importantes de morbilidad y mortalidad materna y fetal. En los hijos de mujeres afectadas, el HDP se ha asociado con morbilidad posterior, incluido el síndrome metabólico, las enfermedades inmunes y los trastornos psiquiátricos y del desarrollo neurológico, pero las posibles asociaciones con la mortalidad no están claras.

Utilizando registros de salud daneses, los investigadores identificaron 2.4 millones de niños nacidos entre 1978 y 2018, el 4% de los cuales estuvieron expuestos al HDP. Durante 41 años de seguimiento, los hijos expuestos a HDP tuvieron una mortalidad significativamente mayor que los niños que no estuvieron expuestos (cociente de riesgo ajustado, 1.26). Se observó un exceso significativo de riesgo de muertes debido a condiciones que comienzan perinatalmente y debido a enfermedades cardiovasculares, digestivas, endocrinas, nutricionales y metabólicas. El exceso de mortalidad fue mayor poco después del nacimiento, pero continuó en la infancia y la edad adulta.

Los mecanismos de estas asociaciones no están claros, pero podrían implicar consecuencias no identificadas de la función placentaria alterada. Los niños expuestos al HDP y sus familias deben ser conscientes de los riesgos asociados a su salud y ser monitorizados adecuadamente.

Huang C et al. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and mortality in offspring from birth to young adulthood: National population based cohort study. BMJ 2022 Oct 19; 379:e072157. (https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072157).

LA INGESTA MATERNA DE ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS SE ASOCIA CON UN RIESGO EXCESIVO DE OBESIDAD PEDIÁTRICA

La asociación se observó para la ingesta materna durante los años de crianza de los hijos, pero no durante el embarazo. Más de la mitad de las calorías en la dieta de los Estados Unidos provienen de alimentos ultraprocesados (es decir, formulaciones listas para consumir que contienen poco o nada de alimentos integrales). Estos alimentos, que generalmente tienen baja calidad nutricional y a menudo contienen aditivos, subproductos de procesamiento y otros componentes no nutritivos, se han asociado con una variedad de efectos adversos para la salud (NEJM JW Gen Med 1 de noviembre de 2022 y BMJ 2022; 378: e070688, e068921). Las dietas maternas saludables durante el embarazo y la crianza de los hijos se han asociado con un menor riesgo de obesidad infantil. ¿Podría la ingesta materna de alimentos ultraprocesados influir específicamente en el riesgo de obesidad pediátrica?

A partir de estudios longitudinales de salud de enfermeras estadounidenses y sus hijos, los investigadores identificaron 20 000 niños nacidos de 14 000 madres entre 1981 y 1997. Las mujeres inscritas informaron periódicamente sus propios antecedentes médicos y los de sus hijos, los factores de riesgo y la ingesta dietética detallada. Un subconjunto de 2800 madres que quedaron embarazadas durante el seguimiento informaron ingesta dietética durante sus embarazos.

Los hijos de mujeres con la mayor ingesta de alimentos ultraprocesados fueron significativamente más propensos a desarrollar sobrepeso u obesidad a los 18 años (riesgo relativo, 1.26) que los hijos de mujeres con la ingesta más baja. Los análisis se ajustaron por factores de riesgo maternos y las dietas y la actividad física de los niños. La ingesta materna de alimentos ultraprocesados durante el embarazo no se asoció con sobrepeso u obesidad en los niños.

Aunque los mecanismos de esta asociación siguen siendo oscuros, estos datos se suman a la creciente preocupación por los efectos en la salud de los alimentos ultraprocesados y la creciente prevalencia de estos productos en la dieta occidental.

Wang Y et al. Maternal consumption of ultra-processed foods and subsequent risk of offspring overweight or obesity: Results from three prospective cohort studies. BMJ 2022 Oct 5; 379:e071767. (https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071767).

EFECTO DE LA SEMAGLUTIDA SOBRE LA GLUCEMIA EN PACIENTES CON PREDIABETES Y OBESIDAD

Este medicamento, combinado con la intervención en el estilo de vida, normalizó la glucemia en la mayoría de estos pacientes. En tres ensayos aleatorizados, controlados con placebo y patrocinados por la industria, la semaglutida inyectada, administrada semanalmente con una dosis objetivo de 2.4 mg, resultó en una pérdida de peso sustancial en pacientes sin diabetes que tenían sobrepeso u obesidad (NEJM JW Gen Med Mar 15 2021 y N Engl J Med 2021 384; 989; NEJM JW Gen Med Apr 1 2021 y JAMA 2021; 325:1403; JAMA 2021;325:1414). Casi la mitad (alrededor de 1500) de los participantes tenían prediabetes, y el resto tenía normoglucemia.

En este análisis post hoc, los investigadores trataron de determinar la proporción de participantes con prediabetes al inicio del estudio que habían alcanzado normoglucemia (es decir, hemoglobina glicosilada [HbA1c] <5.7% o glucosa en sangre <100 mg/dL) al final de los ensayos. En particular, tanto los grupos de semaglutida como los de placebo recibieron intervenciones en el estilo de vida que variaron desde asesoramiento mensual hasta terapia conductual intensiva. A las 68 semanas, del 84% al 89% de los participantes con prediabetes en los grupos de semaglutida de los tres ensayos se habían convertido a normoglucemia. En los grupos de placebo, estas proporciones fueron más bajas pero sustanciales, variando del 48% al 70%.

Semaglutida (a la dosis aprobada para la pérdida de peso) más la intervención en el estilo de vida normalizaron la glucosa en sangre en la mayoría de estos pacientes con prediabetes. Sin embargo, la mejora de la glucemia en los grupos de control indica que la intervención en el estilo de vida fue responsable de una parte sustancial de ese efecto. En general, estos hallazgos son prometedores, pero necesitaremos más información sobre la seguridad de la semaglutida y los efectos metabólicos durante el tratamiento a largo plazo de las personas con prediabetes y obesidad.

Perreault L et al. Changes in glucose metabolism and glycemic status with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg among participants with prediabetes in the STEP program. Diabetes Care 2022 Oct; 45:2396. (https://doi.org/10.2337/dc21-1785)

LOS EDULCORANTES ARTIFICIALES PODRÍAN CONFERIR RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Una asociación modesta pero significativa observada en un estudio de cohorte podría ser importante para grandes poblaciones. Los edulcorantes artificiales (por ejemplo, aspartamo, acesulfamo potásico, sucralosa) se encuentran en miles de alimentos procesados y son sustitutos comunes del azúcar de mesa. Algunos estudios han sugerido que estos compuestos podrían conferir efectos adversos para la salud, incluido el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Los investigadores estimaron la ingesta de edulcorantes artificiales en una cohorte francesa de >100 000 adultos que completaron informes detallados de dieta de 24 horas y cuestionarios de salud durante 12 años; los eventos de ECV informados fueron verificados por fuentes externas. En los análisis ajustados por factores potencialmente confusos, la ingesta total de edulcorantes artificiales se asoció con un riesgo significativamente mayor de ECV (cociente de riesgos instantáneos, 1.09) y enfermedad cerebrovascular (CRI, 1.18) en comparación con ninguna ingesta. El aspartamo se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos cerebrovasculares adversos, y el acesulfamo-K y la sucralosa se asociaron con un riesgo significativamente mayor de enfermedad coronaria, en comparación con ninguna ingesta. Los modelos estadísticos sugirieron que reemplazar el azúcar con edulcorante artificial equivalente no conferiría un menor riesgo cardiovascular.

Incluso un modesto aumento en el riesgo cardiovascular causado por edulcorantes artificiales sería una preocupación seria dada la prevalencia de estas sustancias. Sin embargo, las asociaciones en este estudio observacional no son necesariamente causales, y varios factores potencialmente confusos podrían haber influido en los resultados. Además, aunque se han propuesto mecanismos biológicos para explicar los efectos cardiovasculares nocivos de los edulcorantes artificiales, ninguno es definitivo. Todavía no está claro si los médicos deben desalentar el uso de edulcorantes artificiales en pacientes que desean reducir su consumo de azúcar. Para algunos pacientes que consumen grandes cantidades de bebidas endulzadas con azúcar, el seltzer con sabor natural es un sustituto aceptable que evita tanto el azúcar como los edulcorantes artificiales.

Debras C et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort. BMJ 2022 Sep 7; 378:e071204. (https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071204).

LAS COMIDAS TARDÍAS FOMENTAN EL AUMENTO DE PESO

Los cambios en la expresión génica circadiana y relacionada con la obesidad son responsables de este efecto. Durante la última década, varios estudios han demostrado una asociación entre las comidas tardías y la obesidad. En un nuevo estudio del *Hospital Brigham and Women's* en Boston, los investigadores examinaron los posibles mecanismos detrás de este fenómeno.

Dieciséis adultos jóvenes con sobrepeso u obesidad aceptaron tener sus comidas y actividad física controladas por el protocolo del estudio durante varios meses. Durante el período de estudio de "comida temprana", los participantes comieron alrededor de las 9 a.m., 1 p.m. y 5 p.m., mientras que en el período de "comida tardía", comieron alrededor de la 1 p.m., 5 p.m. y 9 p.m. Es importante destacar que la cantidad total de calorías y actividad física durante los dos períodos de estudio fue idéntica: solo las comidas fueron diferentes.

La alimentación tardía tuvo los siguientes efectos: disminuyó los niveles de la hormona reductora del apetito, leptina, y aumentó considerablemente el hambre; aumentó el almacenamiento de ácidos grasos y disminuyó la quema de ácidos grasos en los adipocitos; y disminuyó el gasto de energía durante la vigilia. Los cambios en la expresión de genes involucrados en los ritmos circadianos celulares y los genes conocidos por controlar el almacenamiento y la quema de ácidos grasos fueron claramente responsables.

Nuestras células tienen ritmos circadianos que pueden alterar los procesos biológicos dentro de las células según la hora del día. Por lo tanto, los resultados de este estudio son plausibles. También podrían ser muy importantes, si avanzar hacia comidas más tempranas ayudara a lidiar con la creciente carga mundial de obesidad.

Vujović N et al. Late isocaloric eating increases hunger, decreases energy expenditure, and modifies metabolic pathways in adults with overweight and obesity. Cell Metab 2022 Oct 4; 34:1486. (https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.007).

09

MERCADO DE LA SALUD

PAUTAS PARA EL DESARROLLO Y APROBACIÓN DE FÁRMACOS POR LA US FDA (*FOOD & DRUG ADMINISTRATION*)

Desarrollo de nuevos medicamentos

Los consumidores estadounidenses se benefician de tener acceso al sistema farmacéutico más seguro y avanzado del mundo. El principal organismo de control del consumidor en este sistema es el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA.

El trabajo más conocido del centro es evaluar nuevos medicamentos antes de que puedan venderse. La evaluación de CDER no solo evita la charlatanería, sino que también proporciona a los médicos y pacientes la información que necesitan para usar los medicamentos sabiamente. El centro garantiza que los medicamentos, tanto de marca como genéricos, funcionen correctamente y que sus beneficios para la salud superen sus riesgos conocidos.

Las compañías farmacéuticas que buscan vender un medicamento en los Estados Unidos primero deben probarlo. Luego, la compañía envía a CDER la evidencia de estas pruebas para demostrar que el medicamento es seguro y efectivo para su uso previsto. Un equipo de médicos, estadísticos, químicos, farmacólogos y otros científicos de CDER revisa los datos de la compañía y el etiquetado propuesto. Si esta revisión independiente e imparcial establece que los beneficios para la salud de un medicamento superan sus riesgos conocidos, el medicamento está aprobado para la venta. El centro en realidad no aprueba medicamentos en sí, aunque realiza investigaciones limitadas en las áreas de estándares de calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos.

Antes de que un medicamento pueda probarse en personas, la compañía farmacéutica o el patrocinador realiza pruebas de laboratorio y en animales para descubrir cómo funciona el medicamento y si es probable que sea seguro y funcione bien en humanos. A continuación, se comienza una serie de pruebas en personas para determinar si el medicamento es seguro cuando se usa para tratar una enfermedad y si proporciona un beneficio real para la salud.

Aprobación de la FDA

La aprobación de la FDA de un medicamento significa que los datos sobre los efectos del medicamento han sido revisados por CDER, y se determina que el medicamento proporciona beneficios que superan sus riesgos conocidos y potenciales para la población prevista. El proceso de aprobación de medicamentos se lleva a cabo dentro de un marco estructurado que incluye:

Análisis de la afección objetivo y los tratamientos disponibles: los revisores de la FDA analizan la afección o enfermedad para la que está destinado el medicamento y evalúan el panorama actual del tratamiento, lo que proporciona el contexto para sopesar los riesgos y beneficios del medicamento. Por ejemplo, un

medicamento destinado a tratar a pacientes con una enfermedad potencialmente mortal para la cual no existe otra terapia puede considerarse que tiene beneficios que superan los riesgos, incluso si esos riesgos se considerarían inaceptables para una afección que no es potencialmente mortal.

Evaluación de los beneficios y riesgos a partir de datos clínicos: los revisores de la FDA evalúan la información de beneficios clínicos y riesgos presentada por el fabricante del medicamento, teniendo en cuenta cualquier incertidumbre que pueda resultar de datos imperfectos o incompletos. En general, la agencia espera que el fabricante de medicamentos presente los resultados de dos ensayos clínicos bien diseñados, para asegurarse de que los hallazgos del primer ensayo no sean el resultado del azar o el sesgo. En ciertos casos, especialmente si la enfermedad es rara y los ensayos múltiples pueden no ser factibles, la evidencia convincente de un ensayo clínico puede ser suficiente. La evidencia de que el fármaco beneficiará a la población objetivo debe superar cualquier riesgo e incertidumbre.

Estrategias para manejar riesgos: todos los medicamentos tienen riesgos. Las estrategias de gestión de riesgos incluyen una etiqueta de medicamento aprobada por la FDA, que describe claramente los beneficios y riesgos del medicamento, y cómo se pueden detectar y manejar los riesgos. A veces, se necesita más esfuerzo para gestionar los riesgos. En estos casos, un fabricante de medicamentos puede necesitar implementar una Estrategia de Gestión y Mitigación de Riesgos (REMS).

Aunque muchas de las evaluaciones y decisiones de riesgo-beneficio de la FDA son sencillas, a veces los beneficios y riesgos son inciertos y pueden ser difíciles de interpretar o predecir. La agencia y el fabricante del medicamento pueden llegar a conclusiones diferentes después de analizar los mismos datos, o puede haber diferencias de opinión entre los miembros del equipo de revisión de la FDA. Como organización dirigida por la ciencia, la FDA utiliza la mejor información científica y tecnológica disponible para tomar decisiones a través de un proceso deliberativo.

Aprobación acelerada

En algunos casos, se acelera la aprobación de un nuevo medicamento. La aprobación acelerada se puede aplicar a terapias prometedoras que tratan una afección grave o potencialmente mortal y proporcionan beneficios terapéuticos sobre las terapias disponibles. Este enfoque permite la aprobación de un medicamento que demuestra un efecto en un "criterio de valoración sustituto" que es razonablemente probable que prediga el beneficio clínico, o en un criterio de valoración clínico que ocurre antes, pero puede no ser tan sólido como el criterio de valoración estándar utilizado para la aprobación. Esta vía de aprobación es especialmente útil cuando el medicamento está destinado a tratar una enfermedad cuyo curso es largo y se necesita un período prolongado de tiempo para medir su efecto. Después de que el medicamento ingresa al mercado, el fabricante del medicamento debe realizar ensayos clínicos posteriores a la comercialización para verificar y describir el beneficio del medicamento. Si los ensayos adicionales no logran verificar el beneficio clínico previsto, la FDA puede retirar la aprobación.

Desde que se estableció la vía de aprobación acelerada en 1992, muchos medicamentos que tratan enfermedades potencialmente mortales se han comercializado con éxito de esta manera y han tenido un impacto significativo en el curso de la enfermedad. Por ejemplo, muchos medicamentos antirretrovirales utilizados para tratar el VIH/SIDA entraron en el mercado mediante una aprobación acelerada y, posteriormente, alteraron el paradigma de tratamiento. Una serie de medicamentos dirigidos contra el cáncer también han llegado al mercado a través de esta vía.

Designaciones de desarrollo de fármacos

La agencia también emplea varios enfoques para fomentar el desarrollo de ciertos medicamentos, especialmente medicamentos que pueden representar el primer tratamiento disponible para una enfermedad, o los que tienen un beneficio significativo sobre los medicamentos existentes. Estos enfoques, o designaciones, están destinados a abordar necesidades específicas, y una nueva solicitud de medicamento

puede recibir más de una designación, si corresponde. Cada designación ayuda a garantizar que las terapias para afecciones graves estén disponibles para los pacientes tan pronto como los revisores puedan concluir que sus beneficios justifican sus riesgos.

Fast Track es un proceso diseñado para facilitar el desarrollo y avanzar en la revisión de medicamentos que tratan afecciones graves y satisfacen una necesidad médica no satisfecha, basada en datos prometedores en animales o humanos. El seguimiento rápido puede hacer llegar nuevos medicamentos importantes al paciente antes. La compañía farmacéutica debe solicitar el proceso Fast Track.

La designación de terapia innovadora acelera el desarrollo y la revisión de medicamentos destinados a tratar una afección grave, y la evidencia clínica preliminar indica que el medicamento puede demostrar una mejora sustancial sobre la terapia disponible. Un medicamento con designación de Terapia Innovadora también es elegible para el proceso de Vía Rápida. La compañía farmacéutica debe solicitar una designación de Terapia Innovadora.

La revisión prioritaria significa que la FDA tiene como objetivo tomar medidas sobre una solicitud dentro de los seis meses, en comparación con los 10 meses bajo revisión estándar. Una designación de revisión prioritaria dirige la atención y los recursos para evaluar medicamentos que mejorarían significativamente el tratamiento, diagnóstico o prevención de afecciones graves.

FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective

Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review

CDER Antibacterial Drug Development Task Force

Financial Transparency and Efficiency

FDA's Labeling Resources for Prescription Drugs

FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process

CDERLearn Training and Education

https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs#Developing.

NOTICIAS SECTORIALES

- **Thermo Fisher Scientific adquiere el grupo Binding Site**. Thermo Fisher Scientific Inc. ("Thermo Fisher"), líder mundial al servicio de la ciencia, anunció que ha firmado un acuerdo definitivo para adquirir The Binding Site Group ("The Binding Site"), líder mundial en diagnósticos especializados, de un grupo de accionistas liderado por la firma europea de capital privado Nordic Capital.

- **Johnson & Johnson (J&J) adquiere la compañía de dispositivos médicos Abiomed**. La compañía farmacéutica estadounidense Johnson & Johnson (J&J) acordó adquirir la compañía de tecnología de dispositivos médicos Abiomed, por una consideración total de $ 16.6 mil millones en efectivo.

- **Bristol Myers obtiene resultados positivos con Reblozyl**. La compañía farmacéutica estadounidense Bristol Myers Squibb ha revelado resultados positivos para Reblozyl (luspatercept-aamt) en el ensayo COMMANDS de fase 3. El estudio evaluó la eficacia y seguridad de Reblozyl en el tratamiento de la anemia debida al síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo muy bajo, bajo o intermedio (IPSS-R), frente a la epoetina alfa. Reclutó pacientes que dependen de la transfusión de glóbulos rojos (RBC) y que no habían recibido el agente estimulante de la eritropoyesis (AEE). El ensayo de fase 3 ha alcanzado el criterio de valoración primario, mostrando una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la independencia de la transfusión de glóbulos rojos (RBC-TI) con un aumento en los niveles de hemoglobina (Hb). Los datos del estudio se generaron en base a un análisis provisional preespecificado realizado a través de un comité de revisión independiente, según informa la compañía.

- **Roche obtiene la autorización de Health Canadá para usar Actemra en pacientes con Covid-19**. Roche Canada ha recibido la autorización de Health Canada para su terapia de anticuerpos Actemra (tocilizumab) para tratar el Covid-19 en pacientes adultos. El medicamento está indicado para pacientes hospitalizados con Covid-19 que reciben corticosteroides sistémicos y requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea. La aprobación regulatoria recomienda la administración de una sola infusión intravenosa (IV) de Actemra a dosis de 8 mg / kg, durante 60 minutos, para tratar a pacientes adultos con Covid-19. La aprobación contraindica cualquier dosis superior a 800 mg por perfusión. Actemra es el primer antagonista humanizado del receptor de interleucina-6 aprobado por Health Canada para administración subcutánea e intravenosa para tratar la artritis reumatoide.

- **Una nueva base de datos genómicos combina información de de 30 consorcios.** Un equipo de la Universidad de Michigan presenta su nueva base de conocimientos genómicos (GenomicKB) en investigación de ácidos nucleicos. Esta base de datos de gráficos combina datos de 30 consorcios, incluidos ENCODE, GENCODE, el proyecto Genotype-Tissue Expression y NCBI dbVar, y abarca 347 millones de nodos, 1.360 millones de bordes y 3900 millones de propiedades de nodos/bordes. GenomicKB tiene además un portal basado en la web donde los científicos pueden enviar consultas intuitivas basadas en gráficos, tales como: encontrar dos genes que están relacionados con la transducción de señales, ubicados en el mismo cromosoma, y formar pares ligando-receptor. Con este portal, GenomicKB es capaz de responder preguntas relacionadas con la genómica humana y realizar análisis multimodales con consultas interactivas y sin codificación.

- **Myriad Genetics adquiere Gateway Genomics a medida que los ingresos del Q3 caen un 7%.** Myriad Genetics informó el martes que sus ingresos del tercer trimestre cayeron un 7% año tras año, principalmente debido a las conversiones de moneda y el cambio de estimaciones en la recaudación de efectivo de pruebas de diagnóstico y los pagos por hitos no recurrentes. La compañía con sede en Salt Lake City también anunció la adquisición por $ 67.5 millones de la compañía de genética de consumo Gateway Genomics y su prueba de ADN de género temprano SneakPeek, diseñada para revelar el sexo de un bebé a las seis semanas de embarazo con una precisión del 99%. Al 30 de septiembre, Myriad tuvo $156.4 millones en ingresos, por debajo de $167.3 millones en el mismo período del año pasado, y por debajo de la estimación de consenso de los analistas de unos $170.1 millones. Además de un pago por hito no recurrente, la compañía dijo que los ingresos del tercer trimestre se vieron afectados por $ 3.3 millones en conversiones de divisas y un cambio de estimaciones que ascienden a $ 5.3 millones. Los volúmenes de pruebas del tercer trimestre crecieron un 12% año tras año, impulsados principalmente por el negocio de farmacogenómica de Myriad. Los ingresos de este negocio, que incluyen la prueba GeneSight, crecieron un 37% (de $24.1 a $33 millones). Mientras tanto, los ingresos por cáncer hereditario, prenatal y perfiles tumorales cayeron año tras año en un 11%, 6% y 6%, respectivamente. Myriad adquirió Gateway por un pago inicial en efectivo de $67.5 millones, sujeto a los ajustes habituales. Gateway puede ganar hasta $32.5 millones en pagos en efectivo en 2023 y 2024, a la espera de que se logren hitos basados en el rendimiento. El kit de prueba SneakPeek incluye el dispositivo SneakPeek Snap, que ofrece a las madres una forma automatizada de recolectar muestras de sangre de su brazo en casa, que luego envían por correo a Gateway.

- **Twist Bioscience e Illumina se asocian para producir el panel Exome 2.0 Plus.** Twist Bioscience ha firmado un acuerdo con Illumina para producir el panel de marca compartida Twist Bioscience-Illumina Exome 2.0 Plus para la investigación de enfermedades. Por contrato, Twist fabricará el panel Exome 2.0 Plus, que se puede usar en secuenciadores Illumina y será vendido por Illumina bajo las marcas Illumina y Twist. Según Twist, el panel ofrece el conjunto más actualizado de contenido de codificación de proteínas de la compañía, así como variantes asociadas a enfermedades y no codificantes relevantes para la investigación de enfermedades. La alta uniformidad y tasa de seguimiento del kit , así como las bajas tasas de abandono y lectura duplicada del kit, permite a los usuarios de Illumina lograr la máxima cobertura de las secuencias objetivo con menos lecturas desperdiciadas. Mientras tanto, Illumina ofrecerá el panel Exome 2.0 Plus con sus reactivos de preparación de la biblioteca de ADN como una solución de preparación de biblioteca y enriquecimiento del exoma.

- **Caris Life Sciences incorpora Everything Genetic como distribuidor en el Reino Unido.** Everything Genetic distribuirá el servicio Molecular Intelligence Tumor Seek de Caris Life Sciences en el Reino Unido. MI Tumor Seek es un servicio de perfiles tumorales basado en secuenciación de próxima generación. Se basa en el análisis de secuenciación del exoma completo de varias mutaciones, alteraciones y firmas del ADN, junto con el análisis de secuenciación del transcriptoma completo del ARN para fusiones de ARN y transcripciones variantes. Los oncólogos y cirujanos pueden usar la información genómica para diagnosticar y tratar a los pacientes. Caris, con sede en Irving, Texas, ha vendido MI Tumor Seek durante años, y se considera una oferta de productos emblemáticos. Everything Genetic tiene su sede en Nantwich, una ciudad inglesa equidistante entre Liverpool y Birmingham, y será el único distribuidor del servicio MI Tumor Seek de Caris en el Reino Unido. Esta prueba genómica permitirá a los equipos médicos de todo el Reino Unido acceder a las tecnologías de diagnóstico de precisión para la identificación de biomarcadores y, por lo tanto, comprender completamente la biología de un tumor e implementar la mejor estrategia de tratamiento para sus pacientes con cáncer. Everything Genetic ofrece una variedad de pruebas para cánceres hereditarios, así como SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Además de Caris, también representa a Antegenes, una compañía estonia de puntuación de riesgo poligénico, y a la firma belga de diagnóstico OncoDNA, en el Reino Unido.

- **Longenesis y Dante Genomics se asocian para ofrecer secuenciación del genoma completo para la salud de la mujer en Europa.** La startup de la plataforma de datos de salud Longenesis se ha asociado con la compañía de información genómica Dante Genomics para ofrecer soluciones de secuenciación del genoma completo (WGS) para la salud de las mujeres en Europa. Con sede en Riga, Letonia y Hong Kong,

Longenesis informa que la colaboración traerá ofertas de WGS con descuento de Dante, incluidos kits de recolección de sangre no invasiva en el hogar para WGS e informes adicionales de salud de la mujer, a los más de 10 000 usuarios existentes de Longenesis. La compañía espera que la asociación haga que la medicina personalizada basada en WGS sea más accesible para las mujeres de toda Europa más allá de las regiones báltica y mediterránea. La firma también dijo que su plataforma de gestión de la información se basará en herramientas digitales que garantizarán el cumplimiento legal y ético al tiempo que ofrecen un consentimiento simplificado para los participantes.

- **Centogene ofrecerá datos genómicos para enfermedades neurodegenerativas raras en la red de plataformas BC.** BC Platforms informa que Centogene se ha unido a la plataforma global de análisis de biobancos BCRquest.com. Como parte de esta nueva asociación, Centogene pondrá a disposición de los investigadores más de 80 000 secuencias de genoma completo y exoma completo, con datos sobre enfermedades raras y neurodegenerativas, en la red de datos BCRquest.com. La aportación de Centogene aumenta la amplitud y profundidad de los datos genómicos disponibles en la red de BC Platforms en aproximadamente un 20 por ciento, al tiempo que diversifica la información disponible a través de BCRquest, ya que más del 70% de los donantes al biobanco de Centogene son de ascendencia no europea.

- **10x Genomics aumenta un 5% los ingresos en el tercer trimestre.** Este crecimiento fue impulsado principalmente por las ventas de instrumentos y nuevos clientes, parcialmente compensado por "fluctuaciones desfavorables de divisas". Para los tres meses terminados el 30 de septiembre, la firma de tecnologías espaciales y de células individuales con sede en Pleasanton, California, reportó $131.1 millones en ingresos en comparación con $125.3 millones en el tercer trimestre de 2021, superando la estimación promedio de Wall Street de $129.6 millones. Los ingresos por consumibles fueron de $108.1 millones, un 2% más que los $106.1 millones de hace un año. Los ingresos por instrumentos fueron de $20.9 millones, un aumento del 22% sobre los 17.1 millones del año anterior en el tercer trimestre; y los ingresos por servicios fueron de 2.1 millones, sin cambios año tras año. Por región, los ingresos de las Américas fueron de $77.6 millones, aumentando un 11% con respecto al período del año anterior ($70.2 millones). Los ingresos de Europa, Oriente Medio y África fueron de $27.9 millones, un 8% más que los $25.8 millones del año previo. Mientras tanto, los ingresos de Asia-Pacífico fueron de $25.6 millones, más del 12% menos que ($29.2 millones) hace un año. La disminución de los ingresos en APAC fue impulsada principalmente por el impacto de las medidas COVID-19. La pérdida neta de la compañía para el trimestre aumentó a $41.9 millones. Los gastos de investigación y desarrollo de la firma crecieron un 23% ($67.3 millones).

LIOFILIZACIÓN: EL FUTURO DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y EL DESARROLLO DE BIOPRODUCTOS IMPERECEDEROS

No es de extrañar que la necesidad de ensayos de diagnóstico molecular esté creciendo a un ritmo sin precedentes. Con el descubrimiento de nuevos biomarcadores y la creciente accesibilidad de los reactivos de catálogo estándar, los desarrolladores y fabricantes de pruebas diagnósticas pueden crear pruebas moleculares más rápido que nunca. Aún así, hay desafíos que superar. Los reactivos de catálogo, formulados con mayor frecuencia con glicerol y otros aditivos para la estabilidad en formato de química húmeda, requieren manipulación de la cadena de frío y almacenamiento. Además, los componentes de reacción (por ejemplo, mezcla maestra y oligonucleótidos) son típicamente enviados y almacenados por separado, lo que requiere múltiples pasos de mezcla en el punto de uso en el laboratorio para lograr la funcionalidad deseada. Si los reactivos no se manipulan, almacenan o utilizan adecuadamente, las pruebas de diagnóstico molecular podrían dar lugar a resultados falsos positivos o falsos negativos. La minimización del almacenamiento y los requisitos de manejo de los reactivos pueden maximizar la eficiencia y precisión de la prueba.

Algunos reactivos no son estables a temperatura ambiente a largo plazo y, por lo tanto, necesitan envío y manipulación de la cadena de frío, lo que agrega riesgo y costo a la logística asociada con el abastecimiento de los reactivos para la prueba. Además, se necesitan inversiones en equipos de laboratorio en forma de congeladores o refrigeradores. Invertir en espacio de congelación puede restringir no solo el número de reactivos que pueden ser almacenado, pero también limitar el número de pruebas de diagnóstico que los laboratorios clínicos pueden ejecutar.

Para combatir estos obstáculos, los científicos están recurriendo a soluciones liofilizadas, una técnica centenaria que está en aumento. Se proyecta que el mercado global de equipos de liofilización alcance los 7.3 mil millones de dólares para 2031, desde los 4.9 mil millones de 2020, a una tasa compuesta anual de 8.2% de 2022 a 2031. El rápido crecimiento de servicios de fabricación por contrato y liofilización en todo el mundo, aumento de la demanda de liofilizados productos (especialmente para la fabricación de nuevos productos biológicos y formulaciones inyectables), y los avances tecnológicos en los métodos de liofilización son los principales factores que impulsan el crecimiento de este mercado.

La liofilización como solución eficaz en diagnóstico molecular y desarrollo biofarmacéutico. La liofilización es un proceso en el que las enzimas o los reactivos se liofilizan en partículas sólidas y estables. Este proceso es ampliamente utilizado para preservar una variedad de materiales, incluidos alimentos, productos farmacéuticos y muestras biológicas. Una ventaja importante en las aplicaciones de diagnóstico molecular es que las enzimas pueden ser liofilizadas y, en muchos casos, en combinación con los componentes intermedios necesarios y/o oligonucleótidos (por ejemplo, cebadores y sondas) necesarios para ejecutar la prueba, eliminando así por completo cualquier paso de mezcla o manipulación en el punto de uso.

Muestras y sus ácidos nucleicos diana asociados simplemente se pueden usar para rehidratar los reactivos liofilizados y la prueba está lista para ejecutarse.

Hay cuatro pasos en el **ciclo de liofilización**: (i) Congelación: Crea la matriz de hielo que contiene la sustancia y otros excipientes. El material a ser liofilizado se congela a una temperatura por debajo de su punto eutéctico. Esto ayuda a preservar la integridad de la muestra asegurándose de que todas las moléculas estén en un estado estable. (ii) Evacuación: Reduce la presión por debajo de la presión de vapor del hielo. Se utiliza un vacío para reducir la presión en el liofilizador por debajo del punto triple del agua. (iii) Secado primario: agrega calor para impulsar la sublimación del vapor de agua del hielo en las bobinas del condensador. Este paso elimina cualquier humedad que esté presente en la muestra, lo que puede interferir con el proceso de prueba. (iv) Secado secundario: Agrega calor para eliminar la humedad residual. Estos cuatro pasos ayudan a garantizar que los productos liofilizados sean consistentes y confiables.

Beneficios de la Liofilización. A diferencia de los reactivos húmedos, los productos liofilizados son sólidos y estables hasta que se resuspenden. Esto proporciona una solución que aborda algunos de los desafíos observados en el diagnóstico molecular. La estabilidad de los productos liofilizados se traduce en una mayor vida útil en condiciones ambientales y costos, ya que los fabricantes de diagnóstico y los laboratorios ya no tienen que pagar por la manipulación de la cadena de frío, envío, entrega y espacio en el congelador. También ayuda a mejorar la eficiencia del flujo de trabajo del laboratorio al tener reactivos conservados indefinidamente después de la recepción, minimizando los períodos de espera antes de su uso (por ejemplo, la necesidad de descongelar un congelado).

Otro beneficio oculto de la liofilización es su impacto positivo en el medio ambiente, con reducción de la contaminación por refrigerantes y refrigerantes tóxicos, eliminación del hielo seco, minimización de costes de embalaje, y disminución del uso de energía, se puede reducir la huella ambiental. Y cuando se trata de costos, la liofilización puede ayudar a reducir los gastos. Dado que los productos liofilizados son estables a temperatura ambiente, los costos de electricidad, espacio y equipo se pueden reducir eliminando la necesidad de congeladores y refrigeradores. Según la *Healthcare Distribution Alliance* (HDA), el 49% de el volumen del almacén se utiliza para almacenar productos refrigerados o congelados. La liofilización elimina las necesidades de almacenamiento en frío y reduce significativamente los requisitos del almacén.

Si bien los ahorros de costes del almacenamiento a temperatura ambiente son significativos, los atribuidos a la reducción del frío, la logística de envío en cadena puede ser aún mayor. En 2018, la industria logística de la cadena de frío farmacéutica se valoró en más de 15 mil millones de dólares y se prevé que se expanda a 18 mil millones de dólares para 2022. De esos 15 mil millones, 10.6 mil millones son costos de transporte y 4.4 mil millones están relacionados con el empaque.

El embalaje de la cadena de frío cuesta tiempo y dinero. El sobreembalaje desperdicia recursos y combustible, y se suma al coste del transporte, mientras que el embalaje insuficiente conduce a un producto dañado o estropeado que debe ser reemplazado.

Uso de la Liofilización para reemplazar la cadena de frío con productos que pueden enviarse a temperatura ambiente. Esto reduce drásticamente los costos en múltiples categorías. La liofilización puede ayudar a hacer más accesible el punto de atención a donde debe llegar la prueba diagnóstica o el producto biofarmacéutico. Para que los diagnósticos en el punto de atención sean exitosos, las pruebas deben ser portátiles, fáciles de usar, precisas y duraderas, lo que permite que la prueba se realice en una variedad de lugares de punto de uso: una farmacia local, un hospital rural, o un pueblo remoto, lejos de la clínica. Históricamente, las máquinas y reactivos utilizados en la mayoría de los tests de diagnóstico molecular cumplen con pocos o ninguno de esos criterios.

La pandemia de COVID-19 ha puesto a prueba la infraestructura para la fabricación y la entrega del diagnóstico molecular en todo el mundo: Escasez de material, cantidad limitada de instalaciones de prueba, largos tiempos para proporcionar resultados a los pacientes, y tanto el costo como la logística asociados con las pruebas rápidas. Existen importantes desafíos para el éxito de los métodos de diagnóstico clínico establecidos para la detección de infecciones virales para la mayoría de las pruebas de diagnóstico molecular, especialmente en un entorno de alta complejidad y alto ajuste de rendimiento, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o, en el caso de COVID-19: transcripción inversa (RT)-PCR, la tecnología básica responsable

de la prueba. Sin embargo, para ejecutar dichos diagnósticos de manera confiable, los laboratorios clínicos necesitan una máquina de PCR para termociclado y análisis, junto con un stock de enzimas y reactivos. Mientras que las máquinas de PCR se han vuelto más compactas y simplificadas con el tiempo, la mayoría de las PCR, las enzimas y los reactivos permanecen en el glicerol, lo que dificulta las condiciones de almacenamiento y manipulación.

Para aliviar estos desafíos, las pruebas de diagnóstico deben ser más fáciles de usar y económicas de enviar a cualquier tipo de ubicación. Aquí es donde la liofilización puede desempeñar un papel importante. La capacidad de distribuir pruebas RT-qPCR sin depender del almacenamiento de la cadena de frío durante el envío se realizan mediante liofilización de los reactivos y enzimas.

Consideraciones clave para una liofilización exitosa. La mayoría de los desarrolladores de productos de diagnóstico molecular son expertos en identificar lo funcional, requisitos de su ensayo o el rendimiento de su plataforma, pero la fabricación del ensayo y los componentes en un formato liofilizado pueden no ser un proceso tan trivial. Para una liofilización exitosa, es fundamental tener una comprensión de la biología y la química de los reactivos, la física subyacente al proceso y cómo estos pueden afectar el rendimiento del ensayo. Al desarrollar un nuevo producto de liofilización, se deben considerar varios parámetros clave para lograr un resultado exitoso. El producto a liofilizar, su formulación y el cierre del envase, el diseño del sistema y del dispositivo, y el flujo de trabajo del ensayo deben tenerse en cuenta. También es importante considerar la vida útil deseada del producto y la degradación que puede ocurrir durante el almacenamiento. El proceso de liofilización también es un parámetro crítico que debe optimizarse para lograr el resultado deseado. Teniendo en cuenta todos estos factores, es posible desarrollar un producto que satisfaga las necesidades específicas del producto que se está procesando. El control de los procesos de fabricación para garantizar que las enzimas y los reactivos sean compatibles con la liofilización también es necesaria para el éxito. Componentes específicos que a menudo están presentes en el mercado en el formato de química húmeda, particularmente el glicerol, deben eliminarse del proceso de fabricación para hacerlo compatible con la liofilización. Tener una comprensión de las siguientes variables es fundamental para hacer que los reactivos sean compatibles con la liofilización: (i) Fuente y formato de la plantilla de ácido nucleico (por ejemplo, si es un lisado crudo de saliva o un extracto /muestra purificada). (ii) Compatibilidad y sensibilidad de determinadas condiciones de ventas. (iii) Limitaciones espaciales/de volumen del dispositivo. (iv) Concentración y formulación de las enzimas. Diseñar el dispositivo y probar teniendo en cuenta la compatibilidad con la liofilización al inicio del proyecto es probable que conduzca a un proyecto más rentable y exitoso.

La liofilización industrial es una tecnología de éxito presente y futura para la ultraconservación de productos consumibles de vida media corta, alimentos y nutrientes de diferente naturaleza, bioproductos naturales de alto coste, nutracéuticos y fármacos.

Si hay una tecnología que permite plantearse sustanciales ahorros en costes productivos, gasto energético, eliminación de la cadena de frío, y gastos asociados a almacenamiento y transporte, esa es la liofilización industrial.

Fortis Life Sciences. Libro blanco. EBLYOMOLEC_WP20220901v1.

10

VOCES

EL DRAGÓN

MIGUEL NIETO

La agonía empezó cuando mi llamarada se quedó corta. Había menguado sin darme cuenta. Y que a un dragón le merme su lengua de fuego es un problema. Gordo. No supe cómo había ocurrido hasta que empezaron a castigarnos tormentas. Rasposas. Eran tormentas secas, con nubes constantes que caían en barrena desde el cielo y nos lijaban. Se turnaban en ataques concienzudos, como los de un tiburón que tantea y rasga a su presa una y otra vez hasta que sangra. El ombligo comprobó aliviado que eran tormentas de precisión. Le tocaban de refilón, casi por error. Las nubes, como de papel de lija, con quien se ensañaban era conmigo. La parte fuerte del tándem. El ombligo empezó a apiadarse de mí. La tortura no había hecho nada más que empezar.

El ombligo y yo nos caímos bien desde el principio. Cuando me dibujaron, él ya estaba allí. Más allá de la vecindad, nos hicimos amigos. Me confesó que nunca hubiera imaginado que iba a compartir piel con una fiera legendaria. Además, tan achuchados. Me fondearon a su alrededor como una culebrina. Desde la cola a las fauces, yo todo, era un dragón enroscado al centro del mundo. Al menos del mundo que aquella muchacha de vientre satinado miraba. A veces, desde el ombligo. Nunca supe si fui un capricho suyo de adolescencia o un regalo. Me daba igual: como dragón era un portento. Salido de la imaginación de Tolkien, me tatuaron como estrella de la Marvel. Al artista del punzón le faltó rematar la faena con un bocadillo sonoro. Menudo estallido de rojos, amarillos, verdes, malvas… un escorzo en llamas, era yo. Mi ombligo –que era el suyo, en el que se miraba constantemente– adoraba el verano, ese tiempo de jauja y desnudez. Yo no. Lucía flama pero, a qué negarlo, prefería los tiempos de pelliza. Los más placenteros. Cuando se abría el telón, cuando ella se despojaba de su última camisola y se obraba el milagro. El ombligo dejó de mirarse a sí mismo cuando comprobó que yo acaparaba, aparte de todas las miradas, las caricias. Conquistada la intimidad de la chavala no había humano que no se rindiera a mis encantos. Bueno, a los del ombligo también; pero menos. Así fue durante años, en jornadas de ronroneos y duermevela. Unas veces me llamaban Arturito, otras Lancelot. Hasta me tomaron por hembra y me bautizaron Cruela. A mi ombligo le hizo gracia. A mí, ni puta…

Un día de otoño, cuando había calado lo de Cruela, llegó la tormenta perfecta. Caí en desgracia. Igual me perdió la petulancia. Cromática. Lo cierto es que la tempestad, como navío fantasma que garrea una trilla en vez de ancla, redobló su ataque en aquellos doce días de asedio –como en Annual– un octubre de andar por casa. El ombligo me advirtió que no eran nubes sino estropajos. Cada vez más agresivos. Aquello fue de mal en peor. Hace una semana llegó la brigada

acorazada, ovillos de espino que han terminado por transparentarme. Ya no me quedan llama ni escamas. El ombligo entró en pánico. Quizá más que yo, no sé. A mí la sentencia de borrado me quebró el vuelo que nunca realicé, pero a mi ombligo, que me había tomado cariño (ya saben, de tanto rozarnos…), le sobrepasa. No entiende como esa niña –la de su ojo–, ese ángel de mirada umbilical, puede borrarme del mapa. De sus poros. Resistí todo lo que pude pero poco puedo hacer. Cuando, en vez de fuego, de mi cuerpo brota sangre y me axfixian con apósitos empiezo a preocuparme de veras. Me duelen hasta las escamas. Las pocas que quedan a la vista en este fundido a la nada. Apenas queda rastro de mi flama, de mi torbellino de colores. Me he quedado en las cuadernas de un dibujo de cómic. Trazos desviados que un día fueron contornos de tinta. Toca cancelarme.

Ya llegamos. El luminoso reza: 'El Agujero Negro'. Nada bueno puede esperarse de un antro intitulado así. Veo muchos tatuajes por nacer pero son de otros mundos que no están en mí. Centellean como animales de otra galaxia, de otros firmamentos burilados con LEDs. Mi ombligo sabe que me voy porque, en cierto modo, ya me he ido. Desde el momento en que la dueña de mi ombligo me sentenció calcomanía. A las nubes estropajosas, a la lija de los tiempos antañones, le sucederá el rayo. El anillo se queda solo. Sea. Pero que conste –mi ombligo, lo comparte– que reemplazarme por un elfo es una ofensa gratuita. Por más parentesco de orejas puntiagudas que tengamos.

TETITA LACIA CON PITO FOFO

LOURDES MANSOUL

El refranero es rico en cosas como “dios los cría y ellos se juntan”, “el codicioso y el tramposo fácilmente se conciertan”, “la mierda atrae a las moscas”, y cosas por el estilo que forman parte de la sociología popular. No reflejan ninguna leyenda urbana sino la vida misma de un arcano psicológico que magnetiza a los bichos de la misma calaña. Lo mismo se confirma en entornos familiares disruptivos, en círculos sociales de corte marginal, en los bandos que se crean dentro de determinados grupos humanos -incluso en la misma empresa-, y en colectivos manipulados por los medios de comunicación, que repiten como loros lo que acaban de oír en la radio o en la televisión sin ninguna reflexión crítica que les permita diferenciar lo cierto y lo sensato de lo inventado o de lo inducido por intereses espurios. Estos perfiles abonan el suelo angosto en donde crecen las perversiones, los abusos, las calumnias, las difamaciones, los insultos, las falacias y demás aberraciones que cultivan las redes sociales y las malas personas.

Es muy fácil manejar a una piara de cerdos o a una manada de perros hambrientos. Basta con darles el pienso o la carne que más les gusta. Con los seres humanos no es diferente. Mientras la virtud exige un esfuerzo -porque es un camino cuesta arriba-, la degradación moral solo requiere relajación -porque es una forma cómoda de ir hacia abajo. Y en el dilema del equilibrio es donde se mueve la escasa normalidad, la discreción de la prudencia, y el esfuerzo de la razón.

En nuestro mundo de géneros, con telas de todos los colores, también se verifica el fenómeno de la atracción de afines o el magnetismo de antagónicos. Igual que el mal busca al mal y el vicio es como un reguero de mierda que avanza siempre hacia las cloacas, el bien tiende a buscar al bien, aunque no siempre encuentra el camino adecuado que le hace converger en un interés común. Y los sexos también tienen sus afinidades y sus repulsas, frecuentemente inexplicables.

En el universo del amor, sobre todo después de cada tormenta, los colores del arcoíris pueden hacer creer que cualquier combinación es posible; pero eso es pura fantasía. Cuando cesa la lluvia, cuando se desvanecen las gotas en suspensión atmosférica atravesadas por los rayos del sol, desaparece la fantasía, con su vestigio multicolor, y la cruda realidad vuelve a imponer su ley en las emociones, en los caprichos, en las costumbres, en las cosas que causaron la tormenta precedente. En el amor también ocurren encuentros y desencuentros inexplicables.

En la jungla de las relaciones humanas, el débil puede buscar al fuerte para disfrutar de su protección; el tonto puede buscar al listo para captar un poco de conocimiento y ahuyentar los peligros de la ignorancia; pero el tiempo acaba devolviéndolos a su lugar de origen: tontos con tontos y listos con listos.

La tontita, la coquetita, la estupidita, la oportunista, cuando tiene a tiro al macho alfa intenta mantenerlo en el punto de mira para llamar su atención, cobijarse bajo la petrina de su virilidad aparente, para olfatear las feromonas de la masculinidad poco aseada, para sentirse objeto de deseo frustrado, para creerse algo en un mundo en donde no es nadie.

El guapito, el misoandrógeno, el gemelo del espejo mágico, el débil buscador de carroña monetaria a cualquier precio -cultivado en la vagancia y en el donjuanismo de salón-, también se afana por buscar la horma de su zapato en un mundo feminoide, que acaba destrozando la fantasía del arco iris pasado el ruido de los truenos y el chisporroteo explosivo de los relámpagos eyaculatorios.

Con el tiempo, la vida va poniendo a cada uno en sitio, para que se cumpla el refrán, para que los divorcios sigan subiendo del 1 al 3 por 1000 en los países de la OCDE, para que las medias naranjas se sigan pudriendo, para que la limpieza étnica acabe con los consorcios de conveniencia, para que los machos alfa destapen su versión beta, para que los/las necesitados/das busquen consuelo en soluciones menos artificiales, y para que -al final- tetita lacia se tenga que conformar con pito fofo.

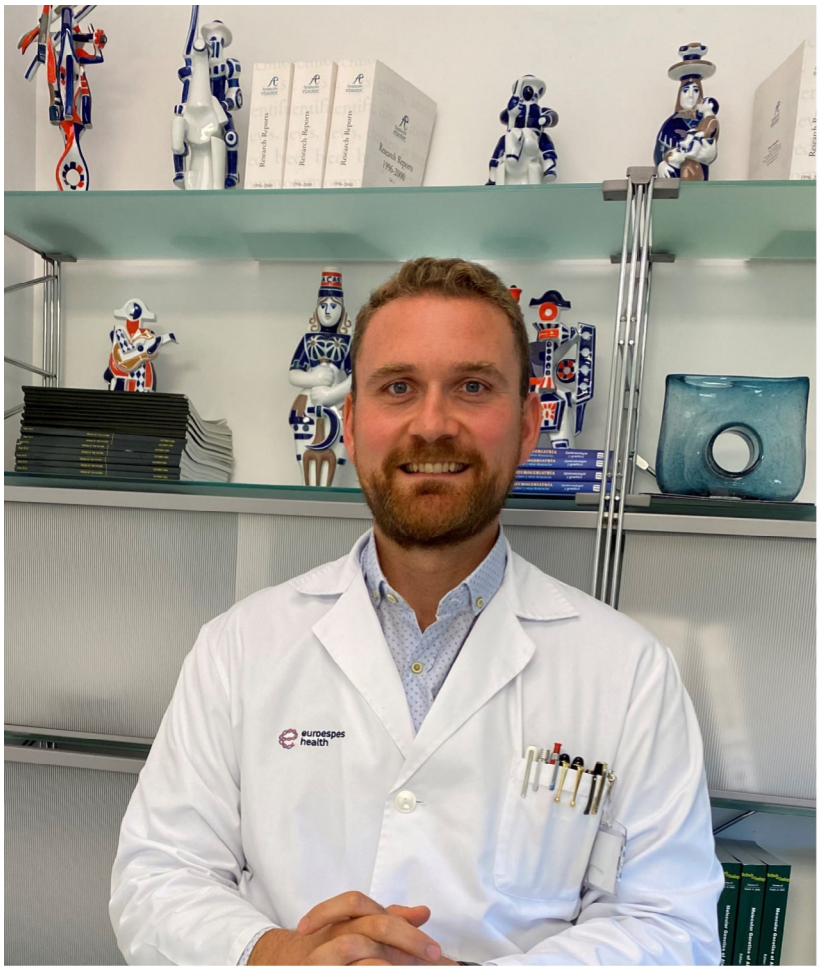
11

NOMBRAMIENTOS

DR. ISMAEL SAID: DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

El Dr. Ismael Said se incorpora al Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica como Director del Departamento de Medicina Interna.

El Dr. Said adquirió su Licenciatura de Medicina y Cirugía en la Universidad de Granada y se especializó en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Durante los últimos años ha desarrollado su actividad profesional en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, la Clínica Los Madroños de Brunete, la residencia psiquiátrica Casta Guadarrama, el Hospital La Milagrosa de Madrid, el Hospital POVISA de Vigo y el hospital Montecelo de Pontevedra. Desde 2016 es miembro del staff médico del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo. Es, además, Master en Gestión Clínica y Dirección Médica y Experto Universitario en Gestión Clínica.



12

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).

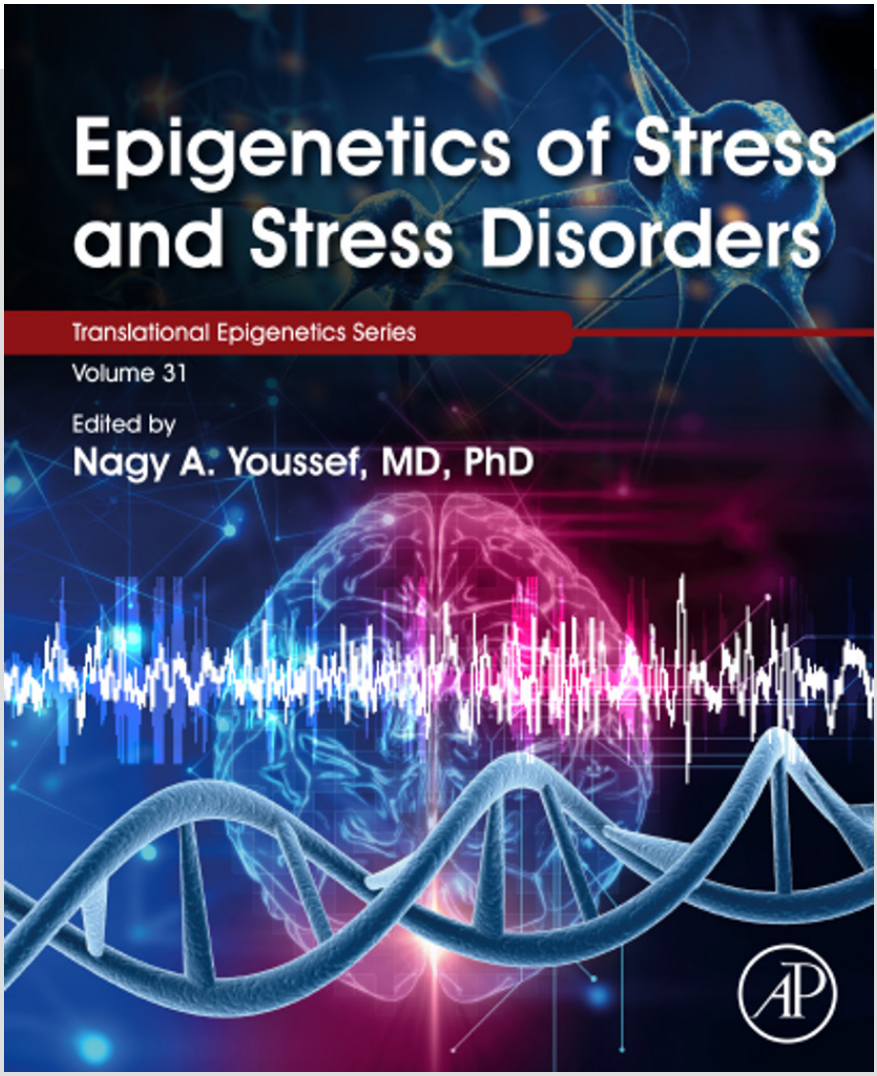
Cacabelos R. Pharmacogenetics in Alzheimer's disease drug discovery and personalized treatment. En: Alzheimer's Disease Drug Development. Research and Development Ecosystem. Cummings J, Kinney J, Fillit H (Ed). Cambridge University Press, UK, pp. 404-417 (2022).

Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Qing Y (Ed). Methods in Molecular Biology, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022).

Cacabelos R. Preface. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2022; 22:1.

Cacabelos R. Preface. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2022; 19:1.

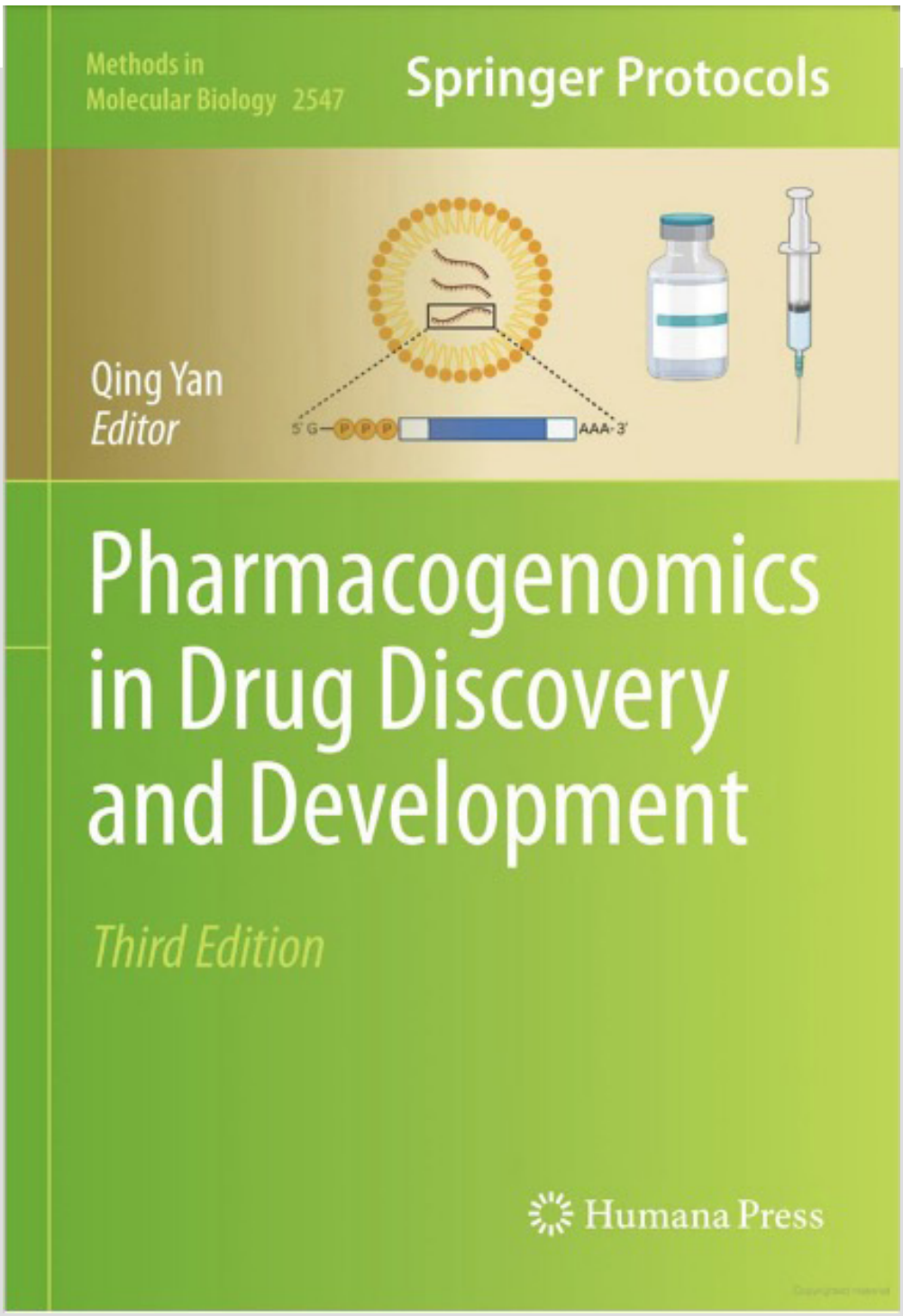
Cacabelos R. Pharmacogenetics for improving efficacy and safety in drug development and for reducing costs in Alzheimer's disease. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2022; 19:3-6.



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.

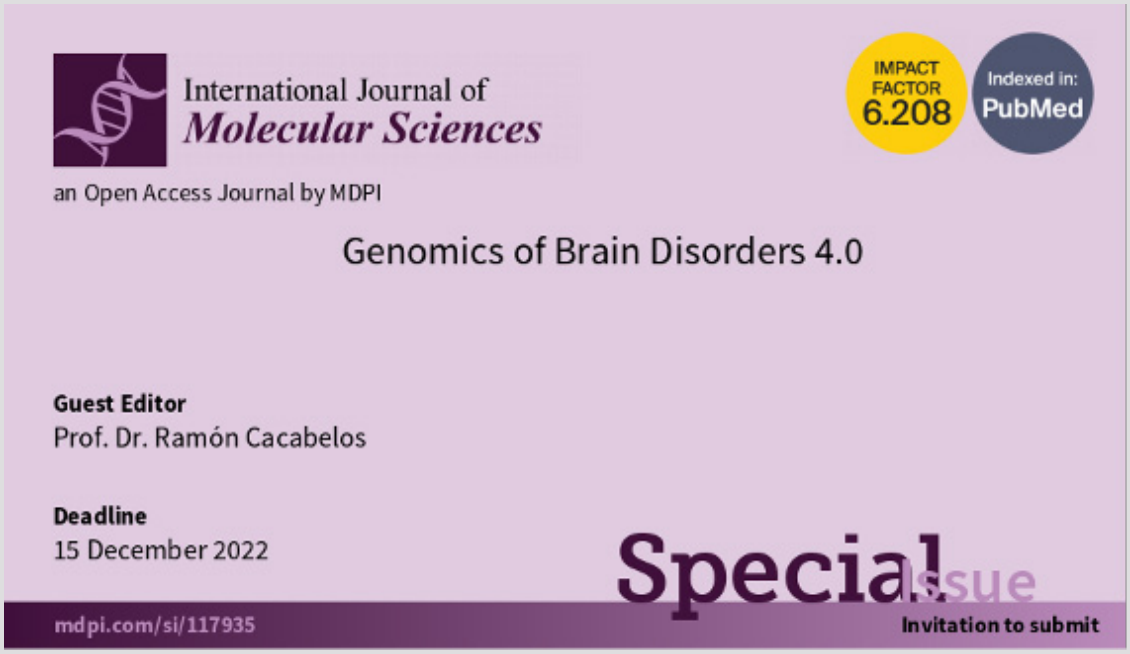
Youssef NA (Ed). Chapter 20. Academic Press/Elsevier.
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00012-5 (2022).

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).



Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel Strategies for Drug Utilization and Development. In: Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Qing Y (Ed). Methods in Molecular Biology, Vol. 2547, pp. 275-287 (2022).

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



life

an Open Access Journal by MDPI

IMPACT FACTOR 3.817

Covered in: PubMed

New Trends in Pharmaceutical Science

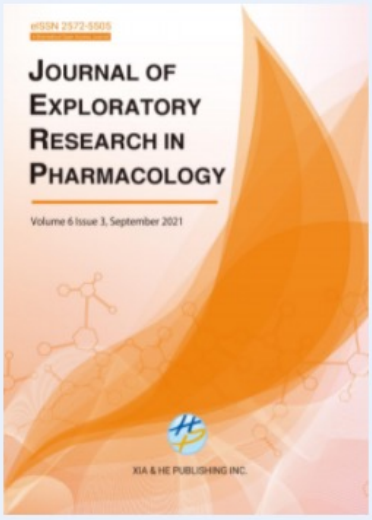
Guest Editor
Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Deadline
26 August 2022

Special Issue

mdpi.com/si/61139

Invitation to submit



eISSN: 2572-5505

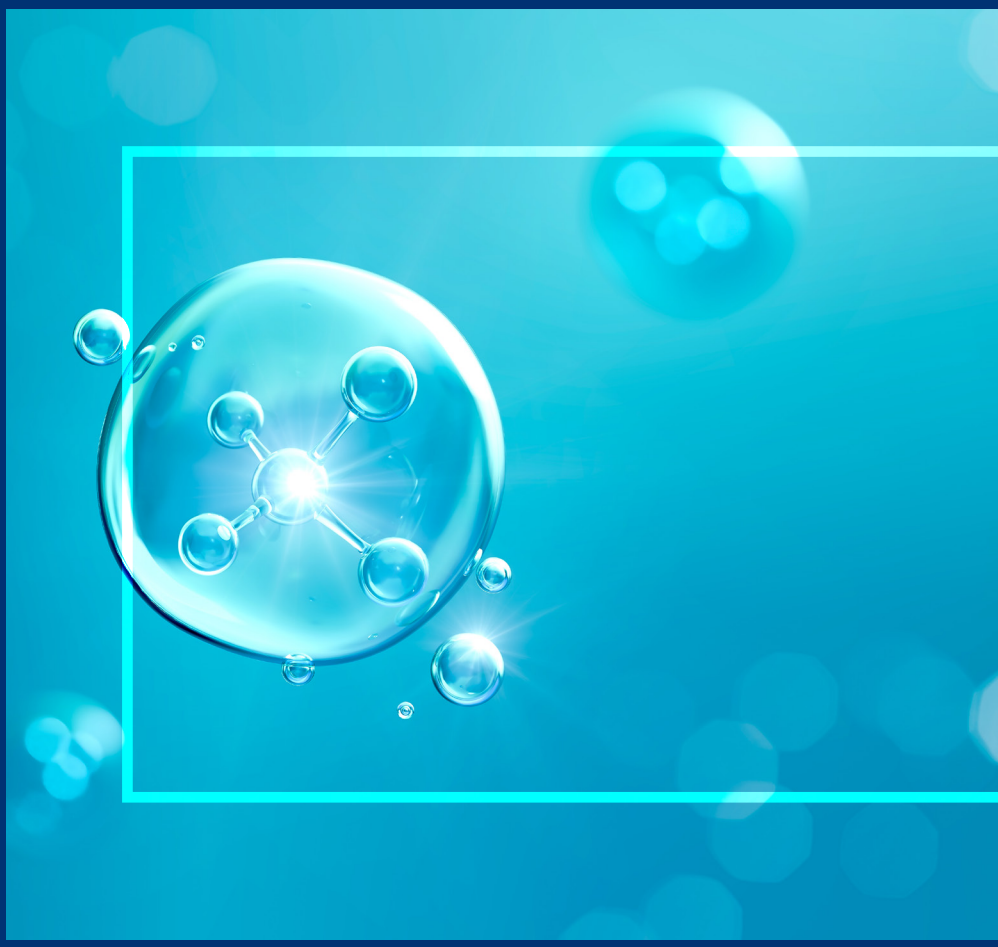
Editors-in-Chief :

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

13

SECCIÓN PROMOCIONAL

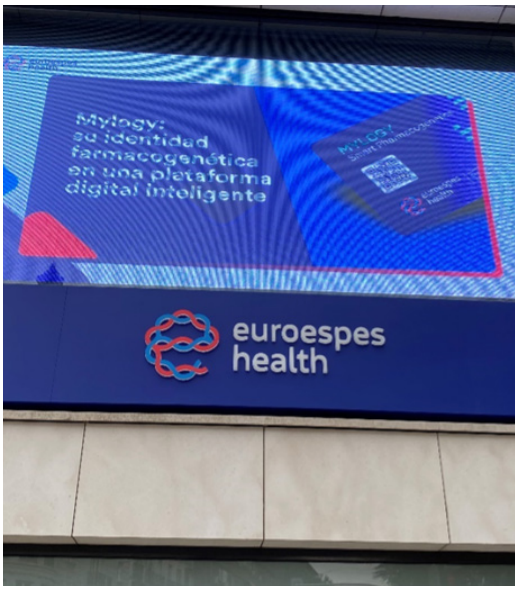


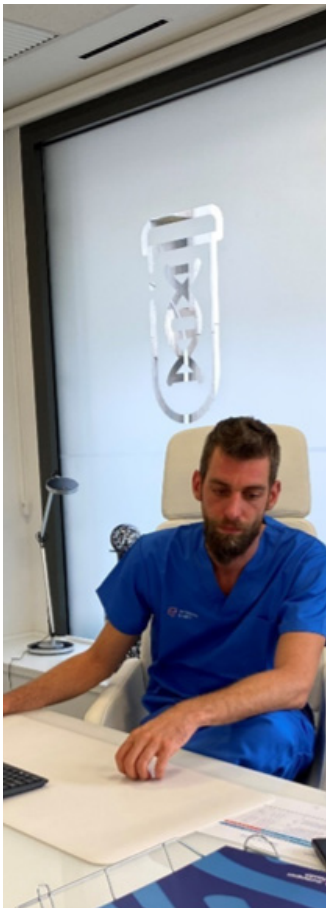
CENTRO INTERNACIONAL DE NEUROCIENCIAS Y MEDICINA GENÓMICA

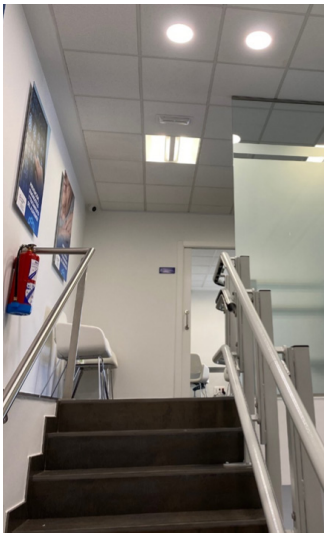
EUROESPES-HEALTH
STA. MARTA DE BABÍO, 15165-BERGONDO, CORUÑA, ESPAÑA
TEL.: +34-981-780505
E-MAIL: INFO@EUROESPES.COM
WWW.EUROESPES.COM

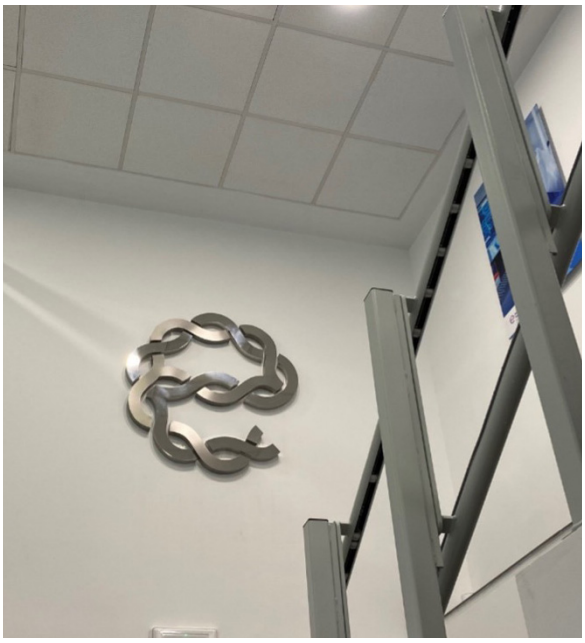
CENTRO MÉDICO EUROESPES HEALTH-MADRID

MEDICINA PERSONALIZADA
C/ ALMAGRO, 34. 28010-MADRID
TEL.:(+34) 900 922 300
E-MAIL: MADRID@EUROESPES.COM









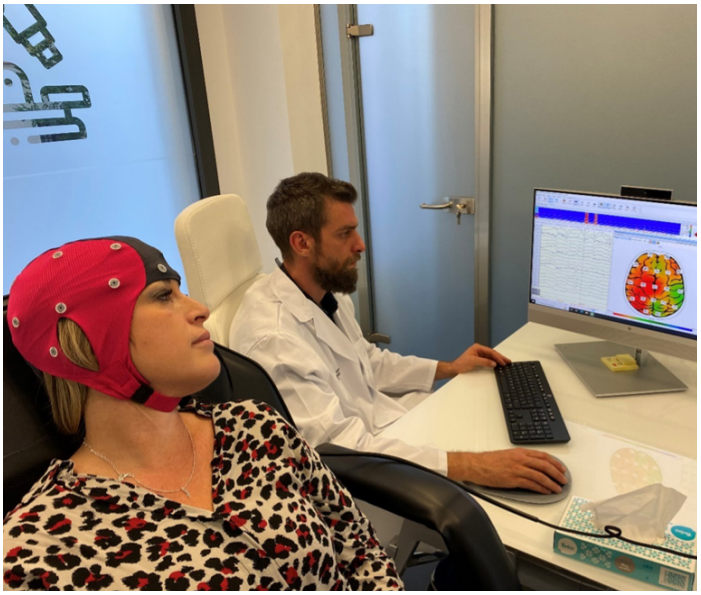
Ebiotec
BIOTECNOLOGÍA
AL SERVICIO DEL
BIENESTAR

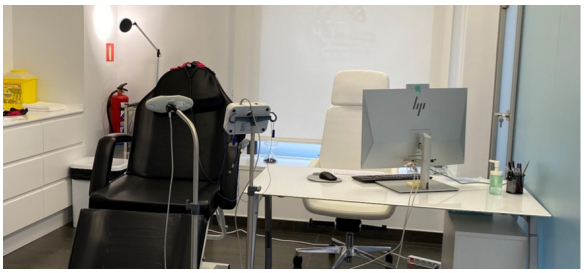
PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL ALZHEIMER
PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL PARKINSON

PERFIL
GENÓMICO
PERSONAL

PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL ALZHEIMER

PHILIPS





PREVENCIÓN,
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL ALZHEIMER

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
euroespes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
(+34) 981 780 505
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine
(+34) 981 780 511
www.euroespes.com
info@euroespes.com
Smart Pharmacogenetics
www.myloggenomics.com

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE.
MYLOGY
Smart Pharmacogenetics
euroespes health
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
MYLOGY
euroespes health
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

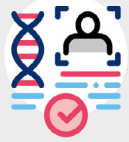
PERFIL FARMACOGENÓMICO

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

SANGRE O SALIVA

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

ANÁLISIS GENÉTICO



PERFIL FARMACOGENÓMICO

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

RECIÉN NACIDO

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

PARA TODA LA VIDA

Un único análisis para una enorme cantidad de tratamientos

VEJEZ

Gestión más efectiva de pacientes polimedicados

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

SISTEMA NERVIOSO

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

CARDIOLOGÍA

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

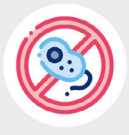
TRAUMATOLOGÍA

- Analgésicos
- Anestésicos
- Anti-inflamatorios
- Corticosteroides

ONCOLOGÍA

- Antineoplásicos

ENF. INFECCIOSAS



- Antibióticos
- Anti-infecciosos

OTRAS ESPECIALIDADES

- Antihistamínicos
- Antidiabéticos
- Diuréticos
- Antiglaucoma

PgenP

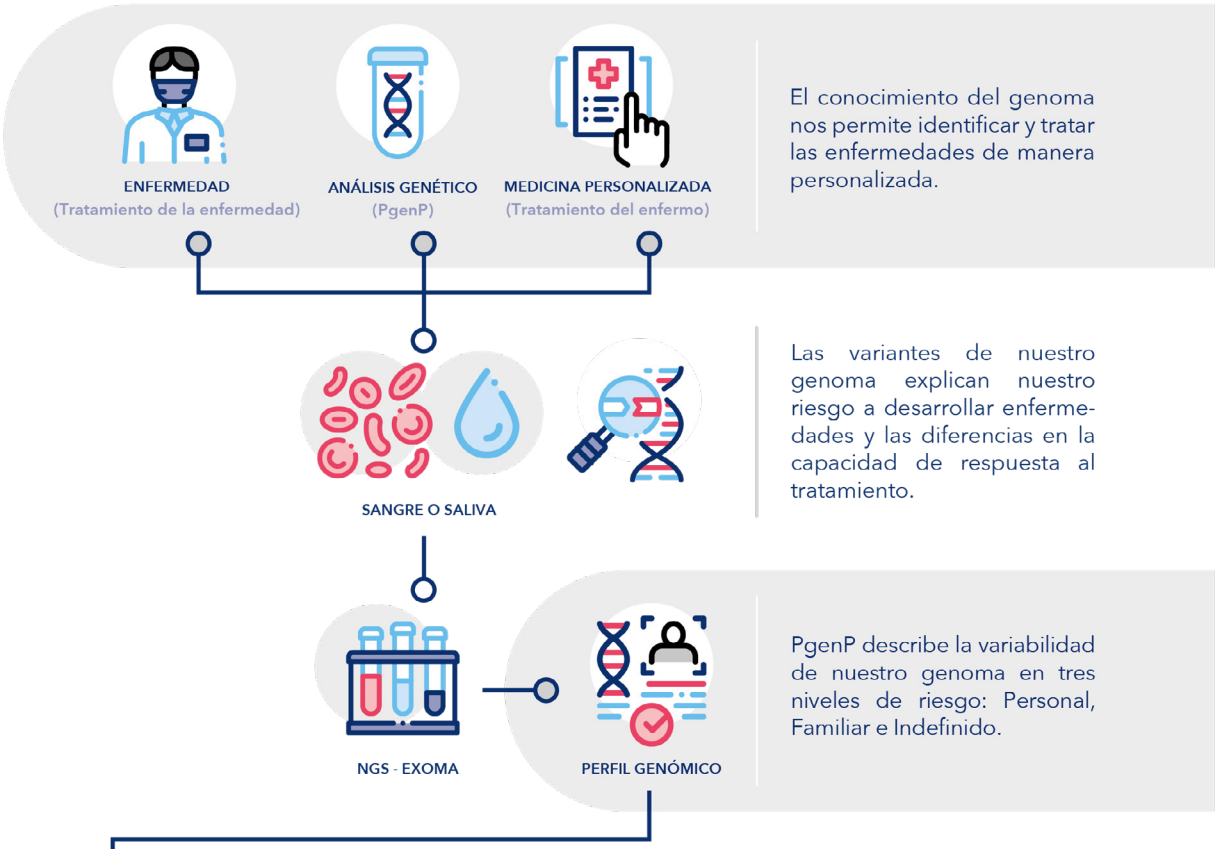
Perfil Genómico Personal

Genómica y Farmacogenómica

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

PERFIL GENÓMICO PERSONAL (PgenP)



1. Variantes de riesgo personal

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

2. Variantes de riesgo familiar

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

3. Variantes de riesgo indefinido

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

PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS DE EBIOTEC

LÍNEA MARINA

Potenciador del sistema inmune.
Inmunomodulador.

Energizante.
Prometabólico.
Inmunopotenciador.

Antiosteoporosis.
Déficit de vitamina D.

Hipolipemiante.
Anti-arterioesclerótico.
Anti-oxidante.

Regulador del crecimiento celular.

LÍNEA HÍBRIDA

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

Antianémico.
Energizante.
Prometabólico.

Potencia y satisfacción.

Hepatoprotector.

LÍNEA VEGETAL

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

Neuroprotector.
Pro-dopaminérgico.
Anti-parkinsoniano.

Ebiotec

BOLETÍN MÉDICO EUROESPES HEALTH

Editor : Dr. Ramón Cacabelos
Secretaría de Redacción : Natalia Cacabelos
Secretaría Técnica : Dr. Vinogran Naidoo, Dr. Juan C. Carril
Fotocomposición y Diseño : Chalana

Sta. Marta de Babío s/n, 15165-Bergondo,
Coruña, España
T : (+34) 981-780505
W : www.euroespes.com
E : comunicacion@euroespes.com
protocoloasistencial@euroespes.com

euroespes health

Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica