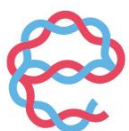




euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 37 - Abril 2024



euroespes
health

Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica
International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

Sta. Marta de Babío S/N. 15165 Bergondo. A Coruña. España
+34 981 780 505 | info@euroespes.com | www.euroespes.com

Contenidos

Editorial Abril

Espíritu de Colaboración

Brevialia

La doble cara de ChatGPT
Los entresijos de la Neurotecnología
Acción anti-aging de las neuronas hipotalámicas
Promoción de la regeneración axónica por Formina 2 tras daño del nervio ciático
Astrocitos reguladores de conducta
Sistema de limpieza cerebral
La luz mejora las funciones cognitivas
El fundamento cerebral de la Curiosidad (conducta neófila)
La sensación táctil requiere ELKIN1
Control de la vocalización por el tronco encefálico y su coordinación con la respiración
El mundo confía en la ciencia
Cañonazos anti-cáncer para un tratamiento personalizado
El encanto emocional de la música en vivo
Omalizumab podría reducir el riesgo de reacciones alérgicas graves a alimentos
Inhalar Hidrógeno para bucear a gran profundidad
Trampas con una píldora para abortar
Las leyes de Florida prohíben la contratación de científicos de 7 países
Cuando el hombre se quedó sin rabo
La ciencia del color de los quesos azules
Protestas para reducir el número de las 400 sustancias químicas utilizadas en el entorno agrícola de Estados Unidos

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Brexipirazol para el tratamiento de la agitación en la enfermedad de Alzheimer
Factores de riesgo para demencia temprana
La estimulación gamma multisensorial promueve la eliminación glinfática del amiloide

Enfermedad de Parkinson

Novedades en la genética del Parkinson

Esclerosis Múltiple

Asociación de la atrofia de la médula espinal y las lesiones cerebrales en la Esclerosis Múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Patología NPTX2 en ELA

Esquizofrenia

Un programa concertado neurona-astrocito atenúa el envejecimiento y la esquizofrenia

Depresión

Tratamiento de la Depresión Resistente en Mayores
Ketamina *versus* Terapia Electroconvulsiva en Depresión Resistente
MMP8 en Depresión y Estrés

Salud Mental

Promoción de la Salud Mental en la Menopausia

Trastornos de Adicción

Cigarrillos electrónicos para dejar de fumar

Trastornos Cerebrovasculares

Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa cerebral

Migraña

Los Triptanes están contraindicados para tratamiento de la Migraña en pacientes con riesgo de infarto de miocardio y/o accidentes cerebrovasculares

Discapacidad Intelectual

SynGAP y plasticidad sináptica

Cáncer

Histerectomía en mujeres con bajo riesgo de cáncer cervical

Cómo el Cáncer de Pulmón evade el tratamiento

Enfortumab vedotina y Pembrolizumab en el cáncer urotelial avanzado no tratado

Enfermedades Cardiovasculares

Obesidad y anticoagulantes orales en la Fibrilación Auricular

Tratamiento de la Hipertensión Resistente con Baxdrostat

Dosis bajas de colchicina en pacientes con diabetes tipo 2 e infarto de miocardio

Enfermedades Metabólicas

Efectos comparativos de agonistas de receptores GLP-1 sobre glucemia, peso corporal y perfil lipídico en pacientes diabéticos

Tendencia mundial de mala nutrición (bajo peso y obesidad) entre 1990 y 2022

Enfermedades Infecciosas

Bacterias migrantes de intestino a retina

Cognición y memoria tras sufrir COVID-19

Problemas neonatales después de la vacunación ARNm contra el COVID-19 durante el embarazo

El fin de la transmisión de la influenza B/Yamagata: transición de las vacunas tetravalentes

Genómica

Origen plural de la población de la India

Genética de la coloración del plumaje

Genética del Panda gigante

El cromosoma sexual animal más antiguo evolucionó en pulpos hace 380 millones de años

Caracterización genómica de biomarcadores metabólicos circulantes

Farmacogenómica

Aplicación práctica de la Farmacogenética en la clínica diaria

Farmacogenética de Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel y Aspirina

Epigenética

La barrera epigenética que regula la madurez neuronal

Silenciamiento genético y edición epigenética para reducir colesterol

Egoísmo parental en “Genomic Imprinting” mediado por ARN epitranscriptómico

Decodificación de los estados de la cromatina mediante el perfil proteómico de lectores de nucleosomas

Seminario

Mylogy: La Inteligencia al Servicio de la Personalización del Tratamiento Farmacológico. *Ramón Cacabelos*

Voces

¡Agua Va! *Miguel Nieto*

Publicaciones Científicas EuroEspes Health

Sección Promocional



euroespes
health



Editorial

Espíritu de Colaboración

Lo que determina la supervivencia y el progreso de cualquier sociedad biológica es la colaboración, la armonía del grupo, el orden y la disciplina. Esto es aplicable tanto a las hormigas como a la tribu humana. La colaboración grupal les protege del mal interior y de las agresiones externas. La comunidad armónica se auto-regula; acoge a quien se integra y expulsa a quien no se adapta. Cualquier ejemplo que tomemos de la experiencia humana o animal, desde la iglesia o el ejército a las manadas de lobos, se rigen por principios comunes asentados sobre la base de la cohesión. La asimilación de esos principios pasa por la inteligencia natural, el instinto de conservación, una mentalidad adaptativa, educación y entrenamiento. La extrapolación de esta cultura primitiva en la especie humana nos lleva a la civilización.

Epicuro decía que “el hombre no fue concebido por naturaleza para vivir en comunidad y ser civilizado”. Igual que en el caso de cualquier fiera, la presión ambiental y la necesidad lo domesticaron para hacer que, preservando su individualidad, no se hundiese en el barro del individualismo. En *Les Aventures de Télémaque, fils d’Ulysse*, **Fénelon** mantenía que “la singularidad es peligrosa en todo”. **Demócrito** homogeneizaba al hombre en la manada y diluía al grupo por respeto al individuo: “Un hombre significa tanto para mí como una multitud, y una multitud sólo tanto como un hombre”. Ese hombre en la multitud es una entidad única. Como señalaba **Terencio** en *Phormio*, “tantos hombres, tantas mentes; cada uno a su manera”. En *Escape from Freedom*, **Erich Fromm** tenía claro que “los hombres nacen iguales pero también nacen diferentes”. **Felix Frankfurter** incorporaba el criterio bondad como elemento diferenciador: “Cualquiera que sea bueno es diferente de los demás”. Si todas las mentes actúan desconectadas la manada se debilita y carece de objetivos comunes; sin embargo, “cuando dos hacen lo mismo, no es lo mismo después de todo”, como decía **Publilius Syrus** en sus *Moral Sayings*. El actuar juntos, el cooperar, es la base del desarrollo. Varias células se asocian y hacen un órgano; diversos órganos se ensamblan y generan un cuerpo; dos cuerpos se juntan y crean vida. Así nació la familia que, cuando entendió que vivir aislados no aportaba beneficio y acarreaba problemas de vulnerabilidad a las agresiones del entorno, inventó la aldea; las aldeas formaron pueblos; los pueblos, ciudades; las ciudades, naciones; y las naciones conformaron un mundo plural en cultura, costumbres y civilizaciones.

Joyce Cary ponía un toque de poesía al encanto de la civilización: “La civilización es como un río que fluye a veces lentamente, a veces rápido, a veces sobre una catarata, pero siempre en una dirección, hacia el mar”. Para **Gilbert High** la civilización había que entenderla en un contexto espacio-temporal en convergencia de mentalidades: “Un período de alta civilización es aquel en el que los pensamientos vuelan libremente de mente en mente, de un país a otro, del pasado al presente”. **Louis St. Laurent** demandaba constancia en la línea de pensamiento: “Si queremos preservar la civilización, primero debemos seguir siendo civilizados”; y **Alfred North Whitehead** cerraba el círculo con la advertencia de que nada es perfecto cuando depende de seres humanos: “El orden civilizado sobrevive por sus méritos y se transforma por su poder de reconocer sus imperfecciones”.

El espíritu de colaboración requiere un fondo mental adecuado y un ejercicio de cooperación constante. Aunque cualquier ser vivo, incluso carente de inteligencia aparente, es capaz de colaborar con el vecino para obtener un beneficio, en el caso de la especie humana el interés común es reinterpretado por la mente individual, capaz de imaginar lo más inverosímil. Un proverbio chino dice: “La mente cubre más terreno que el corazón, pero va menos lejos”. En *Empedocles on Etna*, **Matthew Arnold** escribe: “La mente es una luz con la que los dioses se burlan de nosotros, para guiar a los falsos que confían en nosotros”. **John Cage** dice en *Silence*: “Lo grandioso de la mente humana es que puede darle la vuelta a la tortilla y ver la falta de sentido como el significado último”. La mente humana es el mayor prodigio de la creación, capaz de generar los más sagaces prodigios y capaz de convertir todo en nada mediante un ejercicio de autodestrucción. **Joseph Joubert** creía en sus *Pensées* que “la dirección de la mente es más importante que su progreso”; y el propio **Einstein** recelaba de la rigidez mental: “Debemos tener cuidado de no hacer del intelecto nuestro dios; tiene, por supuesto, músculos

poderosos, pero no personalidad”. En uno de sus ensayos referido a la *Apology for Raimond de Sebonde*, **Montaigne** decía: “La mente es un arma peligrosa, incluso para el poseedor, si no sabe usarla discretamente”. La misma mente que un día es creativa otro día es destructiva; la que un día manifiesta amor, al siguiente puede escupir odio; la que hoy vive en paz, mañana se declara en guerra.

En *The Excursion*, **William Wordsworth** dice: “Las mentes más fuertes son a menudo aquellas a las que el mundo ruidoso escucha menos”. Son estas mentes las que desde el silencio, la prudencia, la concentración, la constancia han ido modelando el mundo y haciéndolo progresar en cooperación con otras mentes con las que compartían objetivos comunes. **Paul Valéry** decía en *Reflections on the World Today* que “la mente ha transformado el mundo, y el mundo lo está pagando con intereses. Ha llevado al hombre a donde no tenía idea de cómo ir”. En *The Soul of Man Under Socialism*, **Oscar Wilde** razonaba -sin renunciar a la ironía- que “el arte es el modo más intenso de individualismo que el mundo ha conocido”. Lo mismo podría decirse de la ciencia; pero hoy día ni el arte ni la ciencia ni la literatura ni la tecnología ni la educación ni la comunicación podrían ser lo que son sin la magia del progreso fabricada por la mente. A excepción del pensamiento ya no hay nada que no haya sido filtrado en el surtidor de la cooperación interindividual; incluso el propio pensamiento está sesgado por el peso de la influencia educativa, el conocimiento y la cultura, pilares de toda civilización.

Contradiendo a Epicuro, **Marcus Aurelius Antoninus** decía: “Hemos nacido para cooperar, como los pies, las manos, los párpados y las mandíbulas superior e inferior”. Un viejo proverbio árabe lo sintetiza en que “una mano no puede aplaudir sola”. La sabiduría intemporal de **Dwight D. Eisenhower**, el 34º presidente de los Estados Unidos, entre 1953 y 1961, sentencia: “El mundo debe aprender a trabajar en conjunto o finalmente no funcionará en absoluto... Si hemos de construir y mantener la fuerza necesaria para hacer frente a los problemas de esta época, debemos cooperar unos con otros, cada sección con todas las demás, cada grupo con sus vecinos. Esto significa unidad doméstica... La unidad no implica una conformidad rígida con cada doctrina o posición de una figura política en particular. Pero sí requiere una devoción común a los principios cardinales de nuestro sistema libre, un conocimiento y una comprensión compartidos de nuestras propias capacidades y oportunidades, y una determinación común de cooperar sin reservas en la lucha hacia nuestros objetivos verdaderamente importantes. Este tipo de unidad es la verdadera fuente de nuestra gran energía, nuestra energía espiritual, intelectual, material y creativa”. A esto podemos añadir las reflexiones de **William H. Boetcker**: “Qué mundo tan diferente sería este si nuestros trabajadores pensantes y pensadores laborantes, ya sean asalariados o pagadores de salarios, se dieran cuenta de que: la verdad, la justicia, la honestidad y la lealtad, además de la confianza, la buena voluntad y la armonía, serán siempre los únicos peldaños posibles para un mundo más grande y mejor. Porque sólo con tales piedras angulares será posible una cooperación mutuamente ventajosa”. **Henry Ford** decía: “Unirse es un comienzo; mantenerse juntos es un progreso; trabajar juntos es un éxito”; y uno de sus descendientes, **Henry Ford II**, presidente de la Ford Motor Company desde 1945 hasta 1987, amplió la cultura de su abuelo: “Ninguna sociedad de naciones, ningún pueblo dentro de una nación, ninguna familia puede beneficiarse de la ayuda mutua a menos que la buena voluntad supere a la mala voluntad; a menos que el espíritu de cooperación supere el antagonismo; a menos que todos actuemos entendiendo que el bienestar de los demás determina nuestro propio bienestar”.

Hay materia para una reflexión profunda, especialmente en entornos que no quieren entender que “la complacencia es el peor enemigo del progreso”, como decía **Dave Stutman**, asumiendo, con **Samuel Goldwyn**, que “el noventa por ciento del arte de vivir consiste en llevarse bien con personas que uno no soporta”.

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci.
Catedrático de Medicina Genómica



पश्चिम का दृढ़ संकल्प
कुचलने का दृढ़ संकल्प
शरणार्थियों की रक्षा के लिए प्रबन्ध
नए व लड़कियों को होटाय जायगा
पूर्व पश्चिम विभूषण

हाबर-सकट सम्बन्ध
भारत और पाकिस्तान की
सम्मिलित होंगे
संयुक्त प्रबन्ध
संयुक्त प्रबन्ध
संयुक्त प्रबन्ध

उपद्रवों की महामारी फैलने की सूत्र में अब
सब हत्याकाण्ड फीके पड़ जायेंगे
शरणार्थी अपने कटु मर्मदों को अपने तक ही सीमित
पुनर्वास की सीमा

Offer By Mr. J
CONGRESS READ
JUST SETTLEMENT
From Our Special

Editor's Office
(Ladies) Press
Telephone No.-556
Manager's Office
(Gentlemen)
No.-646
VOL. LXVII, O. 98

The Hindustan Times

"TRIBUNE" at Bantoor
Opposite Telegraph Office.
PRICE SIX PIES

The Hindustan Times
LARGEST CIRCULATION IN NORTHERN, NORTH-WESTERN & CENTRAL INDIA
VOL. LXVII, NO. 98
NEW DELHI, WEDNESDAY, APRIL 16, 1948

Complete Agreement Reached Between India & Pakistan Kashmir Issue Not Discussed Question To Be Decided Later PATEL'S STATEMENT IN PARLIAMENT

NEW DELHI.—Sardar Vallabhbhai Patel, Deputy Prime Minister, in a statement in the Constituent Assembly (Largely) today announced that complete agreement had been reached on all outstanding issues relating to partition, including the question of the transfer of power to the new States. He said that the Government of India was now in a position to take the necessary steps to bring about the complete realization of the objectives of the Partition of India. He also stated that the Government of India was now in a position to take the necessary steps to bring about the complete realization of the objectives of the Partition of India.

GANDHIJI'S TALKS WITH THE VICEROY DISCUSSION ON AMNESTY FOR POLITICAL PRISONERS MAHATMA PASSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY INTERSESSION WITH C.I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

MAHATMA PASSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY
INTERSESSION WITH C.I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN
MAHATMA PASSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY
INTERSESSION WITH C.I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

LEAGUE DREAM OF EMPIRE
INCITEMENT TO GOOD LEGISLATORS' CON
SPECIAL TRIBUNAL TO TRY
SHAM MANOJ, INCIDENT

PROTEST AGAINST W. BENGAL GOVT. Pakistan Govt. To Take Loan From U.S. SPEEDY EVACUATION BOTH WAYS ESSENTIAL PATEL ON GRAVITY OF PROBLEM UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

PROTEST AGAINST W. BENGAL GOVT.
Pakistan Govt. To Take Loan From U.S.
SPEEDY EVACUATION BOTH WAYS ESSENTIAL
PATEL ON GRAVITY OF PROBLEM
UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

ARDAR PATEL VISITS INFERENCE WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES KILLING AND RETALIATION MUST STOP

ARDAR PATEL VISITS
INFERENCE WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS
PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

RESTORE REAL IN DELHI GANDHIJI ASKS PEOPLE HIM TO VISIT W

RESTORE REAL IN DELHI
GANDHIJI ASKS PEOPLE HIM TO VISIT W

RAPID RETURN OF PEACE IN DELHI MAPS OF INDO-PAKISTAN BORDER LOSSES RECOVERED

RAPID RETURN OF PEACE IN DELHI
MAPS OF INDO-PAKISTAN BORDER
LOSSES RECOVERED

NEED FOR AMO NEHRU DEE FOR AMO

NEED FOR AMO
NEHRU DEE FOR AMO

'FULLEST PROTECTION WHO WISH PATEL'S ASSURANCE COMM NO RECOGNITION OF AND CON

'FULLEST PROTECTION WHO WISH
PATEL'S ASSURANCE COMM
NO RECOGNITION OF AND CON

Brevialia

La doble cara de ChatGPT

ChatGPT sigue acaparando protagonismo, más de un año después de su debut público. El chatbot de inteligencia artificial (IA) fue lanzado como una herramienta de uso gratuito en noviembre de 2022 por la empresa de tecnología OpenAI en San Francisco, California. Dos meses después, ChatGPT ya había aparecido como autor en un puñado de artículos de investigación. Las editoriales académicas se apresuraron a anunciar políticas sobre el uso de ChatGPT y otros grandes modelos de lenguaje (LLM) en el proceso de escritura. En octubre pasado, 87 de las 100 principales revistas científicas habían proporcionado orientación a los autores sobre el uso de la IA generativa, que puede crear texto, imágenes y otros contenidos, informaron los investigadores el 31 de enero en *The BMJ*. Pero esa no es la única forma en que ChatGPT y otros LLM han comenzado a cambiar la escritura científica. En el entorno competitivo de la academia, cualquier herramienta que permita a los investigadores "producir más publicaciones va a ser una propuesta muy atractiva", dice el investigador de innovación digital Savvas Papagiannidis de la Universidad de Newcastle en Newcastle upon Tyne, Reino Unido.

La IA generativa sigue mejorando, por lo que los editores, las agencias de financiación de subvenciones y los científicos deben considerar qué constituye el uso ético de los LLM y qué dice la dependencia excesiva de estas herramientas sobre un panorama de investigación que fomenta la hiperproductividad. En el pasado, los investigadores solían necesitar experiencia para utilizar los LLM avanzados. Ahora, GPT ha democratizado eso hasta cierto punto.

Esta democratización ha catalizado el uso de los LLM en la escritura de investigación. En una encuesta de *Nature* de 2023 realizada a más de 1600 científicos, casi el 30% dijo que había utilizado herramientas de IA generativa para ayudar a escribir manuscritos, y alrededor del 15% dijo que las había utilizado para ayudar a redactar solicitudes de subvenciones. Y los LLM tienen muchos otros usos. Pueden ayudar a los científicos a escribir código, generar ideas de investigación y realizar revisiones bibliográficas. Los LLM de otros desarrolladores también están mejorando: Gemini de Google, por ejemplo, y Claude 2 de Anthropic, una empresa de inteligencia artificial en San Francisco. Los investigadores con las habilidades adecuadas pueden incluso desarrollar sus propios LLM personalizados que se ajusten a su estilo de escritura y campo científico.

Alrededor del 55% de los encuestados por *Nature* consideraron que uno de los principales beneficios de la IA generativa es su capacidad para editar y traducir escritos para investigadores cuya lengua materna no es el inglés. Del mismo modo, en una encuesta realizada por el Consejo Europeo de Investigación (ERC, por sus siglas en inglés), que financia la investigación en la Unión Europea, el 75 % de los más de 1000 beneficiarios de subvenciones del ERC consideraron que la IA generativa reduciría las barreras lingüísticas en la investigación para 2030, según un informe publicado en diciembre.

De los encuestados por el CEI, el 85 % pensaba que la IA generativa podría asumir tareas repetitivas o intensivas en mano de obra, como las revisiones bibliográficas. Y el 38% consideró que la IA generativa promovería la productividad en la ciencia, por ejemplo, ayudando a los investigadores a escribir artículos a un ritmo más rápido.

Aunque el resultado de ChatGPT puede ser convincentemente similar al humano, Weber-Wulff advierte que los LLM aún pueden cometer errores lingüísticos que los lectores pueden notar. Esa es una de las razones por las que aboga porque los investigadores reconozcan el uso de LLM en sus artículos. Los chatbots también son conocidos por generar información fabricada, llamada alucinaciones. ChatGPT y otras herramientas de IA podrían alterar la publicación científica. Y hay un inconveniente en el aumento de la productividad que pueden aportar los LLM. Acelerar el proceso de redacción de artículos podría aumentar el rendimiento de las revistas, lo que podría hacer que los editores y revisores sean aún más finos de lo que ya son. Junto con los investigadores que utilizan abiertamente los LLM y lo reconocen, algunos utilizan silenciosamente las herramientas para producir

investigaciones de bajo valor. Ya es difícil examinar el mar de artículos publicados para encontrar investigaciones significativas. Si ChatGPT y otros LLM aumentan la producción, esto resultará aún más difícil. El modelo actual de "publicar o perecer" recompensa a los investigadores por publicar constantemente artículos. Pero muchas personas argumentan que esto debe cambiar hacia un sistema que priorice la calidad sobre la cantidad. Por ejemplo, dice Weber-Wulff, la Fundación Alemana de Investigación permite a los solicitantes de subvenciones incluir solo diez publicaciones en una propuesta.

Según el estudio publicado en *The BMJ*, 24 de las 100 editoriales más grandes del mundo, responsables colectivamente de más de 28 000 revistas, habían proporcionado hasta octubre pasado orientación sobre la IA generativa. Las revistas con políticas de IA generativa tienden a permitir cierto uso de ChatGPT y otros LLM, siempre que se reconozcan adecuadamente. *Springer Nature*, por ejemplo, establece que el uso de LLM debe documentarse en los métodos u otra sección del manuscrito, una directriz introducida en enero de 2023. Sin embargo, las herramientas de IA generativa no satisfacen los criterios de autoría, porque eso "conlleva la responsabilidad del trabajo, y las herramientas de IA no pueden asumir esa responsabilidad".

Hacer cumplir estas reglas es más fácil de decir que de hacer, porque el texto generado por IA no revelado puede ser difícil de detectar para los editores y los revisores. Algunos detectives lo han detectado a través de frases sutiles y malas traducciones. A diferencia de los casos de plagio, en los que hay una fuente clara, no se puede probar que algo haya sido escrito por IA.

Aunque a partir de noviembre, la Asociación Estadounidense para el Avance de la Ciencia, que publica *Science*, permite cierto uso divulgado de la IA generativa en la preparación de manuscritos, todavía prohíbe el uso de LLM durante la revisión por pares. *Springer Nature* prohíbe a los revisores pares cargar manuscritos en herramientas de IA generativa.

Algunas agencias de financiación de subvenciones, como los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. y el Consejo Australiano de Investigación, prohíben a los revisores utilizar la IA generativa para ayudar a examinar las solicitudes de subvenciones debido a preocupaciones sobre la confidencialidad (las propuestas de subvenciones se tratan como documentos confidenciales y otras personas pueden acceder a los datos introducidos en los LLM públicos). Pero el Consejo Científico del CEI, que gobierna el CEI, emitió una declaración en diciembre en la que reconocía que los investigadores utilizan tecnologías de IA, junto con otras formas de ayuda externa, para preparar propuestas de subvención.

Como toda fórmula de progreso, la IA se acabará usando para lo que cada cual decida, incluyendo el crimen, el fraude, la sobreproducción científica innecesaria, fabricar resultados inexistentes y ocultar la infidelidad conyugal. Toda ley tiene su trampa legal.

McKenzie Prillaman. Is ChatGPT making scientists hyper-productive? The highs and lows of using AI. Nature.doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00592-w>

Ganjavi, C. et al. *BMJ* 384, e077192 (2024). ERC. Foresight: Use and Impact of Artificial Intelligence in the Scientific Process (European Research Council, 2023).

Los entresijos de la Neurotecnología

Ningún progreso científico ha estado exento de detractores; si, además, el tema afecta al cerebro, las voces críticas se multiplican; y si, a mayores, lo que se vende como progreso no es transparente y no pasa los filtros de la ortodoxia científica, entonces el ruido mediático todavía convierte las cosas en más problemáticas.

La primera persona en recibir un dispositivo de monitorización cerebral de la compañía neurotecnológica Neuralink, puede controlar el cursor de una computadora con su mente, según reveló Elon Musk, fundador de la firma. Pero los investigadores dicen que esto no es una gran hazaña, y están preocupados por el secreto en torno a la seguridad y el rendimiento del dispositivo. Musk anunció el 29 de enero que Neuralink había implantado por primera vez una interfaz cerebro-ordenador (BCI) en un ser humano. Neuralink, con sede en Fremont, California, es la tercera compañía en iniciar ensayos a largo plazo en humanos. La interfaz cerebro-columna vertebral permite al hombre paralizado caminar usando sus pensamientos. Algunos BCI implantados asientan en la superficie del cerebro y registran el disparo promedio de las poblaciones de neuronas, pero el dispositivo de Neuralink, y al menos otros dos, penetran en el cerebro para registrar la actividad de las neuronas individuales. El BCI de Neuralink contiene 1024 electrodos, muchos más que los sistemas anteriores, dispuestos en innovadores hilos flexibles. La empresa también ha producido un robot quirúrgico para insertar su dispositivo. Pero no ha confirmado si ese sistema se utilizó para el primer implante humano. Los detalles sobre el primer destinatario también son escasos, aunque el folleto de reclutamiento de voluntarios de Neuralink dice que las personas con cuadriplejía derivada de ciertas condiciones son aptas para el experimento. Según Musk, el implante no tiene efectos nocivos y el voluntario es capaz de mover un mouse por la pantalla del ordenador solo con el pensamiento.

Para los investigadores que trabajan en neurotecnologías implantadas, este logro es decepcionante. *Nature* pone en boca de Bolu Ajiboye, investigador de BCI en la Universidad Case Western Reserve en Cleveland, Ohio, el siguiente comentario: "Que un humano controle un cursor no es nada nuevo. El primer humano en recibir un implante BCI a largo plazo controló un cursor en 2004, y los primates no humanos lo han estado haciendo durante más tiempo".

Tampoco se necesitan datos de neuronas individuales para lograr esta hazaña. El BCI de Synchron, con sede en la ciudad de Nueva York, que se coloca en un vaso sanguíneo cerebral y registra el disparo promedio de las poblaciones neuronales, también permite el control del cursor y una función de "clic izquierdo". E incluso los sistemas de grabación externos basados en el cuero cabelludo pueden proporcionar a los usuarios un control rudimentario del cursor. Controlar el mouse de una computadora con el pensamiento podría permitir que las personas que viven con parálisis recuperen cierta independencia y funcionalidad. Pero está muy lejos de las ambiciones de Musk para el dispositivo de Neuralink. Los sistemas de electrodos implantados de alta densidad desarrollados por equipos académicos han permitido a los participantes del ensayo con parálisis operar brazos y manos robóticos protésicos, y comunicarse decodificando su habla imaginada. Aún más importante en esta etapa es la seguridad, tanto del dispositivo como de la cirugía. Neuralink ha publicado videos en línea de su cirujano robótico cosiendo componentes del implante en agar, pero hay información disponible sobre la primera aplicación del sistema en la clínica.

Liam Drew. Neuralink brain chip: advance sparks safety and secrecy concerns. *Nature*, 23 Feb. 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00550-6>

Acción anti-aging de las neuronas hipotalámicas

Se ha demostrado que la actividad de las neuronas en el hipotálamo ralentiza los cambios fisiopatológicos asociados con el envejecimiento. **Tokizane et al.** ahora encuentran que un subconjunto de estas neuronas en el hipotálamo dorsomedial (DMH) en ratones ejercen sus efectos a través del control del tejido adiposo blanco (WAT) y están desreguladas con la edad, lo que conduce a una disminución de la actividad física y una reducción de la esperanza de vida. En trabajos anteriores, los autores encontraron que la activación de las neuronas DMH que expresan *Nk2 homeobox 1 (NKX2-1)* y la proteína desacetilasa *SIRT1* (neuronas DMHSIRT1/NKX2-1) prolonga la vida útil en ratones. Para explorar los posibles mecanismos de este efecto, los autores trataron de identificar subpoblaciones de estas neuronas mediante la realización de análisis de expresión génica en neuronas NKX2-1 positivas recogidas del hipotálamo. Este análisis identificó un subconjunto de neuronas DMHSIRT1/NKX2-1 que expresan altamente *PPP1R17*, un miembro de la familia de los inhibidores de la proteína fosfatasa (neuronas DMHPPP1R17). Las imágenes *in vivo* revelaron que estas neuronas se proyectan a sitios involucrados en la señalización simpática al tejido adiposo, lo que sugiere un papel para ellas en la regulación del metabolismo de las grasas.

Para investigar más a fondo la función de las neuronas DMHPPP1R17, los autores redujeron la expresión de *Ppp1r17* en el DMH utilizando la interferencia de ARN. Los ratones knockdown mostraron una disminución de la actividad física y un aumento de peso en comparación con los controles, y el análisis histológico y de expresión génica de su WAT reveló adipocitos blancos más grandes y una expresión reducida de los genes implicados en la descomposición de la grasa. El WAT de los ratones knockdown también mostró niveles reducidos de fosforilación de la lipasa sensible a las hormonas (HSL), un marcador molecular para la estimulación y la lipólisis del sistema nervioso simpático (SNS), y la retracción de las ramas del SNS. Estos datos sugieren que las neuronas DMHPPP1R17 regulan la función WAT a través de la activación del SNS.

Dado que las neuronas DMHSIRT1/NKX2-1 se han relacionado con el envejecimiento y el envejecimiento se asocia con cambios metabólicos en WAT, los autores plantearon la hipótesis de que la actividad de las neuronas DMHPPP1R17 podría disminuir con la edad. La inmunotinción de *PPP1R17* en el DMH de ratones de 5 o 25 meses de edad reveló un cambio en la localización de *PPP1R17* desde el núcleo al citoplasma con la edad, que se acompañó de una disminución en la función de WAT. La reducción de la expresión de *Prkg1*, que codifica una quinasa que se colocaliza con *PPP1R17* en las neuronas, impidió la localización citoplasmática de *PPP1R17* y revirtió los efectos anteriores. Sorprendentemente, la reducción de *Prkg1* fue suficiente para retrasar el deterioro fisiológico asociado a la edad y aumentar la esperanza de vida de los ratones. Los autores replicaron este efecto mediante la activación selectiva de neuronas DMHPPP1R17 en ratones envejecidos utilizando una estrategia quimiogénica.

En general, este estudio demuestra que las neuronas DMHPPP1R17 regulan la actividad WAT y median la desregulación de la función WAT en ratones durante el envejecimiento, un efecto que puede ralentizarse mediante la estimulación de estas neuronas.

Willson, J. *Neurons in the hypothalamus counteract ageing in mice*. *Nat. Rev. Neurosci.* 25, 141 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41583-024-00794-1>.

Tokizane, K. et al. *DMHPpp1r17 neurons regulate aging and lifespan in mice through hypothalamic-adipose inter-tissue communication*. *Cell Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.12.011> (2024)

Promoción de la regeneración axónica por Formina 2 tras daño del nervio ciático

Los nervios periféricos pueden mostrar cierta regeneración después de una lesión si se induce una respuesta intrínseca adaptativa, pero los resultados clínicos después de la lesión de los nervios periféricos proximales (PNI) suelen ser deficientes, con axones que exhiben un crecimiento lento y una reilimitación inadecuada del músculo diana. **Au et al.** ahora identifican la formina 2 (FMN2) como un regulador de la regeneración axonal y un objetivo potencial para promover la reparación nerviosa después de la PNI. En un estudio anterior en ratas con PNI, la irradiación local, con dosis bajas de radiación ionizante (LDIR), del nervio ciático mejoró la recuperación funcional. En el nuevo estudio, Au et al. plantearon la hipótesis de que LDIR aumentaba la capacidad de crecimiento intrínseco en las neuronas lesionadas del ganglio de la raíz dorsal (DRG). En línea con esto, los autores encontraron que los ratones que recibieron LDIR después de una lesión por aplastamiento del nervio ciático exhibieron un mayor crecimiento de neuritas DRG en comparación con los animales que recibieron irradiación simulada. Además, los ratones que recibieron LDIR mostraron una recuperación funcional sensorial y motora más rápida.

Para determinar cómo LDIR mejoró la regeneración de axones, los autores primero realizaron un perfil de metilación de CpG en todo el genoma de las neuronas DRG después de la exposición a LDIR. Este enfoque reveló que la exposición a LDIR se asoció con una marcada hipermetilación del promotor *Fmn2*. Los autores también encontraron que la expresión de ARNm y proteínas de FMN2 en los DRG disminuyó después de la lesión del nervio ciático en ratones. En conjunto, estos datos sugirieron que LDIR ejerce sus efectos, al menos en parte, mediante la regulación de la expresión de FMN2.

A continuación, los autores examinaron la regeneración del axón DRG después de la lesión del nervio ciático en ratones *Fmn2*^{-/-}. Estos ratones tenían axones regenerados más largos que los ratones de tipo salvaje lesionados y mostraron una recuperación funcional sensorial y motora acelerada. Se observaron resultados similares cuando los autores ablacionaron la expresión de *Fmn2* específicamente en neuronas DRG.

¿Cómo promueve la pérdida de FMN2 la regeneración intrínseca de los axones? Las imágenes de lapso de tiempo revelaron que la reducción de la expresión de *Fmn2* en las neuronas DRG aumentó la dinámica de los microtúbulos en los conos de crecimiento de los axones. Este efecto fue bloqueado mediante la inhibición de la histona desacetilasa 5 (HDAC5) o la reducción de los niveles de esta proteína. Trabajos anteriores demostraron que la HDAC5 fosforilada desacetila la α -tubulina, promoviendo la regeneración de los axones. Por lo tanto, la ablación de *Fmn2* en las neuronas DRG puede ejercer sus efectos regenerativos a través de la modificación postraduccional de los microtúbulos.

Por último, los autores llevaron a cabo un análisis bioinformático en el que buscaron en una base de datos de pequeñas moléculas bioactivas las que estaban asociadas con la red reguladora de genes vinculada a la ablación de *Fmn2*. Este enfoque identificó un medicamento aprobado por la FDA llamado metaxalone. La administración de este fármaco un día después de la lesión por aplastamiento del nervio ciático en ratones, para imitar el tratamiento tardío que se podría ver en la clínica, aceleró la recuperación funcional.

En conjunto, estos datos muestran que FMN2 es un regulador de la regeneración de axones. También sugieren una posible estrategia para promover la reparación después de la PNI.

Yates, D. *Promoting axon regeneration after injury*. *Nat. Rev. Neurosci.* 25, 142 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41583-023-00791-w>.

Au, N. P. B. et al. *Genome-wide study reveals novel roles for formin-2 in axon regeneration as a microtubule dynamics regulator and therapeutic target for nerve repair*. *Neuron* <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.11.011> (2023).

Astrocitos reguladores de conducta

Durante mucho tiempo se ha considerado que las neuronas son las células cerebrales responsables del comportamiento, pero esta perspectiva pasa por alto un tipo de célula importante: el astrocito. En un artículo publicado en *Nature*, **Ollivier et al.** informan de que una subpoblación de astrocitos cerebrales puede controlar comportamientos repetitivos. Los hallazgos de los autores constituyen un argumento convincente para considerar a los astrocitos como un regulador crucial de la alteración del comportamiento en diversos trastornos cognitivos y psiquiátricos.

Los astrocitos son un tipo diverso de célula glial, cuyo nombre se refiere a su función inferida como "pegamento" que mantiene las neuronas y otras células cerebrales en su lugar. De acuerdo con este apodo, los astrocitos y otras glías se consideran principalmente células de soporte para las neuronas, a las que se les atribuye el mérito exclusivo de codificar las funciones fundamentales del cerebro: pensar y controlar el comportamiento. La investigación emergente se opone a esta suposición al mostrar que los astrocitos desempeñan un papel importante en la modulación de la señalización entre las neuronas en las uniones llamadas sinapsis. Por lo tanto, los astrocitos pasan de ser un pegamento neuronal a titiriteros de la función neuronal e impulsores clave del comportamiento.

Ollivier et al. describen una subpoblación de astrocitos, notable por su expresión del gen *Crym*, en una porción del cerebro llamada cuerpo estriado que codifica la motivación y el hábito. Aunque la proteína que codifica *Crym*, la μ -cristalina, fue descubierta en 1957, su papel en el cerebro ha permanecido casi inexplorado hasta ahora.

El interés en la función de la μ -cristalina en el cerebro fue estimulado por estudios genéticos que demostraron una relación entre el gen *Crym* y trastornos cerebrales aparentemente dispares. En el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y en la enfermedad de Huntington (EH), por ejemplo, el trastorno obsesivo-compulsivo está inversamente correlacionado con la gravedad de la enfermedad. El cuidadoso examen de Ollivier y sus colegas de la localización de la μ -cristalina reveló que su expresión densa en el cuerpo estriado no está dirigida a las neuronas, sino a una población de astrocitos. Utilizaron modelos animales para explorar las consecuencias conductuales de la regulación negativa de *Crym* en los astrocitos estriatales, como se observa en personas con TOC y EH.

Utilizando una serie de pruebas conductuales, los autores informan que una expresión artificialmente reducida (knockdown) de *Crym* no tiene ningún efecto sobre el control motor o la ansiedad, pero produce un aumento sorprendente en la "perseveración", o patrones de comportamiento repetitivos que no tienen ningún propósito aparente. En los roedores, la perseverancia se revela a través de un aumento en el tiempo dedicado a comportamientos como enterrar canicas, acicalarse, lamer la tromba marina de su recinto y explorar objetos familiares. La perseveración es un componente de muchos trastornos psiquiátricos y cognitivos que se caracterizan por dificultades para cambiar entre diferentes pensamientos y comportamientos, una capacidad conocida como flexibilidad cognitiva y conductual. Estos trastornos incluyen tanto el TOC como la EH, así como los accidentes cerebrovasculares y otras formas de lesiones cerebrales, algunas demencias, el trastorno del espectro autista, la psicosis y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Anteriormente, no se entendía que la perseveración pudiera aislarse como una característica independiente del comportamiento, o que estuviera mediada por células no neuronales.

Para determinar cómo la reducción de μ -cristalina contribuye a la perseverancia, los autores exploraron la fisiología de las neuronas que señalan al cuerpo estriado en ratones que carecían de expresión de *Crym* en los astrocitos. Encontraron un cambio en el equilibrio general de las señales excitatorias e inhibitoras producidas por las neuronas. Este equilibrio es normalmente mantenido por los astrocitos que regulan estrechamente la liberación de moléculas neurotransmisoras y su eliminación de las sinapsis. Sabiendo esto, los autores aplicaron una tecnología para silenciar las neuronas excitadoras hiperactivas en ratones que carecían de expresión de *Crym* en los astrocitos, y

observaron una reducción en la perseverancia conductual. Esto indicó que el restablecimiento de la señalización normal astrocito-neurona en esta vía es una estrategia terapéutica potencial para aliviar la perseverancia.

Queda trabajo por hacer para comprender los detalles más finos de la señalización que se produce entre los astrocitos y las neuronas para regular la flexibilidad del comportamiento, y exactamente cómo las reducciones en la μ -cristalina interrumpen esta señalización. Los autores indican que una disminución en la liberación de moléculas inhibitoras a través de una proteína de astrocitos llamada GAT-3 podría ser responsable del desequilibrio entre las señales excitatorias e inhibitoras que se desencadena por el knockdown de *Crym*, un tema emocionante que está maduro para futuras investigaciones. Se sabe que la μ -cristalina altera la expresión génica en respuesta a las hormonas tiroideas y posee actividad enzimática. Pero queda por ver cómo estas funciones contribuyen a los cambios observados en la regulación de la actividad neuronal por parte de los astrocitos.

Los experimentos realizados por Ollivier et al. constituyen un caso claro y convincente para una exploración más amplia de las células gliales en las enfermedades cerebrales. Estos hallazgos también apuntan directamente a la alteración de la señalización entre astrocitos y neuronas como un factor fundamental que influye en un síntoma cardinal de varios trastornos cerebrales, y revelan nuevas posibilidades terapéuticas.

Anna Kruyer. *Non-neuronal brain cells modulate behaviour*. *Nature*,
doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00425-w>

Ollivier, M. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07138-0> (2024).

Sistema de limpieza cerebral

La acumulación de desechos metabólicos es una de las principales causas de numerosos trastornos neurológicos; sin embargo, todavía tenemos un conocimiento limitado de cómo el cerebro realiza la autolimpieza. **Li-Feng Jiang-Xie**, del *Brain Immunology and Glia (BIG) Center*, en la *Washington University* de St. Louis, demostraron que las redes neuronales sincronizan los potenciales de acción individuales para crear ondas iónicas de gran amplitud, rítmicas y autoperpetuadas en el líquido intersticial del cerebro. Estas ondas son un mecanismo plausible para explicar la potenciación correlacionada del flujo glinfático a través del parénquima cerebral. El aplanamiento quimiogénico de estas ondas iónicas de alta energía impidió en gran medida la infiltración del líquido cefalorraquídeo y la eliminación de moléculas del parénquima cerebral. En particular, las ondas sintetizadas generadas a través de la estimulación optogénica transcraneal potenciaron sustancialmente la perfusión del líquido cefalorraquídeo al líquido intersticial. Este estudio demuestra que las neuronas sirven como organizadores maestros para la limpieza del cerebro. Este principio fundamental introduce un nuevo marco teórico para el funcionamiento de las ondas cerebrales macroscópicas.

Jiang-Xie, L.F., Drieu, A., Bhasi, K. et al. *Neuronal dynamics direct cerebrospinal fluid perfusion and brain clearance*. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07108-6>.

La luz mejora las funciones cognitivas

Siempre presente en nuestros entornos, la luz arrastra los ritmos circadianos a lo largo de largas escalas de tiempo, influyendo en los patrones de actividad diaria, la salud y el rendimiento. Cada vez hay más pruebas de que la luz también actúa independientemente del sistema circadiano para influir directamente en la fisiología y el comportamiento, incluida la cognición. La exposición a la luz estimula las áreas cerebrales involucradas en la cognición y parece mejorar una amplia gama de funciones cognitivas. Sin embargo, se desconoce el alcance de estos efectos y sus mecanismos. Las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles (ipRGC) se han convertido en el conducto principal a través del cual la luz afecta a los comportamientos no formadores de imágenes y son un candidato principal para mediar los efectos directos de la luz en la cognición.

El papel de la luz en el fotoarrastre de los ritmos circadianos ha sido apreciado durante mucho tiempo por los investigadores, y se entiende que la interrupción del fotoarrastre circadiano es un factor que conduce a numerosos problemas de salud, salud mental y cognitivos. Los teléfonos inteligentes, las pantallas y los entornos urbanos significan que franjas cada vez mayores de la población están expuestas a la luz en el momento equivocado del día y son susceptibles a la alteración circadiana crónica. Al mismo tiempo, cada vez hay más pruebas que demuestran que, incluso en ausencia de cambios circadianos, la luz tiene un impacto directo en el comportamiento, incluidos los aspectos de la cognición y la función cognitiva del cerebro. Los circuitos y mecanismos implicados son relativamente poco conocidos. Se sabe que las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles que expresan melanopsina (ipRGC), que son el único conducto a través del cual la luz impulsa el fotoarrastre circadiano a través de una proyección hacia el núcleo supraquiasmático (SCN), también se proyectan a múltiples regiones cerebrales que alimentan directamente los circuitos cognitivos. Por lo tanto, no solo es probable que las ipRGC provoquen efectos circadianos en el estado de ánimo, el aprendizaje y la cognición, sino que también son el conducto más probable para los impactos directos de la luz en la salud, el comportamiento y la función cognitiva. Sin embargo, se desconoce en gran medida si las señales ipRGC modulan directamente los comportamientos cognitivos y cómo lo hacen, y los circuitos a través de los cuales esto ocurre. Además, para muchos estudios cognitivo-conductuales que han utilizado la luz como variable experimental, ni las condiciones de iluminación ni los informes estaban estandarizados, lo que dificultaba la reproducción de las condiciones y los resultados experimentales.

Numerosos estudios han investigado el impacto de la luz en el rendimiento humano y la función cerebral en una amplia gama de comportamientos cognitivos, con resultados variables.

La cognición abarca una serie de fenómenos mentales que incluyen el pensamiento, el razonamiento, la memoria y la toma de decisiones, todos ellos controlados por redes cerebrales que están interconectadas y son interdependientes. **Ulric Neisser**, pionero de la psicología cognitiva, contextualizó la idea de cognición en el marco de la información sensorial y las formas en que se utiliza y transforma en el cerebro. La luz detectada por la retina es una de esas entradas y se transmite al cerebro, donde se transforma para producir una amplia gama de efectos fisiológicos y conductuales. Por lo tanto, la neurociencia cognitiva y sensorial están inextricablemente vinculadas, y un estudio interseccional vigoroso de sus interacciones de circuito y comportamiento requiere una comprensión matizada de ambos campos.

Mahoney, H.L., Schmidt, T.M. The cognitive impact of light: illuminating ipRGC circuit mechanisms. Nat. Rev. Neurosci. 25, 159–175 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00788-5>

El fundamento cerebral de la Curiosidad (conducta neófila)

Durante muchos años, los neurocientíficos han investigado los mecanismos conductuales, computacionales y neurobiológicos que sustentan las decisiones basadas en valores, revelando cómo los humanos y los animales toman decisiones para obtener recompensas. Sin embargo, muchas decisiones están influenciadas por factores distintos al valor de las recompensas físicas o los reforzadores de segundo orden (como el dinero). Por ejemplo, los animales (incluidos los humanos) exploran con frecuencia objetos novedosos que no tienen valor intrínseco únicamente porque son novedosos y exhiben el deseo de obtener información para reducir sus incertidumbres sobre el futuro, incluso si esta información no puede conducir a una recompensa o ayudarlos a realizar las tareas futuras. **Ilya E. Monosov**, del Departamento de Neurociencias de la *Washington University School of Medicine*, St. Louis, MO, USA, estudió cómo los circuitos en el cerebro de los primates responsables de detectar, predecir y evaluar la novedad y la incertidumbre regulan el comportamiento y dan lugar a estos componentes conductuales de la curiosidad. También analizó cómo surgen los comportamientos relacionados con la curiosidad durante el desarrollo postnatal y señaló algunas razones importantes para la persistencia de la curiosidad a través de las generaciones.

En las últimas décadas, los neurobiólogos han utilizado métodos económicos y etológicos para evaluar los mecanismos conductuales, computacionales y neurobiológicos de la toma de decisiones y la motivación guiadas por valores. También estudiaron cómo los seres humanos y los animales buscan información que les ayude a obtener reforzadores de primer orden (como la comida) y reforzadores de segundo orden (como el dinero). Estos comportamientos instrumentales son un componente importante de la exploración que permite a los humanos y a otros animales encontrar recompensas y evitar castigos. Además, muchas decisiones cotidianas están guiadas por factores distintos a las recompensas físicas y sus valores instrumentales. Por ejemplo, los seres humanos y los animales exploran objetos novedosos (aquellos que nunca han visto) y/o muestran motivaciones para obtener información que pueda reducir sus incertidumbres sobre el futuro, incluso cuando el objeto o la información no pueden ser utilizados para obtener recompensas o para la tarea en cuestión. Estas conductas de búsqueda de información, a menudo denominadas búsqueda de información no instrumental, son componentes centrales de la "curiosidad", un término en psicología que se utiliza a menudo para describir una constelación de motivaciones y comportamientos que contribuyen a la formación de creencias sobre el mundo y el propio estado a través de la reducción de la incertidumbre y la maximización de experiencias novedosas. Estas motivaciones tienen un amplio impacto en la toma de decisiones, los estados internos, la atención y la acción.

El grado de preferencia de un animal por la novedad depende de muchos factores. Dependiendo del entorno o contexto y de la tarea en cuestión, los objetos novedosos pueden tener un valor motivacional positivo o negativo y ser apetitivos o aversivos. Además, algunas especies animales son (en promedio) neofóbicas, mientras que otras son neófilas. Las preferencias por la novedad también pueden cambiar en función de la experiencia y el desarrollo. Incluso cuando se sabe explícitamente que los objetos novedosos no predicen ni se asocian con recompensas y castigos, su capacidad para atraer comportamientos de inspección parece depender en gran medida del estado (externo e interno).

Los primates y muchos otros animales muestran un sesgo atencional de por vida hacia la novedad. Las neuronas de los ganglios basales posteriores ventrales tienen un papel fundamental en la señalización de la importancia de los objetos y son sensibles a la novedad de los objetos. Reciben proyecciones directas de la PRH y son moduladas por una población única de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra lateral caudal que se cree que señalan diversas formas de prominencia conductual y son resistentes a los cambios de valor a corto plazo. Estas neuronas dopaminérgicas reciben proyecciones de la ZI. Un posible sustrato para la preferencia de novedad

persistente a lo largo de la vida de primates individuales en el comportamiento oculomotor es el bucle PRH-ganglios basales.

Otra cuestión importante es comprender qué variables conductuales señalan los neuromoduladores, y en particular las neuronas dopaminérgicas, a lo largo del desarrollo. A medida que el modelo del mundo de un animal en desarrollo se vuelve más sofisticado con el tiempo, una pregunta importante es: ¿cómo cambian los errores de predicción en las neuronas dopaminérgicas en el SNC medial y las señales de prominencia en las neuronas dopaminérgicas en el SNC caudal y lateral a lo largo del tiempo y el desarrollo? Una posibilidad es que, al principio del desarrollo postnatal, ambos grupos de neuronas dopaminérgicas señalen algunas formas de prominencia o sorpresa, y que el sistema de error de predicción SNC medial adquiera más tarde la capacidad de transmitir un error de predicción basado en valores con signo. Esta posibilidad, junto con la forma en que el procesamiento de la novedad de objetos en el SNC cambia a lo largo del tiempo, requiere más atención.

A lo largo del desarrollo postnatal, los entornos socialmente cooperativos y competitivos, y los múltiples sistemas de aprendizaje y efectores (guiados por distintas funciones objetivas) podrían ser componentes cruciales de la curiosidad, y de la curiosidad de los primates en particular.

La detección de novedades y las predicciones deben influir en la estimación de la incertidumbre. Al mismo tiempo, es posible que la estimación de la incertidumbre pueda impulsar la modulación de la ganancia en el procesamiento sensorial y/o impulsar la predicción de la novedad. En este momento, los algoritmos conductuales o mecanismos neuronales implicados en estas importantes interacciones siguen siendo poco conocidos.

Una pregunta relacionada es si existe un controlador general de la curiosidad en el cerebro maduro de los primates. La búsqueda de novedades y la investigación y la búsqueda de información para reducir la incertidumbre son componentes de un fenotipo de curiosidad. Sin embargo, estas motivaciones no siempre están correlacionadas. Los humanos u otros animales pueden estar muy motivados para buscar información, con el objetivo de reducir la incertidumbre de su recompensa, pero pueden evitar la novedad, o viceversa. Del mismo modo, las actitudes hacia la resolución de la incertidumbre de la recompensa y el castigo pueden ser diversas, y algunos sujetos prefieren la resolución de una y no de la otra.

La novedad de lugares o espacios es procesada por una red de áreas cerebrales implicadas en la memoria declarativa, como el hipocampo y la región mamilar del hipotálamo. La novedad contextual parece involucrar circuitos similares o, al menos parcialmente, superpuestos. Comprender cómo se codifican y utilizan las diferentes formas de novedad (objeto, lugar y contexto) para guiar el comportamiento arrojará más luz sobre los mecanismos de la curiosidad, así como sobre la formación de mapas cognitivos y su utilidad conductual.

La programación genética (o epigenética) por sí sola no puede producir políticas cognitivo-conductuales complejas ni impartir conocimientos sobre estadísticas ambientales volátiles. En cambio, la genética restringe los circuitos neuronales y proporciona las arquitecturas necesarias y la capacidad computacional para respaldar comportamientos complejos que conforman la curiosidad. Un punto de partida para evaluar la relación entre la genética y la curiosidad podría ser preguntarse qué propiedades del circuito apoyan la estimación de la incertidumbre. La estimación de la incertidumbre depende de la capacidad de integrar eventos sorprendentes en escalas de tiempo largas. La evaluación de la base genética de la jerarquía de escalas de tiempo en la corteza puede, por lo tanto, proporcionar pistas importantes sobre los mecanismos de estimación de la incertidumbre y la búsqueda de información a lo largo del desarrollo y la evolución.

No hace falta decir que la curiosidad no es solo una forma de intolerancia a la incertidumbre. Si así fuera, existiría una fuerte relación entre la aversión al riesgo y la disposición a pagar por la información.

En cambio, la curiosidad puede tener un papel fundamental en la formación de creencias y modelos del mundo, un proceso que en sí mismo puede ser gratificante para los humanos y posiblemente para otros animales. Por lo tanto, múltiples mecanismos tienden a mediar la búsqueda de información y la curiosidad. Para comprender estos mecanismos biológicos subyacentes, necesitamos determinar las múltiples fuentes conductuales y emocionales o "motivadores" de la curiosidad. El deseo de aprender y monitorizar el propio progreso de aprendizaje son fuentes importantes adicionales de comportamiento relacionado con la curiosidad. Los estados internos que evolucionan en escalas de tiempo largas, como las emociones o los estados de ánimo, probablemente tengan una poderosa influencia en la curiosidad, la búsqueda de información y la búsqueda de novedades, pero no está claro cómo.

Nuestro deseo de adquirir conocimientos e interactuar con la novedad persiste a pesar de la ausencia de beneficios inmediatos o aparentes. Sin embargo, puede conferir ventajas a lo largo de la vida, mejorando el forrajeo adaptativo y aumentando las oportunidades de supervivencia de las especies en entornos complejos.

Monosov, I.E. Curiosity: primate neural circuits for novelty and information seeking. Nat. Rev. Neurosci. 25, 195–208 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00784-9>.

La sensación táctil requiere ELKIN1

La sensación táctil está mediada por canales iónicos activados mecánicamente. Aunque se han identificado algunos de estos canales, es probable que la mecanosensibilidad de las neuronas sensoriales involucre múltiples tipos de canales con compuertas mecánicas. **Chakrabarti et al.** identificaron un canal iónico putativo, ELKIN1, que se activa por fuerza mecánica y es necesario para la sensación normal del tacto en ratones. La eliminación de *Elkin1* redujo la activación de corrientes de bajo umbral activadas mecánicamente. Se observó una reducción similar en las neuronas sensoriales humanas inducidas tras una pequeña reducción mediada por ARN interferente en ELKIN1. La identificación de la contribución de ELKIN1 a la sensación táctil amplía nuestra comprensión de las bases moleculares de la sensación cutánea.

La percepción del tacto es posible gracias a los canales iónicos activados mecánicamente, cuya apertura excita las terminaciones sensoriales cutáneas para iniciar la sensación. ELKIN1 es un canal iónico probablemente activado por la fuerza mecánica, necesaria para la sensibilidad normal al tacto en ratones. La insensibilidad al tacto en ratones *Elkin1*^{-/-} fue causada por una pérdida de corrientes activadas mecánicamente (corrientes MA) en aproximadamente la mitad de todas las neuronas sensoriales activadas por el tacto ligero (mecanorreceptores de bajo umbral). La reintroducción de *Elkin1* en neuronas sensoriales de ratones *Elkin1*^{-/-} restauró las corrientes de MA. Además, la pequeña eliminación mediada por ARN interferente de ELKIN1 de las neuronas sensoriales humanas inducidas redujo sustancialmente las corrientes MA inducidas por la indentación, lo que respalda un papel conservado de ELKIN1 en el tacto humano. ELKIN1 es un componente central de la transducción táctil en ratones y potencialmente en humanos.

Chakrabarti S et al. Touch sensation requires the mechanically gated ion channel ELKIN1. SCIENCE, 29 Feb 2024, Vol 383, Issue 6686, pp. 992-998. DOI: [10.1126/science.adl0495](https://doi.org/10.1126/science.adl0495).

Control de la vocalización por el tronco encefálico y su coordinación con la respiración

Las vocalizaciones en los mamíferos deben coordinarse con la respiración porque los sonidos vocales se producen en las vías respiratorias. Trabajos anteriores han identificado núcleos cerebrales que regulan la vocalización, pero aún se desconocen las neuronas responsables de la aducción de las cuerdas vocales y la coordinación vocal-respiratoria. **Park et al.** investigaron el circuito neuronal que media directamente la producción vocal y el acoplamiento vocal-respiratorio en ratones. Los autores identificaron las neuronas premotoras laríngeas específicas de la vocalización ubicadas en el núcleo retroambiguo (RamVOC) como el nodo de control clave para impulsar el cierre de las cuerdas vocales, coordinando así el esfuerzo de espiración y la producción de sonido. La supresión de estas neuronas por el complejo preBötzinger subyace a la activación de la vocalización por inspiración. Por lo tanto, las sílabas vocales son producidas por la excitación RAMVOC de las motoneuronas laríngeas, que son interrumpidas periódicamente por la inhibición rítmica mediada por el complejo preBötzinger.

La fonación, el proceso fundamental que gobierna la vocalización y el habla, requiere dos acciones simultáneas de estrechar la laringe (aducción de las cuerdas vocales) y exhalar aire de los pulmones. El habla no puede ocurrir durante la inhalación, porque la inspiración inhibe predominantemente la vocalización. Esta primacía de la respiración es crucial para la supervivencia. Aunque estudios anteriores han identificado neuronas en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo (PAG) como una puerta permisiva para provocar vocalizaciones, los patrones alternos de inspiración y vocalización no se modifican con la estimulación PAG en animales de experimentación. Esto condujo a los autores a identificar una población neuronal que impulsa directamente la fonación y a dilucidar sus interacciones con el circuito respiratorio que aseguran la coordinación vocal-respiratoria y priorizan la respiración. Para ello, utilizaron como modelo las vocalizaciones ultrasónicas (USV) de ratón, en las que se requiere la aducción de las cuerdas vocales para las USV y las sílabas de las USV se interrumpen periódicamente por las inspiraciones.

La hipótesis se centra en las neuronas premotoras laríngeas del tronco encefálico como controladores clave de la aducción de las cuerdas vocales y su coordinación con la respiración. Mientras que la literatura anterior ha identificado el núcleo retroambiguo (RAM) en el cerebro posterior caudal como un nodo crítico para la vocalización, su heterogeneidad, incluidas las neuronas que modulan la respiración y otros movimientos orofaciales, requiere una orientación precisa de las neuronas premotoras específicas de la vocalización dentro de RAM para desentrañar las complejidades mecanicistas del control de las cuerdas vocales. Utilizando el trazado trans-sináptico mediado por el virus de la rabia monosináptica, marcaron una población de neuronas premotoras laríngeas excitadoras en el RAM en ratones adultos.

El silenciamiento de las neuronas RAMVOC utilizando cadenas ligeras de toxina tetánica abolió los USV de cortejo y los chirridos audibles provocados por el dolor en ratones adultos, junto con una falta de actividad muscular abdominal relacionada con la fonación, lo que indica que las neuronas RAMVOC son necesarias para la fonación. La activación optogenética de RAMVOC fue suficiente para inducir el cierre de las cuerdas vocales y provocar USV, y la duración de la activación influyó en la longitud de las sílabas de USV y los períodos de espiración concurrentes. Las necesidades de inspiración podrían anular el cierre de las cuerdas vocales mediado por RAMVOC. Tanto las motoneuronas laríngeas como las neuronas RAMVOC reciben entradas inhibitorias del complejo preBötzinger (preBötC), que es conocido por contener neuronas generadoras de ritmo de inspiración. La ablación de las sinapsis inhibitorias en las neuronas RAMVOC comprometió la activación de la inspiración de la aducción de las cuerdas vocales, lo que resultó en vocalizaciones roncadas anormales durante los períodos de inspiración tras la estimulación de PAG. Además, la RAMVOC desinhibida condujo a USV espontáneos en ausencia de un contexto social.

Este estudio revela los circuitos y mecanismos que subyacen a la fonación y a la interacción voz-respiración. La RAMVOC forma el nódulo premotor crítico de la PAG necesario para todas las fonaciones al impulsar la aducción de las cuerdas vocales y coordinar la actividad muscular espiratoria. Además, las entradas inhibitorias del preBötC tanto a RAMVOC como a las motoneuronas laríngeas permiten la inspiración rítmica para controlar la vocalización, asegurando así la primacía de la respiración.

Park J et al. Brainstem control of vocalization and its coordination with respiration. SCIENCE, 8 Mar 2024, Vol 383, Issue 6687. DOI: [10.1126/science.adi8081](https://doi.org/10.1126/science.adi8081)

El mundo confía en la ciencia

La gente de todo el mundo tiene altos niveles de confianza en los científicos, y la mayoría quiere que los investigadores se involucren más en la formulación de políticas, según una encuesta global con más de 70 000 participantes. Pero los niveles de confianza están influenciados por la orientación política y difieren entre las naciones. El alcance convierte a la encuesta en uno de los mayores estudios sobre la confianza en los científicos que se han realizado desde el inicio de la pandemia.

La socióloga **Viktoría Cologna**, de la Universidad Leibniz de Hannover, Alemania, y sus colegas encuestaron a 71 417 personas en 67 países. En la mayoría de los lugares, los investigadores reclutaron participantes en línea a través de empresas de marketing, con la excepción de la República Democrática del Congo, donde utilizaron encuestas en persona. Se pidió a los encuestados que indicaran cuánto estaban de acuerdo con una docena de afirmaciones sobre la integridad, la competencia, la benevolencia y la apertura de los científicos, en una escala del 1 al 5. Una puntuación más alta indicaba una mayor confianza.

En todos los participantes, la puntuación media de confianza fue moderadamente alta, de 3.62. A escala global, los participantes percibieron que los científicos tenían una alta competencia, una integridad moderada e intenciones benévolas. La calificación general de apertura a la retroalimentación fue más baja: el 23% de los participantes piensa que los científicos prestan poca o alguna atención a otros puntos de vista. Tres cuartas partes de las personas estuvieron de acuerdo en que los métodos científicos son la mejor manera de averiguar si algo es cierto. Los participantes de Egipto fueron los que más confianza depositaron en los científicos, seguidos de India y Nigeria; en Albania, Kazajstán y Bolivia, la gente era la que menos confiaba. Los participantes de países como Estados Unidos, Reino Unido, Australia y China tenían niveles de confianza en los científicos por encima de la media, mientras que los de Alemania, Hong Kong y Japón tenían niveles de confianza inferiores a la media.

El estudio también exploró los vínculos entre la confianza de los participantes en los científicos y sus inclinaciones políticas. A nivel mundial, una orientación política de "izquierda" se vinculó con una mayor confianza. El equipo observó esta asociación a nivel nacional en Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Noruega y China. Pero de los 67 países encuestados, en 41, incluidos Nueva Zelanda, Argentina y México, el equipo no encontró una asociación significativa entre la orientación política y la confianza. Y en algunos países, como Georgia, Egipto, Filipinas, Nigeria y Grecia, las opiniones de izquierda se vincularon con una menor confianza.

Más de la mitad de los encuestados piensa que los investigadores deberían participar más en la formulación de políticas y deberían trabajar en estrecha colaboración con los políticos para integrar los resultados científicos en la formulación de políticas. El estudio encontró que el 80% de las personas piensan que los investigadores deben comunicarse sobre ciencia con el público en general.

Carissa Wong. Largest post-pandemic survey finds trust in scientists is high. Nature 626, 704 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00420-1>

Cañonazos anti-cáncer para un tratamiento personalizado

En febrero de 2022, los investigadores probaron 130 compuestos en células cancerosas cultivadas a partir de un paciente con una neoplasia hematológica, esencialmente probando todo lo que tenían a su disposición para ver qué podría funcionar. Una opción parecía prometedora. Era un tipo de inhibidor de la cinasa que está aprobado para tratar el cáncer de tiroides, pero rara vez, si es que alguna vez, se usa para el raro subtipo de linfoma que tenía el paciente en cuestión. Los médicos le recetaron un régimen de tratamiento que incluía el medicamento, y funcionó. El cáncer retrocedió, lo que le permitió someterse al trasplante de células madre.

Esta historia es un testimonio de este tipo de método intensivo y altamente personalizado de detección de fármacos, conocido como medicina funcional de precisión. Como toda medicina de precisión, su objetivo es hacer coincidir los tratamientos con los pacientes, pero difiere del paradigma guiado por genómica que ha llegado a dominar el campo. En lugar de confiar en los datos genéticos y en la mejor comprensión disponible de la biología tumoral para seleccionar un tratamiento, los médicos arrojan todo lo que tienen a las células cancerosas en el laboratorio y ven qué se pega.

Pero lo que a veces le falta de elegancia, podría compensarlo con resultados: en estudios piloto, algunos científicos encontraron que más de la mitad de las personas con cáncer de sangre cuyo tratamiento fue guiado por pruebas funcionales de fármacos disfrutaron de períodos más largos de remisión en comparación con sus experiencias con los tratamientos estándar. Las pruebas a gran escala de los enfoques dirigidos por el genoma sugieren que las técnicas son muy efectivas contra algunos tipos de cáncer. Sin embargo, solo benefician, como máximo, a alrededor del 10% de los pacientes en general.

Empresas de todo el mundo ya están ofreciendo este tipo de servicios personalizados de pruebas de fármacos. Pero los defensores de la estrategia todavía tienen mucho que demostrar. Aunque el concepto de examinar un montón de medicamentos parece simple, los métodos utilizados para cultivar células cancerosas fuera del cuerpo pueden ser técnicamente exigentes, lentos y costosos. Los desafíos son particularmente agudos para los tumores sólidos, que viven en entornos complejos dentro del cuerpo. Replicar esas condiciones no es tarea fácil. Los investigadores están probando métodos muy diferentes que van desde el cultivo de muestras tumorales en ratones y embriones de pollo hasta el cultivo de organoides cuidadosamente modificados, e incluso la administración de cantidades infinitesimales de varios medicamentos a un tumor mientras aún está en un paciente. Averiguar qué funciona y qué es práctico, con respecto al costo y la escala, no será fácil.

Cuando los cirujanos extraen biopsias de ganglios linfáticos cancerosos, generalmente sumergen el tejido en formaldehído para prepararse para los análisis patológicos estándar. Sin embargo, eso mata las células, haciéndolas inútiles para las pruebas funcionales. Por lo tanto, para permitir las pruebas de detección de fármacos, los científicos que supervisan gerencian biobancos tienen que convencer a sus colegas quirúrgicos para que cambiasen sus métodos, manteniendo vivo el tejido y enviándolo rápidamente para su procesamiento y almacenamiento. El tejido fresco es lo más importante. Los investigadores rompen las células con un cuchillo, fórceps y un colador de nailon, creando una suspensión para distribuir en una placa de 384 pocillos. En cada pozo, prueban un compuesto farmacológico diferente: agentes quimioterapéuticos, medicamentos dirigidos a enzimas, terapias inmunomoduladoras y más. Después de una noche de incubación, las pruebas de laboratorio revelan qué medicamentos son activos contra el cáncer y cuáles no. Un equipo de médicos, conocido como junta de tumores moleculares, utiliza esta información para determinar el curso de tratamiento más adecuado para cada paciente.

Varios grupos han reportado éxito con este enfoque general. En un ensayo de la Universidad de Helsinki, por ejemplo, los investigadores descubrieron que el cribado individualizado de las células

leucémicas proporcionaba resultados informativos sustancialmente más rápido que el perfil genómico, lo que también producía respuestas clínicas impresionantes. De las 29 personas con leucemia mieloide aguda (LMA) resistente al tratamiento, 17 respondieron a las terapias basadas en el cribado farmacológico y entraron en remisión. Del mismo modo, **Candace Howard**, radióloga del Centro Médico de la Universidad de Mississippi en Jackson, y sus colegas publicaron un estudio el año pasado que muestra que las personas con tumores cerebrales agresivos viven más tiempo cuando sus regímenes de quimioterapia se guían por pruebas de laboratorio que cuando su tratamiento está dirigido solo por la intuición de un médico, con costes anuales de atención médica más bajos.

Las pruebas funcionales de drogas no son una idea nueva. Fue adoptado por los investigadores del cáncer a finales del siglo XX, pero pronto cayó en desgracia, en gran parte debido a las limitaciones de los ensayos en ese momento y a un repertorio restringido de medicamentos contra el cáncer. Las mejoras tecnológicas y la ampliación de la farmacopea han cambiado el panorama. Sin embargo, al igual que con la mayoría de los sistemas de prueba basados en laboratorios, el equipo necesario puede ser costoso y requiere personal capacitado para operarlo.

La herramienta CRISPR de alta precisión entra por primera vez en ensayos clínicos en EE.UU. Los cultivos celulares de tumores sólidos pueden, en principio, someterse al mismo tipo de pruebas que se utilizan para los cánceres de la sangre. Pero un número cada vez mayor de equipos de investigación están elaborando estructuras complejas, conocidas como organoides, para experimentar. Estos modelos de tejido 3D derivados de pacientes, realizados mediante el cultivo de muestras de tumores en andamios especializados en el transcurso de varias semanas, están diseñados para replicar la intrincada arquitectura tisular de un tumor, ofreciendo así una representación más precisa del cáncer que los médicos buscan tratar. El proceso puede agregar semanas al cronograma para obtener datos de sensibilidad a los medicamentos. Pero el esfuerzo adicional y la inversión de tiempo valen la pena.

En estudios de validación clínica, **Carla Grandori**, cofundadora y directora ejecutiva de SEngine Precision Medicine en Bothell, Washington, encontró que los resultados de la detección de fármacos utilizando organoides se alineaban con los resultados de los pacientes con una precisión de alrededor del 80%. Esos hallazgos aún no se han publicado, pero la compañía, que cuenta con Kemp entre sus fundadores, ha publicado informes de casos durante el año pasado que describen a personas con cánceres difíciles de tratar que, después de aparentemente quedarse sin opciones de tratamiento, encontraron remedios inesperadamente efectivos a través de pruebas de medicamentos organoides.

Con la esperanza de probar fármacos contra sistemas oncológicos aún más realistas, algunos investigadores han optado por estudiar ratones a los que se les implantaron muestras tumorales frescas, un sistema modelo conocido como xenoinjerto derivado del paciente.

Estos "avatares" personalizados alguna vez fueron anunciados como la próxima gran novedad en la atención del cáncer. Pero pronto se hizo evidente que muchos tumores no crecen en ratones, que el cribado farmacológico en xenoinjertos tarda demasiado en proporcionar recomendaciones oportunas y que el coste de este enfoque, que a menudo supera los 50 000 dólares, es superior a lo que la mayoría de los pacientes y los sistemas sanitarios pueden soportar.

Aunque algunas compañías farmacéuticas continúan utilizando xenoinjertos para la investigación, y algunos oncólogos piensan que hay ciertas situaciones en las que pueden informar la atención al paciente, en su mayor parte, los investigadores se han alejado de los ratones para realizar pruebas funcionales en la clínica. Algunos se han trasladado a otros sistemas vivos. Una de esas alternativas proviene del biólogo del cáncer **Hon Leong** y sus colegas del Hospital Sunnybrook en Toronto, Canadá, quienes idearon un sistema para detectar medicamentos en muestras de biopsias tumorales cultivadas en embriones de pollo en desarrollo. El enfoque es rápido y económico, lo que permite a los investigadores evaluar diferentes opciones de medicamentos en cuestión de semanas en lugar de los meses necesarios para los ratones.

Otro enfoque proviene de **Ross**, biólogo del desarrollo de la Universidad de Glasgow, Reino Unido, que utiliza la secuenciación genómica y la ingeniería genética para recrear las características únicas del tumor de un paciente en una mosca de la fruta hecha a medida. Esto implica la introducción de formas mutadas de genes promotores del cáncer o la incorporación de secuencias que restringen los genes supresores del cáncer, generalmente entre 5 y 16 alteraciones en total. Alimentar a las moscas con alimentos que contengan varios medicamentos puede revelar regímenes terapéuticos que suprimen el crecimiento del cáncer, ya sea actuando directamente sobre las células tumorales o influyendo en la biología del animal de manera que impidan indirectamente la progresión del cáncer. Así es como identificaron un nuevo cóctel de tres fármacos, que consistía en un tratamiento para el linfoma, un medicamento para la presión arterial y una terapia para la artritis, que, cuando se administraba a un hombre con un tumor raro de las glándulas salivales, ayudaba a estabilizar el cáncer durante un año. En otro caso, el de un hombre con una forma agresiva de cáncer de colon, el uso de avatares de mosca guio al equipo a administrar un fármaco para el melanoma junto con un agente fortalecedor de los huesos, lo que dio lugar a una notable reducción del tumor y a una respuesta clínica que duró casi un año. Una start-up de biotecnología en Londres llamada Vivan Therapeutics ofrece ahora este servicio personalizado de fabricación de moscas y detección de fármacos por 15 000 dólares por paciente.

Sin embargo, cualquier modelo tiene invariablemente limitaciones biológicas, por lo que algunos investigadores han optado por eliminar por completo los sustitutos de animales o las réplicas celulares. En su lugar, han desarrollado dispositivos implantables que permiten a los médicos probar medicamentos directamente en los tumores de los pacientes, y hacerlo mientras el cáncer aún está dentro del cuerpo. El año pasado, el bioingeniero **Oliver Jonas**, del *Hospital Brigham and Women's* de Boston, y sus colegas demostraron la viabilidad de esta estrategia en personas con cáncer de pulmón y cerebro. En pequeños ensayos, los cirujanos insertaron pequeños dispositivos de liberación de fármacos, cada uno cargado con nanodosas de hasta 12 fármacos, en los tumores a medida que las personas se sometían a una cirugía para extirpar el cáncer. En el transcurso de la operación, las drogas fluyeron hacia el interior del tejido circundante de depósitos separados en un dispositivo del tamaño de un grano de arroz. Esos tejidos, junto con el propio dispositivo, se extrajeron al final del procedimiento y, posteriormente, se inspeccionaron en busca de indicadores moleculares de la acción del fármaco. Hasta ahora, los datos recopilados no se han utilizado para guiar los tratamientos, pero los análisis retrospectivos insinúan beneficios potenciales si lo hubieran hecho. Dos compañías, Kibur Medical, con sede en Boston, cofundada por Jonas, y Presage Biosciences, con sede en Seattle, están desarrollando este tipo de plataforma de pruebas de fármacos *in situ*.

Las predicciones de tratamiento de un ensayo son tan buenas como la capacidad de un paciente para acceder a los medicamentos recomendados y, cuando se trata de agentes oncológicos costosos que no han sido aprobados para el uso deseado, los costes y el reembolso del seguro pueden ser impedimentos.

Pamela Becker, hematóloga del centro oncológico *City of Hope* en Duarte, California, se ha encontrado con algunos de estos problemas al tratar de recetar medicamentos que se identificaron durante los ensayos de tratamiento guiados por ensayos para personas con mieloma múltiple y otros cánceres de la sangre. Becker tuvo que revisar la lista de recomendaciones, y finalmente encontró medicamentos que estarían cubiertos por el seguro.

Otro obstáculo financiero sigue siendo el reembolso de las pruebas funcionales propiamente dichas. En los Estados Unidos, una política oficial promulgada en 1996 clasifica los ensayos de sensibilidad a los medicamentos como "experimentales", lo que los hace ilegibles para la cobertura de Medicare, el gigantesco programa de seguro de salud del gobierno federal para personas mayores. Por lo tanto, cambiar las reglas de reembolso requerirá revertir esa decisión de décadas de antigüedad.

La lucha contra estas políticas y prácticas arraigadas depende de la disponibilidad de datos clínicos convincentes. Pero acumular estos datos puede ser un reto cuando el establecimiento médico no está orientado a permitir las pruebas funcionales de fármacos.

Las estrategias de pruebas funcionales podrían incluso funcionar para afecciones fuera del ámbito del cáncer. En la fibrosis quística, por ejemplo, los modelos de organoides hechos de tejido rectal o intestinal están empezando a ayudar a los médicos a encontrar regímenes farmacológicos eficaces para las personas con mutaciones causantes de enfermedades raras que no son elegibles para recibir ningún tratamiento aprobado.

Elie Dolgin. The future of precision cancer therapy might be to try everything. Nature 626, 470-473 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00392-2>.

El encanto emocional de la música en vivo

La música es poderosa para expresar y experimentar emociones, y la investigación de la neurociencia afectiva utilizó la música para investigar los mecanismos cerebrales para procesar las emociones auditivas. Investigaciones anteriores utilizaron música grabada para definir un modelo neuronal para el procesamiento de emociones musicales, pero el uso de música grabada tiene limitaciones. A diferencia de la música grabada, las emociones musicales intensas se expresan con mayor frecuencia en actuaciones musicales en vivo y se experimentan cuando se escucha música en vivo en conciertos, dada la relación dinámica entre los artistas intérpretes y el público. La música en vivo puede estimular el cerebro afectivo de los oyentes con más fuerza y consistencia que la música grabada. La música en vivo también conduce a acoplamientos dinámicos entre la música y el cerebro, incluidas las respuestas cerebrales que son en parte contrarias a los modelos neuronales establecidos sobre las emociones musicales.

Las respuestas cerebrales afectivas en estudios anteriores fueron bastante inconsistentes, posiblemente debido a la naturaleza no adaptativa de la música grabada utilizada hasta ahora. La música en vivo, en cambio, puede ser dinámica y adaptativa y, a menudo, se modula en respuesta a los comentarios de la audiencia para maximizar las respuestas emocionales de los oyentes. **Wiebke Trost** y colegas de la *Cognitive and Affective Neuroscience Unit*, del Departamento de Psicología de la Universidad de Zurich, en Suiza, diseñaron un modelo para estudiar las respuestas emocionales a la música en vivo en una configuración de neurofeedback de circuito cerrado. Esta configuración vinculaba las actuaciones en directo de los músicos con el procesamiento neuronal de los oyentes, y la actividad de la amígdala de los oyentes se mostraba a los músicos en tiempo real. La actividad cerebral se midió mediante resonancia magnética funcional y, especialmente, la actividad de la amígdala se cuantificó en tiempo real para la señal de neurofeedback. La música de piano agradable y desagradable en vivo interpretada en respuesta a la neuroretroalimentación de la amígdala de los oyentes fue acústicamente muy diferente de la música grabada comparable y provocó una actividad de amígdala significativamente mayor y más consistente. También se encontró una mayor actividad en una red neuronal más amplia para el procesamiento de emociones durante el directo en comparación con la música grabada. Este hallazgo incluyó observaciones del predominio de la codificación aversiva en el estriado ventral mientras se escucha música desagradable, y la afectación del núcleo pulvinar talámico, presumiblemente para regular los mecanismos de flujo atencional y cortical. La música en vivo también estimuló una densa red neuronal funcional con la amígdala como un nodo central que influye en otros sistemas cerebrales. Finalmente, solo la música en vivo mostró un acoplamiento fuerte y positivo entre las características de la interpretación musical y la actividad cerebral en los oyentes, lo que apunta a procesos de arrastre dinámicos y en tiempo real.

Trost W et al. Live music stimulates the affective brain and emotionally entrains listeners in real time. PNAS, February 26, 2024; 121 (10) e2316306121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2316306121>

Omalizumab podría reducir el riesgo de reacciones alérgicas graves a alimentos

Para las personas con alergias alimentarias, comer accidentalmente algo incorrecto podría resultar mortal. Ahora, por primera vez, se ha demostrado que un medicamento para el asma protege a las personas de reacciones graves si ingieren una pequeña cantidad de un alimento al que son alérgicos. En un estudio publicado el 25 de febrero en *The New England Journal of Medicine*, los investigadores probaron un fármaco llamado omalizumab en 3 adultos y 177 niños de entre uno y 17 años que eran gravemente alérgicos a los cacahuetes y al menos a otros dos alimentos. Después de unos cuatro meses de tratamiento, el 67 por ciento de los que recibieron el fármaco pudieron ingerir el equivalente a dos o tres cacahuetes sin que causara una reacción significativa, en comparación con solo el 7 por ciento de los que recibieron un placebo. El omalizumab pareció ser igualmente eficaz para aumentar la tolerancia de los participantes a otros alimentos a los que eran alérgicos, como los anacardos, la leche y los huevos.

Este podría ser un gran avance para el tratamiento de las alergias alimentarias, según **Ruchi Gupta**, pediatra de la Facultad de Medicina Feinberg de la Universidad Northwestern en Chicago, Illinois. Aunque el medicamento no ofrece una cura completa para las alergias alimentarias, reduce el riesgo de que la ingestión de una pequeña cantidad de la comida resulte catastrófica.

Sobre la base de esta evidencia, la FDA aprobó omalizumab como tratamiento para las alergias alimentarias en febrero. El omalizumab, conocido comercialmente como Xolair, no es un medicamento nuevo: la FDA lo aprobó para el tratamiento del asma en 2003 y, más tarde, para la urticaria crónica y para los pólipos nasales que ocurren con ciertas afecciones respiratorias. El fármaco es un anticuerpo monoclonal diseñado para atacar un tipo específico de anticuerpo humano conocido como IgE. Al igual que otros anticuerpos, la IgE es producida por las células inmunitarias cuando el cuerpo percibe que una proteína específica es una amenaza. Pero si esa proteína es un alérgeno, como la proteína de cacahuete o la caspa de gato, la IgE causa una inflamación innecesaria que puede hacer que el cuerpo entre en shock anafiláctico. El omalizumab reconoce todos los tipos de anticuerpos IgE, incluidos los que atacan los contaminantes del aire en el asma y los que atacan las proteínas de los alimentos. Los investigadores han sospechado durante mucho tiempo que el medicamento también podría ser útil para tratar las alergias alimentarias. El medicamento debe inyectarse una vez cada dos a cuatro semanas, dependiendo del peso de la persona alérgica y la gravedad de su reacción, y puede costar más de US\$1400 por inyección.

La FDA ha aprobado solo otro tratamiento para una alergia alimentaria: un polvo de proteína de cacahuete llamado Palforzia. Aprobado en 2020 para niños a partir de cuatro años, Palforzia actúa permitiendo que el sistema inmunitario desarrolle tolerancia a los cacahuetes con el tiempo. Esto se hace aumentando gradualmente la dosis en el transcurso de unos seis meses. Por el contrario, omalizumab comienza a funcionar de inmediato y se ha demostrado que es seguro en niños de tan solo un año de edad. Además, debido a que el anticuerpo monoclonal ataca a todos los tipos de anticuerpos IgE, se puede usar para las alergias a alimentos que no sean cacahuetes. En teoría, debería funcionar igual de bien para cualquier alergia alimentaria diferente que tenga esa persona, según el autor principal del estudio, **Robert Wood**, especialista en alergias pediátricas de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland. Dice que el omalizumab también podría funcionar para otras afecciones autoinmunes que tienen las personas que lo toman, como las alergias al polen y el eczema.

¿Cuáles son las limitaciones del medicamento? El estudio no encontró ningún efecto secundario adverso asociado con el uso de omalizumab. Pero Wood advierte que reducir las defensas naturales de anticuerpos IgE de una persona podría hacerla más vulnerable a la infección con gusanos parásitos. Quizás la limitación más importante del medicamento es que no elimina las alergias, solo eleva el umbral de la cantidad de alimentos que una persona puede comer antes de desencadenar una

reacción. En la declaración de la FDA que aprueba el omalizumab, la agencia dijo que las personas que toman el medicamento "deben seguir evitando los alimentos a los que son alérgicos". La mayor preocupación es que los pacientes pueden estar asumiendo que su protección contra las reacciones alimentarias es bastante completa. Aunque el omalizumab aumenta la cantidad de alimento necesaria para desencadenar una reacción alérgica, no está claro si puede disminuir la gravedad de una reacción si una persona supera ese límite, por ejemplo, consumiendo un puñado de cacahuets. Wood y colegas están estudiando ahora por qué los resultados variaron tanto entre individuos: al final del ensayo, el 14% de los participantes que tomaron omalizumab todavía no podían consumir ni siquiera una fracción de un cacahuete sin tener una reacción. Averiguar por qué algunas personas no responden bien, ayudará a los médicos a determinar quién se beneficiará más del medicamento.

¿Qué otros tratamientos para las alergias alimentarias están en el horizonte? Actualmente, los investigadores están probando otro anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del asma y el eccema, dupilumab, en personas con alergias al cacahuete. Dupilumab se dirige a las moléculas de señalización, liberadas por las células inmunitarias, que desencadenan la inflamación. Y los investigadores están probando un medicamento para el eczema llamado abrocitinib, que bloquea ciertos tipos de vías de señalización en las células inmunitarias, como tratamiento para múltiples alergias alimentarias.

Sara Reardon 'Breakthrough' allergy drug: injection protects against severe food reactions. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00586-8>

Wood, R. A. et al. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312382> (2024).

Inhalar Hidrógeno para bucear a gran profundidad

En 2023, el buceador Richard Harris alcanzó una profundidad de 230 metros en Pearse Resurgence, una enorme cueva llena de agua en Nueva Zelanda, respirando una mezcla de oxígeno e hidrógeno. Científicos, ingenieros y buzos del Grupo de Trabajo de H₂ están experimentando con esta mezcla de hidrox para alcanzar profundidades sin precedentes más allá de los 300 metros. El hidrógeno mitiga la toxicidad del oxígeno a alta presión al tiempo que limita los efectos neurológicos (narcosis, temblores y convulsiones) más que otros gases inertes. Pero el hidrox es peligrosamente explosivo.

Trampas con una píldora para abortar

A principios de febrero, un editor científico se retractó de dos estudios citados por un juez federal en Texas cuando dictaminó que la píldora abortiva mifepristona debería retirarse del mercado, lo que sugiere que el medicamento causa una carga para el sistema de salud pública. También se retractó de un tercero que encuestó a proveedores de abortos en Florida, vinculándolos con la mala praxis y los problemas disciplinarios. Según *Sage Publications*, los dos primeros artículos tenían problemas con el diseño y la metodología del estudio y errores en el análisis de datos. Y los tres incluían suposiciones sin fundamento y presentaciones de datos engañosas. Además, los autores de los estudios, muchos de los cuales están afiliados a organizaciones antiaborto, no declararon conflictos de intereses, dijo *Sage* en su aviso de retractación. *Nature* habló con el investigador que se puso en contacto con *Sage* para expresarle su preocupación por los artículos, así como con especialistas en salud reproductiva para conocer los problemas percibidos que desencadenaron las retractaciones de los artículos. Elogian las retractaciones, pero dicen que hay muchas publicaciones similares que alegan los daños del aborto que aún no se han abordado.

James Studnicki, autor principal de los tres artículos y director de análisis de datos en el Instituto Charlotte Lozier (CLI) en Arlington, Virginia, que se describe a sí mismo como una organización de investigación provida, dijo en un comunicado que "no hay ninguna razón legítima para las retractaciones de Sage", y que los autores "cumplieron plenamente con los requisitos de divulgación de conflictos de Sage" al informar sobre sus afiliaciones y la financiación de CLI. Los autores emprenderán acciones legales contra Sage.

Chris Adkins, científico farmacéutico de la Universidad del Sur en Savannah, Georgia, se encontró por primera vez con uno de los artículos de Sage después de que fuera citado en abril de 2023 en una sentencia de Matthew Kacsmarky en el Tribunal de Distrito de EE.UU. para el Distrito Norte de Texas. Kacsmarky apuntó al estudio, publicado en 2021, como evidencia de que los abortos inducidos por mifepristona conducen a una incidencia elevada de visitas a la sala de emergencias. Desde entonces, el fallo de Texas ha sido apelado y la demanda ha llegado a la Corte Suprema de Estados Unidos, que escuchará los argumentos a finales de marzo sobre si el uso de mifepristona debe restringirse en todo el país.

Después de escuchar preocupaciones sobre el documento de 2021, Sage comenzó una investigación. Dos artículos más de algunos de los mismos autores se incluyeron en la revisión, y el editor reclutó a expertos independientes para examinar la ciencia detrás de los estudios.

El documento de 2021 compara el número de visitas a urgencias en los 30 días posteriores a un aborto quirúrgico con las posteriores a un aborto inducido por medicamentos, utilizando datos de Medicaid, un programa del gobierno de EE.UU. que proporciona seguro médico a personas con recursos limitados. La conclusión, ahora retractada, fue que los abortos inducidos por medicamentos estaban relacionados con más visitas. El estudio afirma que la incidencia de visitas después de cualquier tipo de aborto inducido está aumentando año tras año, sin comparar la tendencia con la de las visitas generales a la sala de emergencias.

El fallo sobre la píldora abortiva amenaza la autoridad de la FDA, según las empresas farmacéuticas.

La demanda de EE.UU. amenaza el acceso a medicamentos abortivos. Uno de los trabajos, publicado en 2019, investiga las características de los médicos que practican abortos en el estado de Florida. Dice que casi la mitad de los proveedores de abortos tenían al menos un reclamo por negligencia, queja pública, acción disciplinaria o cargo penal en su contra, sin proporcionar ninguna comparación con la tasa general de tales reclamos en la población de médicos generales. Según la carta de refutación, dos revisores independientes señalaron que, debido a que los proveedores de abortos no tienen que anunciar sus servicios públicamente ni necesariamente registrarse con el estado, la cohorte investigada por los autores podría estar sesgada en alguna dirección desconocida.

Una investigación realizada por *The BMJ* el año pasado informó que incluso después de que un panel interno designado por la revista recomendara que el artículo debería ser retractado, la revista se negó a hacerlo. Como resultado, los miembros de ese panel renunciaron a la junta directiva de la revista y sugirieron que el editor, el *Royal College of Psychiatrists* de Londres, teme ser demandado.

De este creciente movimiento de retracciones se puede empezar a concluir que ni los evaluadores (peer-reviewers) ni las revistas científicas (Publishers) están haciendo correctamente los deberes; los primeros, quizá por negligencia o comodidad; los segundos, por razones de interés. Y en materia de salud pública, el tercer jugador tramposo es la industria farmacéutica.

Mariana Lenharo. *Influential abortion-pill studies retracted: the science behind the decision*. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00556-0>

Studnicki, J. et al. *Health Serv. Res. Manag. Epidemiol.* <https://doi.org/10.1177/23333928211053965> (2021); retraction <https://doi.org/10.1177/23333928231216699> (2024).

Las leyes de Florida prohíben la contratación de científicos de 7 países

Las instituciones públicas de Florida están luchando por adaptarse después de que una ley estatal anulara el reclutamiento de estudiantes de posgrado, postdoctorados y miembros del personal de China, Rusia, Irán, Corea del Norte, Siria, Cuba y Venezuela, países etiquetados como preocupantes. La ley, aprobada por unanimidad por la legislatura del estado en mayo de 2023, como una forma de abordar la interferencia extranjera en el mundo académico, ha provocado una feroz reacción de los profesores universitarios. Dicen que afectará a cientos de investigadores que inician su carrera y que corre el riesgo de alejar el talento del estado.

La ley de Florida, llamada SB 846, prohíbe a las 12 universidades públicas del estado recibir dinero o formar "asociaciones" con entidades en un "país de preocupación", llamado China, Rusia, Cuba, Irán, Corea del Norte, Siria y Venezuela. Aunque no afecta a las admisiones de pregrado ni a las personas que ya viven en Estados Unidos, la ley impone restricciones a las colaboraciones con colegas de estos países y a la contratación de estudiantes de posgrado, posdoctorados y personal de investigación del extranjero. La SB 846 sigue los pasos de otras leyes y políticas estadounidenses destinadas a frenar la influencia extranjera en la investigación y la industria. La Iniciativa China, lanzada en 2018, buscaba enjuiciar a investigadores con vínculos no revelados con el Partido Comunista Chino, pero obtuvo muy pocas detenciones y fue suspendida en 2022 tras las acusaciones de que difundía actitudes antiasiáticas. En Florida, las universidades están obligadas a revisar la propuesta de empleo de cualquier investigador con vínculos con el extranjero, incluso ciudadanos estadounidenses que viven en el extranjero o que han recibido previamente capacitación o han estado empleados fuera del país. Los candidatos que no pasen esta evaluación "basada en el riesgo" deben pasar su identidad a una agencia de aplicación de la ley dictada por el gobernador. La misma ley también exige que las universidades supervisen los viajes relacionados con el empleo a países extranjeros para actividades profesionales, como conferencias.

Rory Truex, investigador de asuntos internacionales de la Universidad de Princeton en Nueva Jersey, dice que las políticas generales como estas han sido típicamente ineficaces para reprimir el robo intelectual, porque gran parte de la investigación estadounidense se comparte abiertamente. En cambio, Truex dice que la SB 846 y sus predecesores reflejan una creciente paranoia sobre el espionaje extranjero que ha dañado la competitividad académica del país al alienar a los investigadores talentosos que inician su carrera.

Amanda Heidt. 'This is exclusion': Florida law restricts hiring of researchers from seven countries. Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00554-2>.

Cuando el hombre se quedó sin rabo

¿Dónde está mi rabo? El genetista **Bo Xia** se hizo esa pregunta cuando era niño y volvió a estar en su mente hace unos años, mientras se recuperaba de una lesión en el coxis durante su doctorado en la Universidad de Nueva York (NYU). Xia y sus colegas ahora tienen una respuesta. Los investigadores identificaron un cambio genético compartido por los humanos y otros simios que podría haber contribuido a la pérdida de la cola de sus antepasados, hace unos 25 millones de años. Los investigadores encontraron que los ratones que portaban alteraciones similares en sus genomas tenían colas cortas o ausentes, pero esa idea fue difícil de obtener. El trabajo se publicó el 28 de febrero: casi 900 días después de haber sido enviado a *Nature* y publicado como preimpresión, debido al trabajo adicional necesario para desarrollar varias cepas de ratones editados genéticamente y demostrar que los cambios genéticos tuvieron el efecto predicho.

A diferencia de la mayoría de los monos, los simios, incluidos los humanos, y sus parientes cercanos extintos no tienen cola. Su coxis es un vestigio de las vértebras que constituyen la cola en otros animales. Encontrar la base genética de este rasgo no era a lo que Xia, ahora en el Instituto Broad del MIT y Harvard en Cambridge, Massachusetts, planeaba dedicar su doctorado. Pero su lesión en el cóxis, sufrida durante un viaje en taxi, revitalizó su curiosidad por la cola. Por una corazonada, Xia decidió examinar un gen famoso por su papel en el desarrollo de la cola. En 1927, la científica ucraniana **Nadine Dobrovolskaya-Zavadskaya** describió una cepa de ratón de laboratorio de cola corta que, según propuso, portaba una mutación en un gen llamado *T*, cuyo equivalente humano ahora se conoce como *TBXT*.

Una búsqueda rápida en la versión de Google de los genetistas, el navegador de genomas mantenido por la Universidad de California en Santa Cruz, mostró que los humanos y otros simios llevan una inserción de ADN en *TBXT* que otros primates con cola, como los monos, no tienen.

En una preimpresión publicada en bioRxiv en septiembre de 2021, Xia y sus colegas demostraron que la inserción de simios puede conducir a una forma acortada de la proteína que codifica *TBXT*. Propusieron que el acortamiento ocurre después de que el gen se transcribe en ARN mensajero, y cuando se empalman múltiples segmentos codificantes de proteínas de la transcripción del gen. Los ratones editados genéticamente con una copia recortada de la versión de ratón de *TBXT* tenían una serie de defectos en la cola. En algunos, la cola estaba acortada o faltaba por completo; en otros era retorcida o extra larga. Los hallazgos atrajeron docenas de noticias, pero la preimpresión no mostró que la inserción genética de los simios, cuando se introduce en la versión de ratón de *TBXT*, pueda causar la pérdida de la cola.

Los investigadores también diseñaron ratones con una inserción diferente en la versión de ratón de *TBXT*. Casualmente, esto hizo que el gen se empalmara mal de la misma manera que en los humanos. Los ratones que llevaban esta inserción nacían con la cola corta o completamente ausente.

Los investigadores analizaron 140 genes implicados en el desarrollo de la cola e identificaron miles de cambios genéticos exclusivos de los simios que también podrían haber desempeñado un papel en la pérdida de la cola.

El equipo de Xia dice que la pérdida de la cola podría haber contribuido a la capacidad de los simios para caminar erguidos y a que pasen menos tiempo en los árboles. Los fósiles sugieren que los primeros simios se movían sobre cuatro patas como los monos que habitaban en los árboles, y que la bipedestación evolucionó millones de años después. Los simios no son los únicos primates sin cola: los mandriles, algunos macacos y las criaturas nocturnas de ojos grandes llamadas loris carecen de cola, lo que sugiere que el rasgo evolucionó varias veces.

Probablemente, hay múltiples formas de perder la cola durante el desarrollo.



Un joven mono araña de Geoffroy, también conocido como el mono araña de manos negras. Los primates con cola carecen de una cierta inserción de ADN en un gen llamado TBXT. Crédito: Mark Newman/Getty

Ewen Callaway. *How humans lost their tails — and why the discovery took 2.5 years to publish*. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00610-x>

Xia, B. et al. *Nature* 626, 1042–1048 (2024).

Xia, B. et al. *Preprint at bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.09.14.460388> (2021).

La ciencia del color de los quesos azules

La comida de color azul es difícil de encontrar, excepto en una bandeja de quesos. El roquefort, el gorgonzola y el stilton azul son apreciados por sus sabores distintivos y sus características vetas azules. Los científicos han descubierto cómo los hongos que dan a estos quesos sus sabores también producen ese color. Y al alterar los genes que crean el tono, pueden hacer quesos azules que saben casi exactamente igual.

El color en la mayoría de los quesos azules es creado por un hongo de moho llamado *Penicillium roqueforti*. El microorganismo se añade al principio del proceso de elaboración del queso; luego, durante la maduración, se introducen púas de metal que crean pequeños conductos llenos de aire en el queso, a lo largo de los cuales el hongo puede crecer y producir las esporas de color azul verdoso que dan a estos quesos su apariencia típica. A medida que se multiplica durante los 2 a 3 meses en que el queso "envejece", *P. roqueforti* también produce entre 100 y 200 compuestos volátiles, en particular sustancias químicas conocidas como metilcetonas, que producen el sabor picante típico.

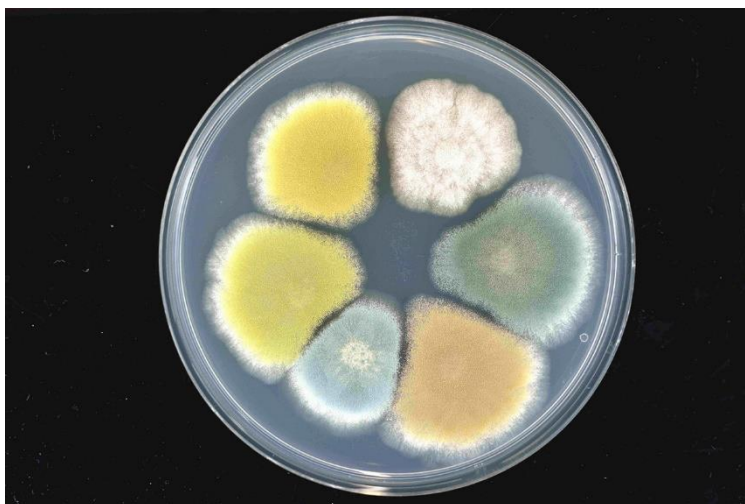
Sin embargo, no está claro de dónde proviene el color azul. Los pigmentos de otros hongos *Penicillium* que se han estudiado se conocen como DHN-melaninas. Se crean a través de una serie de reacciones codificadas en seis genes, conocidos colectivamente como la vía DHN-melanina. Los investigadores encontraron los mismos seis genes en el genoma de *P. roqueforti*. Cuando rompieron cada uno de

ellos por turno, las esporas resultantes variaron en color desde blanco y amarillento hasta rojo rosado y marrón; ninguno era azul. Esto confirma que los seis genes juegan un papel en la creación del color azul.

Uno de los genes que los investigadores eliminaron, lo que llevó a un mutante completamente blanco, a menudo también está mutado en los hongos de moho utilizados en la producción de quesos no azules. Eso sugiere que la mutación podría convertirse en lo que se llama "una firma universal" de hongos que se adaptan a la fabricación de queso. Otra cosa sucedió cuando los investigadores cambiaron la vía de la melanina DHN: *P. roqueforti* alteró la producción de algunas moléculas de sabor y aumentó la producción de algunas toxinas. Pero debido a que los sabores clave del queso azul seguían siendo los mismos y los niveles de toxinas se mantenían lo suficientemente bajos como para no ser un riesgo, **Dyer** y sus colegas siguieron adelante con un intento de cambiar el color de los quesos que tradicionalmente son azules. Las cepas genéticamente modificadas del hongo se enfrentarían al escrutinio regulatorio, por lo que los investigadores utilizaron una técnica diferente para entrometerse con los genes productores de color: irradiaron esporas de *P. roqueforti* con luz ultravioleta, que crea una serie de mutaciones, y luego examinaron las colonias en germinación en busca de mutaciones en uno de los seis genes de la vía de la melanina DHN. Esto dio lugar a variantes del hongo que producían esporas rojizas, verdosas y blancas. Una empresa derivada está trabajando ahora en la comercialización de las cepas para su uso en la producción de queso.



*Una serie de reacciones químicas codificadas por seis genes del hongo *Penicillium roqueforti* produce el color de los quesos azules. FUNKYFOOD LONDON/PAUL WILLIAMS/ALAMY.*



*Los investigadores crearon diferentes variantes de color del hongo *Penicillium roqueforti* alterando a su vez cada uno de los seis genes involucrados en la producción de un pigmento que le da al moho su color azul. M. CLEERE, M. NOVODVORSKA, E. GEIB, ET AL., SCI FOOD 8, 3 (2024).*

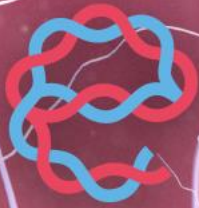
*Kai Kupferschmidt. Tinkering with fungus genes can turn blue cheeses red, green, or white. Scientists discover how Gorgonzola and Roquefort get their striking color—and how to change it. Science, 23 Feb 2024.
doi: [10.1126/science.z8wbhki](https://doi.org/10.1126/science.z8wbhki).*

Protestas para reducir el número de las 400 sustancias químicas utilizadas en el entorno agrícola de Estados Unidos

Después de las protestas de cientos de científicos, el Servicio Geológico de Estados Unidos (USGS) está abandonando los planes para reducir los informes a una base de datos ampliamente utilizada que rastrea el uso de aproximadamente 400 productos químicos agrícolas en los Estados Unidos.

Los investigadores están dando la bienvenida a la decisión de la agencia, anunciada esta semana, de revertir las medidas para reducir el número de sustancias químicas rastreadas por la base de datos y publicar actualizaciones con menos frecuencia. La controversia tuvo su origen en una decisión del USGS de reducir el alcance de la edición de 2019 de sus datos de Estimaciones y Mapas de Uso de Pesticidas Agrícolas, que desde 1992 habían proporcionado datos a nivel de condado sobre el uso de productos químicos para controlar hongos, malezas, insectos y otras plagas. La agencia primero redujo el número de productos químicos rastreados a 72, luego dijo que dejaría de publicar datos anuales sobre el uso de pesticidas y, en cambio, publicaría los datos finales cada 5 años. En respuesta, unos 250 científicos y 120 organizaciones firmaron cartas en las que pedían a la agencia que restaurara los informes completos, que han sido citados en más de 500 estudios revisados. En septiembre de 2023, nueve miembros del Senado y la Cámara de Representantes se unieron a la campaña y enviaron una carta al USGS expresando su preocupación por los recortes. El 27 de febrero, el USGS cambió silenciosamente de rumbo. Una nota en el sitio web de la agencia indica que reanudará la publicación anual de datos preliminares para 400 compuestos, y que los datos de 2018-22 se publicarán en 2025. Sin embargo, algunos investigadores todavía están preocupados por un corte anterior en la base de datos que el USGS no pudo restaurar. En 2015, la agencia dejó de rastrear los pesticidas aplicados a las semillas antes de que se planten, una práctica cada vez más común.

Gewin V. After protests, U.S. agency drops plan to limit pesticide use report. U.S. Geological Survey will continue reporting farm use of some 400 compounds. Science, 1 MAR 2024, doi: [10.1126/science.zv2kjer](https://doi.org/10.1126/science.zv2kjer)



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Brexpiprazol para el tratamiento de la agitación en la enfermedad de Alzheimer

La agitación es una manifestación prevalente, angustiosa y onerosa de la demencia de Alzheimer que necesita un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado. **Daniel Lee** y colegas de *Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization*, Princeton, New Jersey; *Lundbeck*, Valby, Denmark; *Chambers-Grundy Center for Transformative Neuroscience, Department of Brain Health, School of Integrated Health Sciences, University of Nevada*, Las Vegas; y *Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, St Louis University School of Medicine*, St. Louis, Missouri, estudiaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de brexpiprazol en pacientes con agitación en la demencia tipo Alzheimer. Este ensayo clínico aleatorizado fue un ensayo de 12 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo, de dosis fija y de brazos paralelos que se llevó a cabo desde mayo de 2018 hasta junio de 2022 en 123 centros de ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos. Los participantes incluyeron pacientes con agitación en la demencia de Alzheimer en un centro de atención o en un entorno comunitario. Se permitieron medicamentos estables para la enfermedad de Alzheimer. En este ensayo de 2 grupos, los pacientes fueron aleatorizados para recibir brexpiprazol oral o placebo (proporción 2:1) durante 12 semanas. Dentro del grupo de brexpiprazol, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis fijas de 2 mg/día o 3 mg/día en una proporción de 1:2. El criterio principal de valoración fue el cambio en la puntuación total del Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (que mide la frecuencia de 29 conductas agitadas) desde el inicio hasta la semana 12 para brexpiprazol, 2 o 3 mg, frente a placebo. La seguridad se evaluó mediante medidas estándar, incluidos los eventos adversos emergentes del tratamiento.

Un total de 345 pacientes fueron aleatorizados para recibir brexpiprazol (n = 228) o placebo (n = 117). Las tasas de finalización fueron de 198 (86.8%) para brexpiprazol y de 104 (88.9%) para placebo. La edad media (DE) fue de 74.0 ± 7.5 años, y 195 de los 345 pacientes eran mujeres (56.5%). Los pacientes que recibieron brexpiprazol, 2 o 3 mg (n = 225), demostraron una mejoría estadísticamente significativa mayor que los que tomaron placebo (n = 116) en la puntuación total del Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield desde el inicio hasta la semana 12. Ningún evento adverso emergente del tratamiento tuvo una incidencia del 5% o más con brexpiprazol y una incidencia mayor que el placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 12 de 226 (5.3%) para brexpiprazol y 5 de 116 (4.3%) para placebo (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03548584).

Lee D, Slomkowski M, Hefting N, Chen D, Larsen KG, Kohegyi E, Hobart M, Cummings JL, Grossberg GT. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023 Dec 1;80(12):1307-1316. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3810. PMID: 37930669; PMCID: PMC10628834.

Factores de riesgo para demencia temprana

Existe información limitada sobre los factores de riesgo modificables para la demencia de inicio temprano (YOD). **Stevie Hendriks** y colegas del Departamento de Psiquiatría y Neuropsicología de la *School for Mental Health and Neuroscience, Alzheimer Center Limburg*, en la Universidad de Maastricht, the Netherlands; *University of Exeter Medical School*, Exeter; *Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford*, Oxford; *Division of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals Trust*, Oxford; y *Alan Turing Institute*, Londres, Reino Unido, estudiaron los factores que podrían asociarse a la incidencia de YOD. Su estudio de cohorte prospectivo utilizó datos del Biobanco del Reino Unido, con una evaluación de referencia entre 2006 y 2010 y un seguimiento hasta el 31 de marzo de 2021 para Inglaterra y Escocia, y el 28 de febrero de 2018 para Gales. En este estudio se incluyeron participantes menores de 65 años y sin diagnóstico de demencia en el momento de la evaluación inicial. Se excluyeron los participantes de 65 años o más y los que tenían demencia al inicio del estudio. Los datos se analizaron de mayo de 2022 a abril de 2023. Se identificaron un total de 39 factores de riesgo potenciales a partir de revisiones sistemáticas de la demencia de inicio tardío y los factores de riesgo de YOD y se agruparon en dominios de factores sociodemográficos (educación, estatus socioeconómico y sexo), factores genéticos (apolipoproteína E), factores de estilo de vida (actividad física, consumo de alcohol, trastorno por consumo de alcohol, tabaquismo, dieta, actividad cognitiva, aislamiento social y matrimonio), factores ambientales (óxido de nitrógeno, material particulado, pesticidas y diésel), factores marcadores sanguíneos (vitamina D, proteína C reactiva, función estimada de la tasa de filtración glomerular y albúmina), factores cardiometabólicos (accidente cerebrovascular, hipertensión, diabetes, hipoglucemia, enfermedad cardíaca, fibrilación auricular y uso de aspirina), factores psiquiátricos (depresión, ansiedad, uso de benzodiacepinas, delirio y problemas para dormir) y otros factores (lesión cerebral traumática, artritis reumatoide, disfunción tiroidea, discapacidad auditiva y agarre manual fuerza). De los 356 052 participantes incluidos, 197 036 (55.3%) eran mujeres, y la edad media (DE) basal fue de 54.6 ± 7.0 años. Durante 2 891 409 años-persona de seguimiento, se observaron 485 casos incidentes de YOD (251 de 485 hombres [51.8%]), lo que arrojó una tasa de incidencia de 16.8 por 100 000 años-persona. En el modelo final, 15 factores se asociaron significativamente con un mayor riesgo de YOD, a saber, menor educación formal, menor nivel socioeconómico, portación del alelo 2 de la apolipoproteína ε4, ausencia de consumo de alcohol, trastorno por consumo de alcohol, aislamiento social, deficiencia de vitamina D, niveles altos de proteína C reactiva, menor fuerza de prensión, discapacidad auditiva, hipotensión ortostática, accidente cerebrovascular, diabetes, enfermedades cardíacas y depresión. En este estudio, varios factores, en su mayoría modificables, se asociaron con un mayor riesgo de YOD. Estos factores de riesgo modificables deben incorporarse en futuras iniciativas de prevención de la demencia y plantear nuevas posibilidades terapéuticas para el YOD.

Hendriks S, Ranson JM, Peetoom K, Lourida I, Tai XY, de Vugt M, Llewellyn DJ, Köhler S. Risk Factors for Young-Onset Dementia in the UK Biobank. JAMA Neurol. 2024 Feb 1;81(2):134-142. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.4929. PMID: 38147328; PMCID: PMC10751655.

La estimulación gamma multisensorial promueve la eliminación glinfática del amiloide

El movimiento glinfático del líquido a través del cerebro elimina los desechos metabólicos. La estimulación no invasiva de 40 Hz promueve la actividad neuronal de 40 Hz en múltiples regiones cerebrales y atenúa la patología en modelos de ratón de la enfermedad de Alzheimer. **Mitchell H. Murdock** y colegas del *Department of Brain and Cognitive Sciences* y del *Picower Institute for Learning and Memory*, en el *Massachusetts Institute of Technology* de Cambridge, mostraron que la estimulación gamma multisensorial promueve la afluencia de líquido cefalorraquídeo y el flujo de

líquido intersticial en la corteza del modelo de ratón 5XFAD de la enfermedad de Alzheimer. La afluencia de líquido cefalorraquídeo se asoció con un aumento de la polarización de la acuaporina-4 a lo largo de los terminales astrocíticos y la dilatación de los vasos linfáticos meníngeos. La inhibición del aclaramiento glinfático abolió la eliminación de amiloide mediante estimulación multisensorial de 40 Hz. Utilizando manipulación quimiogenética y un sensor codificado genéticamente para la señalización de neuropéptidos, encontraron que las interneuronas de péptidos intestinales vasoactivos facilitan el aclaramiento glinfático mediante la regulación de la pulsatilidad arterial. Estos hallazgos establecen mecanismos novedosos que reclutan al sistema glinfático para eliminar el amiloide cerebral.

Se cree que el sistema glinfático tiene un papel fundamental en la eliminación de los desechos metabólicos del cerebro. De acuerdo con el modelo glinfático, la pulsación arterial impulsa el líquido cefalorraquídeo (LCR) a lo largo de una red interconectada de espacios perivasculares que rodean los vasos sanguíneos del cerebro, y el canal de agua acuaporina-4 (AQP4) localizado en los extremos astrocíticos facilita el intercambio entre el LCR y el líquido intersticial (ISF). Se ha demostrado que el transporte glinfático elimina los metabolitos del parénquima, incluidas las proteínas patógenas como el amiloide. El envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer perjudican la aptitud del aclaramiento glinfático al atenuar la pulsación arterial, reducir el intercambio LCR-ISF y disminuir el drenaje linfático, lo que conduce a la acumulación patológica de amiloide y tau. Se ha planteado la hipótesis de que las intervenciones terapéuticas para promover el aclaramiento glinfático alivian la patología de la enfermedad de Alzheimer.

En estudios previos, se vio que 1 h de estimulación optogenética de 40 Hz atenúa la carga de amiloide patológico en un modelo murino de enfermedad de Alzheimer en comparación con las estimulaciones sin control gamma. Para ampliar la traducibilidad clínica de esta intervención, se exploraron enfoques no invasivos para inducir la actividad neuronal de 40 Hz. En humanos y ratones, los estímulos sensoriales a frecuencias específicas pueden ser utilizados para promover la actividad neuronal correspondiente a la estimulación sensorial. La estimulación no invasiva de 40 Hz promueve la actividad neuronal de 40 Hz en múltiples regiones del cerebro, incluida la corteza prefrontal, y se descubrió que la estimulación sensorial no invasiva de 40 Hz atenúa la carga amiloide en ratones modelo de enfermedad de Alzheimer. En particular, la estimulación multisensorial de 40 Hz (es decir, la estimulación combinada de luz y sonido) atenúa la carga amiloide en toda la corteza, incluida la corteza prefrontal.

Los metabolitos cerebrales se eliminan a través de la fagocitosis mediada por la glía y el aclaramiento mediado por la vía vascular. No ha quedado claro si la estimulación de 40 Hz atenúa la carga amiloide a través de las vías glinfáticas. Informes previos sugieren que la afluencia de LCR al cerebro aumenta durante la anestesia y el sueño, lo que indica que los distintos ritmos cerebrales influyen en el transporte glinfático. La vasomoción arteriolar, que impulsa la entrada de LCR y el aclaramiento paravascular, se acopla a las oscilaciones gamma. La estimulación gamma no invasiva puede eliminar el amiloide en parte a través del transporte glinfático.

Murdock, M.H., Yang, C.Y., Sun, N. et al. *Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid*. *Nature* 627, 149–156 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07132-6>.

Enfermedad de Parkinson

Novedades en la genética del Parkinson

Nuestro conocimiento de la arquitectura genética subyacente a la enfermedad de Parkinson ha mejorado enormemente en el último cuarto de siglo. Alrededor del 5-10% de todos los pacientes sufren de una forma monogénica de la enfermedad de Parkinson. Un estudio de **Ajith Cherian, Divya K P y Asish Vijayaraghavan**, del Departamento de Neurología del *Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology*, Trivandrum, Kerala, en la India, revisa las novedades descubiertas por investigaciones en la genómica del Parkinson. Las mutaciones en genes autosómicos dominantes (p. ej., *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*) o genes autosómicos recesivos (p. ej., *PRKN*, *PINK1*, *DJ-1*) pueden causar enfermedad de Parkinson genética. Las mutaciones recesivas de *DNAJC6* pueden presentarse predominantemente como parkinsonismo atípico, pero también raramente como enfermedad de Parkinson típica. La mayoría de las enfermedades de Parkinson son genéticamente complejas. La mutación en *RIC3*, una chaperona de la subunidad α -7 del receptor nicotínico neuronal de acetilcolina (*CHRNA7*), proporciona una fuerte evidencia del papel de la vía colinérgica, por primera vez, en la causa de la enfermedad de Parkinson. El parkinsonismo ligado al cromosoma X se manifiesta como una edad temprana acompañado de muchas características (atípicas) como discapacidad intelectual, espasticidad, convulsiones, mioclonía, distonía y tiene una respuesta deficiente a la levodopa. *MAPT*, que codifica la proteína asociada a microtúbulos tau, *TMEM230*, *LRP10*, *NUS1* y *ARSA* son los cinco nuevos genes putativos causantes de la enfermedad de Parkinson. La validación de nuevos genes y su asociación con la enfermedad de Parkinson sigue siendo extremadamente difícil, ya que las familias genéticamente afectadas son escasas y están muy extendidas por todo el mundo. En un futuro próximo, los descubrimientos genéticos en la enfermedad de Parkinson influirán en nuestra capacidad para predecir y pronosticar la enfermedad, ayudando a definir subtipos etiológicos que son críticos en la implementación de la medicina de precisión.

Cherian A, K P D, Vijayaraghavan A. Parkinson's disease - genetic cause. Curr Opin Neurol. 2023 Aug 1;36(4):292-301. doi: 10.1097/WCO.0000000000001167. Epub 2023 May 24. PMID: 37366140.

Esclerosis Múltiple

Asociación de la atrofia de la médula espinal y las lesiones cerebrales en la Esclerosis Múltiple

La progresión independiente de la actividad recurrente (PIRA) es un determinante crucial de la acumulación global de discapacidad en la esclerosis múltiple (EM). Se ha demostrado una atrofia cerebral acelerada en pacientes que experimentan PIRA. **Alessandro Cagol** y un nutrido grupo de colegas de diferentes centros médicos de Suiza evaluaron la relación entre PIRA y los procesos neurodegenerativos reflejados por (i) la atrofia longitudinal de la médula espinal y (ii) las lesiones del borde paramagnético cerebral (PRL). Además, se investigó la misma relación en la EM progresiva (SPM). También exploraron el valor de las mediciones volumétricas transversales del cerebro y la médula espinal en la predicción de la PIRA.

A partir de un estudio de cohorte multicéntrico en curso, seleccionaron pacientes con EM con (i) disponibilidad de una resonancia magnética basada en la susceptibilidad y (ii) seguimiento clínico regular y de resonancia magnética convencional en los 4 años anteriores a la resonancia magnética basada en la susceptibilidad. Se realizaron comparaciones en las tasas de atrofia de la médula espinal (exploradas con modelos lineales de efectos mixtos) y el recuento de PRL (explorado con modelos de

regresión binomial negativa) entre: (1) fenotipos de recaída-remisión (EMRR) y SPM y (2) pacientes que experimentaron PIRA y pacientes sin acumulación de discapacidad confirmada (ACD) durante el seguimiento (ambos considerando toda la cohorte y el subgrupo de pacientes con EMRR). Las asociaciones entre las mediciones volumétricas basales de la RM y el tiempo hasta el PIRA se exploraron con análisis de regresión de Cox multivariable.

Se incluyeron 445 pacientes con SM (64.9% mujeres; edad media [DE] basal 45.0 ± 11.4 años; 11.2% con SPM). En comparación con los pacientes con EMRR, los pacientes con SPM tenían atrofia acelerada de la médula cervical y una mayor carga de PRL. Se midió el aumento de la atrofia medular y la carga de PRL en pacientes con PIRA en comparación con pacientes sin ACD; tales diferencias también se confirmaron al restringir el análisis a pacientes con EMRR. Las mediciones volumétricas basales del cordón cervical, todo el cerebro y la corteza cerebral predijeron significativamente el tiempo hasta PIRA.

Estos resultados muestran que la PIRA se asocia tanto con el aumento de la atrofia medular como con la carga de PRL, y esta asociación es evidente también en pacientes con EMRR. Estos hallazgos apuntan además a la necesidad de desarrollar estrategias de tratamiento dirigidas para PIRA para prevenir la pérdida neuroaxonal irreversible y optimizar los resultados a largo plazo de los pacientes con EM.

Cagol A et al. Association of Spinal Cord Atrophy and Brain Paramagnetic Rim Lesions With Progression Independent of Relapse Activity in People With MS. Neurology. 2024 Jan 9;102(1):e207768. doi: 10.1212/WNL.000000000207768. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38165377; PMCID: PMC10834139.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Patología NPTX2 en ELA

Los modelos celulares humanos de neurodegeneración requieren reproducibilidad y longevidad, lo cual es necesario para simular enfermedades dependientes de la edad. Estos sistemas son particularmente necesarios para las proteinopatías TDP-43, que involucran mecanismos específicos para humanos que no pueden estudiarse directamente en modelos animales. **Marian Hruska-Plochan** y colegas, del *Department of Quantitative Biomedicine, University of Zurich*, para explorar la aparición y las consecuencias de las patologías de TDP-43, generaron células madre neurales derivadas de células madre pluripotentes inducidas derivadas de la morfología de colonias (iCoMoNSCs) mediante la selección manual de precursores neurales. La transcriptómica unicelular y la comparación con células madre neurales independientes mostraron que las iCoMoNSC son excepcionalmente homogéneas y se renuevan a sí mismas. Las iCoMoNSC diferenciadas formaron un sistema multicelular autoorganizado que consistía en neuronas sinápticamente conectadas y electrofisiológicamente activas, que maduraron en redes funcionales de larga vida (denominadas iNets). La maduración neuronal y glial en los iNets fue similar a la de los organoides corticales. La sobreexpresión de TDP-43 de tipo salvaje en una minoría de neuronas dentro de iNets condujo a una fragmentación y agregación progresivas de la proteína, lo que resultó en una pérdida parcial de función y neurotoxicidad. La transcriptómica unicelular reveló un nuevo conjunto de dianas de ARN desreguladas en neuronas que sobreexpresan TDP-43 y en pacientes con proteinopatías TDP-43 que exhiben una pérdida de TDP-43 nuclear. La diana desregulada más fuerte codificó la proteína sináptica NPTX2, cuyos niveles están controlados por la unión de TDP-43 en su región no traducida 3'. Cuando NPTX2 se sobreexpresó en iNets, mostró neurotoxicidad, mientras que la corrección de la desregulación de NPTX2 rescató parcialmente a las neuronas de la neurodegeneración inducida por TDP-43. En particular, NPTX2 se acumuló erróneamente de forma sistemática en neuronas de

pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y degeneración lobar frontotemporal con patología TDP-43. Este trabajo vincula directamente la desregulación de TDP-43 y la acumulación de NPTX2, revelando así una vía de neurotoxicidad dependiente de TDP-43.

Hruska-Plochan, M., Wiersma, V.I., Betz, K.M. et al. A model of human neural networks reveals NPTX2 pathology in ALS and FTL. Nature 626, 1073–1083 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07042-7>.

Esquizofrenia

Un programa concertado neurona-astrocito atenúa el envejecimiento y la esquizofrenia

Los cerebros humanos varían entre las personas y a lo largo del tiempo. Tal variación aún no se entiende en términos celulares. **Emi Ling** y colegas del *Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute of MIT and Harvard*, Cambridge, en Massachusetts, y del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard en Boston, describieron una relación entre las neuronas corticales de las personas y los astrocitos corticales. Utilizaron la secuenciación de ARN de un solo núcleo para analizar la corteza prefrontal de 191 donantes humanos de entre 22 y 97 años, incluidos individuos sanos y personas con esquizofrenia. El análisis de factores latentes de estos datos reveló que, en las personas cuyas neuronas corticales expresaban con mayor fuerza genes que codifican componentes sinápticos, los astrocitos corticales expresaban con mayor fuerza genes distintos con funciones sinápticas y genes para sintetizar colesterol, un componente de las membranas sinápticas suministrado por los astrocitos. Llamaron a esta relación programa de neuronas sinápticas y astrocitos (SNAP). En la esquizofrenia y el envejecimiento, dos afecciones que implican una disminución de la flexibilidad cognitiva y la plasticidad, las células desprovistas de SNAP: los astrocitos, las neuronas glutamatérgicas (excitadoras) y las neuronas GABAérgicas (inhibidoras) mostraron una expresión reducida de SNAP en los grados correspondientes. Los distintos componentes astrocíticos y neuronales del SNAP involucraron genes en los que los factores de riesgo genéticos para la esquizofrenia estaban fuertemente concentrados. El SNAP, que varía cuantitativamente incluso entre personas sanas de edad similar, puede ser la base de muchos aspectos de las diferencias interindividuales humanas normales y puede ser un punto importante de convergencia para múltiples tipos de fisiopatología.

Ling, E., Nemesh, J., Goldman, M. et al. A concerted neuron–astrocyte program declines in ageing and schizophrenia. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07109-5>.

Depresión

Tratamiento de la Depresión Resistente en Mayores

Los trastornos del estado de ánimo, como la depresión mayor, el trastorno depresivo persistente (también conocido como distimia) y la depresión subsindrómica, son comunes entre los adultos mayores y se asocian con malos resultados de salud y mala calidad de vida. La respuesta al tratamiento antidepresivo inicial en ensayos clínicos con personas mayores varía del 35 al 73%. Los factores relacionados con la mala respuesta y la depresión resistente al tratamiento incluyen

afecciones médicas crónicas, presencia de enfermedad cerebrovascular, ansiedad coexistente, distimia crónica concomitante, abuso de sustancias y duelo.

La depresión resistente al tratamiento es común en adultos mayores con depresión y se asocia con varios factores biológicos, psicológicos y sociales, así como con resultados clínicos y funcionales adversos. Una definición comúnmente aceptada de depresión resistente al tratamiento es la falta de mejoría a pesar de los ensayos adecuados de dos clases diferentes de antidepresivos durante al menos 8 semanas. La evaluación de la depresión resistente al tratamiento incluye la detección de afecciones médicas y psiquiátricas coexistentes. Para el manejo de la depresión se recomienda la atención colaborativa basada en mediciones con el uso de instrumentos validados (p. ej., el Cuestionario de Salud del Paciente de nueve ítems), con monitorización continua y ajuste del tratamiento hasta que se alcance la remisión y se mantenga. La mejor evidencia para un enfoque farmacológico para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento se basa en estrategias de aumento, como el uso de agentes antipsicóticos de segunda generación, litio u otro agente antidepresivo, o un cambio a una clase diferente de agente. Se recomienda la derivación para una evaluación psiquiátrica para considerar la terapia electroconvulsiva u otro tratamiento para pacientes con depresión grave, empeoramiento de la ideación suicida, psicosis o deterioro cognitivo coexistente.

Existe un amplio consenso para definir la depresión resistente al tratamiento a lo largo de la vida como la falta de respuesta a dos o más ensayos adecuados de antidepresivos en un solo episodio. Aunque los médicos adoptan una definición que especifica el fracaso del tratamiento de al menos dos clases diferentes de antidepresivos, no existe un consenso actual sobre este matiz. Por lo general, se considera que un ensayo suficiente de una dosis terapéutica es de 8 semanas. Las definiciones de depresión resistente al tratamiento se centran en la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y no incluyen la falta de respuesta a la psicoterapia (recomendada como tratamiento inicial para la depresión leve a moderada), la terapia electroconvulsiva (TEC) o la estimulación magnética transcraneal (EMT). La variación diagnóstica con respecto a la depresión resistente al tratamiento puede afectar las estimaciones precisas de la prevalencia y el pronóstico de la afección y puede conducir a recomendaciones de tratamiento inconsistentes en las guías. Los niveles de respuesta se definen sobre la base de las pautas: una disminución en la gravedad de los síntomas del 25 % o menos indica falta de respuesta, una disminución del 26 al 49 % indica respuesta parcial, una disminución del 50% o más indica respuesta, y la presencia de pocos síntomas o ausencia de síntomas indica remisión.

Las afecciones coexistentes que afectan el diagnóstico y el tratamiento de la depresión incluyen la distimia concomitante, la ideación suicida y otros trastornos psiquiátricos y afecciones médicas importantes. La distimia, definida como síntomas depresivos crónicos (≥ 2 años) que son insuficientes para cumplir con los criterios de depresión mayor, pero que deterioran la función, se asocia con episodios depresivos recurrentes. Para cualquier trastorno depresivo, la evaluación de la ideación suicida es esencial debido a la mayor prevalencia de suicidio entre los pacientes con este trastorno y la necesidad de una intervención adicional específica. Las herramientas de detección, como el PHQ-9, incluyen preguntas sobre el suicidio; Sin embargo, se debe realizar una evaluación adicional de un paciente que informa de ideación suicida como parte de una entrevista clínica.

Los síntomas depresivos también ocurren en otros trastornos psiquiátricos importantes que pueden no reconocerse cuando un paciente presenta inicialmente síntomas depresivos recurrentes. Los pacientes con recurrencia de los síntomas depresivos pueden tener un trastorno cíclico del estado de ánimo, como el trastorno bipolar, y la detección de síntomas pasados de manía debe incluir la indagación sobre los cambios de humor, los episodios de alto estado de ánimo con aumento de la energía y disminución de la necesidad de dormir, y los antecedentes personales o familiares de enfermedad maníaco-depresiva. Las personas con trastorno esquizoafectivo tienen síntomas psicóticos, como alucinaciones o delirios, así como síntomas de un trastorno del estado de ánimo, ya sea de tipo bipolar (episodios de manía y, a veces, depresión) o de tipo depresivo (episodios de depresión). Un paciente que parece tener síntomas psicóticos podría estar teniendo un episodio

depresivo (depresión mayor con características psicóticas) o puede tener un subtipo depresivo de trastorno esquizoafectivo.

Las condiciones médicas y los efectos secundarios de los medicamentos pueden disfrazarse de síntomas depresivos, y las condiciones psiquiátricas y médicas coexistentes pueden contribuir a la resistencia al tratamiento. Las afecciones psiquiátricas de confusión comunes incluyen ansiedad, distimia y trastornos por consumo de alcohol o sustancias. Las afecciones médicas de confusión comunes incluyen la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes, el cáncer y las afecciones neurológicas.

En un modelo de cogestión, el médico de atención primaria puede tratar de optimizar la gestión de la medicación mediante el aumento de la dosis, un cambio en la terapia a un nuevo antidepresivo o el aumento de la terapia con otro agente, al tiempo que deriva al paciente a psicoterapia. *Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment* (IMPACT) es un modelo de atención basado en la evidencia en el que un especialista en salud conductual que está integrado con un proveedor de atención primaria y supervisado por un psiquiatra trabaja en colaboración con un médico de atención primaria para controlar la depresión geriátrica con el uso de medicamentos antidepresivos y psicoterapia. En comparación con la atención habitual, este modelo resultó en reducciones significativas en los síntomas depresivos a los 3 meses que se mantuvieron a los 6 meses y a los 12 meses. De manera similar, en el *Prevention of Suicide in Primary Care Elderly: Collaborative Trial* (PROSPECT), los administradores de atención de la depresión en entornos de atención primaria colaboraron con los médicos, un enfoque que mostró disminuciones en la depresión geriátrica y la ideación suicida. A pesar de estos resultados positivos, solo aproximadamente la mitad de los grupos de intervención activa, tanto en un ensayo que evaluó el modelo IMPACT como en PROSPECT, cumplieron con las definiciones de respuesta a los 12 meses.

Independientemente del entorno clínico, el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento de leve a moderada a menudo implica la consideración de una derivación para psicoterapia y cambios en la medicación. La psicoterapia se considera el tratamiento de primera línea para la depresión mayor sin características psicóticas o suicidas e incluye terapia cognitivo-conductual individual y grupal, terapia individual de resolución de problemas y terapia interpersonal.

La terapia cognitivo-conductual se enfoca en los problemas y síntomas actuales y se enfoca en la relación entre comportamientos, pensamientos y sentimientos, y tiene como objetivo cambiar aquellos patrones que reducen el placer e interfieren con la capacidad de una persona para funcionar de la mejor manera. La terapia de resolución de problemas es un enfoque cognitivo-conductual que se centra en los problemas abordables identificados por el paciente que contribuyen a la depresión. La psicoterapia interpersonal se centra en mejorar las relaciones y circunstancias problemáticas que están más estrechamente asociadas con el episodio depresivo actual.

Faltan pruebas para la adición de la psicoterapia al tratamiento específico de la depresión resistente al tratamiento. Un pequeño ensayo aleatorizado y controlado en el que participaron 124 participantes que tuvieron una respuesta parcial a la terapia con escitalopram no mostró diferencias significativas en la remisión cuando el tratamiento con escitalopram se incrementó con terapia interpersonal (58%) en comparación con el tratamiento de la depresión que incluyó apoyo, psicoeducación e intervenciones conductuales (45%).

La dosis adecuada de medicamentos antidepresivos para los adultos mayores con depresión es similar a la de los adultos más jóvenes, y las personas mayores pueden recibir lo que podría percibirse como una dosis alta sin efectos secundarios negativos. Sin embargo, los pacientes mayores son más propensos a los efectos adversos asociados con los antidepresivos, especialmente a las caídas. Dadas las altas tasas reportadas de falta de adherencia a la medicación en la depresión, el establecimiento

y mantenimiento de una alianza terapéutica para apoyar la vigilancia de la adherencia puede mejorar los resultados en pacientes con depresión.

La base de evidencia para el tratamiento farmacológico de la depresión resistente al tratamiento es limitada e implica estrategias de cambio o aumento de antidepresivos. Un ensayo grande de plataforma multicéntrica, Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión (STAR*D), involucró una serie de ensayos de tratamiento aleatorizados y controlados en los que participaron 3671 pacientes ambulatorios adultos con trastorno depresivo mayor no psicótico que eran candidatos para recibir medicamentos (citalopram) como primer paso del tratamiento. La remisión en el paso 1 del ensayo fue del 36.8%; solo 106 adultos de 65 años o más recibieron citalopram en monoterapia, y la remisión de los síntomas en ese subgrupo ocurrió en el 31.1%. Dado el pequeño número de pacientes mayores con depresión incluidos en el ensayo STAR*D, solo podemos extrapolar los hallazgos de los pasos posteriores a los adultos mayores. En el paso 2, los pacientes que no tuvieron remisión se asignaron al azar a cambiar a uno de los tres antidepresivos (bupropión, sertralina o venlafaxina), cambiar a terapia cognitivo-conductual o continuar recibiendo terapia con citalopram con aumento (bupropión, buspirona o terapia cognitivo-conductual). La remisión global con estas intervenciones se observó en el 30.6% de los pacientes, sin que ninguno de los regímenes de cambio de medicación fuera claramente superior. La remisión acumulada global después de múltiples pasos se observó en el 67%.

Aunque el cambio de una clase de antidepresivos a otra es un enfoque que es una práctica clínica común, hay poca evidencia que lo respalde. Sin embargo, existe un apoyo basado en guías para cambiar los antidepresivos de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) al inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) venlafaxina o al inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) tranilcipromina en pacientes no geriátricos con depresión. Un pequeño estudio que evaluó el uso de venlafaxina en comparación con la paroxetina en pacientes de edad avanzada que no respondieron a otros tratamientos mostró que el 60% de los pacientes que recibieron venlafaxina y el 33% de los que recibieron paroxetina tuvieron remisión de los síntomas después de 8 semanas de tratamiento. Un estudio de 1996 en el que participaron adultos mayores con depresión que no respondieron a un ensayo inicial de nortriptilina mostró que el 63.6% de los participantes tuvieron una respuesta a la fenelzina (un IMAO) a las 6 semanas. Los ISRS y los IRSN son las clases de antidepresivos más comúnmente recetados; sin embargo, debido a que los IMAO se recetan con menos frecuencia que los ISRS y los IRSN en pacientes geriátricos y no geriátricos, el tratamiento con un IMAO en un adulto mayor debe ser manejado por un psiquiatra geriátrico.

Existen evidencias que apoyan las estrategias de aumento para su uso en pacientes con depresión resistente al tratamiento. El uso de litio como agente aumentador se recomienda en dos guías de tratamiento. Un meta-análisis de 10 ensayos prospectivos en los que participaron principalmente no geriátricos mostró que el aumento de litio fue superior al placebo en el tratamiento de la depresión mayor unipolar, con un 41.2% de los pacientes en el grupo de litio que tuvieron una respuesta, en comparación con el 14,4 % de los del grupo de placebo. En el ensayo STAR*D, el aumento con litio en pacientes que no habían tenido una respuesta a dos ensayos adecuados de agentes antidepresivos dio lugar a la remisión en un 15.9 % adicional de esos pacientes; sin embargo, el nivel medio de litio en sangre fue de solo 0.6 mmol por litro (rango terapéutico, 0.06 a 1.2), lo que puede haber explicado el efecto modesto. Al considerar el uso de litio en adultos mayores, los médicos deben ser conscientes de las posibles interacciones farmacológicas. La evidencia para el aumento con agentes antipsicóticos de segunda generación es más fuerte que la del litio, con resultados de ensayos clínicos aleatorizados que favorecen el aumento con quetiapina, aripiprazol, olanzapina y risperidona en adultos no geriátricos. Las dosis recomendadas en pacientes con depresión unipolar son más bajas que las utilizadas en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, con una guía que recomienda aripiprazol a una dosis inicial de 2 mg a 5 mg por día y un máximo dosis final de 15 mg por día. En la depresión resistente al tratamiento en pacientes de edad avanzada, un ensayo de aumento con aripiprazol (dosis objetivo, 10 mg por día) en comparación con placebo mostró una mayor remisión con aripiprazol (en

el 44 % de los pacientes frente al 28%), aunque la acatisia (en el 26.7% de los pacientes), el aumento de la actividad onírica (en el 26.7%) y el aumento de peso (en el 19.8%) fueron efectos secundarios comúnmente informados.

El aumento de triyodotironina (T3) tiene una base de evidencia modesta, principalmente entre los adultos mayores que reciben un aumento de tratamiento con antidepresivos tricíclicos en T3. Una revisión de ocho ensayos de calidad variable que involucraron el aumento con T3 mostró que un porcentaje agrupado del 56.8% de los pacientes que recibieron aumento tuvieron remisión, en comparación con el 23.5% que recibieron placebo. El número necesario a tratar (para la respuesta) fue de 4.3. Sin embargo, cuando los análisis se restringieron a ensayos controlados aleatorizados, no hubo diferencia entre el aumento con T3 y placebo. En el ensayo STAR*D, el aumento de la terapia con citalopram en T3 condujo a la remisión en un 24.7% adicional de los pacientes.

La elección del aumento con un antidepresivo se puede adaptar a los síntomas del paciente. Para los pacientes en un estado anérgico o amotivado, los médicos deben considerar cambiar o aumentar el tratamiento con un agente activador como un IRSN o un bupropión. El insomnio, la disminución del apetito o la pérdida de peso pueden indicar el uso de mirtazapina, que se ha asociado con la sedación, aumento del apetito y aumento de peso.

El tratamiento de la depresión resistente puede abordarse con los siguientes fármacos: (i) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Como clase, los ISRS deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de caídas. **Citalopram** (10–20 mg)(La FDA recomienda 20 mg como dosis diaria máxima en pacientes > 60 años de edad debido al riesgo de prolongación del intervalo QT en el ECG). **Escitalopram** (10–20 mg)(Posible riesgo de prolongación del intervalo QT²²). **Fluoxetina** (10-20 mg)(Interacción farmacológica basada tanto en el CYP450 como en la unión a proteínas; falta de prolongación del intervalo QT en la mayoría de los estudios). **Fluvoxamina** (50-300 mg)(Se recomienda una reducción de la dosis en adultos mayores; falta de prolongación del intervalo QT en la mayoría de los estudios). **Paroxetina** (10-20 mg)(Cierta preocupación sobre el uso en adultos mayores debido a los efectos anticolinérgicos; falta de prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc en todos los estudios). **Sertralina** (25-50 mg)(Tiene una actividad dopaminérgica leve, lo que puede ayudar con la motivación; falta de prolongación del intervalo QT en la mayoría de los estudios). (ii) Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina: **Desvenlafaxina** (la dosis de 50 mg y 25 mg está disponible para adultos mayores frágiles o con insuficiencia renal). **Duloxetina** (60 mg) (Puede ayudar con el dolor crónico; puede aumentar el riesgo de caídas entre los adultos mayores). **Levomilnaciprán** (2mg) (Evidencia limitada para su uso en la depresión tardía). **Venlafaxina XR** (75 mg)(En dosis >150 mg puede tener más efectos noradrenérgicos). (iii) Otros antidepresivos no tricíclicos: **Bupropión SR** (100–150 mg)(Evitar en pacientes con antecedentes de convulsiones y psicosis). **Bupropión XL** (150 mg) (Evitar en pacientes con antecedentes de convulsiones y psicosis). **Mirtazapina** (7.5–15.0 mg)(Buena evidencia para la monoterapia con mirtazapina en adultos mayores con depresión; puede aumentar el riesgo de caídas). **Trazodona** (25–50 mg)(Los efectos sedantes a menudo impiden su uso como monoterapia; pueden aumentar el riesgo de caídas). **Vilazodona** (10 mg)(Bajo potencial de interacciones farmacológicas). **Vortioxetina** (5 mg)(Bajo potencial de interacciones farmacológicas; datos limitados en pacientes ≥65 años de edad). (iv) Antidepresivos tricíclicos: **Desipramina** (50 mg)(Depende del nivel plasmático; monitorizar el ECG; niveles plasmáticos objetivo para alcanzar un nivel plasmático de 200-400 ng por mililitro; vigilar de cerca los efectos secundarios anticolinérgicos). **Nortriptilina** (25 mg)(Depende del nivel plasmático; monitorizar el ECG; niveles plasmáticos objetivo para alcanzar un nivel plasmático de 50-150 ng por mililitro; vigilar de cerca los efectos secundarios anticolinérgicos). (v) Otros agentes: **Aripiprazol** (2.5 mg)(El aumento de aripiprazol ha demostrado ser más eficaz con respecto al bienestar psicológico que el cambio a bupropión). **Litio** (150–300 mg)(Depende del nivel plasmático; objetivo, 0,6 mmol por litro. La eficacia del aumento de litio para la depresión unipolar está bien documentada. Monitorizar la función renal y estar alerta a las posibles interacciones farmacológicas). **Metilfenidato** (5 mg)(La combinación de citalopram y metilfenidato ha demostrado ser superior en eficacia para la depresión

mayor en comparación con la monoterapia con cualquiera de los agentes). **Pramipexol** (0.125 mg)(Puede ser útil en la depresión asociada con la enfermedad de Parkinson; el rango de dosis para monoterapia o como agente de aumento en la depresión mayor no está bien establecido). **Quetiapina SR** (50-150 mg)(Datos limitados sobre el uso de quetiapina como agente aumentador de ISRS, antidepresivos tricíclicos y antidepresivos atípicos).

Otros enfoques de tratamiento incluyen la terapia electroconvulsiva, la esketamina y la EMT. La evidencia para el uso de la TEC proviene del ensayo observacional no controlado *Prolonging Remission in Depressed Elderly* (Remisión prolongada en ancianos deprimidos), en el que 240 adultos de 60 años o más con depresión resistente al tratamiento fueron tratados con TEC en el lado derecho del cerebro combinado con terapia con venlafaxina. Esta intervención resultó en remisión en el 63% de los pacientes con depresión severa y en el 75% de aquellos con depresión moderadamente severa. Un ensayo aleatorizado y controlado de esketamina intranasal más terapia antidepresiva en comparación con placebo intranasal más terapia antidepresiva en pacientes de 65 años o más con depresión resistente al tratamiento no mostró mejoría asociada con la esketamina. Con respecto a la EMT, una revisión sistemática reciente que incluyó siete ensayos aleatorizados y controlados y siete ensayos no controlados de EMT en la depresión geriátrica mostró una variación sustancial en la respuesta clínica, con remisión en el 6.7 al 54.3% de los pacientes. Los datos son limitados con respecto a los efectos de la ketamina intravenosa o la *psilocibina* para el tratamiento de adultos mayores con depresión resistente al tratamiento.

Hay poca evidencia con respecto a cuánto tiempo un adulto mayor con depresión debe continuar el tratamiento con un antidepresivo una vez que se alcanza la remisión. Se necesitan más estudios, incluidos ensayos clínicos a más largo plazo, para guiar el tratamiento de mantenimiento, especialmente para los pacientes con antecedentes de recurrencia de depresión grave. Además, se necesita más evidencia con respecto al aumento de los antidepresivos y las estrategias de cambio. El uso de imágenes cerebrales y marcadores genéticos en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en pacientes mayores también requiere más estudios; pero el uso del perfil farmacogenético del paciente debiera ser imperativo en la selección del fármaco ideal para el tratamiento de la depresión resistente de forma personalizada.

Steffens DC. *Treatment-Resistant Depression in Older Adults*. *N Engl J Med* 2024; 390:630-639.
DOI: [10.1056/NEJMcp2305428](https://doi.org/10.1056/NEJMcp2305428).

Ketamina versus Terapia Electroconvulsiva en Depresión Resistente

La terapia electroconvulsiva (TEC) y la ketamina intravenosa subanestésica se utilizan actualmente para la depresión mayor resistente al tratamiento farmacológico convencional, pero la eficacia comparativa de los dos tratamientos sigue siendo incierta. **Anand** y colegas del Departamento de Psiquiatría del *Mass General Brigham* de Boston llevaron a cabo un ensayo abierto, aleatorizado, en el que participaron pacientes remitidos a clínicas de TEC por depresión mayor resistente al tratamiento. Durante una fase inicial de tratamiento de 3 semanas, los pacientes recibieron TEC tres veces por semana o ketamina (0.5 mg por kilogramo de peso corporal durante 40 minutos) dos veces por semana. El resultado primario fue una respuesta al tratamiento (es decir, una disminución del $\geq 50\%$ desde el inicio en la puntuación del Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva-Autoinforme de 16 ítems; las puntuaciones oscilan entre 0 y 27, y las puntuaciones más altas indican una mayor depresión). Los resultados secundarios incluyeron puntuaciones en pruebas de memoria y calidad de vida informada por el paciente. Después de la fase inicial de tratamiento, los pacientes que tuvieron una respuesta fueron seguidos durante un período de 6 meses.

Un total de 403 pacientes se sometieron a aleatorización en cinco centros clínicos; 200 pacientes fueron asignados al grupo de ketamina y 203 al grupo de TEC. Después de que 38 pacientes se hubieran retirado antes del inicio del tratamiento asignado, se administró ketamina a 195 pacientes y TEC a 170 pacientes. Un total del 55.4% de los pacientes del grupo de ketamina y el 41.2% de los del grupo de TEC tuvieron una respuesta (diferencia, 14.2 puntos porcentuales). La TEC pareció estar asociada con una disminución en el recuerdo de la memoria después de 3 semanas de tratamiento (disminución media [$\pm$ SE] en la puntuación T para el recuerdo tardío en la Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisada, -0.9 ± 1.1 en el grupo de ketamina frente a -9.7 ± 1.2 en el grupo de TEC; las puntuaciones oscilan entre -300 y 200, con puntuaciones más altas que indican una mejor función) con una recuperación gradual durante el seguimiento. La mejoría en la calidad de vida informada por los pacientes fue similar en los dos grupos de ensayo. La TEC se asoció con efectos adversos musculoesqueléticos, mientras que la ketamina se asoció con la disociación.

La ketamina no fue inferior a la terapia electroconvulsiva como terapia para la depresión mayor resistente al tratamiento (Financiado por el Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente; Número de ClinicalTrials.gov ELEKT-D, NCT03113968).

Anand A et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N Engl J Med* 2023;388:2315-25. DOI: [10.1056/NEJMoa2302399](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302399).

MMP8 en Depresión y Estrés

El estrés psicosocial tiene efectos profundos en el cuerpo, incluyendo el sistema inmunológico y el cerebro. Aunque un gran número de estudios preclínicos y clínicos han relacionado las alteraciones del sistema inmunitario periférico con trastornos relacionados con el estrés, como el trastorno depresivo mayor (TDM), los mecanismos subyacentes no se conocen bien. **Flurin Cathomas** y colegas del *Nash Family Department of Neuroscience*, y del *Brain and Body Research Center of the Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*, New York, mostraron que la expresión de una proteínasa circulante específica de células mieloides, la metaloproteínasa de matriz 8 (MMP8), está aumentada en el suero de humanos con TDM, así como en ratones susceptibles al estrés después del estrés crónico de derrota social (CSDS). En ratones, demostraron que este aumento conduce a alteraciones en el espacio extracelular y cambios neurofisiológicos en el núcleo accumbens (NAc), así como a alteraciones en el comportamiento social. Utilizando una combinación de citometría de masas y secuenciación de ARN de una sola célula, realizaron un fenotipado de alta dimensión de las células inmunitarias en circulación y en el cerebro y demostraron que los monocitos periféricos se ven fuertemente afectados por el estrés. En ratones susceptibles al estrés, tanto los monocitos circulantes como los monocitos que trafican al cerebro mostraron un aumento de la expresión de *Mmp8* después del estrés crónico de derrota social. Además, vieron que la MMP8 circulante se infiltra directamente en el parénquima de NAc y controla la ultraestructura del espacio extracelular. La depleción de MMP8 previno el comportamiento de evitación social inducido por el estrés y las alteraciones en la neurofisiología de NAc y el espacio extracelular. En conjunto, estos datos establecen un mecanismo por el cual los factores inmunitarios periféricos pueden afectar a la función y el comportamiento del sistema nervioso central en el contexto del estrés. Dirigirse a metaloproteinasas de matriz derivadas de células inmunitarias periféricas específicas podría constituir nuevas dianas terapéuticas para los trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el estrés.

Cathomas, F., Lin, H.Y., Chan, K.L. et al. Circulating myeloid-derived MMP8 in stress susceptibility and depression. *Nature* 626, 1108–1115 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-07015-2>.

Salud Mental

Promoción de la Salud Mental en la Menopausia

El riesgo potencial de afecciones de salud mental durante la transición a la menopausia da forma a las expectativas de las mujeres e informa los supuestos mecanismos fisiológicos que regulan la salud mental de las mujeres. **Lydia Brown** y colegas del *Melbourne School of Psychological Sciences, University of Melbourne*, Melbourne, en Australia, revisaron la evidencia de estudios prospectivos que informan sobre las asociaciones entre las afecciones de salud mental y la transición a la menopausia. El trastorno depresivo mayor y los síntomas depresivos subumbrales más prevalentes son las afecciones más comunes estudiadas. Se revisaron 12 estudios prospectivos que informaron de síntomas depresivos, trastorno depresivo mayor o ambos durante la transición a la menopausia y no se encontraron pruebas convincentes de un aumento universal del riesgo de ninguna de las afecciones. Sin embargo, subgrupos específicos de participantes, definidos principalmente por factores de riesgo relacionados con la menopausia (es decir, síntomas vasomotores que son graves o perturban el sueño, una larga duración de la transición o dinámica hormonal reproductiva) y factores de riesgo psicosociales (p. ej., eventos vitales estresantes), fueron vulnerables a los síntomas depresivos. El aumento del riesgo de trastorno depresivo mayor durante la transición a la menopausia aparece predominantemente en individuos con trastorno depresivo mayor previo. Se justifica un mayor enfoque en el reconocimiento de los factores de riesgo en la atención primaria. Sobre la base de los escasos datos, no encontraron pruebas convincentes de que el riesgo de ansiedad, trastorno bipolar o psicosis sea universalmente elevado durante la transición a la menopausia. La posible atribución errónea de la angustia psicológica y los trastornos psiquiátricos a la menopausia podría perjudicar a las mujeres al retrasar el diagnóstico preciso y el inicio de tratamientos psicotrópicos eficaces, y al crear expectativas negativas para las personas que se acercan a la menopausia. Es necesario un cambio de paradigma. Concluyen con recomendaciones para la detección y el tratamiento de los síntomas depresivos o el trastorno depresivo mayor y estrategias para promover una buena salud mental durante la transición a la menopausia, al tiempo que se prepara y apoya responsablemente a las personas en riesgo.

Lydia Brown L et al. Promoting good mental health over the menopause transition Lancet, 403, ISSUE 10430, P969-983, MARCH 09, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02801-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02801-5).

Trastornos de Adicción

Cigarrillos electrónicos para dejar de fumar

Los sistemas electrónicos de administración de nicotina, también llamados cigarrillos electrónicos, son utilizados por algunos fumadores de tabaco para ayudar a dejar de fumar. Se necesitan pruebas sobre la eficacia y la seguridad de estos sistemas. **Reto Auer** y colegas realizaron un ensayo controlado abierto, asignando al azar a adultos que fumaban al menos cinco cigarrillos de tabaco por día y que querían establecer una fecha para dejar de fumar a un grupo de intervención, que recibió cigarrillos electrónicos y líquidos electrónicos gratuitos, asesoramiento estándar para dejar de fumar y terapia de reemplazo de nicotina opcional (no gratuita), o a un grupo de control, que recibió asesoramiento estándar y un cupón, que podrían usar para cualquier propósito, incluida la terapia de reemplazo de nicotina. El resultado primario fue la abstinencia continua de fumar validada bioquímicamente a los 6 meses. Los resultados secundarios incluyeron la abstinencia de tabaco y de cualquier tipo de nicotina informada por los participantes (incluido el tabaquismo, los cigarrillos electrónicos y la terapia de reemplazo de nicotina) a los 6 meses, los síntomas respiratorios y los eventos adversos graves.

Un total de 1246 participantes se sometieron a aleatorización; 622 participantes fueron asignados al grupo de intervención y 624 al grupo de control. El porcentaje de participantes con abstinencia continua validada de fumar tabaco fue del 28.9% en el grupo de intervención y del 16.3% en el grupo control (riesgo relativo, 1.77). El porcentaje de participantes que se abstuvieron de fumar en los 7 días anteriores a la visita de 6 meses fue del 59.6% en el grupo de intervención y del 38.5% en el grupo control, pero el porcentaje que se abstuvo de cualquier uso de nicotina fue del 20.1% en el grupo de intervención y del 33.7% en el grupo control. Se produjeron eventos adversos graves en 25 participantes (4.0%) en el grupo de intervención y en 31 (5.0%) en el grupo control. Los eventos adversos ocurrieron en 272 participantes (43.7%) y 229 participantes (36.7%), respectivamente.

La adición de los cigarrillos electrónicos para dejar de fumar resultó en una mayor abstinencia del consumo de tabaco entre los fumadores. El estudio fue financiado por la Fundación Nacional Suiza para la Ciencia y otras entidades; ESTxENDS ClinicalTrials.gov número, NCT03589989).

Los sistemas electrónicos de administración de nicotina (cigarrillos electrónicos) son dispositivos que funcionan con baterías y reproducen muchas características de los cigarrillos de tabaco; como tales, son una ayuda potencial para dejar de fumar. Sin embargo, los atributos que hacen que los cigarrillos electrónicos sean potencialmente atractivos para dejar de fumar también pueden fomentar el uso prolongado.

Un ensayo aleatorizado con suficiente poder estadístico y una revisión sistemática de ensayos aleatorizados y controlados mostraron que los cigarrillos electrónicos fueron más efectivos para dejar de fumar que la terapia de reemplazo de nicotina, pero la evidencia es limitada con respecto a la eficacia de los cigarrillos electrónicos en comparación con el asesoramiento estándar para dejar de fumar y con respecto a la seguridad de los cigarrillos electrónicos medida por la incidencia de eventos adversos y eventos adversos graves asociados con su uso. Cuando los fumadores de tabaco dejan de fumar, es probable que disminuyan los síntomas respiratorios asociados al tabaquismo, como la tos y la producción de flema, pero no está claro si dejar de fumar con el uso de cigarrillos electrónicos también alivia estos síntomas respiratorios.

Los cigarrillos electrónicos liberan niveles más bajos de compuestos tóxicos que los cigarrillos de tabaco convencionales, pero pocos ensayos controlados aleatorizados han verificado si los cigarrillos electrónicos para dejar de fumar están asociados con una reducción en la exposición a la nicotina y otras sustancias tóxicas relacionadas con el tabaco y el humo, aunque los niveles de estas sustancias se pueden medir con biomarcadores urinarios.

Después de más de una década en el mercado como productos de consumo en los Estados Unidos, los sistemas electrónicos de administración de nicotina siguen siendo muy controvertidos en las comunidades médicas y de salud pública. Estos dispositivos que funcionan con baterías permiten a los usuarios inhalar ("vapear") un aerosol de nicotina, que mantiene la dependencia de la nicotina, pero evita exponer al fumador a las muchas sustancias químicas tóxicas que se generan cuando un cigarrillo quema tabaco. Los productos de la combustión del tabaco representan la mayor parte de las enfermedades relacionadas con el tabaco, lo que hace que fumar cigarrillos sea la principal causa de muerte prevenible en todo el mundo. La exposición a la nicotina por sí sola tiene muchos menos riesgos, lo que hace que los cigarrillos electrónicos sean herramientas de reducción de daños potencialmente valiosas para los adultos que fuman.

La evidencia disponible indica que pasar por completo de fumar cigarrillos combustibles a vapear cigarrillos electrónicos de nicotina reduce sustancialmente la exposición de una persona a las toxinas del tabaco, reduce los síntomas respiratorios y revierte los cambios fisiológicos relacionados con el tabaquismo. Estos resultados probablemente se traducirán en futuras disminuciones en el riesgo de enfermedades relacionadas con el tabaco, aunque un seguimiento más prolongado puede revelar otros problemas de salud. En el contexto más amplio del impacto neto de los cigarrillos electrónicos

en la población, los beneficios mencionados anteriormente deben equilibrarse con los riesgos resultantes del uso de cigarrillos electrónicos por parte de los jóvenes no fumadores. Las políticas que se han propuesto para maximizar los beneficios de los cigarrillos electrónicos para la población se debaten vigorosamente. Este debate a menudo eclipsa la evidencia de que los cigarrillos electrónicos se pueden usar como herramientas para dejar de fumar que podrían ayudar a los 28 millones de adultos en los Estados Unidos que aún fuman.

Si los cigarrillos electrónicos son herramientas efectivas para ayudar a las personas a dejar de fumar cigarrillos es una pregunta clave. Los ensayos clínicos aleatorizados proporcionan la evidencia más sólida para responder a la pregunta, pero sorprendentemente hay pocos disponibles.

El estudio de Auer mostró que agregar cigarrillos electrónicos a consejos de atención estándar mejoró las tasas de abandono del tabaquismo sin empeorar los riesgos para la salud durante 6 meses. Estos hallazgos son consistentes con los de la actualización de 2024 de la revisión sistemática Cochrane de cigarrillos electrónicos para dejar de fumar. Sus meta-análisis de ensayos aleatorizados mostraron que los cigarrillos electrónicos fueron más efectivos que la terapia de reemplazo de nicotina o el asesoramiento conductual y causaron un daño mínimo a corto plazo. Se necesitan ensayos para comparar los cigarrillos electrónicos con la vareniclina y para evaluar el valor marginal de agregar cigarrillos electrónicos a los medicamentos para dejar de fumar comercializados actualmente.

El ensayo realizado por Auer et al. y la revisión sistemática Cochrane de 2024 muestran el crecimiento de la evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de los cigarrillos electrónicos para dejar de fumar desde que el *New England Journal of Medicine* publicó por primera vez un ensayo aleatorizado que probaba esta pregunta hace 5 años. La evidencia ahora respalda una conclusión sólida de que los cigarrillos electrónicos son herramientas que los médicos pueden usar para ayudar a los adultos a dejar de fumar, especialmente aquellos que no pueden dejar de fumar con los tratamientos actuales basados en la evidencia. Los cigarrillos electrónicos no son completamente inofensivos ni "balas mágicas" que ayudan a todos los fumadores de tabaco a dejar de fumar, pero pueden ayudar y ayudan a algunos.

Nancy A. Rigotti, del *Tobacco Research and Treatment Center, Division of General Internal Medicine and Mongan Institute*, y del Departamento de Medicina del Massachusetts General Hospital de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston dice que ahora es el momento de que la comunidad médica reconozca este progreso y agregue los cigarrillos electrónicos al kit de herramientas para dejar de fumar. Los médicos deben estar preparados para tener una conversación sobre el riesgo-beneficio de los cigarrillos electrónicos con sus pacientes que fuman y recomendar una prueba de los productos en situaciones apropiadas. Las agencias de salud pública y las sociedades médicas profesionales de los EE.UU. deben reconsiderar sus posiciones cautelosas sobre los cigarrillos electrónicos para dejar de fumar. La evidencia ha llevado a los cigarrillos electrónicos a un punto de inflexión. La carga de las enfermedades relacionadas con el tabaco es demasiado grande para que se ignoren las posibles soluciones, como los cigarrillos electrónicos.

Auer R et al. Electronic Nicotine-Delivery Systems for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2024; 390:601-610. DOI: [10.1056/NEJMoa2308815](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308815).

Rigotti NA. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation — Have We Reached a Tipping Point? *N Engl J Med* 2024; 390:664-665. DOI: [10.1056/NEJMe2314977](https://doi.org/10.1056/NEJMe2314977)

Trastornos Cerebrovasculares

Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa cerebral

La trombosis venosa cerebral representa entre el 0.5% y el 3% de todos los accidentes cerebrovasculares. Las poblaciones más vulnerables son los jóvenes, las mujeres en edad reproductiva y los pacientes con estado protrombótico. La presentación clínica de la trombosis venosa cerebral es diversa (p. ej., cefaleas, convulsiones), lo que requiere un alto nivel de sospecha clínica. Su diagnóstico se basa principalmente en la resonancia magnética/venografía por resonancia magnética o en la tomografía computarizada/venografía por tomografía computarizada. El curso clínico de la trombosis venosa cerebral puede ser difícil de predecir. La muerte o dependencia ocurre en el 10% al 15% de los pacientes a pesar del tratamiento médico intensivo. La Asociación Americana del Corazón acaba de hacer una actualización de las recomendaciones establecidas en 2011 para el diagnóstico y el tratamiento de la trombosis venosa cerebral.

La trombosis venosa cerebral (TVC) es la presencia de un coágulo de sangre en los senos venosos duros, las venas cerebrales o ambas. Entre las personas con accidente cerebrovascular, la TVC representa solo entre el 0.5% y el 3%. Los estudios basados en registros y de cohortes sugieren que la TVC afecta predominantemente a individuos <55 años de edad, y dos tercios ocurren en mujeres. Con respecto a la ubicación, los senos paranasales son los más comúnmente afectados.

En general, los pacientes con TVC tienen un resultado favorable. Hoy en día, la mayoría de los pacientes con TVC sobreviven sin discapacidad física, pero los síntomas crónicos, que afectan negativamente a la calidad de vida, no son infrecuentes. Los factores más comunes asociados con el mal pronóstico incluyen la edad avanzada, el cáncer activo, la disminución del nivel de conciencia y la hemorragia intracerebral, entre otros.

Esta declaración científica sintetiza la presentación clínica, los factores predisponentes, los avances en las modalidades de imagen y terapias, y el manejo de la TVC en poblaciones especiales (pediátrica, embarazo y puerperio, y TVC inducida por vacuna).

Presentación Clínica

Los síntomas de presentación de la TVC pueden deberse a un aumento de la presión intracraneal o a una lesión parenquimatosa focal, con o sin efecto de masa. La cefalea es el síntoma más común de la TVC, y se presenta en casi el 90% de los casos. Otros signos y síntomas relacionados con la presión intracraneal incluyen náuseas, oscurecimientos visuales transitorios o pérdida de la visión (13-27%), edema de papila y diplopía (6 -14%). Otras neuropatías craneales también pueden ocurrir por el aumento de la presión intracraneal (6%-11%). Aproximadamente entre el 20% y el 40% tienen convulsiones en el momento de la presentación, y entre el 20% y el 50% tienen déficits neurológicos focales. Se han notificado casos de encefalopatía y coma hasta en el 20%. Los síntomas tienden a ocurrir de forma más insidiosa que en otros tipos de accidente cerebrovascular, y la mayoría se presentará >48 horas después de su aparición. Una minoría puede tener presentaciones más agudas con cefalea en trueno o hemorragia subaracnoidea (<5%) o inicio agudo de déficits neurológicos focales (5-40%).

Factores predisponentes

Los factores predisponentes para la TVC se identifican en la mayoría de las personas con la enfermedad y pueden ser transitorios o crónicos. Las tasas de TVC son más altas en las mujeres más jóvenes, siendo tanto la anticoncepción oral como el embarazo/puerperio los principales factores de

riesgo. La anticoncepción oral y las terapias hormonales (principalmente aquellas que contienen formulaciones a base de estrógenos) pueden aumentar las probabilidades de TVC casi 8 veces, con posibles efectos sinérgicos adicionales con la obesidad. Otros factores de riesgo bien establecidos incluyen trombofilias adquiridas como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, mutaciones *JAK2*, neoplasias malignas, en particular trastornos mieloproliferativos, y enfermedades autoinmunes, como Behçet y enfermedad inflamatoria intestinal. Las trombofilias genéticas, como la deficiencia de proteínas C y S, el factor V Leiden y el polimorfismo de la protrombina G20210A, pueden asociarse con la TVC. Otros factores desencadenantes transitorios comúnmente reportados en series anteriores incluyen infecciones (COVID-19, infecciones de cabeza y cuello), deshidratación, otros medicamentos como corticosteroides y l-asparaginasa, y trombocitopenia trombótica inducida por vacunas (VITT). Factores provocadores mecánicos como traumatismo craneoencefálico, los procedimientos neuroquirúrgicos y las lesiones compresivas, como los meningiomas que afectan a los senos venosos, también se asocian con la TVC.

Síntomas a largo plazo y recurrencia de trombosis venosa cerebral

Entre el 80% y el 90% de los pacientes con TVC logran la independencia funcional (puntuación modificada de la escala de Rankin de 0 a 2). Sin embargo, varios estudios muestran una alta prevalencia de síntomas residuales relacionados con la cognición, el estado de ánimo, la fatiga y el dolor de cabeza, que pueden impedir el retorno al nivel anterior de actividad. Una cohorte prospectiva de un ensayo aleatorizado canadiense encontró que, aunque el 72% de los individuos con TVC seguían siendo funcionalmente independientes en el momento de su presentación, había una carga general sustancial de dolor de cabeza, fatiga, bajo estado de ánimo y deterioro del rendimiento cognitivo. Un estudio retrospectivo de China que incluyó a 303 pacientes con TVC que estaban empleados o eran estudiantes antes de su evento índice encontró que el 42% no había regresado al trabajo o a la escuela a los 6 meses, a pesar de que el 87% alcanzó la independencia funcional en el momento de la evaluación.

La epilepsia puede afectar al >10% de los individuos con TVC, con factores de riesgo que incluyen convulsiones en el momento de su aparición, disminución del nivel de conciencia o déficits focales, lesiones hemorrágicas al inicio o afectación del seno sagital superior y craniectomía. La fístula arteriovenosa dural es una complicación reportada de la TVC, pero la TVC también puede ser una secuela de la fístula arteriovenosa dural. Una gran serie retrospectiva de 1218 individuos con TVC encontró una prevalencia de nueva fístula arteriovenosa dural del 2.4% en una mediana de seguimiento de 8 meses (rango intercuartílico, 5-23 meses), aunque no se incluyó en el estudio ningún protocolo sistemático de sincronización o neuroimagen. Un estudio prospectivo con recolección sistemática de imágenes a los 6 meses después de la TVC no encontró fístula arteriovenosa dural.

La incidencia de tromboembolismo venoso recurrente (TEV) después de la TVC oscila entre el 1% y el 4% por año, y las tasas de recurrencia de la TVC generalmente se informan entre el <1% y el 2% por año. Se ha notificado un mayor riesgo de recurrencia en individuos con trombofilia grave (incluida la neoplasia maligna), aquellos con antecedentes de TEV, individuos con eventos sin precipitantes identificados, y, de manera inconsistente, los individuos masculinos. Un análisis secundario de ACTION-CVT (Anticoagulación en el tratamiento de la TVC) mostró una recurrencia de TEV del 6.4% (2.5% para la TVC recurrente sola, aunque las imágenes cerebrales no se adjudicaron centralmente). Un estudio retrospectivo reciente de la recurrencia de TEV (incluida la TVC) informó de tasas de 5.68 por cada 100 pacientes-año, más de la mitad de las cuales fueron TVC. Un estudio realizado en Noruega encontró que las personas con TVC (n = 654; mediana de edad, 41 años; 67% mujeres) en comparación con la población general, los sujetos de control emparejados por edad y sexo tenían un mayor riesgo de TEV recurrente, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia grave y mortalidad a los 10 años. Los riesgos de TEV recurrente fueron mayores en los individuos más jóvenes (edad, 18-54 años) con TVC en comparación con la población general, mientras que los riesgos de accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia grave y mortalidad (diferencia de riesgo, 11.5% para las mujeres ≥55 años de edad y 5.8% para los hombres ≥55 años) fueron más altos en los pacientes mayores.

Pruebas de Neuroimagen para Diagnóstico de Trombosis Venosa Cerebral

La tomografía computarizada (TC) convencional o la resonancia magnética nuclear (RM) suelen ser la primera prueba que se obtiene en pacientes con presentaciones agudas inespecíficas y pueden mostrar signos que aumentan la sospecha de TVC. Por ejemplo, la TVC en la TC o la RM puede sospecharse por (i) la visualización directa del trombo, (ii) la ausencia de relleno venoso y (iii) la imagen de las consecuencias de la obstrucción venosa a nivel tisular (infarto venoso, edema y transformación hemorrágica, hipertensión intracraneal e hidrocefalia) y a nivel vascular (venas dilatadas).

La obtención de imágenes directas del trombo es posible en la TC, especialmente con el aumento del uso de la TC de corte fino. En la TC sin contraste, esto se observa como una hiperatenuación debida al aumento de la hemoglobina y los glóbulos rojos dentro del trombo (signo de vaso denso). El signo tradicional del cordón o de la cuerda, una hiperdensidad serpiginosa o lineal dentro de una vena, o el signo del triángulo denso pueden estar presentes hasta 14 días después del inicio de los síntomas. Los signos indirectos que hacen sospechar una TC (y una RM) sin contraste incluyen áreas de hipodensidad que no se ajustan a los infartos típicos en forma de cuña o que no se limitan a territorios arteriales específicos o que no afectan a la corteza suprayacente. Las hipodensidades bilaterales pueden ocurrir cuando el seno sagital o las venas cerebrales profundas están involucradas. Las hemorragias están presentes hasta en el 40% de las TVC e incluyen áreas de transformación hemorrágica dentro de regiones de hipodensidad o hemorragia intracerebral franca asociada con hemorragias subaracnoideas o subdurales. Las hemorragias aisladas de los ganglios subaracnoideos y basales son poco frecuentes. Se informa que el signo de la nuez de anacardo, una hiperdensidad yuxtacortical en forma de C, tiene una alta especificidad para la TVC, pero tiene una baja sensibilidad. Las hemorragias bilaterales o multifocales también ocurren con frecuencia. En un meta-análisis reciente de 27 publicaciones con 2812 casos, la TC tuvo una sensibilidad de 0.79 y una especificidad de 0.90, inferior a la informada previamente en la declaración de la *American Heart Association* de 2011.

Los trombos también se pueden observar directamente en las secuencias de RM convencionales. Debido a que la evolución de un trombo en la RM es dinámica, los cambios en la intensidad de la señal del trombo a lo largo del tiempo son similares a los de un hematoma. A medida que el trombo envejece, la oxihemoglobina se convierte en desoxihemoglobina y metahemoglobina, lo que provoca cambios en las características de la señal en las secuencias T1 y T2. En estas primeras etapas, es difícil diagnosticar la trombosis porque la T2 puede ser isointensa o hipointensa, imitando un flujo normal vacío de un seno venoso. De manera similar, la venografía por resonancia magnética (MRV) en el momento del vuelo es susceptible de un diagnóstico erróneo porque el flujo ausente no siempre se corrobora en las secuencias T1/T2. En consecuencia, a menudo es útil corroborar los hallazgos con ecocardiogramas recordados en gradiente, secuencias de imágenes ponderadas por susceptibilidad o MRV con contraste. La sangre trombosada crea un artefacto floreciente en las secuencias de ecocardiogramas recordadas por gradiente o ponderadas por susceptibilidad que es especialmente útil en la identificación de hallazgos discretos como las venas corticales trombosadas, donde tienen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Las técnicas avanzadas de resonancia magnética como las imágenes de sangre negra basadas en T1 (en las que se suprime la señal de la sangre que fluye) son prometedoras. La RM es más sensible que la TC en la detección de lesiones cerebrales parenquimatosas secundarias a oclusión venosa como los infartos venosos. Radiológicamente, estas lesiones atraviesan territorios vasculares arteriales y pueden ser bilaterales.

En un meta-análisis de 21 estudios con 1773 pacientes con TVC, se observó que las secuencias de IRM convencionales tenían una sensibilidad de 0.82 y una especificidad de 0.92.

Confirmación diagnóstica

La venografía por tomografía computarizada y la resonancia magnética son las pruebas óptimas para confirmar el diagnóstico de TVC. Por lo general, la angiografía por sustracción digital se usa solo cuando se consideran tratamientos invasivos. La venografía por TC permite una representación clara del sistema venoso cerebral superficial y profundo. Los trombos se presentan como defectos de llenado ("signo delta vacío" se refiere al seno sagital superior) y generalmente se pueden distinguir fácilmente de las granulaciones aracnoideas. Varios estudios de tamaño pequeño a moderado han demostrado una alta sensibilidad y especificidad de la CTV en comparación con la angiografía por sustracción digital o una lectura consensuada de otras modalidades de imagen. En comparación con la resonancia magnética, la CTV tiene una menor sensibilidad a la trombosis de la vena cortical.

La MRV se puede realizar sin contraste, con técnicas TOF o de contraste de fase, o con una técnica mejorada con contraste. El uso de gadolinio con la técnica de contraste permite la evaluación directa del relleno luminal y aumenta la sensibilidad de la detección de trombos dentro de las venas más pequeñas. Tanto las técnicas de TOF como las de MRV con contraste de fase pueden ser propensas a artefactos secundarios al flujo complejo. Sin embargo, la TOF todavía se usa comúnmente y es especialmente útil en situaciones que pueden impedir la administración de gadolinio, como en pacientes embarazadas o en período de lactancia o en pacientes con insuficiencia renal grave. En comparación con el TOF tridimensional, el TOF bidimensional tiene una mayor sensibilidad en el entorno de flujo lento. La resonancia magnética con contraste de fase se utiliza con menos frecuencia porque la definición de la *velocidad* del parámetro de codificación no solo es difícil, sino que depende del operador y requiere tiempos de adquisición más largos. La MRV con contraste tiene una sensibilidad y especificidad comparables a las de la CTV, pero permite una mejor caracterización entre el estado de bajo flujo y el seno hipoplásico (brechas de flujo). Para el diagnóstico de la trombosis de la vena cortical se recomiendan las técnicas mejoradas con contraste y las imágenes ponderadas por susceptibilidad o eco-eco con recuerdo de gradiente (nueva evidencia desde la declaración de la Asociación Americana del Corazón de 2011).

Avances Terapéuticos

Anticoagulación Oral. Los objetivos de la terapia anticoagulante en la TVC son prevenir el crecimiento de trombos, facilitar la recanalización y prevenir eventos recurrentes de TEV. Las guías anteriores de la *American Heart Association/American Stroke Association* y europeas para el tratamiento de la TVC recomiendan el uso inicial de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en lugar de heparina no fraccionada, seguido de la transición a antagonistas orales de la vitamina K (AVK) durante 3 a 12 meses en el contexto de factores de riesgo transitorios o indefinidamente en el contexto de factores de riesgo crónicos importantes de trombosis o TEV recurrente. La HBPM se ve favorecida en el tratamiento agudo de la TVC administrada la administración más práctica, el efecto anticoagulante más predecible, el menor riesgo de trombocitopenia y las tendencias hacia mejores resultados en metaanálisis que no alcanzan el umbral de significación estadística. La presencia de hemorragia venosa no constituye una contraindicación para la anticoagulación. El grado de recanalización venosa debe informar la duración de la anticoagulación sigue siendo un área de incertidumbre.

Un conjunto emergente de pruebas sugiere que los anticoagulantes orales directos (ACOD), que han demostrado eficacia y seguridad en comparación con la AVK para individuos con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, también pueden ser una opción razonable para la anticoagulación oral en individuos seleccionados con TVC.

RE-SPECT CVT (ensayo clínico que compara la eficacia y la seguridad del etexilato de dabigatrán con warfarina en pacientes con trombosis venosa cerebral y del seno dural) es un estudio clínico prospectivo internacional que aleatorizó a 120 individuos con TVC 1:1 a AVK de warfarina con una proporción normalizada internacional objetivo de 2.0 a 3.0 o dabigatrán 150 mg dos veces al día

durante 6 meses después de 5 a 15 días de anticoagulación parenteral por vía interna. El ensayo excluyó a individuos con neoplasias malignas, infección del sistema nervioso central, traumatismo y embarazo. No hubo TEV recidivantes en ninguno de los grupos.

SECRET (Estudio de Rivaroxabán en la Trombosis Venosa Cerebral) fue un ensayo de fase II que aleatorizó a 53 participantes con TVC 1:1 a 20 mg de rivaroxabán al día frente a la anticoagulación estándar (warfarina; cociente internacional normalizado objetivo, 2.0-3.0] o HBPM) durante un mínimo de 6 meses. No se requirió anticoagulación parenteral con plomo. El ensayo excluyó a las personas con embarazo y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Diecinueve de los 26 individuos del grupo de rivaroxabán recibieron ≤ 4 días de anticoagulación parenteral con plomo. No hubo problemas de seguridad relacionados con el inicio temprano del ACOD. A los 6 meses, hubo 1 TVC recidivante (3.8%), 1 hemorragia intracerebral sintomática (3.8%) y 2 episodios hemorrágicos no graves clínicamente relevantes (7.7%) en el grupo de rivaroxabán y ninguna recidiva o hemorragia de TEV en el grupo de control.

ACTION-CVT, un gran estudio internacional retrospectivo, comparó los eventos en 845 personas consecutivas con TVC a las que se les prescribió AVK frente a ACOD como parte de su atención clínica de rutina entre 2015 y 2020. Los ACOD utilizados incluyeron apixabán (67%), rivaroxabán (18%) y dabigatrán (14%) o múltiples ACOD (3%). Se excluyeron las personas con neoplasia maligna, las que tenían síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y las embarazadas. El estudio no encontró diferencias significativas en las tasas de TEV recurrente, y hubo una reducción del riesgo de hemorragia mayor, impulsado principalmente por un menor riesgo de hemorragia intracerebral, en el grupo de ACOD. No hubo diferencias en las tasas de recanalización entre los grupos en ninguno de los estudios.

En una revisión sistemática reciente que resumió 3 ensayos aleatorizados y 16 estudios observacionales que compararon los ACOD con los AVK, se encontraron tasas similares con ambos tratamientos de TEV recurrente, hemorragia grave y recanalización completa (42.9% versus 42.3%; riesgo relativo, 0.98). A partir de la evidencia disponible en la actualidad, es razonable hacer la transición a ACOD o AVK después de un período de anticoagulación parenteral de entrada, pero no se sabe si 5 a 15 días es una estrategia más segura o más efectiva que períodos más cortos.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos adicionales y estudios observacionales prospectivos (ClinicalTrials.gov NCT03178864, NCT04660747). Las áreas persistentes de controversia incluyen el momento de inicio con o sin heparina, si se requiere inicialmente una dosis aguda de TEV y los candidatos óptimos para la terapia con ACOD. Los ACOD no son adecuados en mujeres embarazadas (tanto el ACOD como la warfarina están contraindicados; solo se recomienda la HBPM) o en lactancia (los ACOD están contraindicados). Los ACOD también se han asociado con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos recurrentes en comparación con la warfarina en individuos con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Para los pacientes con cáncer, los ACOD fueron al menos no inferiores a las HBPM en la prevención del TEV. Hay pruebas limitadas de la función de los agentes antiplaquetarios después de la interrupción de la anticoagulación oral en la TVC. Los estudios centrados en la prevención secundaria del TEV mostraron que la aspirina fue más eficaz que el placebo. En comparación con todos los pacientes con TEV, los que tienen TVC son más jóvenes y, por lo tanto, tendrían una exposición más prolongada a la aspirina durante toda su vida. Además, la literatura sobre la TVC que describe el riesgo de recurrencia a largo plazo de TEV es menos sólida. Por lo tanto, los beneficios potenciales deben considerarse cuidadosamente junto con las características individuales de los pacientes en la toma de decisiones compartida.

Terapias de perfusión. Las opciones de tratamiento endovascular (VE) para el manejo de la TVC podrían, en teoría, ofrecer una recanalización más rápida, aunque cualquier asociación con un resultado más favorable en el tratamiento médico, particularmente en una población no seleccionada, es incierta. Varios estudios en la última década que informaron el uso de trombectomía mecánica (ya sea asistida por balón o a través de sistemas de aspiración o aspiración al vacío), trombólisis

intrasinusal, la combinación de trombectomía mecánica y trombólisis intrasinusal, trombólisis intraarterial y colocación de stents intrasinusal proporcionan evidencia controvertida sobre la seguridad y las tasas de complicaciones. El ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado TO-ACT (Trombólisis o Anticoagulación para la TVC) mostró que los pacientes con TVC grave no se beneficiaron clínicamente de la TEV en comparación con los pacientes que recibieron terapia anticoagulante estándar. Estudios y metaanálisis más amplios mostraron que la TEV se asocia con mayor mortalidad y sin evidencia de beneficio con la VE.

En la actualidad, la EVT se utiliza como tratamiento de rescate para pacientes que experimentan deterioro clínico o que han fracasado o tienen contraindicaciones para el tratamiento estándar. En una revisión sistemática que incluyó 10 estudios que comprendieron a 339 pacientes que se sometieron a EVT para TVC, los autores encontraron una recanalización postoperatoria completa y parcial en el 90.0% de los pacientes, aumentando al 95.2% durante el seguimiento. La tasa de complicaciones fue del 10.3%. No hay evidencia actual para determinar qué técnica de EVT (p. ej., recuperador de stents, microcatéteres, catéteres de aspiración, sistemas de bomba de aspiración) es superior a otras estrategias terapéuticas.

Craniectomía descompresiva. La evidencia sobre la craniectomía descompresiva para la TVC permanece sin cambios desde la declaración anterior de la Asociación Americana del Corazón. Debe ofrecerse a los pacientes con TVC aguda grave y lesiones parenquimatosas con hernia inminente como un enfoque terapéutico que salva vidas. Los factores asociados con resultados más precarios incluyeron la edad >50 años, el desplazamiento de la línea media >10 mm y el borrado total de las cisternas basales. No hay ensayos controlados aleatorizados de este abordaje quirúrgico en la literatura. Una revisión sistemática y un metanálisis que incluyó 51 estudios que comprendieron a 483 pacientes con TVC mostraron que la cirugía dentro de las 48 horas posteriores al ingreso puede disminuir la mortalidad y dar lugar a mejores resultados funcionales.

Trombosis Venosa Cerebral post-vacuna anti-COVID

En 2021, informes de Europa y Estados Unidos describieron trombocitopenia y TVC después de la vacunación con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) y la vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en adenovirus Ad26.COV2.S (Janssen). El rango de edad de los pacientes afectados fue de 18 a 77 años; la mayoría eran mujeres. Los síntomas comenzaron de 5 a 24 días después de la vacunación. La cefalea fue la característica de presentación más común. Todos los pacientes presentaron trombocitopenia. En el Reino Unido, se describieron 23 pacientes con anticuerpos contra el factor plaquetario 4 después de la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19. Se cree que el ADN de las células infectadas por adenovirus se unió al factor plaquetario 4 y desencadenó la producción de autoanticuerpos. Aunque la TVC en la VITT es una afección poco frecuente, conlleva un mal pronóstico, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 39 % y el 61 % en los estudios de cohortes iniciales. Un estudio sobre el impacto global de la COVID-19 que incluyó 2313 ingresos por TVC en 1 año prepandémico (2019) y 1 año pandémico (2020) encontró 26 casos de VITT, resultando en 6 muertes. El diagnóstico de infección por COVID-19 estuvo presente en el 7.6 % de todos los ingresos por TVC.

Un estudio de farmacovigilancia que abarcó >1.7 millones de reacciones adversas mostró un riesgo incidente desproporcionadamente menor de TVC después de la vacunación con vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 en comparación con las vacunas contra el SARS-CoV-2 basadas en adenovirus (1-5/10 000 para BNT162b2 y ARNm-1273 frente a 13/10 000 para la vacuna ChAdOx1 nCoV-19).

En los casos de sospecha de VITT, se recomienda realizar pruebas de laboratorio para detectar anticuerpos contra el factor plaquetario 4. A pesar de la falta de pruebas, dada la similitud con la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina, se ha aconsejado evitar los productos de heparina, la inmunoglobulina intravenosa 1 g/kg de peso corporal al día durante 2 días y la

administración de esteroides. No se recomiendan las transfusiones de plaquetas. Por lo general, los anticoagulantes parenterales sin heparina (argatroban, fondaparinux) se usan primero, con transición a un anticoagulante oral una vez que hay recuperación completa del recuento de plaquetas.

Puntos clave para la práctica clínica

1. La TVC requiere un alto nivel de sospecha entre los pacientes que presentan síntomas comunes y condiciones predisponentes conocidas (embarazo, puerperio, uso de anticonceptivos orales, trombofilia) o factores demográficos (mujeres jóvenes).
2. Desde el informe de 2011 se identificaron nuevas condiciones predisponentes (obesidad, COVID-19, trombocitopenia inducida por vacunas).
3. La RM/MRV es el estudio no invasivo recomendado del sistema venoso cerebral para confirmar el diagnóstico. La CT/CTV es una alternativa razonable en centros con recursos limitados o si la probabilidad pretest es baja.
4. La MRV con contraste, el ecocardiograma con gradiente recuperado o las secuencias de imágenes ponderadas por susceptibilidad son las técnicas recomendadas para el diagnóstico de la trombosis venosa cortical.
5. El tratamiento inicial convencional de la TVC incluye heparina parenteral seguida de transición a AVK orales durante 3 a 12 meses, dependiendo de la causa subyacente, o indefinidamente en presencia de trombofilia o TEV recurrente.
6. Los ACOD parecen ser una opción alternativa segura y eficaz a los AVK según estudios aleatorizados retrospectivos y prospectivos abiertos.
7. La estrategia de identificación de la recanalización venosa en la CTV o MRV posterior para guiar la duración de la anticoagulación sigue siendo incierta.
8. Dada la falta de estudios controlados (y los peores resultados en los meta-análisis), las terapias endovasculares se reservan para pacientes con evidencia de propagación del trombo, para individuos con deterioro neurológico a pesar del tratamiento médico o para aquellos con contraindicaciones para la anticoagulación.
9. A pesar del bajo nivel de evidencia, la cirugía descompresiva es un procedimiento que salva vidas y puede dar lugar a mejores resultados funcionales entre los pacientes con signos clínicos avanzados de hernia.
10. Para las mujeres con TVC durante el embarazo, la HBPM en dosis completas de anticoagulantes debe continuarse durante todo el embarazo, y la HBPM o AVK con una proporción normalizada internacional objetivo de 2.0 a 3.0 debe continuarse durante al menos 6 semanas después del parto (durante una duración mínima total de la terapia de 3 meses).
11. Es razonable aconsejar a las mujeres con antecedentes de TVC que el embarazo futuro no está contraindicado. Por lo general, se recomienda la profilaxis con HBPM durante futuros embarazos y el período posparto.
12. La TVC en la población pediátrica es más común en neonatos que en niños, generalmente entre aquellos expuestos a infecciones, deshidratación, deficiencia de hierro, anemia o traumatismo craneoencefálico. La anticoagulación parenteral también es el tratamiento de primera línea, seguido de HBPM, AVK o rivaroxabán durante al menos 6 semanas.
13. La VITT y la CVT pueden ocurrir (en raras ocasiones) días o unas pocas semanas después de que una persona recibe vacunas contra el SARS-CoV-2 basadas en adenovirus, y generalmente se presentan con una nueva aparición de dolores de cabeza y trombocitopenia; requiere el manejo experto de un hematólogo y un equipo multidisciplinario.

Migraña

Los Triptanes están contraindicados para tratamiento de la Migraña en pacientes con riesgo de infarto de miocardio y/o accidentes cerebrovasculares

Los triptanes, los tratamientos agudos más comúnmente recetados para los ataques de migraña están, según el etiquetado de la FDA, contraindicados en pacientes con enfermedades cardiovasculares (CV) y tienen advertencias y precauciones para aquellos con factores de riesgo CV. Especialistas en cefaleas, cardiólogos e investigadores de economía y resultados de la salud se reunieron para identificar códigos de diagnóstico para: (1) enfermedades cardiovasculares que contraindican triptanes según el etiquetado de la FDA; (2) condiciones que comprenden "otra enfermedad CV subyacente significativa"; y (3) los factores de riesgo CV incluidos como advertencias y precauciones para los triptanes. Se utilizó un análisis retrospectivo y transversal de pacientes adultos con migraña de EE.UU. asegurados comercialmente en el Optum® Clinformatics® Data Mart (CDM) de 2017 y la base de datos de reclamos comerciales de IBM® Watson Health MarketScan® de 2017 para estimar la proporción de pacientes con migraña con contraindicaciones CV y advertencias y precauciones a los triptanes. De los 56 662 pacientes con migraña analizados de Optum CDM, el 13.5% tenía ≥ 1 enfermedad CV especificada en el etiquetado triptano y un 8.5% adicional tenía ≥ 1 "otra enfermedad CV" considerada por el panel como una "enfermedad CV subyacente significativa" (total: 22.0% de pacientes con migraña). De los 176 724 pacientes con migraña analizados a partir de MarketScan, el 12.2 % tenía ≥ 1 enfermedad CV especificada en la etiqueta y un 8.0 % adicional tenía ≥ 1 "otra enfermedad CV subyacente significativa" (total: 20.2% de los pacientes con migraña). Un 25.4% y un 25.1% adicionales de los pacientes con migraña tenían ≥ 2 factores de riesgo CV en Optum CDM y MarketScan. En total, el 47.4% y el 45.3% de los pacientes con migraña en ambas bases de datos tenían una enfermedad CV especificada como contraindicación, una "otra enfermedad CV" respaldada como significativa o factores de riesgo CV ≥ 2 identificados como advertencias y precauciones para los triptanes.

Los análisis de más de 230 000 personas con migraña mostraron que el $\geq 20\%$ de los pacientes con migraña de EE. UU. con seguro comercial tienen una afección CV que contraindica específicamente el tratamiento con triptanes, y un 25% adicional tiene ≥ 2 factores de riesgo CV identificados como advertencias y precauciones para los triptanes.

La migraña es una enfermedad crónica que se caracteriza por ataques recurrentes de dolor de cabeza y síntomas neurológicos asociados. La naturaleza incapacitante de la migraña puede conducir a una discapacidad individual marcada y puede ejercer un impacto sustancial en muchos aspectos de la vida, incluido el bienestar social y emocional, la familia, la carrera y las finanzas. Por estas razones, la migraña se identificó como una de las principales causas de años vividos con discapacidad en la Carga Mundial de Enfermedades de 2017.

Los tratamientos agudos para la migraña se toman en el momento de un ataque de migraña, con el objetivo de tratar rápidamente el dolor y los síntomas asociados, restaurar la capacidad funcional y minimizar la necesidad de dosis repetidas o medicamentos de rescate. Los tratamientos agudos para la migraña incluyen medicamentos específicos para la migraña, como triptanes, cornezuelos de centeno, gepants y lasmiditan, y medicamentos no específicos, como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y analgésicos no opioides. La Academia Americana de Neurología y la Sociedad Americana del Cefalea recomiendan los triptanes como tratamiento agudo de primera línea para los ataques de migraña moderada o grave. Los triptanes son los tratamientos agudos más comúnmente recetados para la migraña. Un análisis de reclamaciones de pacientes con seguro comercial en los Estados Unidos de 2007 a 2013 reveló que el 63% de los pacientes a los que se les prescribió algún

tratamiento agudo para la migraña habían recibido una receta para un triptano. Estudios poblacionales en los EE.UU., incluyendo los estudios de Prevalencia y Prevención de la Migraña en los Estados Unidos (AMPP, por sus siglas en inglés) y Epidemiología y Resultados de la Migraña Crónica (CaMEQ, por sus siglas en inglés), han demostrado que aproximadamente el 22% de las personas con migraña informaron el uso actual de un triptano para tratar sus ataques de migraña. Los estudios de reclamaciones incluyen solo la migraña diagnosticada médicamente. Las tasas más bajas de uso de triptano en los estudios poblacionales reflejan la inclusión de personas con migraña que no reciben tratamiento por parte de profesionales de la salud.

Los triptanes son agonistas selectivos de los receptores de serotonina (5-HT)_{1B/1D/1F}. Diseñados específicamente para contraer los vasos sanguíneos cerebrales, su mecanismo de acción se atribuyó inicialmente a la vasoconstricción mediada por el agonismo de los receptores 5-HT_{1B} en los vasos sanguíneos intracraneales. Sin embargo, actualmente se cree que la eficacia terapéutica del triptano está mediada, al menos en parte, por su agonismo de los receptores 5-HT_{1F} ubicados en los nervios sensoriales del sistema trigémino que inervan la cara y las cavidades oral y nasal. Los triptanes son vasoconstrictores y estos efectos pueden aumentar el riesgo de eventos isquémicos graves en pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares (CV) subyacentes o factores de riesgo de enfermedad CV. De hecho, la migraña con aura es un factor de riesgo significativo e independiente para el accidente cerebrovascular isquémico, y existe una creciente evidencia de una asociación entre la migraña con aura y otros trastornos CV incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular perioperatorio, hipertensión, tromboembolismo venoso y fibrilación auricular.

Todos los triptanes, tal y como se especifica en la etiqueta de la FDA para esta clase, están contraindicados en pacientes con ciertas enfermedades CV (p. ej., enfermedad de las arterias coronarias [EAC], vasoespasmio de las arterias coronarias, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, hipertensión no controlada y enfermedad isquémica intestinal). Sin embargo, existen ambigüedades y diferencias en el etiquetado de varios triptanes con respecto a ciertas contraindicaciones CV. Algunas etiquetas de triptano incluyen un lenguaje inespecífico que indica que el triptano está contraindicado en pacientes con "otra enfermedad cardiovascular subyacente significativa". La sección de Advertencias y Precauciones de las etiquetas aconseja una evaluación para identificar la enfermedad CV subyacente en pacientes con múltiples factores de riesgo, pero no proporciona información clara sobre los factores de riesgo CV específicos que se consideran relevantes en este contexto. Además, las listas de factores de riesgo CV en las etiquetas no se alinean con las pautas clínicas actuales del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA). Dadas las ambigüedades e inconsistencias, es difícil estimar la proporción de personas con migraña que tienen contraindicaciones y precauciones para el uso de triptanes. No hay directrices claras publicadas para interpretar y poner en práctica el etiquetado del triptán.

Un estudio de **Hans-Christoph Diener** concluye que el riesgo de síndromes coronarios agudos en el tratamiento de los ataques de migraña con triptanes parece ser extremadamente bajo. Sin embargo, los triptanes se consideran contraindicados en pacientes con angina de pecho e infarto de miocardio conocidos. Esta descripción general sugiere que los triptanes pueden no estar absolutamente contraindicados en pacientes con migraña con accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad coronaria previos. Los triptanes parecen tener efectos vasoconstrictores mínimos o nulos en las arterias intracerebrales en humanos. En Alemania, 2 triptanes están incluso disponibles sin receta médica. No se han reportado casos de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico en asociación clara y directa con la ingesta de estos triptanes. Sin embargo, dado que puede haber una reducción de la perfusión cerebral durante el aura de migraña, los triptanes no deben administrarse durante los síntomas de aura existentes. Dado que los triptanes ya no están protegidos por patente, no hay ninguna motivación de las empresas farmacéuticas para cambiar las condiciones de aprobación de los triptanes, o las contraindicaciones reglamentarias en presencia de enfermedades vasculares. En casos individuales, el riesgo de administración de triptanes en pacientes con enfermedades vasculares debe considerarse cuidadosamente. Se puede argumentar que un ataque de migraña grave que dura más de 3 días, acompañado de un estrés considerable y pérdida de

líquidos, puede suponer un mayor riesgo para un paciente con enfermedad coronaria que la administración de triptanes. Los gepantes y el lasmiditán no tienen propiedades vasoconstrictoras y, por lo tanto, pueden considerarse en pacientes con contraindicaciones para los triptanes.

En estos momentos, las dos conclusiones generales a tener en cuenta son: (i) Los pacientes con migraña pueden tener enfermedades vasculares comórbidas, como hipertensión arterial, accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria; (y (ii) los triptanes están contraindicados desde el punto de vista regulatorio en pacientes con enfermedades vasculares.

El tratamiento agudo de los ataques de migraña y la prevención de la migraña en pacientes con enfermedades vasculares deben basarse en las comorbilidades correspondientes.

Un estudio, recién publicado de **Christian Lund Petersen** y colegas del Departamento de Farmacología Clínica del Hospital de la Universidad de Odense, en Dinamarca, es contundente:

El uso de triptanes se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio.

Dodick DW et al. Migraine Patients With Cardiovascular Disease and Contraindications: An Analysis of Real-World Claims Data. J Prim Care Community Health. 2020 Jan-Dec;11:2150132720963680. doi: 10.1177/2150132720963680. PMID: 33095099; PMCID: PMC7585888.

Hans-Christoph Diener HC. The Risks or Lack Thereof of Migraine Treatments in Vascular Disease. Heache, 22 January 2020 <https://doi.org/10.1111/head.13749>.

Petersen CL, Hougaard A, Gaist D, Hallas J. Risk of Stroke and Myocardial Infarction Among Initiators of Triptans. JAMA Neurol. 2024 Feb 5:e235549. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.5549. Epub ahead of print. PMID: 38315477; PMCID: PMC10845042.

Discapacidad Intelectual

SynGAP y plasticidad sináptica

La plasticidad sináptica es el mecanismo crítico que apoya el aprendizaje, la memoria y muchos otros procesos neurofisiológicos durante el desarrollo del cerebro y en la edad adulta. Se ha demostrado que la proteína activadora de GTPasa SynGAP es necesaria para la plasticidad sináptica, y mutaciones en este gen se han asociado con el autismo y otras discapacidades intelectuales. **Araki et al.** encontraron que la actividad GAP de SynGAP no es necesaria para la plasticidad sináptica. En cambio, la proteína modula la plasticidad sináptica compitiendo con el complejo receptor AMPA-TARP en las sinapsis excitatorias, influyendo en la formación de condensados moleculares y, en última instancia, regulando el reclutamiento de receptores AMPA durante la plasticidad. Estos resultados ayudarán en el desarrollo de tratamientos para los trastornos neurológicos mediados por SynGAP.

Los cambios dependientes de la experiencia en la fuerza de las conexiones sinápticas en el cerebro son esenciales para el desarrollo neuronal y para procesos cerebrales como el aprendizaje y la memoria. La potenciación a largo plazo (LTP) de las sinapsis es una forma clave de plasticidad sináptica que es ampliamente reconocida como un modelo celular para el estudio de la memoria. Muchas formas de plasticidad sináptica, incluida la LTP, están mediadas por cambios duraderos en el nivel de receptores AMPA (AMPA), los principales receptores de neurotransmisores en las sinapsis excitatorias. Las sinapsis excitatorias contienen una estructura compleja llamada densidad postsináptica (PSD), que incluye cientos de proteínas que orquestan la estructura y función sináptica y los cambios dinámicos durante la plasticidad sináptica. Uno de ellos es SynGAP, un RasGAP que se une a la principal proteína del andamiaje sináptico PSD95 y es muy abundante en la PSD en las sinapsis excitatorias. SynGAP es esencial para el desarrollo normal del cerebro y para la LTP. Durante la inducción de LTP, SynGAP se fosforila, disminuyendo su afinidad por PSD95, lo que resulta en su dispersión de la sinapsis. Esto desinhibe la actividad de Ras y activa sus procesos de señalización

posteriores, que se pensaba que eran críticos para la potenciación sináptica. Los ratones heterocigotos knockout *Syngap1* tienen déficits en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria y presentan convulsiones. Las mutaciones *de novo* dañinas SYNGAP1 en los seres humanos dan lugar a haploinsuficiencia y causan discapacidad intelectual relacionada con el SYNGAP1, caracterizada por discapacidad intelectual, rasgos similares al autismo y epilepsia.

SynGAP es una de las proteínas más abundantes en las sinapsis excitatorias, lo que sugiere que puede desempeñar un papel estructural en la PSD, además de su papel en la regulación de la actividad de Ras. Recientemente se descubrió que SynGAP tiene propiedades estructurales únicas y que se somete a la separación de fases líquido-líquido (LLPS) con PSD95. Se predice que la dispersión de SynGAP de la sinapsis durante la inducción de LTP liberará sitios de unión a PSD95, lo que permitirá que otras proteínas de unión a PSD95 cambien dinámicamente la composición de la sinapsis. Para diferenciar el papel de la actividad de GAP de sus propiedades estructurales, los autores japoneses estudiaron la función de SynGAP con mutaciones que inactivan la actividad de GAP *in vitro* en cultivos neuronales e *in vivo* utilizando ratones knock-in que contienen mutaciones inactivadoras de GAP. Eliminaron el SynGAP endógeno en cultivos neuronales y lo reemplazaron con SynGAP mutante de tipo salvaje y GAP y encontraron que la mutación del dominio GAP no afectó su capacidad para rescatar LTP en cultivos neuronales *in vitro*. Confirmaron esto *in vivo* utilizando ratones que contenían mutaciones inactivadoras de GAP. Estos ratones muestran una viabilidad normal, LTP y comportamientos que son deficientes en los ratones heterocigotos *Syngap1*-knockout. Investigaron cómo las propiedades estructurales de SynGAP podrían regular el reclutamiento de AMPAR a las sinapsis y mediar la potenciación sináptica. Estudios recientes han demostrado que las proteínas reguladoras AMPAR transmembrana (TARP), componentes esenciales del complejo proteico AMPAR, también se someten a LLPS con PSD95. Una hipótesis simple era que SynGAP compite directamente con el complejo TARP-AMPA, y cuando SynGAP se dispersa de la sinapsis, este complejo podría reemplazarlo y ser reclutado por la sinapsis. Probamos si SynGAP competía con los TARP en la formación de LLPS con PSD95 *in vitro* utilizando proteínas purificadas, células heterólogas y neuronas. Descubrieron que SynGAP competía directamente con los TARP en la formación de LLPS con PSD95. Esta competencia con los TARP no dependía de la actividad de los GAP, sino que requería regiones en el dominio C-terminal de SynGAP responsables de los LLPS con PSD95.

Estos resultados indican que la actividad GAP de SynGAP no es necesaria para la plasticidad sináptica y varios comportamientos cognitivos. Estos datos no sugieren que la actividad de GAP no sea importante, y se necesita más trabajo con estos ratones para comprender el papel de la actividad de SynGAP GAP en la función cerebral. Estos resultados son relevantes para el desarrollo de tratamientos para la discapacidad intelectual relacionada con la SYNGAP1. Estos hallazgos sugieren que los tratamientos que regulan la actividad de Ras o su señalización posterior no serán suficientes como terapia y que rescatar SYNGAP1 haploinsuficiencia mediante el aumento de la expresión del alelo normal será un enfoque terapéutico más efectivo.

Araki Y et al. *SynGAP regulates synaptic plasticity and cognition independently of its catalytic activity.* SCIENCE, 1 Mar 2024, Vol 383, Issue 6686, DOI: [10.1126/science.adk1291](https://doi.org/10.1126/science.adk1291).



euroespes
health

Cáncer

Histerectomía en mujeres con bajo riesgo de cáncer cervical

Los datos retrospectivos indican que la incidencia de infiltración parametrial es baja en pacientes con cáncer de cuello uterino de riesgo bajo en estadio temprano, lo que plantea preguntas sobre la necesidad de una histerectomía radical en estas pacientes. Sin embargo, faltan datos de ensayos aleatorizados grandes que comparen los resultados de la histerectomía radical y simple.

Marie Plante, del *L'Hôtel-Dieu de Québec, 11 Côte du Palais de Québec*, en Canadá, y un amplio grupo de colaboradores de Toronto, Montreal, Toulouse, Villejuif, Leiden, Amsterdam, Sheffield, Nottingham, Munich, Tübingen, Liege, Graz, Oslo, Seoul y Dublín, realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, en el que se comparó la histerectomía radical con la histerectomía simple, incluida la evaluación de los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de cuello uterino de bajo riesgo (lesiones de ≤ 2 cm con invasión estromal limitada). El resultado primario fue la recidiva del cáncer en el área pélvica (recidiva pélvica) a los 3 años. El margen de no inferioridad pre-especificado para la diferencia entre los grupos en la recidiva pélvica a los 3 años fue de 4 puntos porcentuales.

De las 700 pacientes que se sometieron a aleatorización (350 en cada grupo), la mayoría tenía tumores en estadio IB1 según los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de 2009 (91.7%), características histológicas de células escamosas (61.7%) y grado 1 o 2 (59.3%). Con una media de seguimiento de 4.5 años, la incidencia de recidiva pélvica a los 3 años fue del 2.17% en el grupo de histerectomía radical y del 2.52% en el grupo de histerectomía simple (una diferencia absoluta de 0.35 puntos porcentuales). Los resultados fueron similares en un análisis por protocolo. La incidencia de incontinencia urinaria fue menor en el grupo de histerectomía simple que en el grupo de histerectomía radical dentro de las 4 semanas posteriores a la cirugía (2.4 vs. 5.5%) y más allá de las 4 semanas (4.7% vs. 11.0%). La incidencia de retención urinaria en el grupo de histerectomía simple también fue menor que en el grupo de histerectomía radical dentro de las 4 semanas posteriores a la cirugía (0.6 vs. 11.0%) y más de 4 semanas (0.6% vs. 9.9%). En pacientes con cáncer de cuello uterino de riesgo bajo, la histerectomía simple no fue inferior a la histerectomía radical con respecto a la incidencia de recidiva pélvica a 3 años y se relacionó con un riesgo más bajo de incontinencia urinaria o retención. (Financiado por la Sociedad Canadiense del Cáncer y otros; ClinicalTrials.gov número, NCT01658930).

En 2020, más de 600 000 personas en todo el mundo recibieron un diagnóstico de cáncer de cuello uterino invasivo, en su mayoría en etapas avanzadas de la enfermedad. En los países desarrollados, gracias a la eficacia de los programas de cribado, una alta proporción de cánceres se diagnostican en estadios tempranos.

La histerectomía radical sigue siendo el estándar de atención para el tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio temprano. Sin embargo, los estudios observacionales sugieren que no hay diferencias en la supervivencia global entre las pacientes que se someten a histerectomía radical y las que se someten a histerectomía simple por cáncer de cuello uterino en estadio IA2 según el sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de 2009.

Varios estudios retrospectivos han indicado que la probabilidad de infiltración parametrial es inferior al 1% en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB1 de la FIGO 2009 que cumple con los criterios de riesgo bajo (es decir, lesiones de ≤ 2 cm, con ganglios negativos, sin invasión del espacio linfovascular y una profundidad de invasión estromal de <10 mm), lo que sugiere que la cirugía menos radical podría ser una opción segura para esta población. Aunque estos datos son retrospectivos, han llevado a muchos investigadores a cuestionar la necesidad de extirpar el parametrio y realizar cirugía radical en pacientes con enfermedad de bajo riesgo. En una revisión sistemática reciente de 21 estudios, los autores concluyeron que la histerectomía simple se comparó favorablemente en general con la histerectomía radical para el tratamiento de la enfermedad FIGO 2009 en estadio IA2 o IB1.

(lesiones de ≤ 2 cm), pero expresaron su preocupación de que la histerectomía simple para la enfermedad IB1 podría dar lugar a peores resultados, con una tasa de mortalidad del 5.8 % después de la histerectomía simple en comparación con el 4.5 % después de la histerectomía radical. Sin embargo, la calidad de los estudios fue variable, lo que limitó las conclusiones que se podían extraer. Otro estudio de base poblacional mostró que entre las pacientes con lesiones en estadio IB1 de FIGO 2009 que no midieron más de 2 cm, la supervivencia a 5 años fue 2.9 puntos porcentuales menor entre las pacientes que se sometieron a histerectomía simple que entre las que se sometieron a histerectomía radical; sin embargo, ese estudio tuvo varias limitaciones importantes, incluyendo datos incompletos para las variables histopatológicas y la ausencia de evaluación de ganglios linfáticos en el 19% de las pacientes que se sometieron a histerectomía simple. El ensayo SHAPE (*Simple Hysterectomy and Pelvic Node Assessment*) de Plate et al. se diseñó para evaluar la seguridad de la histerectomía simple en comparación con la histerectomía radical en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio temprano de bajo riesgo.

Plante M et al. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390:819-829. DOI: [10.1056/NEJMoa2308900](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308900)

Cómo el Cáncer de Pulmón evade el tratamiento

Las mutaciones en el gen *KRAS* son la mutación más frecuente en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Los medicamentos farmacológicos que inhiben *KRAS* se usan para tratar el CPCNP, pero los tumores a menudo desarrollan resistencia a la terapia. Li et al. descubren un mecanismo que ayuda a explicar cómo el adenocarcinoma de pulmón (LUAD), un subtipo de CPNM, evade la terapia. Utilizando muestras de pacientes y sistemas modelo experimentales, se descubrió que los inhibidores de *KRAS* promueven la transición de las células LUAD a células alveolares de tipo 1 (AT1), un subconjunto de células diferenciadas y quiescentes que no responde a la terapia. La ablación del estado de la célula similar a AT1 mejoró la respuesta al fármaco, lo que indica que las estrategias para dirigirse a la diferenciación alveolar podrían utilizarse en combinación con inhibidores de *KRAS* para mejorar el tratamiento del cáncer de pulmón.

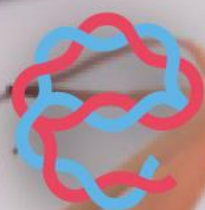
Li et al. *Cancer Discov.* (2024) 10.1158/2159-8290.CD-23-0289.

Enfortumab vedotina y Pembrolizumab en el cáncer urotelial avanzado no tratado

Ningún tratamiento ha superado a la quimioterapia basada en platino en la mejora de la supervivencia general en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo. **Thomas Powles**, del *Barts Cancer Institute Biomedical Research Centre, Queen Mary University*, en Londres, y un amplio grupo de colaboradores de diferentes países, llevamos a cabo un ensayo aleatorizado de fase 3, global, abierto y con el fin de comparar la eficacia y la seguridad de enfortumab vedotina y pembrolizumab con la eficacia y la seguridad de la quimioterapia con derivados del platino en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no tratado previamente. Los pacientes se asignaron al azar en una proporción de 1:1 para recibir ciclos de 3 semanas de enfortumab vedotina (a una dosis de 1.25 mg por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa los días 1 y 8) y pembrolizumab (a una dosis de 200 mg por vía intravenosa el día 1) (grupo de enfortumab vedotina-pembrolizumab) o gemcitabina y cisplatino o carboplatino (determinado sobre la base de la elegibilidad para recibir cisplatino) (grupo de quimioterapia). Los criterios

principales de valoración fueron la supervivencia libre de progresión evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada y la supervivencia global. Un total de 886 pacientes se sometieron a aleatorización: 442 al grupo de enfortumab vedotina-pembrolizumab y 444 al grupo de quimioterapia. El 8 de agosto de 2023, la media de duración del seguimiento para la supervivencia fue de 17.2 meses. La supervivencia sin progresión fue más prolongada en el grupo de enfortumab vedotina-pembrolizumab que en el grupo de quimioterapia (media, 12.5 vs. 6.3 meses; cociente de riesgos instantáneos para la progresión de la enfermedad o la muerte, 0.45; $P < 0.001$), al igual que la supervivencia general (media, 31.5 vs. 16.1 meses; cociente de riesgos instantáneos para la muerte, 0.47; $P < 0.001$). La media del número de ciclos fue de 12 (intervalo, 1 a 46) en el grupo de enfortumab vedotina-pembrolizumab y de 6 (intervalo, 1 a 6) en el grupo de quimioterapia. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior se presentaron en el 5.9 % de los pacientes del grupo de enfortumab vedotina-pembrolizumab y en el 69.5 % de los del grupo de quimioterapia. El tratamiento con enfortumab vedotina y pembrolizumab produjo resultados significativamente mejores que la quimioterapia en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no tratado, con un perfil de seguridad que concuerda con el de informes anteriores. (Financiado por Astellas Pharma US y otros; EV-302 ClinicalTrials.gov número, NCT04223856).

Powles T et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med 2024; 390:875-888. DOI: 10.1056/NEJMoa2312117



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

Obesidad y anticoagulantes orales en la Fibrilación Auricular

Los resultados de un análisis conjunto de ensayos piloto sugieren una eficacia preservada de los anticoagulantes en una amplia gama de pesos corporales e índices de masa corporal de pacientes con fibrilación auricular. Esto es lo que concluye **Behnood Bikdeli** después de revisar el trabajo de **Patel et al.** publicado en *Circulation* el 24 de enero.

La prevalencia de fibrilación auricular (FA) es mayor entre los pacientes obesos. Sin embargo, existe preocupación por la posible disminución de la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACOD) para la prevención del ictus en la FA en este grupo de riesgo, así como en individuos con bajo peso. Hasta la fecha, los análisis de subgrupos de ensayos individuales no han tenido suficiente poder estadístico para proporcionar inferencias claras. El estudio actual utilizó datos agrupados de participantes individuales de ensayos aleatorios para examinar la eficacia y la seguridad de los ACOD en todos los espectros de peso corporal e índice de masa corporal (IMC).

Los datos procedían de ≈58 000 pacientes que participaron en cuatro ensayos piloto en los que se compararon ACOD individuales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) con antagonistas de la vitamina K (AVK) en la FA. Los investigadores encontraron que, en comparación con los AVK, los ACOD se asociaron con una reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica (cociente de riesgo, 0.80), que fue similar en todos los estratos de peso corporal e IMC. La asociación se observó en pacientes obesos y también en aquellos con bajo peso (IMC <18.5 kg/m² o peso corporal <50 kg). El uso de ACOD también se asoció con un menor riesgo de hemorragia intracraneal, que también fue consistente en todos los estratos de peso corporal e IMC.

Estos resultados son tranquilizadores para el tratamiento de los pacientes con FA con bajo peso y sobrepeso. Aun así, existen reservas sobre la prescripción de ACOD en la pequeña minoría de pacientes con IMC >45 kg/m² o peso corporal >150 kg debido a su escasa representación en los ensayos piloto. Después de todo, la warfarina funciona y se puede ajustar según sea necesario.

Patel SM et al. Efficacy and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin across the spectrum of body mass index and body weight: An individual patient data meta-analysis of four randomized clinical trials of 58464 patients with atrial fibrillation. Circulation 2024 Jan 24; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066279>).

Tratamiento de la Hipertensión Resistente con Baxdrostat

La aldosterona sintasa controla la síntesis de aldosterona y ha sido una diana farmacológica para el tratamiento de la hipertensión durante varias décadas. La inhibición selectiva de la aldosterona sintasa es esencial pero difícil de lograr porque la síntesis de cortisol es catalizada por otra enzima que comparte un 93% de similitud de secuencia con la aldosterona sintasa. En estudios preclínicos y de fase 1, baxdrostat tuvo una selectividad de 100:1 para la inhibición enzimática, y baxdrostat a varios niveles de dosis redujo los niveles plasmáticos de aldosterona, pero no los niveles de cortisol.

Mason W. Freeman y colegas de *CinCor Pharma* y del *Brigham and Women's Hospital*, en la *Harvard Medical School de Boston*; *CinRx Pharma* y *Medpace* en Cincinnati; y del *Department of Clinical Pharmacology*, en el *William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London*, en Reino Unido, realizaron un ensayo multicéntrico controlado con placebo; se asignó al azar a pacientes que tenían hipertensión resistente al tratamiento, con presión arterial de 130/80 mm Hg o más, y que

recibían dosis estables de al menos tres agentes antihipertensivos, incluido un diurético, a recibir baxdrostat (0.5 mg, 1 mg o 2 mg) una vez al día durante 12 semanas o placebo. El criterio principal de valoración fue el cambio en la presión arterial sistólica desde el inicio hasta la semana 12 en cada grupo de baxdrostat en comparación con el grupo de placebo.

Un total de 248 pacientes completaron el ensayo. Se observaron cambios dependientes de la dosis en la presión arterial sistólica de -20.3 mm Hg, -17.5 mm Hg, -12.1 mm Hg y -9.4 mm Hg en los grupos de 2 mg, 1 mg, 0.5 mg y placebo, respectivamente. La diferencia en el cambio de la presión arterial sistólica entre el grupo de 2 mg y el grupo de placebo fue de -11.0 mm Hg ($p<0.005$), y la diferencia en este cambio entre el grupo de 1 mg y el grupo de placebo fue de -8.1 mm Hg ($p=0.003$). No se produjeron muertes durante el ensayo; los investigadores no atribuyeron eventos adversos graves al baxdrostat; y no hubo casos de insuficiencia de la corteza suprarrenal. Los aumentos relacionados con Baxdrostat en el nivel de potasio a 6.0 mmol por litro o más ocurrieron en 2 pacientes, pero estos aumentos no se repitieron después de la retirada y el reinicio del medicamento. Los pacientes con hipertensión resistente a tratamientos antihipertensivos que recibieron baxdrostat tuvieron reducciones de la presión arterial relacionadas con la dosis (Financiado por CinCor Pharma; Número de ClinicalTrials.gov de BrighTN, NCT04519658).

La presión arterial elevada, el principal factor de riesgo mundial de enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, discapacidad y muerte, afecta a aproximadamente 1400 millones de personas en todo el mundo. En los Estados Unidos, aproximadamente el 10% de las personas con hipertensión (10 a 12 millones de personas) tienen hipertensión resistente al tratamiento, que se define como presión arterial elevada a pesar del uso simultáneo de al menos tres medicamentos antihipertensivos de diferentes clases, incluyendo un diurético. Las personas con hipertensión resistente al tratamiento tienen un riesgo sustancialmente mayor de eventos adversos cardiovasculares y renales.

A los pacientes con hipertensión resistente al tratamiento a menudo se les prescriben al menos cuatro agentes antihipertensivos, con el objetivo (en los Estados Unidos) de una presión arterial sistólica en el consultorio de menos de 130 mm Hg y una presión arterial diastólica de 80 mm Hg o menos. Las guías actuales recomiendan la adición de espironolactona, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, como agente de cuarta línea a pesar de los efectos adversos limitantes de la dosis. Un total de 40 a 50% de los pacientes con hipertensión siguen recibiendo un tratamiento inadecuado, y, sin embargo, no se ha aprobado ninguna nueva clase de medicamentos antihipertensivos desde 2007.

Los inhibidores de la aldosterona sintasa se dirigen a una causa probable de resistencia al tratamiento mediante la supresión de la síntesis hormonal en lugar de bloquear el receptor mineralocorticoide. Los estudios preclínicos y de fase 1 han demostrado que baxdrostat tiene una alta selectividad (relación de selectividad, 100:1) para la aldosterona sintasa en comparación con la enzima necesaria para la síntesis de cortisol, la 11 β -hidroxilasa, que comparte un 93% de similitud de secuencia con la aldosterona sintasa.

Freeman MW et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. N Engl J Med 2023; 388:395-405. DOI: [10.1056/NEJMoa2213169](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213169)

Dosis bajas de colchicina en pacientes con diabetes tipo 2 e infarto de miocardio

Se han demostrado los beneficios cardiovasculares de la colchicina a dosis bajas en pacientes con enfermedad coronaria. Sus efectos se evaluaron en un análisis preespecificado en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) del *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial* (COLCOT).

COLCOT es un ensayo aleatorizado, doble ciego de colchicina, 0.5 mg diarios, *versus* placebo iniciado dentro de los 30 días posteriores a un infarto de miocardio. Se incluyeron 959 pacientes con DM2 y se les dio seguimiento durante una mediana de 22.6 meses. Se produjo un evento primario de valoración en el 8.7% de los pacientes del grupo de colchicina y en el 13.1% del grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos 0.65; $p = 0.03$). Las náuseas se notificaron en el 2.7% y el 0.8% en los grupos de estudio ($p = 0.03$), y la neumonía se presentó en el 2.4% y el 0.4% ($p = 0.008$). Entre los pacientes con DM2 y un infarto de miocardio reciente, la colchicina, 0.5 mg diarios, conduce a una gran reducción de los eventos cardiovasculares. Estos resultados apoyan la realización del ensayo COLCOT-T2D en prevención primaria.

Roubille F et al. Low-Dose Colchicine in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Myocardial Infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). Diabetes Care. 2024 Mar 1;47(3):467-470. doi: 10.2337/dc23-1825. PMID: 38181203.



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Efectos comparativos de agonistas de receptores GLP-1 sobre glucemia, peso corporal y perfil lipídico en pacientes diabéticos

Haiqiang Yao y colegas chinos en la School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China, Tang Center for Herbal Medicine Research, University of Chicago, y Department of Anesthesia and Critical Care, University of Chicago, Chicago, Illinois, han evaluado la eficacia y seguridad comparativas de los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA) sobre el control glucémico, el peso corporal y el perfil lipídico en adultos con diabetes tipo 2, realizando un meta-análisis basado en las siguientes fuentes: PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y Embase. Los ensayos controlados aleatorios elegibles incluyeron a adultos con diabetes tipo 2 que recibieron tratamientos con GLP-1RA y compararon los efectos con placebo o cualquier fármaco con GLP-1RA, con una duración de seguimiento de al menos 12 semanas. Los ensayos con un diseño cruzado, los estudios de no inferioridad que compararon el GLP-1RA y otras clases de fármacos sin un grupo placebo, el uso de fármacos retirados y los estudios que no estaban en inglés se consideraron no elegibles.

En este meta-análisis de la red se incluyeron 76 ensayos elegibles con 15 fármacos GLP-1RA y 39 246 participantes. Los 15 GLP-1RA redujeron eficazmente la hemoglobina A1c y las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas. La tirzepatida indujo la mayor reducción de las concentraciones de hemoglobina A1c y concentraciones de glucosa plasmática en ayunas y demostró ser el fármaco GLP-1RA más eficaz para el control glucémico. Además, se demostró que los GLP-1RA tienen grandes beneficios para el control del peso en pacientes con diabetes tipo 2. CagriSema (semaglutida con cagrilintida) resultó en la mayor pérdida de peso, seguida de tirzepatida. La semaglutida fue eficaz para reducir la concentración de lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total. Además, este estudio también aumenta la concienciación sobre los eventos adversos gastrointestinales inducidos por los GLP-1RA, y las preocupaciones sobre la seguridad están especialmente justificadas para la administración de dosis altas.

Los GLP-1AR son eficaces en el tratamiento de adultos con diabetes tipo 2. En comparación con el placebo, la tirzepatida fue el fármaco GLP-1RA más eficaz para el control glucémico al reducir la hemoglobina A1c y las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas. Los GLP-1RA también mejoraron significativamente el control del peso para la diabetes tipo 2, siendo CagriSema el que mejor se desempeñó para la pérdida de peso. Los resultados suscitan preocupaciones sobre la seguridad de los GLP-1RA, especialmente con la administración de dosis altas, con respecto a los eventos adversos gastrointestinales.

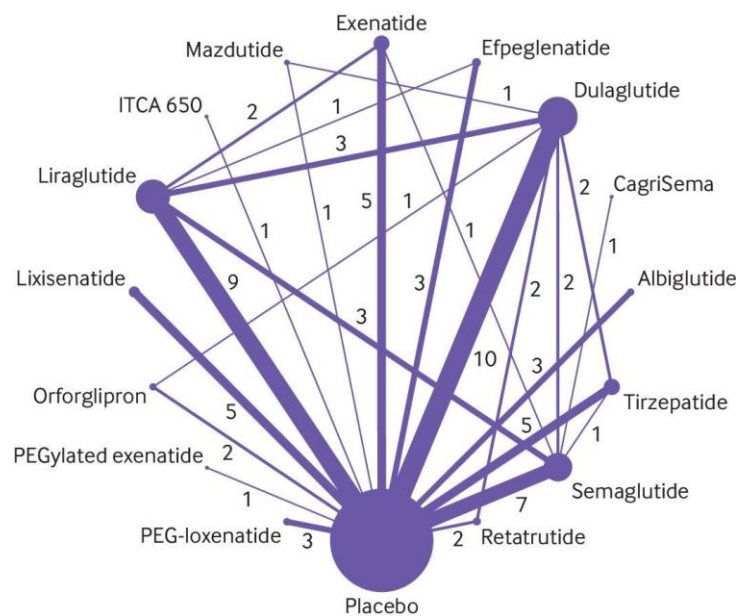
La diabetes mellitus es una epidemia generalizada en todo el mundo, con un número global de personas afectadas que alcanza los 476 millones, de los cuales 463 millones tienen diabetes tipo 2, y una tendencia de crecimiento anual creciente. Los tratamientos farmacológicos como las tiazolidinedionas, las sulfonilureas y las insulinas tienen importantes inconvenientes, como la hipoglucemia y el aumento de peso. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1RA) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 son dos nuevas clases de fármacos que han atraído atención generalizada por sus beneficios cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2. Estas clases de fármacos se han convertido en opciones atractivas para el tratamiento de la diabetes tipo 2, particularmente en el desarrollo de GLP-1RA, que han avanzado rápidamente con importantes avances junto con el desarrollo continuo de nuevos fármacos en los últimos años.

Los GLP-1RA logran el control glucémico a través de mecanismos como el aumento de la secreción de insulina inducida por la hiperglucemia, la inhibición de la secreción de glucagón durante la hiperglucemia, la ralentización del vaciamiento gástrico, la prevención de aumentos sustanciales de

la glucosa postprandial y la reducción de la ingesta calórica y el peso corporal. Los GLP-1RA de acción corta (exenatida y lixisenatida) reducen el efecto de la glucosa nocturna y en ayunas, pero mantienen el efecto sobre el vaciamiento gástrico durante el tratamiento a largo plazo. Los GLP-1RA de acción prolongada (p. ej., liraglutida, exenatida y dulaglutida) tienen efectos más profundos sobre la glucosa nocturna y en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), tanto en el contexto de los fármacos hipoglucemiantes orales como en combinación con la insulina basal. Se ha demostrado que los GLP-1RA reducen en gran medida el peso corporal de las personas obesas con diabetes tipo 2. La FDA ha aprobado varias formulaciones o dosis diferentes de GLP-1RA para el tratamiento de la diabetes tipo 2: exenatida, liraglutida, dulaglutida, albiglutida, lixisenatida, semaglutida y tirzepatida.

Dada la amplia variedad de fármacos GLP-1RA, las diferencias en la farmacocinética, la eficacia, las tasas de reacciones adversas y los requisitos de dosificación de cada GLP-1RA deben evaluarse de forma independiente. Además, los médicos deben comprender las ventajas y desventajas de cada fármaco GLP-1RA para tomar las decisiones clínicas adecuadas. Varios metaanálisis en red han comparado la eficacia de diferentes GLP-1RA. Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos GLP-1RA es, de hecho, un área en rápida evolución, y este año han surgido muchos fármacos nuevos, como orforglipron, retatrutida y CagriSema (semaglutida con cagrilintida).

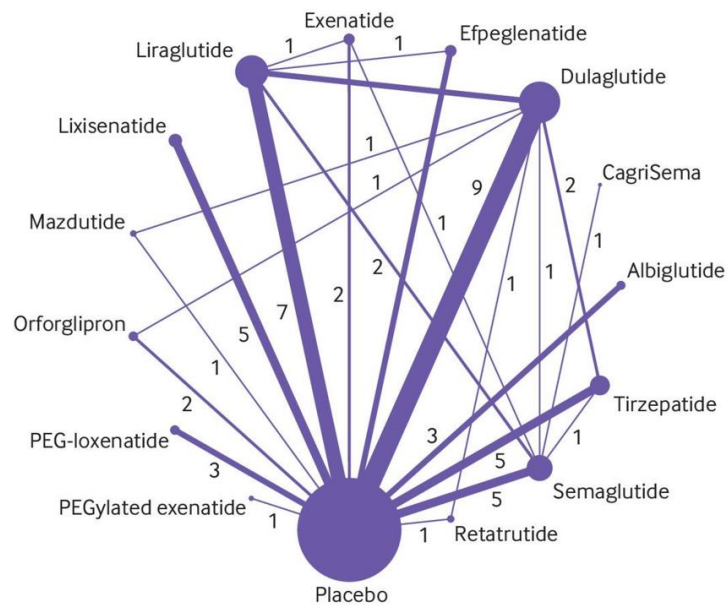
Network of available comparisons of GLP1RAs and placebo for HbA1c.



Haiqiang Yao et al. BMJ 2024;384:bmj-2023-076410



Network of available comparisons between GLP-1RAs and placebo for fasting blood glucose.

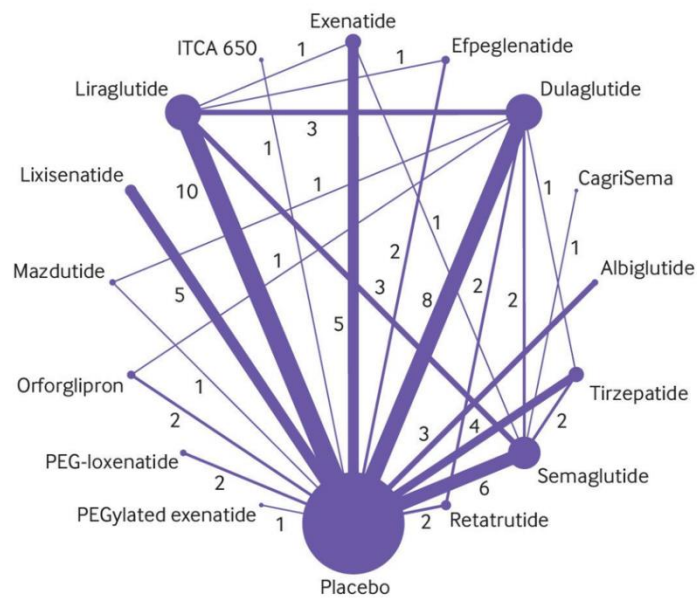


Haiqiang Yao et al. BMJ 2024;384:bmj-2023-076410



©2024 by British Medical Journal Publishing Group

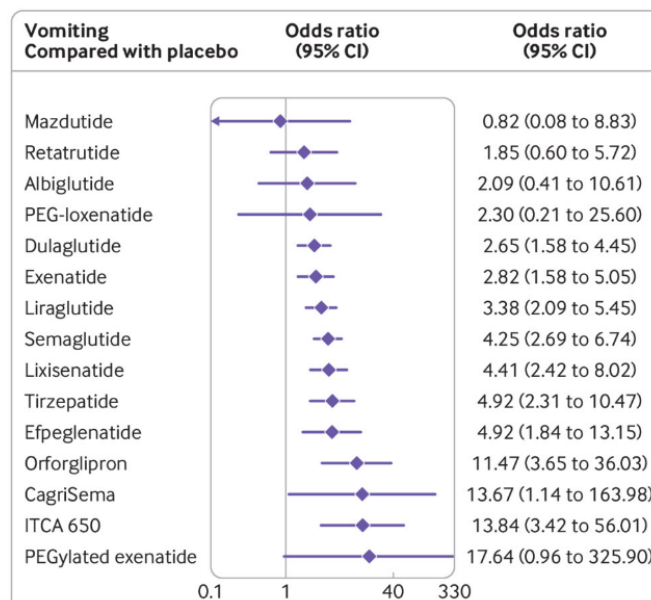
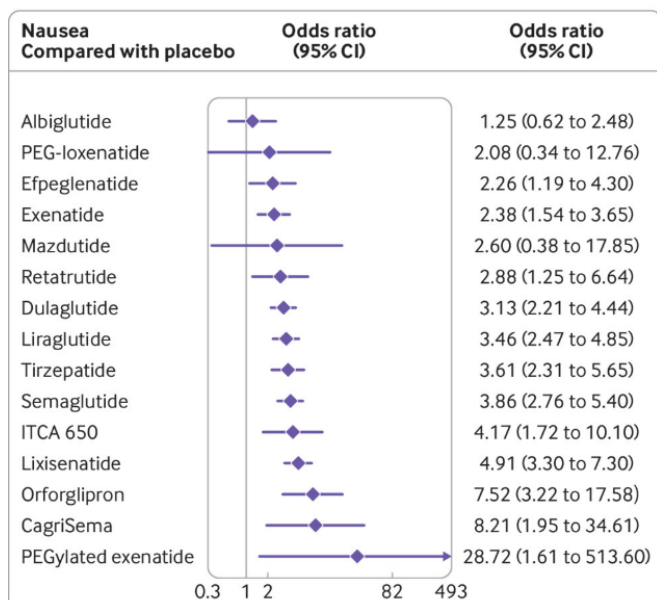
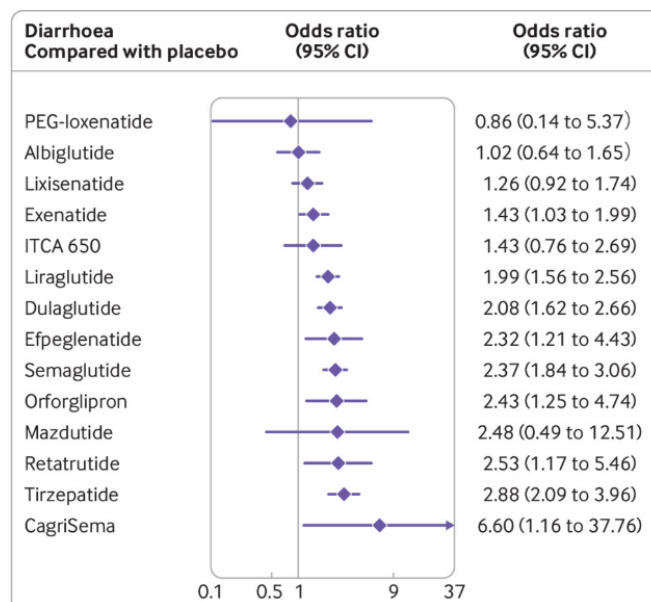
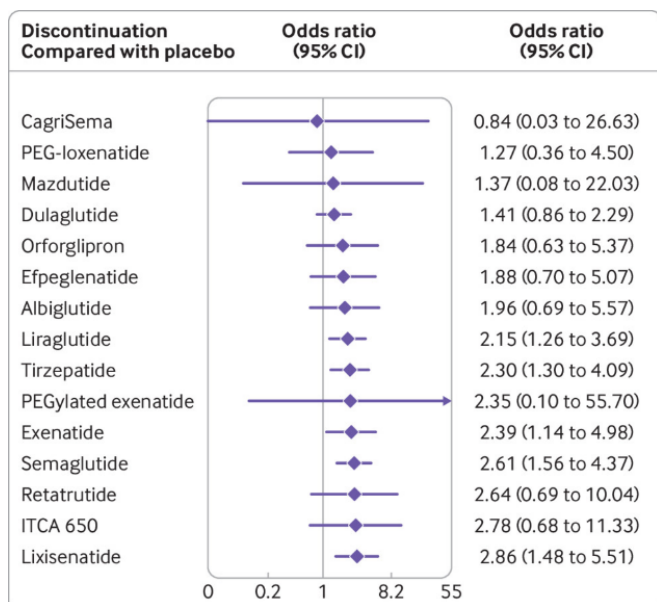
Network of available comparisons between GLP-1RAs and placebo for weight loss.



Haiqiang Yao et al. BMJ 2024;384:bmj-2023-076410



©2024 by British Medical Journal Publishing Group



Yao H et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2024; 384 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076410> (Published 29 January 2024)
Cite this as: *BMJ* 2024;384:e076410.

Tendencia mundial de mala nutrición (bajo peso y obesidad) entre 1990 y 2022

El bajo peso y la obesidad se asocian con resultados adversos para la salud a lo largo del curso de la vida. Un trabajo publicado el 29 de febrero en *Lancet* estima la prevalencia individual y combinada de bajo peso o delgadez y obesidad, y sus cambios, desde 1990 hasta 2022 para adultos y niños y adolescentes en edad escolar en 200 países y territorios.

Se utilizaron datos de 3663 estudios poblacionales con 222 millones de participantes que midieron la estatura y el peso en muestras representativas de la población general. Utilizaron un modelo jerárquico bayesiano para estimar las tendencias en la prevalencia de diferentes categorías de IMC, por separado para adultos (edad ≥ 20 años) y niños y adolescentes en edad escolar (edad 5-19 años), desde 1990 hasta 2022 para 200 países y territorios. En el caso de los adultos, se informa de la prevalencia individual y combinada de bajo peso (IMC < 18.5 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). En el caso de los niños y adolescentes en edad escolar, se informa de la delgadez (IMC < 2 DE por debajo de la mediana de la referencia de crecimiento de la OMS) y la obesidad (IMC > 2 DE por encima de la media).

De 1990 a 2022, la prevalencia combinada de bajo peso y obesidad en adultos disminuyó en 11 países (6%) para las mujeres y 17 (9%) para los hombres, con una probabilidad posterior de al menos 0.80 de que los cambios observados fueran verdaderas disminuciones. La prevalencia combinada aumentó en 162 países (81%) para las mujeres y en 140 países (70%) para los hombres, con una probabilidad posterior de al menos 0.80. En 2022, la prevalencia combinada de bajo peso y obesidad fue más alta en las naciones insulares del Caribe, la Polinesia y Micronesia, y en los países de Oriente Medio y África del Norte. La prevalencia de obesidad fue mayor que la de bajo peso, con una probabilidad posterior de al menos 0.80 en 177 países (89%) para las mujeres y 145 (73%) para los hombres en 2022, mientras que en 16 países (8%) las mujeres y 39 (20%) para los hombres ocurrió lo contrario. De 1990 a 2022, la prevalencia combinada de delgadez y obesidad disminuyó entre las niñas de cinco países (3%) y entre los niños de 15 países (8%) con una probabilidad posterior de al menos 0.80, y aumentó entre las niñas de 140 países (70%) y los niños de 137 países (69%) con una probabilidad posterior de al menos 0.80. Los países con mayor prevalencia combinada de delgadez y obesidad en niños y adolescentes en edad escolar en 2022 fueron Polinesia y Micronesia y el Caribe para ambos sexos, y Chile y Qatar para niños. La prevalencia combinada también fue alta en algunos países del sur de Asia, como India y Pakistán, donde la delgadez siguió prevaleciendo a pesar de haber disminuido. En 2022, la obesidad en niños y adolescentes en edad escolar fue más prevalente que la delgadez, con una probabilidad posterior de al menos 0.80 entre las niñas de 133 países (67%) y los niños de 125 países (63%), mientras que en 35 países (18%) y 42 países (21%) ocurrió lo contrario, respectivamente. En casi todos los países, tanto en el caso de los adultos como en el de los niños y adolescentes en edad escolar, los aumentos de la doble carga se debieron al aumento de la obesidad y a la disminución de la doble carga a la disminución del peso inferior al normal o de la delgadez.

La carga combinada de la insuficiencia ponderal y la obesidad ha aumentado en la mayoría de los países, impulsada por el aumento de la obesidad, mientras que la insuficiencia ponderal y la delgadez siguen prevaleciendo en Asia meridional y partes de África. Se necesita una transición nutricional saludable que mejore el acceso a alimentos nutritivos para abordar la carga restante de la insuficiencia ponderal y, al mismo tiempo, frenar y revertir el aumento de la obesidad. (Estudio financiado por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, Investigación e Innovación del Reino Unido (*Research England*), Investigación e Innovación del Reino Unido (*Innovate UK*) y Unión Europea).

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet, February 29, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).



eurospes
health

Enfermedades Infecciosas

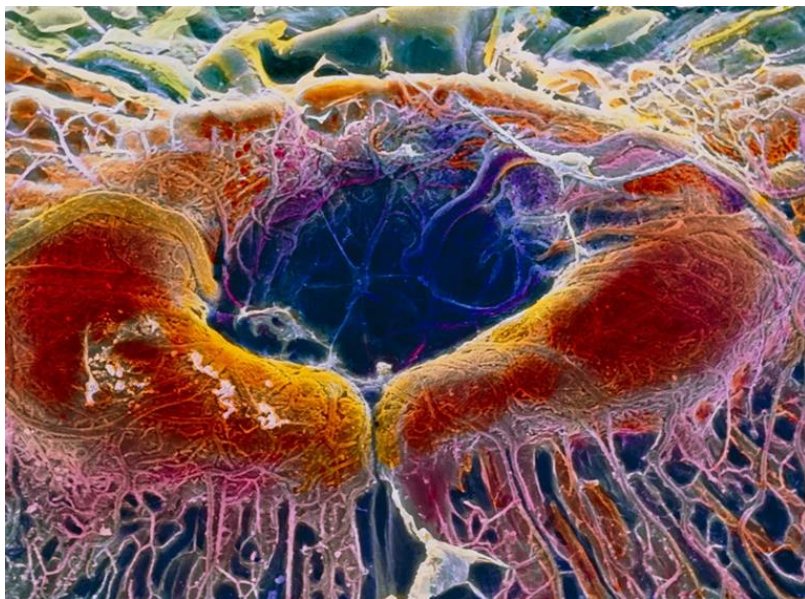
Bacterias migrantes de intestino a retina

Las enfermedades oculares que durante mucho tiempo se pensó que eran puramente genéticas podrían ser causadas en parte por bacterias que escapan del intestino y viajan a la retina, sugiere un estudio de **Peng** y colegas publicado en *Cell* el 26 de febrero. Por lo general, se cree que los ojos están protegidos por una capa de tejido que las bacterias no pueden penetrar, por lo que los resultados de este estudio son inesperados e intrigantes.

Las enfermedades hereditarias de la retina, como la retinosis pigmentaria, afectan a unos 5.5 millones de personas en todo el mundo. Las mutaciones en el gen *Crumbs* homólogo 1 (*CRB1*) son una de las principales causas de estas afecciones, algunas de las cuales causan ceguera. Trabajos anteriores sugirieron que las bacterias no son tan raras en los ojos como los oftalmólogos habían pensado anteriormente, lo que llevó a los autores del estudio a preguntarse si las bacterias causan enfermedades de la retina, según Richard Lee, oftalmólogo del *University College* de Londres y coautor del trabajo.

Las mutaciones en *CRB1* debilitan los vínculos entre las células que recubren el colon, además de su papel observado desde hace mucho tiempo en el debilitamiento de la barrera protectora alrededor del ojo. Esto motivó al coautor del estudio, **Lai Wei**, oftalmólogo de la Universidad Médica de Guangzhou en China, a producir ratones mutantes de *Crb1* con niveles reducidos de bacterias. Estos ratones no mostraron evidencia de capas celulares distorsionadas en la retina, a diferencia de sus contrapartes con flora intestinal típica. Además, el tratamiento de los ratones mutantes con antibióticos redujo el daño a sus ojos, lo que sugiere que las personas con mutaciones *CRB1* podrían beneficiarse de los antibióticos o de los medicamentos antiinflamatorios que reducen los efectos de las bacterias.

Aunque el artículo presenta una "idea genial", las personas con mutaciones *CRB1* deben mantener su entusiasmo bajo control. En el tipo de ratones utilizados en el estudio, las enfermedades oculares asociadas a *Crb1* suelen tardar años en desarrollarse por completo, mucho más allá del marco temporal del estudio, lo cual no asegura que los resultados se traduzcan en humanos. Las bacterias translocadas desde el intestino pueden infectar otros sitios preferentemente, por razones que los científicos aún no entienden. Debido a que las bacterias son raras en los ojos, una pequeña cantidad podría tener un efecto descomunal. *CRB1* causa cambios genéticos en el ojo que son dañinos, incluso en ausencia de bacterias. Por lo tanto, aunque los antibióticos pueden ayudar con el daño a la retina, no lo van a revertir ni curar.



Micrografía electrónica de barrido en falso color de la retina humana con fovea central. Credit: Prof. P. Motta/Dept. of Anatomy/Sapienza University of Rome/Science Photo Library.

Saima Sidik. *The surprising link between gut bacteria and devastating eye diseases.* *Nature.* doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00562-2>

Peng, S. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.040> (2024).

Cognición y memoria tras sufrir COVID-19

Los síntomas cognitivos después de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), la enfermedad causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), son bien reconocidos. No está claro si existen déficits cognitivos objetivamente medibles y cuánto tiempo persisten. **Adam Hampshire** y colegas invitaron a 800 000 adultos a un estudio en Inglaterra para completar una evaluación online de la función cognitiva. Estimaron una puntuación cognitiva global en ocho tareas. Plantearon la hipótesis de que los participantes con síntomas persistentes (que duraron ≥ 12 semanas) después del inicio de la infección tendrían déficits cognitivos globales objetivamente medibles y que se observarían deficiencias en el funcionamiento ejecutivo y la memoria en dichos participantes, especialmente en aquellos que informaron mala memoria reciente o dificultad para pensar o concentrarse ("niebla mental").

De los 141 583 participantes que iniciaron la evaluación cognitiva en línea, 112 964 la completaron. En un análisis de regresión múltiple, los participantes que se habían recuperado de Covid-19 en los que los síntomas se habían resuelto en menos de 4 semanas o al menos 12 semanas tenían pequeños déficits similares en la cognición global en comparación con los del grupo sin Covid-19, que no se habían infectado con SARS-CoV-2 o tenían una infección no confirmada; se observaron déficits mayores en comparación con el grupo sin Covid-19 en los participantes con síntomas persistentes no resueltos. Se observaron déficits mayores en los participantes que tuvieron infección por SARS-CoV-2 durante los períodos en los que predominó el virus original o la variante B.1.1.7 que en los infectados con variantes posteriores y en los participantes que habían sido hospitalizados que en los que no habían sido hospitalizados. Los resultados de los análisis fueron similares a los de los análisis de emparejamiento de puntuaciones de propensión. En una comparación del grupo que tenía síntomas persistentes no resueltos con el grupo sin Covid-19, las tareas de memoria, razonamiento y función ejecutiva se asociaron con los mayores déficits. Estas tareas se correlacionaron débilmente con síntomas recientes, como mala memoria y niebla mental.

Los participantes con síntomas persistentes resueltos después de Covid-19 habían tenido objetivamente una función cognitiva similar a la de los participantes con síntomas de menor duración, aunque la Covid-19 de corta duración todavía se asoció con pequeños déficits cognitivos después de la recuperación. La persistencia a largo plazo de los déficits cognitivos y las implicaciones clínicas siguen siendo inciertas.

Hampshire A et al. Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample. N Engl J Med 2024; 390:806-818. DOI: 10.1056/NEJMoa2311330

Problemas neonatales después de la vacunación ARNm contra el COVID-19 durante el embarazo

Marie Claire O'Dwyer, resumiendo un trabajo de **Norman M et al.** en *JAMA*, del 6 de febrero, concluye que del estudio poblacional se infiere que la vacunación anti-COVID con vacunas ARNm no se asoció con ningún resultado adverso.

Se recomienda la vacunación contra el COVID-19 durante el embarazo, principalmente para reducir el riesgo de infección materna grave. Sin embargo, la falta de datos sobre los resultados neonatales podría contribuir a la aceptación subóptima de la vacuna durante el embarazo.

Los investigadores analizaron conjuntos de datos de población de Noruega y Suecia que incluían a casi 200 000 bebés nacidos entre junio de 2021 y enero de 2023. Compararon los resultados

neonatales entre los bebés expuestos a la vacunación de ARNm en el útero (la mitad de todos los bebés) y los bebés no expuestos. La mayoría de las mujeres vacunadas recibieron la vacuna de Pfizer BNT162B2.

La exposición a la vacuna contra la COVID-19 en el útero no se asoció con un mayor riesgo de resultados neonatales adversos. Además, se asoció con una menor mortalidad neonatal (0.9 frente a 1.8 muertes por cada 1000 nacidos vivos) y menos casos de encefalopatía hipóxica-isquémica (1.8 frente a 2.7 por cada 1000 nacidos vivos) y hemorragia intracraneal no traumática (1.7 frente a 3.2 por cada 1000 nacidos vivos) que la ausencia de vacunación contra la COVID-19.

Los datos de los CDC de EE.UU. de la temporada 2022-2023 mostraron solo un 27% de aceptación de la vacunación contra el COVID-19 durante el embarazo (en comparación con un 47% de infección por la influenza y un 55% de aceptación de la vacuna contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular; *Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72:1065). La promoción de la inmunización materna es vital para reducir la carga inaceptablemente alta de morbilidad y mortalidad de las enfermedades prevenibles mediante vacunación. Los autores enfatizan en que estos datos deberían tranquilizar a los pacientes y a los médicos sobre la seguridad de la vacunación de ARNm contra la COVID-19 durante el embarazo. Sin embargo, el que no se detecte una mayor incidencia de problemas neonatales post-vacunación anti-COVID-19 no garantiza la seguridad de la vacuna, ni descarta posibles efectos deletéreos sobre maduración cerebral y otras enfermedades de la infancia. Los estudios epidemiológicos que se realicen en un horizonte de 10-20 años merecerán mayor crédito.

Norman M et al. Neonatal outcomes after COVID-19 vaccination in pregnancy. JAMA 2024 Feb 6; 331:396. (<https://doi.org/10.1001/jama.2023.26945>)

El fin de la transmisión de la influenza B/Yamagata: transición de las vacunas tetravalentes

Arnold S. Monto (*Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor*), **Maria Zambon** (*U.K. Health Security Agency, London*) y **Jerry P. Weir** (*Division of Viral Products, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD*) analizan brillantemente la evolución de los modelos de vacunas de la gripe en los últimos 40 años y plantean el problema de la transición de vacunas trivalentes a tetravalentes.

Hasta 1977, las vacunas contra la influenza contenían antígenos de un virus tipo A y un virus tipo B. Después de que un segundo subtipo de influenza A, H1N1, resurgió ese año, los desarrolladores crearon una vacuna trivalente que incorporaba H1N1 junto con el subtipo A original (H3N2) y el virus tipo B. Esta vacuna se utilizó entonces en todo el mundo, con una actualización anual que reflejaba las cepas circulantes. A finales de la década de 1980, el análisis retrospectivo había revelado que dos linajes distintos del virus tipo B habían estado circulando durante la década anterior. El linaje predominante fue similar al B/Victoria/2/87; el otro se parecía a B/Yamagata/16/88. Los funcionarios de salud pública estaban preocupados por la distancia antigénica entre los dos linajes, a la luz de la observación de que los hurones previamente no infectados inmunizados con una cepa no estaban protegidos contra la enfermedad causada por la otra. Los estudios serológicos a pequeña escala también habían revelado una falta de cebado cruzado en niños pequeños. En la década de 1990, predominaban los virus B/Yamagata, los virus B/Victoria se aislaron con poca frecuencia y fue relativamente fácil decidir incluir los primeros en la vacuna.

En la década de 2000, se dijo que los virus B/Victoria habían "reaparecido", aunque en realidad nunca habían desaparecido. La cocirculación de ambos linajes continuó, con algunas temporadas o lugares

caracterizados por el predominio de un linaje y otros por brotes más mixtos de tipo B. Esta variación generó preocupación sobre si la cepa tipo B elegida para la vacuna coincidiría con el virus que realmente circuló, lo que una vez más aumentó el desafío de elegir cepas de vacunas. Y, de hecho, las discrepancias de la influenza B con el componente de la vacuna se volvieron bastante comunes.

Esta situación desencadenó el desarrollo de vacunas tetravalentes que contenían ambos linajes tipo B, y la primera vacuna de este tipo fue autorizada en los Estados Unidos en 2013. Este cambio en la formulación se vio facilitado por el aumento de la capacidad de los fabricantes para producir el componente adicional de la vacuna. La distribución se amplió con el tiempo, pero su uso se limitó principalmente a los países de ingresos altos y medianos, y muchas zonas del mundo siguen utilizando vacunas trivalentes. La circulación simultánea de ambos linajes B continuó durante toda la década entre el 2011 y el 2020. En la temporada de influenza 2019-2020, los virus de la influenza B que circulaban en muchas partes del mundo eran predominantemente, pero no exclusivamente, del linaje B/Victoria. Más tarde, durante la primera parte de la pandemia de SARS-CoV-2, la transmisión de la gripe se redujo considerablemente. Desde que se reanudó la transmisión, no ha habido identificaciones confirmadas de virus B/Yamagata en todo el mundo, lo que significa que el linaje Yamagata esencialmente no se ha visto desde marzo de 2020.

Los investigadores han estado evaluando las vacunas trivalentes y tetravalentes contra la influenza y su eficacia comparativa contra los virus tipo B desde que se autorizó la primera vacuna tetravalente. La mayoría de los estudios han sido observacionales, se basan en un diseño de prueba negativa y utilizan pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para la identificación viral. Muchos de los datos anteriores que respaldaban el uso de la vacuna tetravalente se basaban en evaluaciones de inmunogenicidad derivadas de los hallazgos sobre las respuestas de anticuerpos a la infección y la vacunación en animales y, a veces, en humanos, en lugar de evaluaciones de campo de la efectividad de la vacuna. La extrapolación de los datos serológicos que mostraban poca inmunidad de protección cruzada sugería que los niños pequeños tendrían que ser vacunados con ambos linajes, un tema preocupante dada la observación repetida de que la influenza tipo B era un problema particular en los niños. Si bien la inclusión de antígenos de ambos linajes de influenza B eliminó en gran medida el problema de la incompatibilidad, los estudios de campo sobre la efectividad de la vacuna, incluido el análisis del despliegue a gran escala de vacunas vivas atenuadas contra la influenza en niños en el Reino Unido, han proporcionado evidencia limitada y, a veces, contradictoria con respecto a la necesidad de una vacuna tetravalente.

La aparente desaparición de los virus del linaje B/Yamagata ha dado lugar a debates recientes sobre la futura composición de cepas de las vacunas contra la gripe. Por ejemplo, en octubre del 2022, los miembros del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC), que asesora a la FDA sobre la composición de la vacuna contra la influenza, expresaron su preocupación por la inclusión continua de una cepa de la vacuna B/Yamagata en ausencia de virus B/Yamagata en circulación. Se estaban llevando a cabo discusiones similares en consultas técnicas en la OMS. Para abordar estas preocupaciones, la OMS y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido organizaron una reunión en Londres el 13 de julio de 2023 para discutir la situación de las vacunas tetravalentes. Allí, los participantes informaron de que, gracias a los esfuerzos mundiales sostenidos en los que participaron el Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Gripe y los laboratorios nacionales asociados a la gripe, los únicos virus B/Yamagata que se habían identificado en todo el mundo desde 2020 procedían de la vacuna viva atenuada; no se ha confirmado la circulación real de virus B/Yamagata.

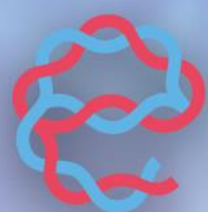
Los representantes de la FDA en la reunión de Londres describieron las preocupaciones del VRBPAC sobre la inclusión continua de B/Yamagata en las vacunas a pesar de la falta de evidencia de su circulación. En general, los representantes de todos los organismos reguladores mundiales estuvieron de acuerdo en que el objetivo deseado era avanzar hacia una vacuna trivalente, pero reconocieron que los procesos regulatorios para volver a una formulación trivalente varían según la región.

Los representantes de la industria expresaron su preocupación por el regreso de B/Yamagata. La principal preocupación de la industria era que cada país tardaría tiempo en obtener la aprobación regulatoria para volver a una formulación trivalente, especialmente cuando se habían realizado cambios en la producción para adaptarse a la fabricación de vacunas tetravalentes. Los participantes señalaron que si el linaje regresaba, sería poco probable que fuera antigénicamente similar al virus de 2013 que ahora se incluye en la vacuna tetravalente. Las discusiones también se centraron en las implicaciones para la salud pública de continuar usando una vacuna que contiene B/Yamagata cuando dichos virus no están circulando. El grupo consideró algunas cuestiones específicas de las vacunas contra la influenza con virus vivos atenuados, en particular, el riesgo teórico de reintroducción de los virus B/Yamagata a través de la recombinación. Pero el claro consenso de la reunión fue que, dado que había transcurrido suficiente tiempo sin que se identificara el virus B/Yamagata, ese componente de la vacuna debía eliminarse.

En una reunión de composición de vacunas para el hemisferio sur celebrada en septiembre de 2023, la OMS propuso que "la inclusión de un antígeno del linaje B/Yamagata en las vacunas tetravalentes contra la gripe ya no está justificada, y se debe hacer todo lo posible para excluir este componente lo antes posible". Poco después, el VRBPAC aprobó por unanimidad una recomendación para excluir el virus B/Yamagata de la vacuna. Los miembros del comité enfatizaron la importancia de establecer plazos firmes para implementar la exclusión del antígeno B/Yamagata de las vacunas tetravalentes contra la influenza y trabajar hacia una fecha de implementación de la vacuna de los EE.UU. en el hemisferio norte para 2024-2025. Como resultado, es probable que en los Estados Unidos, todas las vacunas contra la influenza en la temporada 2024-2025 sean trivalentes. Sin embargo, debido a la complejidad regulatoria, ese puede no ser el caso en otros países.

Los miembros del VRBPAC se mostraron entusiasmados con la exploración de nuevas formulaciones de vacunas que puedan mejorar el rendimiento de las vacunas y expresaron el deseo de ver esfuerzos para evaluar nuevas composiciones. Dado que los componentes de la vacuna tipo B y A(H1N1) han sido más eficaces en muchos años que el componente A(H3N2), se ha discutido la posibilidad de reemplazar los antígenos B/Yamagata con el doble de la cantidad del virus A(H3N2) seleccionado o usar dos virus A(H3N2) diferentes. Este último enfoque mitigaría el problema actual de elegir un solo A(H3N2) en el momento de la selección de la cepa cuando circula más de un clado. Sin embargo, cualquier cambio de este tipo en la composición de la vacuna requeriría la aprobación regulatoria y datos de respaldo de cada fabricante para actualizar sus licencias, incluidos, como mínimo, datos sobre la inmunogenicidad de cualquier componente nuevo y la demostración de la falta de interferencia con otros componentes de la vacuna, así como de seguridad. Por lo tanto, es probable que el retorno a una formulación de vacuna trivalente sea el resultado inmediato de las discusiones actuales. La sustitución del componente B/Yamagata por otro componente o formulación requerirá una planificación más gradual y es más bien un objetivo a largo plazo para mejorar la eficacia de la vacuna.

Monto AS, Zambon M, Weir JP. The End of B/Yamagata Influenza Transmission — Transitioning from Quadrivalent Vaccines. New Engl J Med. Feb. 28, 2024. DOI: [10.1056/NEJMp2314801](https://doi.org/10.1056/NEJMp2314801).



euroespes
health



Genómica

Origen plural de la población de la India

El sur de Asia es el hogar de uno de los conjuntos de personas más diversos del mundo. Una mezcla de diferentes identidades étnicas, idiomas, religiones, castas y costumbres conforma los 1500 millones de seres humanos que viven allí. Estudios recientes aportan detalles sobre cómo se formó esta población. En el análisis moderno más grande del genoma completo del sur de Asia, publicado como preimpresión el mes pasado en bioRxiv, los investigadores revelan nuevos detalles sobre el origen de la ascendencia iraní de la India y cuándo los antiguos cazadores-recolectores se asentaron en la región. El estudio también revela una sorpresa: una diversidad inesperadamente rica de genes de los neandertales y sus primos evolutivos cercanos, los denisovanos. Debido a que no se han encontrado fósiles de estos antiguos parientes humanos en la India, los investigadores están especulando sobre cómo estos genes llegaron allí y por qué se quedaron.

Los esfuerzos globales de secuenciación genética han ignorado en gran medida a la India. La mayoría de los indios son principalmente una mezcla de tres poblaciones ancestrales: cazadores-recolectores que vivieron en la tierra durante decenas de miles de años, agricultores con ascendencia iraní que llegaron en algún momento entre 4700 y 3000 a.e.c. y pastores de la región de la estepa central de Eurasia que llegaron a la región en algún momento después de 3000 a.e.c., tal vez entre 1900 y 1500 a.e.c.

En el nuevo estudio, la genetista de poblaciones de la Universidad de California en Berkeley, **Priya Moorjani** y sus colegas confirman las identidades de esos grupos ancestrales. Trabajando con datos del Estudio Longitudinal del Envejecimiento en la India: Evaluación Diagnóstica de la Demencia (LASI-DAD), el equipo de Moorjani secuenció más de 2700 genomas indios modernos, incluidas personas de casi todas las regiones geográficas, hablantes de todos los grupos lingüísticos principales y todas las tribus y castas.

Los colonos que dieron lugar a los indios contemporáneos formaron parte de una sola migración fuera de África hace unos 50 000 años. Los individuos modernos muestreados derivan entre el 1% y el 2% de su ascendencia de los neandertales y sus primos cercanos, los denisovanos, a la par de los europeos. Pero los indios poseen colectivamente una asombrosa variedad de estos genes arcaicos en comparación con otras poblaciones del mundo.

Alrededor del 90% de todos los genes neandertales conocidos que han llegado a las poblaciones humanas aparecieron en los 2700 genomas indios. Eso es aproximadamente un 50% más de lo que se recuperó en un estudio similar de ADN neandertal en islandeses que analizó más de 27 000 genomas. Los investigadores también identificaron varios candidatos nuevos para genes heredados de neandertales y denisovanos que pueden haber dado a sus descendientes alguna ventaja evolutiva.



Price M. Where did India's people come from? Massive genetic study reveals surprises. Analysis confirms Iranian influx, but also finds genes from Neanderthals and a mysterious human ancestor. *Science*, 4 MAR 2024, doi: [10.1126/science.zu97qbs](https://doi.org/10.1126/science.zu97qbs).

Genética de la coloración del plumaje

La coloración es vital para evitar a los depredadores, atraer parejas y muchas otras claves para la supervivencia. Sin embargo, el color es difícil de investigar mecánicamente porque a menudo es poligénico y está influenciado por el medio ambiente. **Cumer et al.** utilizan datos del genoma completo de 75 lechuzas comunes para identificar la variación genética subyacente a la coloración del plumaje. Replicaron asociaciones previamente conocidas con *MC1R*, un gen involucrado en la pigmentación en muchas especies, e identificaron dos nuevas variantes, incluida una con efectos que solo se ven en presencia del alelo *MC1R* que confiere pigmentación blanca. Estos resultados ponen de relieve las interacciones oligogénicas y complejas de la epistasis y la dominancia entre las variantes genéticas subyacentes a la pigmentación.

El mantenimiento de la variación de color en las poblaciones silvestres ha fascinado durante mucho tiempo a los biólogos evolutivos, aunque la mayoría de los estudios se han centrado en rasgos discretos que exhiben patrones de herencia y arquitecturas genéticas bastante simples. Sin embargo, el estudio de los rasgos de color continuos y sus bases genéticas potencialmente oligogénicas o poligénicas sigue siendo raro en las poblaciones silvestres. Se estudió la genética de la coloración del plumaje blanco a rojizo de la lechuza común europea (*Tyto alba*), que varía continuamente, utilizando un enfoque de asociación de todo el genoma en los datos del genoma completo de 75 individuos. Una mutación en el gen del receptor de melanocortina-1 (*MC1R*) está involucrada en la coloración. Se identificaron dos nuevas regiones, ubicadas en los superandamios 9 y 42. La combinación de las tres regiones explica la mayor parte de la variación de color (80.37%). Una región descubierta, ubicada en el cromosoma sexual, difiere entre las coloraciones más extremas en búhos que comparten un genotipo *MC1R* específico. Esta región puede desempeñar un papel en el dimorfismo sexual de color de esta especie, posiblemente en interacción con el *MC1R* autosómico. Este estudio aporta información sobre la arquitectura genética de la variación continua del color, apuntando a una base oligogénica con posibles efectos epistáticos.

Los rasgos de color a menudo varían continuamente entre dos valores extremos dentro de una misma especie e incluso poblaciones de la misma especie, pero este tipo de rasgo se ha estudiado raramente. La variación continua del color a menudo tiene un origen genético con una presunta base poligénica u oligogénica. El estudio de la genética de los rasgos de color continuos es un reto porque pueden basarse en numerosas variantes de tamaños de efecto grandes a muy pequeños, pero también porque parte de la variación continua no es genética, pero probablemente sea de origen ambiental.

Las lechuzas comunes (Tytonidae) son un sistema ideal para estudiar la variación continua de la coloración. En al menos siete clados de *Tyto*, el plumaje de estas aves cosmopolitas varía de blanco a rojizo oscuro debido a la deposición diferencial de pigmentos de melanina. En Europa, la especie *Tyto alba* muestra una pronunciada variación clinal de sur a norte, con individuos que van desde el blanco en el sur hasta el rojizo oscuro en el norte de su distribución continental (las Islas Británicas son una excepción a esta tendencia, donde los búhos son más blancos a pesar de habitar en latitudes altas, un patrón atribuido a la deriva). También se puede encontrar una gran variación en la coloración del plumaje entre individuos de la misma localidad (por ejemplo, Suiza). En el continente europeo, estudios previos han demostrado que la variación en la coloración basada en la melanina de la lechuza común se asocia con el éxito reproductivo y la tasa de alimentación, la elección del hábitat, la dieta, la morfología de las alas y el contenido estomacal durante el vuelo, así como la capacidad de dispersión. La asociación entre la coloración y una amplia variedad de rasgos podría ser inducida por el control pleiotrópico del sistema de melanocortina en numerosos rasgos, además de su papel central en la síntesis de pigmentos de melanina. La coloración del plumaje de la lechuza común es fuertemente heredable y dependiente del sistema de melanocortina. Una mutación dialélica (V126I) en el gen del receptor de melanocortina-1 (*MC1R*) explica una gran proporción de la varianza fenotípica en la coloración del plumaje, con individuos homocigotos para el alelo *MC1R* con una valina en la posición 126 (alelo denotado *MC1R*-blanco, genotipo *MC1RVV*) siendo de color blanco a rojizo claro, y los individuos con al menos una isoleucina siendo rojizo oscuro (alelo denotado *MC1R*-rojizo, genotipos *MC1RVI* y *MC1RII*).

Los mecanismos que subyacen al mantenimiento de la variación del color del plumaje en la lechuza común a escala local y continental siguen siendo esquivos. Hasta la fecha, se han propuesto tres mecanismos no mutuamente excluyentes. A escala continental, la coloración del plumaje puede ser un objetivo primario de la adaptación local, como lo sugiere el hecho de que la diferenciación fenotípica a través de la clina europea es mucho más pronunciada que la diferenciación genética neutra. La hipótesis de la adaptación local se apoya además en la mayor frecuencia del alelo *MC1R*-rufo en el norte de la distribución, mientras que está casi ausente en el sur. La adaptación local puede ser provocada por la presencia de diferentes especies de presas a lo largo de la clina y las diferencias en las estrategias de forrajeo asociadas con la coloración del plumaje. Otros factores también pueden estar en juego: por ejemplo, la coloración del plumaje podría adaptarse a los niveles de humedad locales para minimizar la degradación bacteriana del plumaje o maximizar el camuflaje. A escala local, la selección dependiente de la densidad en los diferentes morfos puede mantener la variación de color, como señalaron **Kvalnes et al.** quienes demostraron que las densidades reproductivas bajas seleccionaban hembras más rojizas, mientras que las densidades altas seleccionaban hembras más blancas. Además, la selección sexualmente antagónica también puede estar actuando a escala local y ser responsable de mantener la variación de color. Las hembras melánicas oscuras (es decir, que albergan un plumaje más rojizo con muchas manchas negras ubicadas en la punta de las plumas ventrales del cuerpo) fueron sexualmente maduras antes y sobrevivieron mejor que las hembras melánicas más claras. Sin embargo, los machos melánicos más claros (es decir, que albergan un plumaje más blanco con pocas manchas negras ubicadas en la punta de las plumas ventrales del cuerpo) fueron sexualmente maduros antes y sobrevivieron mejor que los machos melánicos más oscuros. Los mecanismos genéticos también pueden estar en juego y ayudar a mantener la variación de color. Mediante análisis genético cuantitativo, se detectó un posible efecto epistático del alelo *MC1R*-rufo. Esta variante parece enmascarar (y por lo tanto ocultar la selección) la expresión de otras variantes de color, que se expresan en búhos portadores del alelo blanco *MC1R*.

Cumer T et al. *The genomic architecture of continuous plumage colour variation in the European barn owl (Tyto alba)*. *Proc. R. Soc. Biol Sci.*, 10 January, 2024. <https://doi.org/10.1098/rspb.2023.1995>.

Genética del Panda gigante

No todo en la vida es siempre blanco o negro. Tampoco lo son los pandas gigantes. Durante años, los científicos -y el público- en China han estado fascinados por Qizai, el único panda marrón y blanco en cautiverio. Encontrado abandonado en la naturaleza, vive en el Centro de Cría y Protección de Animales Salvajes de Louguantai en Xi'An. Solo se han documentado siete pandas marrones y blancos, todos de Qinling, una cadena montañosa en la provincia china de Shaanxi. Ahora, un equipo de investigadores ha descubierto por qué el oso macho de 14 años tiene un pelaje tan inusual, y es probable que los hallazgos también se apliquen a los pandas marrones salvajes. A los pandas marrones les falta una secuencia corta de ADN en *Bace2*, un gen relacionado con la pigmentación, según un estudio publicado en *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Los pandas de Qinling son bastante diferentes de los de Sichuan, la provincia en la que habitan la mayoría de los pandas gigantes (*Ailuropoda melanoleuca*). Estudios anteriores sugerían que los pandas de Qinling podrían haber sido separados de los pandas de Sichuan hace unos 300.000 años. **Hu** y colegas estudiaron la información genómica de tres "tríos familiares" (un par de padres panda y su cachorro) asociados con dos pandas marrones, junto con los genomas de otros 29 pandas blancos y negros. Los tríos eran Qizai y sus padres; Qizai, su pareja y su cachorro; y Dandan, el primer panda marrón documentado en China, hace casi cuatro décadas, su pareja y su cachorro. Entre ellos, solo Qizai y el ahora fallecido Dandan son marrones y blancos. Los investigadores creen que los pandas marrones son homocigotos para una versión particular de *Bace2*; tienen copias idénticas del gen. La

secuenciación genética confirmó que a ambas copias de *Bace2* en los osos pardos les faltaba el mismo tramo de 25 pares de bases, la unidad básica de una molécula de ADN o ARN. Básicamente, esto significa que la secuencia de codificación de la proteína se interrumpe, lo que conduce a un mal funcionamiento de la proteína. La secuenciación genética adicional de otros 192 pandas blancos y negros en cautiverio mostró que ninguno era homocigoto para esta versión de *Bace2*. En un experimento de laboratorio, los ratones modificados genéticamente para tener la mutación tenían pelajes de color claro. El equipo también descubrió que, en comparación con los pelos de los pandas negros, los pelos de los marrones parecen tener menos melanosomas, orgánulos responsables de la pigmentación del pelo y la piel. El gran avance de este artículo es el hallazgo de que la falta de un gen o segmento genético también podría conducir al cambio de color.



Qizai, el único panda marrón y blanco cautivo del mundo. Crédito: Katherine Feng/Minden Pictures vía Alamy.

Xiaoying You. *Genetics solves mystery of rare brown pandas after 40 years*. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00614-7>

Guan, D. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 121, e2317430121 (2024).

El cromosoma sexual animal más antiguo evolucionó en pulpos hace 380 millones de años

Los investigadores han encontrado el cromosoma sexual más antiguo conocido en animales, el cromosoma Z del pulpo, que evolucionó por primera vez en un antiguo ancestro de los pulpos hace unos 380 millones de años. Los hallazgos responden a una pregunta muy antigua sobre cómo se dirige el desarrollo sexual en el grupo de criaturas marinas que incluye pulpos y calamares. Se trata probablemente del cromosoma sexual animal más antiguo conocido hasta la fecha, según el genetista evolutivo **Andrew Kern** de la Universidad de Oregón en Eugene. La determinación del sexo en los cefalópodos, como los calamares y los pulpos, era un misterio y estos datos apuntan a la influencia genómica en la determinación sexual.

En muchos animales, incluyendo la mayoría de los mamíferos y algunos insectos, los cromosomas sexuales determinan si un individuo se convierte en macho o hembra. En los seres humanos, las

mujeres suelen tener dos cromosomas sexuales X, y los hombres suelen tener un cromosoma sexual X y un cromosoma sexual Y. Pero para algunos grupos de animales, como los cefalópodos, que incluyen animales de cuerpo blando como calamares y pulpos, así como criaturas de caparazón duro llamadas nautilus, los investigadores no han estado seguros de cómo los individuos se convierten en machos o hembras. En general, los científicos pensaban que los factores ambientales, como la temperatura, desempeñaban un papel, como ocurre con algunos reptiles y peces. En 2015, los científicos mostraron la secuenciación del genoma de un cefalópodo por primera vez, el de un pulpo macho de dos manchas de California, *Octopus bimaculoides*. En el último estudio, Kern y sus colegas mapearon el genoma de una hembra de pulpo de dos manchas de California. Descubrieron 29 pares de cromosomas y un solo cromosoma, llamado cromosoma 17. Por el contrario, el genoma del pulpo macho tenía dos copias del cromosoma 17. Esa diferencia llevó a los investigadores a plantear la hipótesis de que el cromosoma 17 era un cromosoma sexual.

La secuenciación del ADN de otros pulpos de *O. bimaculoides* confirmó la idea. Los machos siempre tenían dos copias del cromosoma 17, mientras que las mujeres tenían una copia. El cromosoma 17 también contenía varios genes similares a los que codifican proteínas en los tejidos reproductivos humanos, incluida una proteína que se encuentra en los espermatozoides. En los animales, incluidas las aves y las mariposas, los machos tienen de manera similar dos cromosomas sexuales Z, mientras que las hembras tienen un cromosoma sexual Z y un cromosoma sexual W. Los investigadores no pudieron encontrar un cromosoma W en los pulpos hembra. Eso sugiere que los hombres tienen cromosomas sexuales ZZ, mientras que las mujeres son ZO, donde la O denota la falta de un cromosoma W. El equipo también encontró cromosomas Z en otras especies de pulpos y calamares, pero no en un nautilus. Este patrón sugiere que el cromosoma Z evolucionó una vez en el linaje que condujo a los calamares y pulpos modernos, después de que este linaje se separase de los nautiloides de caparazón duro. Esto significa que el cromosoma Z apareció por primera vez hace entre 450 y 250 millones de años y se ha conservado hasta el día de hoy. Anteriormente, se pensaba que el cromosoma sexual animal más antiguo conocido había evolucionado en el pez esturión hace unos 180 millones de años. Este cromosoma está profundamente conservado evolutivamente, según **Matthias Stöck**, genetista evolutivo del Instituto Leibniz de Ecología de Agua Dulce y Pesca Continental en Berlín. Los datos presentados en este artículo definitivamente sugieren que los cefalópodos tienen uno de los cromosomas sexuales más antiguos tanto en animales como en plantas, señala **Sarah Carey**, quien estudia la evolución de los cromosomas sexuales en el Instituto HudsonAlpha de Biotecnología en Huntsville, Alabama.

Carissa Wong. Oldest known animal sex chromosome evolved in octopuses 380 million years ago. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00637-0>.

Coffing, G. C. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2024.02.21.581452> (2024).

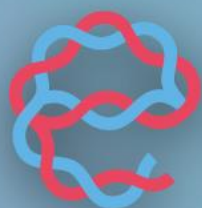
Caracterización genómica de biomarcadores metabólicos circulantes

Los análisis de asociación de todo el genoma utilizando plataformas metabolómicas de alto rendimiento han dado lugar a nuevos conocimientos sobre la biología del metabolismo humano. Este conocimiento detallado de los determinantes genéticos del metabolismo sistémico ha sido fundamental para descubrir cómo las vías genéticas influyen en los mecanismos biológicos y en las enfermedades complejas. **Minna K. Karjalainen** y colegas realizaron un estudio de asociación de todo el genoma para 233 rasgos metabólicos circulantes cuantificados por espectroscopia de resonancia magnética nuclear en hasta 136 016 participantes de 33 cohortes. Identificaron más de 400 *loci* independientes y asignaron genes causales probables en dos tercios de ellos mediante la curación manual de candidatos biológicos plausibles. Utilizaron perfiles metabólicos detallados de variantes

asociadas a lipoproteínas y lípidos para caracterizar mejor cómo los *loci* lipídicos conocidos y los nuevos *loci* afectan el metabolismo de las lipoproteínas a nivel granular. Demostraron la utilidad traslacional de los datos moleculares fenotipados de forma exhaustiva, caracterizando las asociaciones metabólicas de la colestasis intrahepática del embarazo. Observaron una pleiotropía genética sustancial para múltiples vías metabólicas e ilustraron la importancia de una cuidadosa selección de instrumentos en el análisis de aleatorización mendeliana, revelando una supuesta relación causal entre la acetona y la hipertensión.

Los grandes estudios de asociación de genoma completo (GWAS) junto con plataformas de perfiles metabólicos han identificado con éxito muchos *loci* asociados con rasgos metabólicos circulantes. Por ejemplo, los estudios que combinan la genómica con perfiles metabólicos detallados de una plataforma metabolómica de alto rendimiento basada en espectroscopia de resonancia magnética nuclear han permitido identificar decenas de *loci* de rasgos asociados a lípidos, lipoproteínas y ácidos grasos circulantes y moléculas pequeñas como los aminoácidos. Estos estudios han proporcionado nuevos conocimientos sobre la biología del metabolismo humano y han guiado estudios epidemiológicos a gran escala, como los análisis de aleatorización mendeliana, para inferir relaciones causales. El GWAS de este estudio se realizó bajo el modelo aditivo por separado en cada una de las 33 cohortes. El metaanálisis posterior incluyó 233 rasgos metabólicos, incluidos 213 parámetros lipídicos y lipoproteicos o ácidos grasos y 20 rasgos no lipídicos (aminoácidos, cuerpos cetónicos y glucólisis/gluconeogénesis, equilibrio de líquidos y metabolitos relacionados con la inflamación). Después del filtrado de variantes y el control de calidad, se incluyeron hasta 13 389 637 de polimorfismos autosómicos de un solo nucleótido (SNP) imputados en el metaanálisis de 136 016 participantes. En el metaanálisis, los autores detectaron asociaciones significativas en todo el genoma para los 233 rasgos metabólicos con pleiotropía y poligenicidad extensas. Detectaron 276 regiones amplias (definidas como una región de ± 500 kb alrededor del conjunto de SNPs significativos de todo el genoma) asociadas con al menos un rasgo metabólico. 86 de estas regiones se asociaron con un solo rasgo metabólico, mientras que la mayoría de las regiones albergaron asociaciones con múltiples rasgos hasta un máximo de 214 rasgos asociados en la región APOE ligada a lípidos bien caracterizados. Los rasgos de lípidos, lipoproteínas y ácidos grasos fueron en su mayoría poligénicos, con 60 rasgos que tenían asociaciones en más de 50 *loci*, 137 rasgos (64.3%) que tenían asociaciones en 20-50 *loci* y 16 rasgos (7.5%) que tenían asociaciones en menos de 20 *loci*. La mayoría de los rasgos no lipídicos tenían sustancialmente menos *loci* asociados (13 con menos de 20 rasgos asociados; 65% de los 20 rasgos no lipídicos), incluidos 3 rasgos relacionados con el metabolismo de la glucosa (lactato, piruvato y glicerol) que tenían menos de 5 *loci* asociados, mientras que la glicoproteína A y algunos aminoácidos tenían asociaciones a los 20-33 *loci* y la creatina tenía asociaciones a los 49 *loci*. Los rasgos no lipídicos representaron la mayoría de las regiones con un solo rasgo asociado (78%), y la mayoría (57%) de las regiones con asociaciones de rasgos no lipídicos tenían menos de 5 rasgos metabólicos asociados en total. Por el contrario, las regiones asociadas a los rasgos de lípidos, lipoproteínas y ácidos grasos fueron generalmente más pleiotrópicas, con un 75% de las regiones asociadas a 5 o más rasgos. La diferencia de pleiotropía se debe al hecho de que el metabolismo de las lipoproteínas es un continuo, con genes que a menudo afectan a varias categorías de partículas, mientras que los rasgos no lipídicos a menudo se ven afectados por procesos y modificaciones enzimáticas más distintas, lo que conduce a una menor pleiotropía. Dentro de las 276 regiones, encontraron 8795 asociaciones entre SNPs y rasgos correspondientes a 1447 SNPs únicos. Después de resolver las señales independientes sobre la base del desequilibrio de ligamiento por pares (LD), concluyeron que las 276 regiones amplias involucraban al menos 443 *loci* independientes. Estimaron la heredabilidad de la variante común de todo el genoma para 223 rasgos también disponibles en el Biobanco del Reino Unido. La media de heredabilidad de los rasgos fue de 0.29, de los cuales solo alrededor de una cuarta parte se explicó por los SNP principales, lo que respalda la alta poligenicidad de muchos de los rasgos.

Karjalainen, M.K., Karthikeyan, S., Oliver-Williams, C. et al. Genome-wide characterization of circulating metabolic biomarkers. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07148-y>.



euroespes
health



Farmacogenómica

Aplicación práctica de la Farmacogenética en la clínica diaria

La evidencia de la farmacogenética ha crecido rápidamente en las últimas décadas. Sin embargo, la solidez de la evidencia requerida para la implementación clínica de la farmacogenética es muy debatida. Si bien existen diferencias en la interpretación de la evidencia farmacogenética entre los recursos, se están realizando esfuerzos para la estandarización. Los datos de la encuesta ilustran el valor de las pruebas farmacogenéticas desde la perspectiva del paciente, y sus proveedores se consideran clave para garantizar el máximo beneficio de los resultados de las pruebas. Sin embargo, los médicos y las guías de práctica de las sociedades médicas a menudo se basan en datos para guiar las decisiones de tratamiento, que no siempre son factibles o éticas en farmacogenética. Por lo tanto, es necesario el reconocimiento de otros tipos de evidencia que apoyen la implementación farmacogenética. Entre los implementadores farmacogenéticos, la evidencia consistente de asociaciones farmacogenéticas se considera más crítica. En última instancia, llevar la farmacogenética a la práctica requerirá la consideración de las perspectivas de múltiples partes interesadas, manteniéndose particularmente en sintonía con la voz de la parte interesada final: el paciente.

Algunos centros médicos han adoptado las pruebas farmacogenéticas en la atención clínica de rutina, pero estos ejemplos de pruebas farmacogenéticas en la práctica siguen siendo limitados. Esto se debe en gran parte a las diferentes opiniones sobre el nivel de evidencia necesario para respaldar la implementación clínica. Específicamente, algunos argumentan a favor de los datos de ensayos controlados aleatorios (ECA) que demuestran que las pruebas farmacogenéticas mejoran los resultados de salud en comparación con la atención estándar no guiada por genotipos, antes de respaldar las pruebas como parte de la práctica clínica. Otros argumentan que la farmacogenética se somete a un estándar más alto que el requerido para otros factores específicos del paciente (p. ej., función renal y hepática) incorporados rutinariamente en las decisiones de prescripción sin evidencia de ECA. Por ejemplo, muchos fármacos de uso común, como la metformina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los anticoagulantes orales directos, se evitan o se ajustan a la dosis en función de la concentración de creatinina sérica sin pruebas de ECA que demuestren que mejoran los resultados de los pacientes. Es importante destacar que la voz del paciente, la parte interesada final, a menudo se pierde en las conversaciones sobre qué evidencia es importante para informar la implementación farmacogenómica. Estas diferentes perspectivas sobre la evidencia farmacogenética pueden influir drásticamente en la atención al paciente.

Existe una considerable variabilidad interindividual en cuanto a la eficacia y seguridad de los medicamentos. Aunque las razones de esto son multifactoriales, es bien sabido que los cambios genéticos que afectan a la absorción o el metabolismo de estos fármacos desempeñan un papel importante en la contribución. Comprender cómo estas variantes farmacogenéticas afectan la respuesta a los medicamentos, y aprovechar este conocimiento para guiar la prescripción, podría tener beneficios significativos para los pacientes y los servicios de salud.

Luzum JA, Petry N, Taylor AK, Van Driest SL, Dunnenberger HM, Cavallari LH. Moving Pharmacogenetics Into Practice: It's All About the Evidence! *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Sep;110(3):649-661. doi: 10.1002/cpt.2327. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34101169; PMCID: PMC8376790.

Cacabelos R. *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics.* EuroEspes Publishing Co., Coruña, 2012.

McDermott JH, Newman W. Introduction to pharmacogenetics. *Drug Ther Bull.* 2023 Nov;61(11):168-172 doi: 10.1136/dtb.2023.000009. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37788890.

Farmacogenética de Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel y Aspirina

La farmacogenómica es la ciencia que comprende cómo la variabilidad genética influye en los resultados del tratamiento farmacológico. La prevalencia de las enfermedades cardiovasculares está aumentando con el tiempo, y las enfermedades cardíacas representan la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares presentan con frecuencia multimorbilidad, definida como la presencia de al menos dos patologías, y necesitan múltiples regímenes de medicación, lo que a menudo resulta en polifarmacia, que se define como cinco o más medicamentos diarios. Esta afección da lugar a un mayor riesgo de interacciones fármaco-fármaco (DDI), interacciones fármaco-gen (DGI) e interacciones fármaco-fármaco-gen (DDGI). Los fármacos cardiovasculares, en particular los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes, son las principales causas de los DDI, DGI y DDGI.

Clopidogrel

El clopidogrel es un inhibidor oral irreversible de la P2Y₁₂ de segunda generación. El clopidogrel es un profármaco que requiere biotransformación hepática para la generación de metabolitos activos. Casi el 85% del clopidogrel es inactivado por la carboxilesterasa-1, mientras que el 15% restante se somete a dos pasos oxidativos catalizados por citocromos hepáticos. El citocromo P450 C19 (CYP2C19) es crucial, ya que participa en ambos pasos para formar el metabolito activo (R-130964). Sin embargo, los polimorfismos del gen CYP2C19 son comunes, y se han identificado más de 25 alelos, que confieren diferentes grados de actividad enzimática y explican la variabilidad interpaciente del efecto antiagregante plaquetario. CYP2C19*2 y *3 son los alelos de pérdida de función (LOF) más comunes y más estudiados. Ambos involucran polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de regiones exónicas que producen proteínas inactivas truncadas. Los pacientes heterocigóticos y homocigóticos se clasifican como metabolizadores intermedios y pobres, ya que tienen una actividad enzimática reducida o prácticamente ausente, respectivamente. Varios estudios han reportado niveles consistentemente reducidos del metabolito activo del clopidogrel y una alta actividad residual plaquetaria (HPR) en portadores de LOF CYP2C19. Estos pacientes tienen un mayor riesgo establecido de eventos isquémicos en comparación con aquellos con CYP2C19 de tipo natural. Los primeros estudios prospectivos evaluaron estrategias basadas en genotipos para superar la resistencia plaquetaria. Tanto una dosis más alta de clopidogrel como el uso de un inhibidor de P2Y₁₂ más potente han demostrado ser eficaces para reducir la HPR. Sin embargo, surgieron resultados contradictorios con respecto a los criterios de valoración duros, como la muerte, los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y la hemorragia. Dos metaanálisis resumieron los hallazgos de la miríada de investigaciones centradas en pacientes tratados con clopidogrel. En el primer meta-análisis, la presencia de uno o dos alelos LOF aumentó significativamente el riesgo de MACE. El siguiente análisis de **Holmes et al.** no pudo demostrar una asociación significativa entre los eventos cardiovasculares y genotipo CYP2C19. Sin embargo, el hecho de que la evaluación del genotipo no se realizara de forma prospectiva y que la elección del tratamiento no estuviera guiada por el genotipo representaba limitaciones sustanciales. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seminales han establecido la superioridad del ticagrelor y el prasugrel sobre el clopidogrel. Los subestudios genéticos han proporcionado más información interesante. De hecho, ticagrelor redujo significativamente la ocurrencia de criterio de valoración primario en PLATO en comparación con clopidogrel en pacientes con SNPs de LOF, mientras que se obtuvo un resultado no significativo al comparar el grupo de ticagrelor con pacientes que tomaban clopidogrel con CYP2C19 de tipo salvaje. En los últimos años, tres ECA han probado la eficacia de un abordaje genoguiado en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria (ICP). El PHARMCLO (*Pharmacogenetics of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes*) fue un ECA italiano que evaluó la seguridad y eficacia de una estrategia antiagregante plaquetaria basada en los resultados de las pruebas farmacogenéticas rápidas y las variables clínicas en comparación con el estándar de atención (SOC). Curiosamente, no solo se evaluó el gen CYP2C19*2, sino también el genotipo del miembro 1 de la

subfamilia B (*ABCB1*) del casete de unión a ATP. Este último codifica una bomba de eflujo, la glicoproteína P (P-gp), que tiene el potencial de dificultar la absorción intestinal de Clopidogrel. También se probó un alelo de ganancia de función, *CYP2C19*17*, relacionado con un mayor riesgo de sangrado. Sin embargo, la selección final de P2Y12 quedó a discreción de los médicos. Desafortunadamente, el ECA se detuvo prematuramente debido a problemas regulatorios con la herramienta de genotipado. Sin embargo, después de 12 meses, el resultado primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio [IM], accidente cerebrovascular, hemorragia mayor según el *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC), tipo 3 a 5) se redujo significativamente en el grupo guiado por genotipo frente al grupo SOC. Los eventos isquémicos fueron significativamente menores en el grupo guiado por genotipo (13% vs. 21.4%). Por último, hubo una tendencia no significativa a la disminución de eventos hemorrágicos en el grupo de farmacogenómica (4.2%) frente a (6.8%) en el grupo de SOC. El estudio POPular Genetics (Coste-efectividad del tratamiento guiado por genotipos con fármacos antiplaquetarios en pacientes con IAMCEST: optimización del tratamiento) evaluó exclusivamente a los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP. Se trata de un ECA europeo, multicéntrico, abierto, ciego al evaluador y de no inferioridad. La inscripción se permitió hasta 48 h después de la ICP. A continuación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir un inhibidor de P2Y12 según genotipo *CYP2C19* o SOC con ticagrelor o prasugrel. Se evaluaron dos criterios de valoración compuestos primarios: en primer lugar, el evento clínico adverso neto (NACE), que incluía todas las causas de muerte, infarto de miocardio, trombosis del stent, accidente cerebrovascular o hemorragia grave; en segundo lugar, hemorragias mayores o menores. A diferencia del ECA anterior, las hemorragias se definieron de acuerdo con los criterios de inhibición plaquetaria y resultados del paciente (PLATO). El abordaje experimental no fue inferior al SOC en cuanto a eventos isquémicos y superior en cuanto al riesgo de hemorragia. Más recientemente, se publicaron los resultados de TAILOR-PCI (*Tailored Antiplatelet Therapy Following PCI*), un ECA internacional abierto. Se reclutó un total de 5302 pacientes (82% con síndrome coronario agudo y 18% con enfermedad arterial coronaria estable) y se asignaron al azar a un grupo de terapia convencional o a un grupo guiado por genotipo. Los participantes del primer grupo habían recibido previamente clopidogrel, mientras que los del segundo grupo recibieron clopidogrel o un nuevo inhibidor de P2Y12 (ticagrelor o prasugrel) según el genotipo *CYP2C19*. Hubo una tendencia no significativa hacia una menor incidencia del criterio de valoración compuesto primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis del stent, isquemia recurrente grave a los 12 meses) en el grupo guiado por genotipo sin diferencias en los criterios de valoración de seguridad. Aunque el resultado primario no alcanzó significación estadística, el estudio proporcionó algunos hallazgos positivos y generadores de hipótesis. El tratamiento genoguiado redujo la incidencia de eventos cardiovasculares graves en un 34%. Las curvas de eventos divergieron relativamente después de la aleatorización y permanecieron paralelas durante toda la duración del ECA. La estrategia guiada por genotipos se asoció con una disminución de casi el 80 % en el criterio de valoración compuesto primario a los 3 meses, pero este beneficio se perdió estadísticamente con el tiempo. Por lo tanto, la mayor parte del beneficio relacionado con la terapia antiagregante plaquetaria personalizada se logra en los primeros meses después de la ICP, lo que es consistente con estudios previos que han demostrado un TAPD más corto como un posible manejo óptimo. Es razonable suponer que la eficacia y la seguridad del TAPD pueden maximizarse más allá de una estrategia única para todos cambiando a los pacientes que son metabolizadores deficientes a nuevos inhibidores de P2Y12, que pueden ser efectivos independientemente del genotipo *CYP2C19*, y cambiando a los pacientes que son metabolizadores eficientes de nuevo al clopidogrel. Sin embargo, los expertos en la materia han reconocido la utilidad de las estrategias guiadas por genotipos sin avalar su uso en la práctica clínica habitual. Los datos de las enfermedades cerebrovasculares y de las arterias periféricas (EAP) se acumulan y proporcionan una justificación para los enfoques genotípicos en todo el espectro de enfermedades isquémicas. La evidencia inicial provino de un análisis post-hoc del estudio CHANCE (*Clopidogrel in High-risk Patients With Acute Non-disincapacit Cerebrovascular Events*). Se trata de un ECA doble ciego controlado con placebo que demostró la superioridad del TAPD basado en clopidogrel en comparación con la terapia antiagregante plaquetaria única (SAPT) con aspirina en pacientes con accidente cerebrovascular leve. El criterio principal de valoración compuesto incluyó el accidente cerebrovascular isquémico y

hemorrágico, y se presentó con menor frecuencia en el grupo de TAPD. Sin embargo, se perdió significación estadística al comparar portadores *CYP2C19* de LOF con los no portadores. Un metaanálisis posterior confirmó el mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico entre los portadores. Se dispone de datos aún más limitados para la EAP; sin embargo, una revisión sistemática reciente de estudios pequeños demostró peores resultados para los pacientes con LOF *CYP2C19*. Por último, el ECA multicéntrico y abierto GENPAD (*Genotype-guided Strategy for Antithrombotic Treatment in Peripheral Arterial Disease*, (<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04619927>) está en proceso. Los pacientes fueron aleatorizados a un grupo SOC o grupos experimentales de acuerdo con el genotipo *CYP2C19*. Curiosamente, a los metabolizadores intermedios se les asignó una dosis doble de clopidogrel (150 mg), mientras que a los metabolizadores deficientes se les asignó una inhibición de doble vía con aspirina y dosis bajas de rivaroxabán (2.5 mg dos veces al día). El clopidogrel debe evitarse en pacientes que se sabe que son metabolizadores deficientes o intermedios.

Ticagrelor and Prasugrel

Los datos farmacogenómicos sobre ticagrelor y prasugrel son escasos. Los estudios más recientes se han centrado en la reactividad plaquetaria más que en los criterios de valoración clínicos. Sin embargo, aquellos que también exploraron los resultados clínicos no tenían el poder estadístico suficiente para identificar diferencias significativas. El mencionado subestudio genético de PLATO demostró la eficacia y seguridad del ticagrelor independientemente de los antecedentes genéticos. Más recientemente, se llevó a cabo un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) en dos pasos. El estudio incluyó a casi un tercio de la población de PLATO e investigó la predicción de resultados a través de la evaluación de variantes genéticas adicionales. Las variantes *SLCO1B1*, *CYP3A4* y *UGT2B7* afectaron significativamente las concentraciones plasmáticas de ticagrelor y ARC (su principal metabolito activo). Sin embargo, estos hallazgos farmacocinéticos no se tradujeron en disparidades significativas en el resultado primario compuesto. Por lo tanto, a pesar del número relativamente limitado de estudios farmacogenéticos que investigan los resultados clínicos asociados con ticagrelor, los datos existentes indican que las variantes genéticas no tienen ningún efecto sobre los resultados clínicos en pacientes tratados con ticagrelor. Las primeras pruebas farmacogenómicas de prasugrel provinieron de subestudios genéticos del ECA de fase 3 "Una comparación de prasugrel (CS-747) y clopidogrel en sujetos con síndrome coronario agudo que se someterán a una intervención coronaria percutánea" (TRITON-TIMI 38). A pesar de evaluar varias variantes, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre los SNP y los resultados entre los pacientes que recibieron prasugrel. Hallazgos similares surgieron de un estudio japonés retrospectivo de un solo centro en pacientes con ICP. Por lo tanto, a diferencia del clopidogrel, los resultados clínicos no se ven afectados por las variaciones genéticas en muchos genes candidatos. En cuanto al ticagrelor, estos resultados concuerdan con las recomendaciones actuales tanto en las guías de práctica clínica como en el etiquetado de prescripción.

Ácido acetilsalicílico

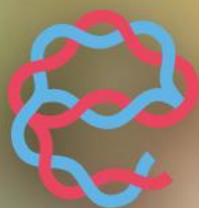
El ácido acetilsalicílico (AAS)(Aspirina) inhibe irreversiblemente la actividad de la ciclooxigenasa (COX)-1 y COX-2, acetilando la serina 529 y la lisina 512, respectivamente. Como resultado, la síntesis de tromboxano-A2 (TXA2) a partir del ácido araquidónico es limitada y la agregación plaquetaria se ve afectada. A pesar de los conocidos efectos beneficiosos del AAS, se ha reconocido una variabilidad significativa en la respuesta individual a este medicamento antiagregante plaquetario. De hecho, el desarrollo de resistencia a la aspirina es un fenómeno comúnmente reportado. Sin embargo, sus mecanismos subyacentes no se comprenden bien. Se cree que la etiología es multifactorial, con factores genéticos que juegan un papel predominante. Múltiples estudios de asociación genética, incluidas las investigaciones de todo el genoma y los análisis de genes candidatos, han demostrado la presencia de múltiples SNP dentro de los genes asociados con COX, TXA2 y receptores plaquetarios. Se ha descubierto que estos SNP tienen un impacto perjudicial en la eficacia de la

aspirina. Aproximadamente, una amplia gama de individuos que toman AAS demuestra una respuesta subóptima con diferentes grados de HPR. Como resultado, este subconjunto de pacientes exhibe tasas más altas de eventos vasculares tromboembólicos recurrentes. Este fenómeno a menudo se conoce como resistencia a la aspirina. La falta de consenso y la ambigüedad de la definición dieron lugar a una presentación de informes incoherente. El Grupo de Trabajo sobre Trombosis de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha desarrollado un sistema de clasificación que distingue la resistencia clínica y la resistencia de laboratorio. La incapacidad de evitar eventos cardiovasculares en pacientes en terapia con AAS se reconoce como resistencia clínica a la aspirina. Estos pacientes solo pueden ser reconocidos retrospectivamente, ya que la ocurrencia de eventos trombóticos debe tener lugar después del inicio de la aspirina. Por el contrario, la resistencia a la aspirina en laboratorio se produce cuando la reactividad plaquetaria *in vitro* no se ve obstaculizada a pesar de la exposición al AAS. Este fenómeno surge cuando hay una supresión inadecuada de la síntesis de TXA2 o de la agregación plaquetaria. Estudios previos han sugerido un vínculo entre los efectos antiplaquetarios del AAS y las variantes en los genes que codifican COX, TXA2 y los receptores de superficie plaquetaria. En comparación con la cantidad de datos disponibles para el clopidogrel, la investigación que respalda la traducción de esos efectos en resultados clínicos aún se encuentra en una fase más preliminar. Teniendo en cuenta el panorama hemostático, se han investigado varios genes candidatos. Los resultados nunca fueron unívocos. La codificación PTGS1 y PTGS2 para COX-1 y COX-2, respectivamente, se ha estudiado a fondo. Muchos estudios apoyaron la interacción entre rs10306114/rs3842787 con la respuesta alterada de la aspirina; sin embargo, los datos fueron inconsistentes. PTGS2 es un gen altamente polimórfico, aunque solo unos pocos SNP afectan la función y expresión de la enzima. El alelo rs20417 C se relacionó significativamente con la resistencia a la aspirina en 450 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. No todas las investigaciones apoyan o confirman estos resultados.

Las variaciones en el gen *ITGB3*, que codifica para la glicoproteína GP IIb/IIIa, el receptor específico de fibrinógeno, se han relacionado con diversos grados de sensibilidad a la aspirina, lo que resulta en tasas más altas de eventos trombóticos.

Algunos estudios demostraron una mayor resistencia a la aspirina en los portadores del alelo PIA2 en comparación con los portadores del alelo de tipo salvaje. Una revisión sistemática exhaustiva, que incluyó diez estudios que evaluaron el SNP rs5918, reveló una correlación significativa entre el alelo *PIA2* y en adultos sanos. Cuatro estudios incluyeron participantes sanos, mientras que seis estudios incluyeron pacientes con una enfermedad cardiovascular. El tamaño efectivo se perdió cuando se combinaron los participantes con enfermedad cardiovascular y los que no la tenían. Esta observación podría atribuirse a la posibilidad de que los pacientes con ECV estén usando medicamentos que podrían afectar la función plaquetaria. Una vez más, surgieron resultados inconsistentes de otros estudios. Investigaciones anteriores mostraron un aumento de la agregación plaquetaria a diferentes agonistas a pesar de la exposición a ASA en individuos sanos con variantes de PEAR1. El impacto en los resultados cardiovasculares fue evaluado por Lewis et al en un análisis post-hoc del estudio ASPREE (Aspirina en eventos reductores en ancianos). Fue un ECA doble ciego controlado con placebo que asignó una proporción de pacientes de 1:1 a 100 mg diarios de AAS o placebo. El criterio de valoración compuesto primario incluyó MACE, accidente cerebrovascular isquémico y eventos hemorrágicos. No surgió ninguna interacción significativa entre rs12041331 y ninguno de los resultados. Por otro lado, Li et al. reportaron una asociación significativa entre la variante antes mencionada y las puntuaciones que miden la función neurológica, como la Escala de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud, el Índice de Bartel y la Escala de Rankin Modificada. Recientemente, además de relacionar las variantes genéticas con la resistencia a la aspirina, se ha estudiado el papel potencial de los EA gastrointestinales.

Mauriello A, Ascrizzi A, Molinari R, Falco L, Caturano A, D'Andrea A, Russo V. *Pharmacogenomics of Cardiovascular Drugs for Atherothrombotic, Thromboembolic and Atherosclerotic Risk. Genes (Basel)*. 2023 Nov 9;14(11):2057. doi: 10.3390/genes14112057. PMID: 38003001; PMCID: PMC10671139.



euroespes
health



Epigenética

La barrera epigenética que regula la madurez neuronal

El grupo de **Gabriele Ciceri**, del *Center for Stem Cell Biology and Developmental Biology Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York, ha descubierto los mecanismos que guían el lento ritmo de maduración en las neuronas humanas. Las células nerviosas del cerebro humano tardan mucho tiempo en madurar. Este estudio identifica una "barrera" epigenética en las células precursoras neurales que determina la tasa de maduración neuronal y se libera lentamente durante el proceso. Se ha demostrado que la inhibición de la barrera acelera la maduración en múltiples modelos basados en células madre humanas.

La maduración neuronal es mucho más lenta en los humanos que en la mayoría de las otras especies, y se produce a lo largo de meses o años. Esta maduración prolongada está relacionada con la aparición de algunas de las propiedades únicas del cerebro humano, incluidas sus complejas capacidades cognitivas, y se cree que es el resultado de un "reloj" intrínseco a las células, un mecanismo de estimulación. Este reloj mal entendido se mantiene en varios modelos experimentales de diferenciación neuronal que son *ex vivo* (realizados fuera de un organismo), lo que dificulta la investigación de la neurobiología humana y la enfermedad neurológica similar a la adulta. Sin embargo, estos modelos *ex vivo* ofrecen la oportunidad de interrogar los mecanismos que subyacen al tiempo de maduración prolongado, identificar los pasos que limitan la velocidad y, finalmente, acelerar el proceso, en un esfuerzo por comprender mejor los fenotipos neuronales humanos adultos y la función de la red.

Para estudiar la maduración neuronal, los autores refinaron las tecnologías de diferenciación de células madre humanas para sincronizar la generación de poblaciones definidas de neuronas corticales a escala, lo que dio como resultado muestras "puras" que contienen pocas células no neuronales. El protocolo optimizado permitió rastrear una cohorte de neuronas humanas de aproximadamente la misma edad durante varios meses en cultivo y establecer un atlas de sus características morfológicas, moleculares y funcionales de maduración. A partir de esta información, desarrollaron ensayos para la evaluación rápida de los estados de maduración neuronal humana en cultivo. Las firmas moleculares detalladas de la maduración neuronal permitieron inferir mecanismos de tiempo que son intrínsecos a las neuronas, y probar los efectos de estos mecanismos en el momento de la maduración utilizando tratamientos genéticos y químicos. Con ello, demostraron que la maduración prolongada de las neuronas humanas está marcada por la retención y liberación lenta de una barrera epigenética, un programa molecular que regula la expresión de genes de maduración en las neuronas. Este programa epigenético retrasa el proceso de maduración impidiendo la expresión de genes de maduración. La superación de esta barrera mediante herramientas genéticas en las neuronas induce características de maduración antes de tiempo. Además, la inhibición transitoria inducida por químicos de la barrera en las células progenitoras conduce a una maduración más rápida en las neuronas resultantes. Estos resultados indican que la barrera está presente en las células precursoras incluso antes de que generen neuronas, y que predetermina las tasas de maduración de la progenie neuronal diferenciada. Los niveles de expresión de factores de barrera epigenéticos específicos son más altos en las neuronas humanas que en las neuronas de ratón, lo que podría explicar y predecir parcialmente las diferencias en el ritmo de maduración neuronal observadas entre especies.

Los estudios de expresión génica sugieren que la barrera epigenética podría ser un mecanismo compartido para controlar el tiempo de maduración en otros tipos de neuronas humanas. Una mayor investigación de la regulación de la barrera a través de tejidos, etapas y especies podría proporcionar información sobre cómo se regula el ensamblaje coordinado de neuronas en circuitos, y cómo el tamaño del cerebro y el tiempo de maduración aumentan a medida que evolucionan las especies. Las herramientas desarrolladas aquí para manipular las tasas de maduración también podrían permitir la modelización de trastornos del neurodesarrollo asociados con líneas de tiempo o trayectorias de maduración alteradas. Una de estas herramientas es un "cóctel" químico que promueve la maduración neuronal, que incluye varios compuestos dirigidos a factores de barrera epigenéticos.

No está claro hasta qué punto la maduración espontánea y acelerada en las neuronas derivadas de células madre humanas coincide con las etapas cronológicas del desarrollo *in vivo* y cómo se integran las señales de maduración intrínsecas y extrínsecas de las neuronas. La combinación del co-cultivo de neuronas derivadas de células madre y astrocitos (células gliales que apoyan la función neuronal) con estrategias de maduración acelerada indica que tanto los programas de maduración extrínseca como los intrínsecos tienen una contribución independiente. Por lo tanto, el ensamblaje de múltiples tipos de células en modelos humanos *in vitro* complejos o el trasplante de precursores neuronales o neuronas diseñadas para una maduración acelerada en modelos animales podrían desbloquear etapas de maduración posteriores imitando más de cerca el entorno *in vivo*.

Los estudios mecanicistas detallados de las reglas jerárquicas y las interacciones sinérgicas o antagonicas entre los miembros de la barrera podrían dilucidar aún más cómo funciona la barrera. Del mismo modo, será interesante determinar si la barrera epigenética interactúa funcionalmente con otras vías que modulan el tiempo de maduración neuronal, incluyendo el metabolismo energético y los factores extrínsecos derivados de las células gliales.

Ciceri, G., Baggiolini, A., Cho, H.S. et al. *An epigenetic barrier sets the timing of human neuronal maturation.* *Nature* 626, 881–890 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06984-8>

Silenciamiento genético y edición epigenética para reducir colesterol

Una alternativa a la edición del genoma puede reducir la actividad de un gen que afecta los niveles de colesterol sin cambiar la secuencia de ADN, y lo hace durante un período prolongado, según un estudio en ratones. Los científicos lograron este efecto cambiando el "epigenoma" de cada animal, una de cuyas características es una colección de etiquetas químicas que se unen al ADN y afectan la actividad de los genes. Después del tratamiento, la actividad del gen objetivo disminuyó y se mantuvo baja durante los 11 meses durante los cuales se estudiaron los ratones.

Las aprobaciones en 2023 de la primera terapia de edición del genoma, que se basa en el sistema de edición CRISPR-Cas9, marcaron el comienzo de una nueva forma de medicina que implica realizar cambios específicos en las secuencias de ADN. Pero los nuevos hallazgos, publicados el 28 de febrero en *Nature*, refuerzan el caso de editar el epigenoma para tratar ciertas enfermedades, evitando así algunos de los riesgos que conlleva la rotura y alteración irreversible de las hebras de ADN.

"Este es solo el comienzo de una era en la que se puede dejar de cortar el ADN", dice **Henriette O'Geen**, epigenetista de la Universidad de California, Davis. "Esto puede alterar la expresión de los genes que están involucrados en la enfermedad, y potencialmente proporcionar una cura, sin cambiar el ADN".

A medida que las células adquieren nuevas identidades durante el desarrollo, el patrón de las etiquetas químicas en su ADN a menudo cambia. Estas alteraciones epigenéticas pueden decirle a una célula que se comporte como una célula hepática, por ejemplo, en lugar de una célula cerebral.

¿Podría este tratamiento "epigenético" controlar el colesterol? Después de más de una década de esfuerzo, los científicos descubrieron cómo modificar las herramientas de edición del genoma para modificar algunas marcas epigenéticas. Esto hace posible agregar un tipo de etiqueta química llamada grupo metilo al ADN en lugares precisos, por ejemplo, para desactivar un gen o eliminar grupos metilo de un punto del genoma para activar un gen.

Angelo Lombardo, investigador de terapia génica en el Instituto Científico San Raffaele en Milán, Italia, y sus colegas utilizaron moléculas llamadas proteínas de dedos de zinc que, al igual que el sistema CRISPR-Cas9, pueden diseñarse para unirse a secuencias específicas en el genoma. El equipo diseñó una proteína de dedos de zinc que podría unirse al gen PCSK9, que es el objetivo de varias terapias existentes para el colesterol alto. A continuación, los autores fusionaron sus proteínas de dedos de zinc con trozos de tres proteínas implicadas en la unión de grupos metilo al ADN. Ese cóctel de fragmentos se extrajo de un conjunto de proteínas que actúan durante el desarrollo embrionario, agregando grupos metilo para garantizar que las secuencias virales que acechan en el genoma, reliquias de infecciones pasadas, se silencien y permanezcan así durante toda la vida. La esperanza era que los efectos duraderos de esa edición epigenética natural se trasladaran al gen unido por la proteína del dedo de zinc que diseñaron los autores. Trabajando con ratones, el equipo utilizó este sistema para editar el gen *Pcsk9*. Los niveles de colesterol de los animales disminuyeron un mes después del tratamiento. Sus niveles de la proteína PCSK9 también disminuyeron, y se mantuvieron bajos durante los 330 días que los investigadores los rastrearon. Los efectos podrían durar más de un año.

Los resultados se sumarán al ya creciente entusiasmo por la edición epigenética. Más de diez empresas están enfocadas en el desarrollo de terapias de edición epigenética. Algunos han reportado efectos duraderos en monos, pero aún no han publicado sus hallazgos. Omega Therapeutics, una compañía en Cambridge, Massachusetts, está llevando a cabo un ensayo clínico de un editor epigenético que silencia MYC, un gen que es hiperactivo en muchos tipos de cáncer y que ha sido difícil de atacar con medicamentos convencionales. Reino Unido es el primer país en aprobar el tratamiento CRISPR para enfermedades.

El silenciamiento epigenético permanente mediante el uso de editores programables equipados con represores transcripcionales es muy prometedor para el tratamiento de enfermedades humanas. Sin embargo, para liberar todo su potencial terapéutico, se necesita una confirmación experimental del silenciamiento epigenético duradero después de la administración transitoria de editores *in vivo*. Con este fin, **Martino Alfredo Cappelluti** y colegas del *San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute*, de Milán, optaron por *Pcsk9*, un gen expresado en los hepatocitos que está involucrado en la homeostasis del colesterol. El cribado *in vitro* de diferentes diseños de editores indicó que las proteínas de dedos de zinc eran la plataforma de unión al ADN de mejor rendimiento para el silenciamiento eficiente de *Pcsk* de ratón. Una sola administración de nanopartículas lipídicas cargadas con los ARNm de los editores redujo casi a la mitad los niveles circulantes de PCSK9 durante casi un año en ratones. En particular, el silenciamiento de *Pcsk9* y las marcas represivas epigenéticas que lo acompañan también persistieron después de la regeneración hepática forzada, lo que corrobora aún más la heredabilidad del estado epigenético recién instalado. Las mejoras en el diseño de constructos dieron como resultado el desarrollo de una configuración todo en uno que denominaron represor transcripcional de ingeniería evolucionada (EvoETR). Este diseño, que se caracteriza por un alto perfil de especificidad, redujo aún más los niveles circulantes de PCSK9 en ratones con una eficiencia comparable a la obtenida a través de la edición génica convencional, pero sin causar roturas en el ADN. Este estudio sienta las bases para el desarrollo de terapias *in vivo* basadas en el silenciamiento epigenético.

Heidi Ledford. 'Epigenetic' editing cuts cholesterol in mice. Changes to chemical tags on DNA in mice dial down the activity of a gene without cuts to the genome. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00563-1>

Cappelluti, M.A., Mollica Poeta, V., Valsoni, S. et al. Durable and efficient gene silencing *in vivo* by hit-and-run epigenome editing. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07087-8>.

Egoísmo parental en “Genomic Imprinting” mediado por ARN epitranscriptómico

La impronta genómica (*genomic imprinting*), es decir, la no equivalencia de los genomas materno y paterno, es un proceso crítico que ha evolucionado de forma independiente en muchas especies de plantas y mamíferos. De acuerdo con la teoría del parentesco, la impronta es la consecuencia inevitable de fuerzas selectivas conflictivas que actúan sobre alelos parentales expresados diferencialmente. Sin embargo, la forma en que estas diferencias epigenéticas evolucionan en primer lugar es poco conocida. **Pinelopi Pliota** y colegas del *Institute of Molecular Biotechnology, Austrian Academy of Sciences (IMBA), Vienna BioCenter (VBC)*, de Vienna, en Austria, mostraron la identificación y disección molecular de un efecto de los progenitores de origen sobre la expresión génica que podría ayudar a aclarar esta cuestión fundamental. Los elementos antidoto de toxinas (AT) son elementos egoístas que se propagan en las poblaciones mediante el envenenamiento de individuos no portadores. En cruzamientos recíprocos entre dos aislados silvestres de *Caenorhabditis tropicalis*, encontraron que el TA lento-1/crecimiento-1 es específicamente inactivo cuando se hereda por vía paterna. Este efecto de progenitor de origen se deriva de la represión transcripcional de la toxina slow-1 por la vía de defensa del huésped del ARN que interactúa con PIWI (piRNA). La represión requiere actividades de PIWI Argonaute y SET-32 histona metiltransferasa y se hereda transgeneracionalmente a través de pequeños ARN. Sorprendentemente, cuando slow-1/grow-1 se hereda maternamente, la represión slow-1 se detiene por un papel independiente de la traducción de su ARNm materno. Es decir, los transcritos lento-1 cargados en los huevos, pero no la proteína SLOW-1, son necesarios y suficientes para contrarrestar la represión mediada por piRNA. Estos hallazgos muestran que los efectos parentales de origen pueden evolucionar por cooptación de la vía del piRNA y dificultar la propagación de genes egoístas que requieren sexo para su propagación.

Los organismos diploides llevan dos copias de cada gen: una heredada de su madre y la otra de su padre. Normalmente, estas copias son funcionalmente intercambiables. Los genes impresos son la excepción a esta regla. Mantienen una memoria epigenética de su procedencia gamética, lo que hace que los genomas maternos y paternos no sean equivalentes, lo que tiene un gran efecto sobre el desarrollo embrionario, la hibridación de especies y las enfermedades humanas. Se han propuesto múltiples teorías para explicar la evolución de la impronta. La teoría más aceptada, el conflicto de parentesco, afirma que la impronta surge cuando existen intereses contradictorios entre los genomas materno y paterno debido a la inversión diferencial en su descendencia. Cabe destacar que esta teoría presupone la existencia de mecanismos que establecen diferencias en la expresión de alelos maternos y paternos, de lo contrario, no habría nada que seleccionar. Esto plantea la cuestión crítica de cómo evolucionan los efectos de los padres de origen en la expresión génica en primer lugar.

El descubrimiento de los primeros *loci* impresos en mamíferos llevó a la hipótesis de que la impronta evolucionó a partir de mecanismos de defensa del huésped que utilizan la metilación del ADN para mantener a raya a los virus y genes parásitos. Esto está en línea con la proximidad de muchos *loci* impresos a elementos transponibles en plantas y la metilación del ADN inducida por piRNA de un retrotransposón que es crítica para la impronta paterna de Rasgrf1 de ratón. Sin embargo, los orígenes evolutivos de la impronta siguen siendo poco conocidos a nivel molecular. Más recientemente, se ha informado que las modificaciones de histonas, como H3K27me3, actúan como marcas de impronta independientemente de la metilación del ADN en ratones. Estas observaciones han planteado la posibilidad de que también se pueda encontrar un vínculo entre la expresión génica dependiente de los padres de origen y los mecanismos de defensa del huésped en organismos que carecen de metilación del ADN pero que son ricos en pequeños ARN reguladores, como *Caenorhabditis elegans* y nematodos relacionados.

Pliota, P., Marvanova, H., Koreshova, A. et al. Selfish conflict underlies RNA-mediated parent-of-origin effects. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07155-z>.

Decodificación de los estados de la cromatina mediante el perfil proteómico de lectores de nucleosomas

Las modificaciones del ADN y de las histonas se combinan en patrones característicos que delimitan las regiones funcionales del genoma. Si bien se han descrito muchos "lectores" de modificaciones individuales, la forma en que se interpretan los estados de la cromatina que comprenden firmas de modificación compuestas, variantes de histonas y ADN enlazador internucleosomal es una pregunta abierta importante. **Saulius Lukauskas** y colegas del *Institute of Functional Epigenetics, Helmholtz Zentrum München*, en Neuherberg, Alemania; del *MRC Laboratory of Medical Sciences (LMS)*, de Londres; y del *Department of Chemical Engineering*, en el *Imperial College* de Londres, utilizaron una estrategia de proteómica multidimensional para examinar sistemáticamente la interacción de alrededor de 2000 proteínas nucleares con más de 80 dinucleosomas modificados que representan los estados promotor, potenciador y heterocromatina. Al deconvolucionar perfiles complejos de unión a nucleosomas en redes de proteínas coreguladas y características nucleosómicas distintas que impulsan el reclutamiento o la exclusión de proteínas, mostraron de manera exhaustiva cómo los lectores de cromatina decodifican los estados de la cromatina. Encontraron respuestas de unión muy distintivas a diferentes características, muchos factores que reconocen múltiples características, y que las modificaciones nucleosómicas y el ADN enlazador operan en gran medida de forma independiente en la regulación de la unión de proteínas a la cromatina. El Atlas de Modificación de la Regulación por Estados de la Cromatina (MARCS), proporciona herramientas de análisis en profundidad para interactuar con estos resultados y avanzar en el descubrimiento de los principios fundamentales de la regulación del genoma por los estados de la cromatina.

Casi todo el material genético de las células eucariotas se almacena en el núcleo en forma de cromatina, un complejo de nucleoproteínas que comprende ADN, histonas y otros factores estructurales y reguladores. El ADN y las histonas tienen modificaciones químicas que tienen un papel central en la regulación de la cromatina, ya sea afectando directamente a la estructura de la cromatina o reclutando proteínas lectoras que median eventos posteriores a través de dominios de unión especializados. Las modificaciones de la cromatina rara vez ocurren de forma aislada, sino que existen en combinaciones específicas en histonas o nucleosomas, a menudo también involucrando variantes de histonas. Dado que estas combinaciones están altamente correlacionadas y son predecibles, constituyen la base para las definiciones de "estados de cromatina" que se utilizan para anotar regiones funcionales en el genoma como potenciadores, promotores, cuerpos génicos y heterocromatina.

La mayoría de los reguladores de la cromatina contienen varios dominios de unión a modificaciones, lo que indica que el reconocimiento de múltiples modificaciones es una función integral de muchas proteínas nucleares. Sin embargo, aunque a menudo se conocen bien los lectores de modificaciones individuales, solo se conocen pocos factores que reconozcan modificaciones múltiples. Por lo tanto, no está claro cómo se interpretan los complejos patrones de modificación combinatoria subyacentes a los estados de la cromatina.

Lukauskas, S., Tvardovskiy, A., Nguyen, N.V. et al. Decoding chromatin states by proteomic profiling of nucleosome readers. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07141-5>.



eurospes
health



Seminario

MYLOGY



**eurospes
health**

International Center
of Neuroscience and
Genomic Medicine

Mylogy: La Inteligencia al Servicio de la Personalización del Tratamiento Farmacológico.

Ramón Cacabelos

Catedrático de Medicina Genómica, Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica, Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, 15165-Bergondo, A Coruña, España.

E-mail: rcacabelos@eurospes.com

Medicina Genómica

El **Proyecto Genoma Humano** representa el avance científico más importante en la historia de la humanidad desde el Renacimiento. Gracias al conocimiento del **Genoma Humano**, ha sido posible en las últimas décadas sentar las bases de la nueva **Medicina Genómica**, cuya implementación marcará el futuro a la hora de entender y abordar las enfermedades, así como establecer pautas para preservar la salud.

Las tres áreas principales en las que **la Medicina Genómica** transformará la práctica médica actual son: (i) la **etiopatogenia** de las enfermedades; (ii) diagnóstico precoz/presintomático; y (iii) **tratamiento personalizado**.

En el área de la **etiopatogenia** o la comprensión de las causas primarias responsables de la patología humana, de las que hoy en día solo se conoce el 10%, la Medicina Genómica nos permitirá comprender por qué enfermamos y cómo podemos preservar las condiciones de salud. Esto se logrará con genómica estructural y funcional, transcriptómica, epigenética, proteómica y metabolómica.

En el **área diagnóstica** se producirá una profunda transformación conceptual. Hoy en día, la existencia de la enfermedad solo se admite cuando hay síntomas; sin embargo, una enfermedad puede estar socavando y destruyendo nuestro cuerpo de forma asintomática. A través del diagnóstico molecular, basado en la genómica y la epigenética, podremos establecer un **diagnóstico presintomático** muchos años antes de que una enfermedad muestre síntomas para poder actuar de forma profiláctica, preventiva, para retrasar su aparición o incluso evitar que se manifieste. Esto es especialmente importante en el 80% de las enfermedades del adulto y la vejez, que tienen una base genética y destruyen nuestro organismo 2-3 décadas antes de manifestar cualquier síntoma. Asimismo, más del 60% de las enfermedades que aquejan a la especie humana en la actualidad carecen de un diagnóstico molecular con un alto grado de precisión. Esto será posible con nuevos **biomarcadores genómicos y epigenéticos**.

El campo del **tratamiento personalizado** es el que mayor avance ha experimentado en los últimos años. **La farmacogenómica** hoy en día nos permite saber qué fármacos podemos tomar y qué fármacos podemos evitar en función del perfil farmacogenético individual.

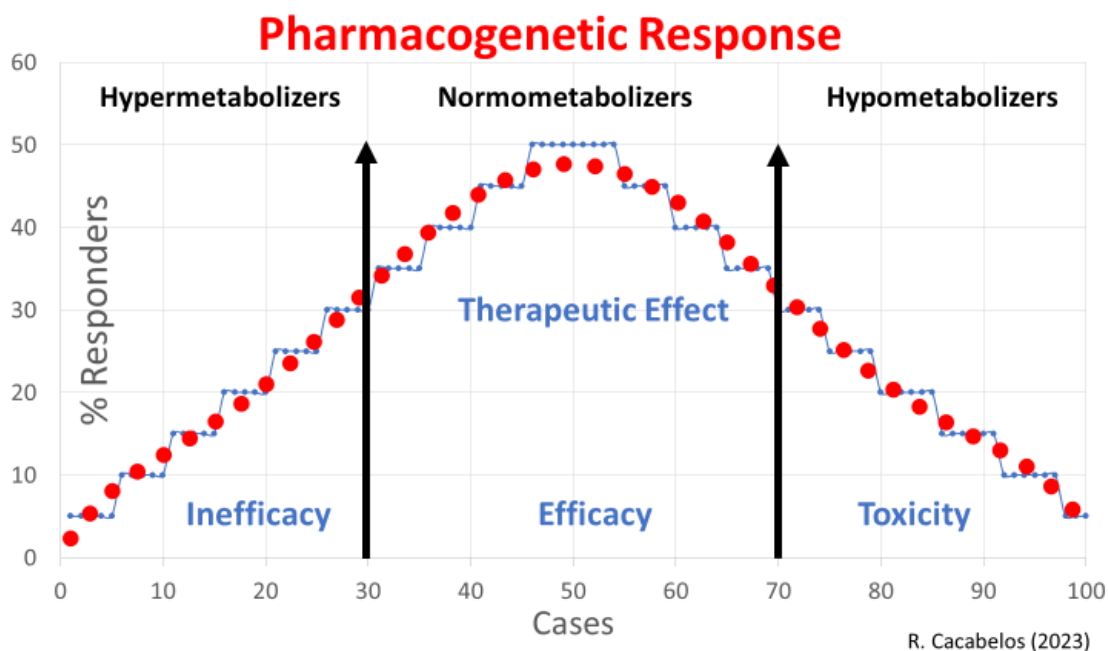
Farmacogenómica

La farmacogenética es la disciplina que estudia la interacción bidireccional de los fármacos sobre nuestro genoma y nos permite conocer con precisión el tipo de fármaco o agente xenobiótico que debe utilizar cada persona y qué tipo de fármaco no debe consumir con el fin de optimizar el efecto terapéutico y evitar efectos indeseables e interacciones farmacológicas con riesgo de toxicidad. Desde una perspectiva más técnica, **la Farmacogenética** y **la Farmacogenómica** se relacionan con la aplicación de tecnologías genómicas, como el genotipado, la secuenciación génica, la expresión génica, la epidemiología genética, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica y la bioinformática, a los fármacos en desarrollo clínico y en el mercado, aplicando los enfoques sistemáticos a gran escala de la genómica para acelerar el descubrimiento de marcadores de respuesta a fármacos, ya sea que actúen a nivel de fármaco objetivo, metabolismo de los fármacos o vías de la enfermedad.

El Sistema Farmacogenético está conformado por al menos 5 categorías de genes: (i) **genes patogénicos**, relacionados con las causas primarias de la enfermedad; (ii) **genes mecanísticos**, relacionados con el mecanismo de acción de cada fármaco; (iii) **genes metabólicos**, responsables del

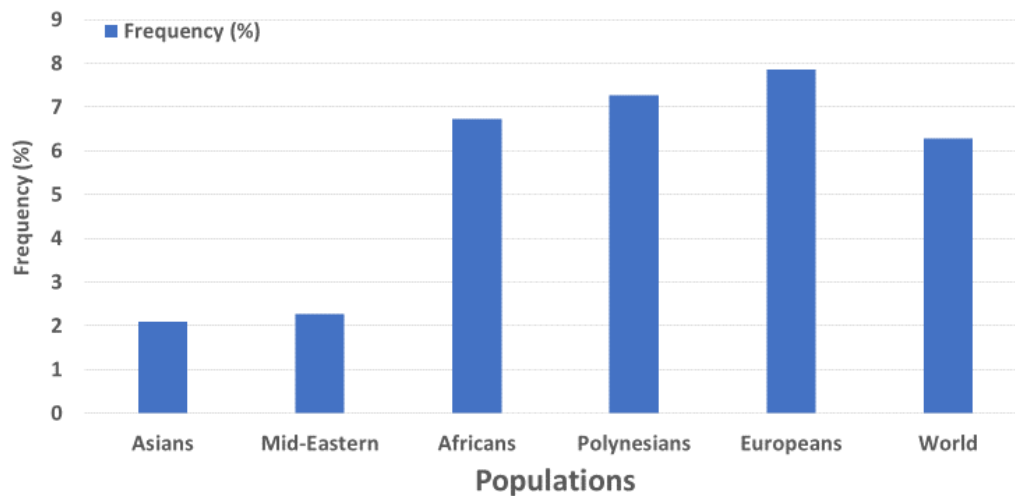
metabolismo de los fármacos en el hígado y otros tejidos; (iv) **genes transportadores**, que codifican proteínas transportadoras que permiten o impiden el acceso de fármacos a órganos diana, aislados por barreras biológicas (por ejemplo, barrera placentaria, barrera hematoencefálica); y (v) **genes pleiotrópicos**, que participan en múltiples cascadas metabólicas cuando un agente xenobiótico penetra en un organismo vivo.

Existen alrededor de 200 **farmagenes** de interés clínico, que determinan el **perfil farmacogenético** de cada persona. Dependiendo de este perfil, la población general se puede clasificar en varias categorías: (i) **metabolizadores normales** (NMs), portadores de un perfil farmacogenético normal, con capacidad para procesar fármacos normalmente, a dosis convencionales, obteniendo la mejor respuesta terapéutica posible y el menor número de efectos adversos; (ii) **metabolizadores intermedios** (MI), portadores de un gen defectuoso que da lugar a una enzima metabolizadora deficiente, que no permite un metabolismo farmacológico adecuado, con riesgo de toxicidad; en cuyo caso es necesario reducir la dosis del fármaco para obtener la respuesta terapéutica deseada y evitar efectos tóxicos; (iii) **metabolizadores deficientes** (PM), portadores de un gen mutante, lo que da lugar a una enzima ineficaz, incapaz de metabolizar un fármaco determinado, con un alto riesgo de toxicidad; en cuyo caso debe evitarse la administración del fármaco potencialmente tóxico; y (iv) **metabolizadores ultrarrápidos** (UM), portadores de un gen múltiple, heredado de sus progenitores, que da lugar a una enzima hiperactiva capaz de destruir fármacos a gran velocidad, eliminar su acción terapéutica; en cuyo caso sería necesario aumentar la dosis para conseguir algún efecto terapéutico, con el consiguiente riesgo de toxicidad al aumentar la dosis.

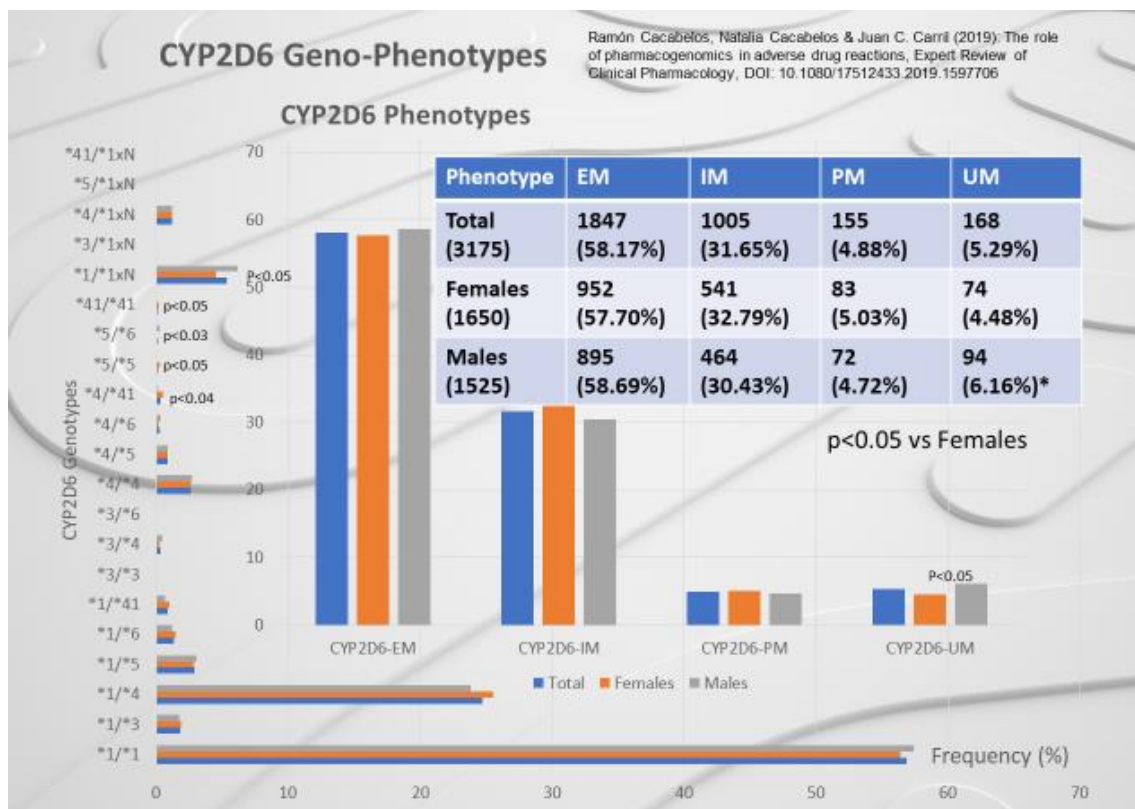


La eficacia del sistema farmacogenético varía según la edad, el sexo y la etnia. El metabolismo de un recién nacido no es el mismo que el de un adulto o un anciano; y la actividad enzimática varía ligeramente según el sexo; y no es lo mismo en una mujer embarazada que en una mujer en fase ovulatoria o menstrual. Especialmente relevantes son **las diferencias étnicas**. Tomando como ejemplo el **gen CYP2D6**, cuyas variantes enzimáticas participan en el metabolismo del 60-80% de los fármacos utilizados para tratar enfermedades cerebrales, cardiovasculares y oncológicas, la frecuencia de metabolizadores deficientes (PMs), que deben evitar fármacos que son sustratos principales de estas enzimas, varía sustancialmente en las diferentes poblaciones, con frecuencias mínimas en la población oriental (0.94%) hasta una frecuencia alta en europeos (7.86%) y polinesios (7.27%) (media mundial de PM = 6.28%).

Frequency of CYP2D6 Poor Metabolizers in different Populations

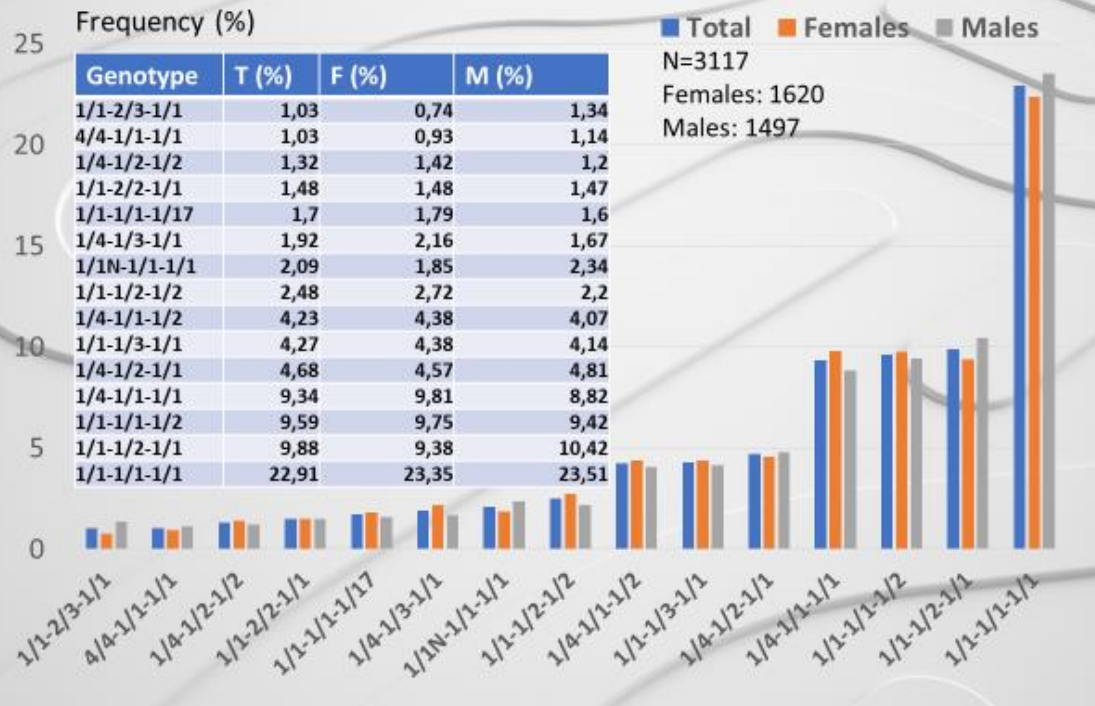


En la población caucásica, la frecuencia de **metabolizadores normales** es del 40-60%, de **metabolizadores intermedios** del 25-35%, de **metabolizadores pobres** del 4-10% y de **metabolizadores ultrarrápidos** del 5-12%.

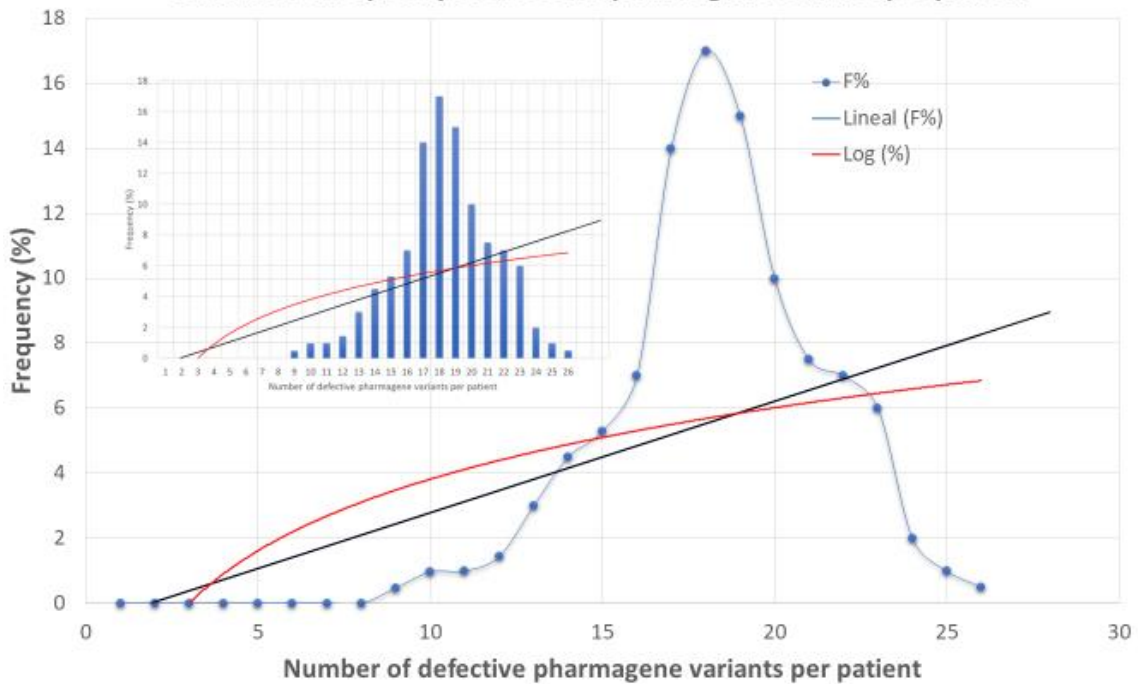


Si integramos en un **conglomerado trigénico** las variantes de los 3 genes de la familia del Citocromo P450, con mayor relevancia farmacogenética (**CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19**), que metabolizan más del 80% de los fármacos de uso común, encontramos que **solo el 20-25% de la población es normometabolizadora** para este conglomerado trigénico, lo que indica que **la administración de fármacos por ensayo y error, desconociendo el perfil farmacogenético del paciente llevaría a una prescripción errónea en más del 60-70% de los casos**.

Prevalent CYP2D6-CYP2C9-CYP2C19 Trigenic Genotypes



Cumulative frequency of defective pharmagene variants per patient



En la población general, **existe una acumulación de variantes defectuosas en los fármacos más relevantes**. El número máximo de farmagenes mutantes por paciente es de 20 variantes defectuosas en el 15% de la población caucásica.

Consideraciones generales para tratamientos personalizados

Desde un punto de vista práctico, es importante destacar lo siguiente:

- Hay un consumo innecesario de fármacos en todo el mundo.
- El mal uso de los medicamentos se ha convertido en el tercer mayor problema de salud en los países desarrollados, con un 10% de las hospitalizaciones en personas mayores de 50 años como consecuencia de la toxicidad y los efectos secundarios derivados del uso inadecuado de los fármacos.
- Las interacciones farmacológicas ocurren en el 30-60% de los consumidores comunes de drogas. Cuantos más fármacos se utilicen concomitantemente, mayor será la probabilidad de interacciones farmacológicas. Esto es especialmente peligroso en niños y ancianos. Las personas mayores con problemas de salud crónicos consumen de 6 a 12, o más, medicamentos diferentes al día.
- Las diferencias étnicas deben tenerse en cuenta en los ensayos clínicos. Una extrapolación directa de los efectos de un fármaco desarrollado y probado en la población caucásica, en términos de eficacia y seguridad, no debe hacerse en otras poblaciones étnicamente diferentes. Las variantes interétnicas pueden diferir en más de un 30% en diferentes poblaciones.
- Menos del 20% de la población metaboliza los fármacos con normalidad, por lo que se espera que el uso indiscriminado de fármacos provoque efectos indeseables en el 60-70% de los casos.
- El nivel de eficacia de cualquier fármaco convencional no supera el 30-40%.
- El gasto farmacéutico representa entre el 15 y el 20% de los costes directos por enfermedad.
- La implementación de la farmacogenética en la práctica clínica diaria podría contribuir a optimizar el uso adecuado de los fármacos, reducir los efectos secundarios de cada fármaco, eliminar la tasa de interacciones medicamentosas en más de un 50%, y reducir el gasto farmacéutico innecesario en un 20%-30%.

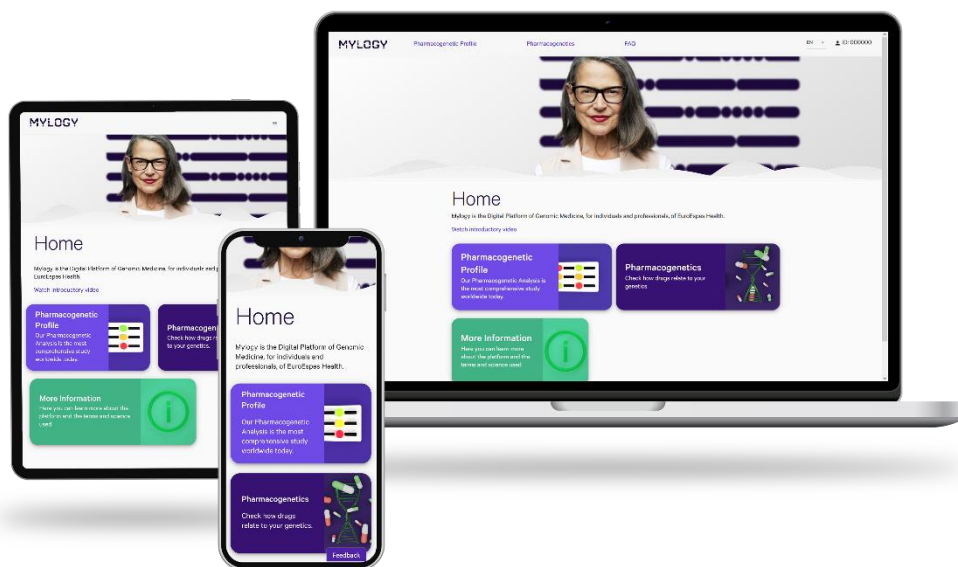


MYLOGY

Mylogy es una plataforma bioinformática inteligente que define el perfil farmacogenético individual de cada persona, identifica las variantes genéticas más relevantes para el uso adecuado de los fármacos y proporciona instrucciones personalizadas sobre los medicamentos que el usuario puede consumir y los que debe evitar de por vida.

Presentación y acceso

Se accede a Mylogy con un código personal encriptado, único para cada usuario, a través de cualquier medio digital (ordenador, tableta, teléfono móvil), similar a los procedimientos de seguridad comúnmente utilizados para acceder a una cuenta bancaria. El usuario puede instalar la aplicación en su dispositivo digital de forma temporal o permanente.

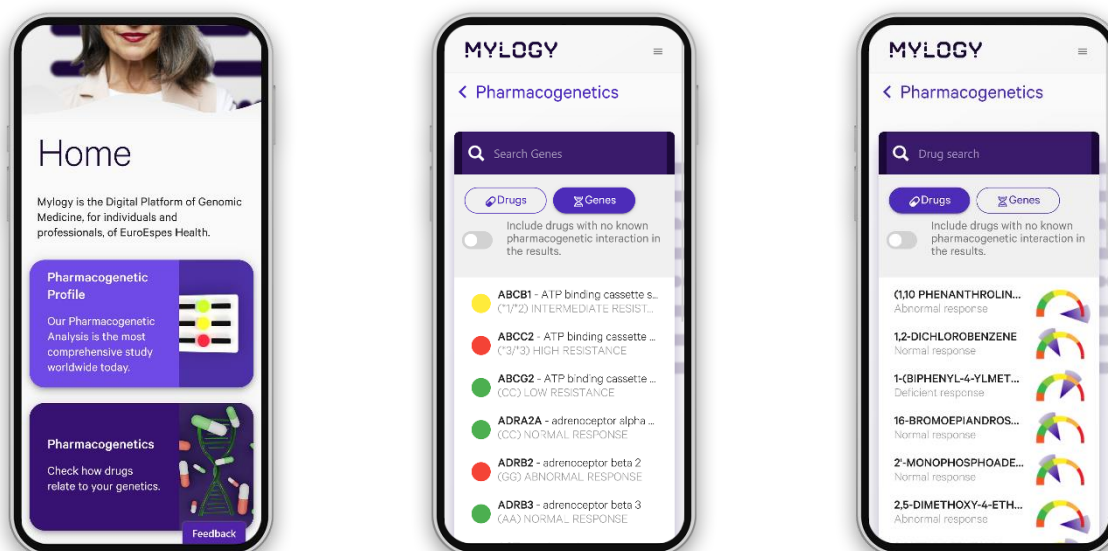


Propiedades

Mylogy es un dispositivo único en el mundo, que interpreta la información genética a partir del perfil farmacogenético de cada persona, y permite al usuario acceder a información exclusiva sobre genes, fármacos y enfermedades. La esencia de Mylogy es instruir al usuario sobre el beneficio o perjuicio que la medicación prescrita por su médico tendrá en su salud en términos de seguridad y eficacia.

Mylogy permite al médico personalizar el tratamiento que prescribe a sus pacientes.

Para saber si un fármaco es adecuado o no para el perfil farmacogenético de cada persona, el usuario solo tiene que introducir el nombre del fármaco o su principio activo en la ventana de búsqueda, y al instante Mylogy leerá su perfil genómico y a través de la integración inteligente de la información genómica, farmacológica y médica, informará automáticamente al usuario sobre la conveniencia o inconveniencia del medicamento indicado. Si el medicamento es inapropiado para el perfil farmacogenético del usuario, Mylogy puede recomendar medicamentos alternativos que serían apropiados para el perfil del usuario.



Características y contenidos

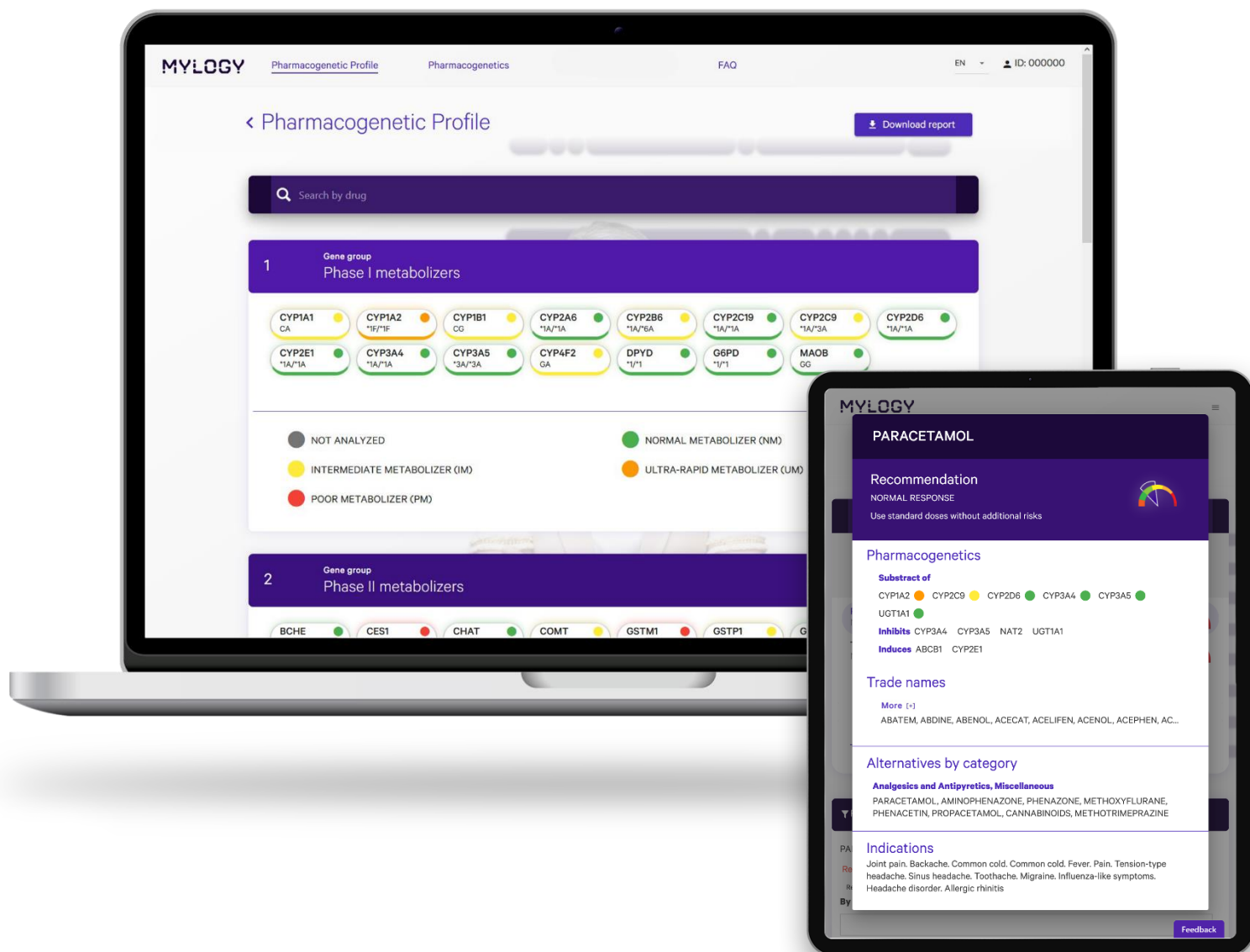
Mylogy proporciona la siguiente información al usuario:

- Perfil Farmacogenético Personal (PPGP) basado en el análisis genómico de 60 Farmagenes y 300 SNPs (Polimorfismos de Nucleótido Único)(Genes Metabólicos (Fase-I, Fase-II), Transportadores, Receptores, Genes Pleiotrópicos).
- Acceso a 60 000 entradas relacionadas con Medicina Genómica.
- Información detallada sobre 1200 medicamentos de uso común aprobados por la FDA, incluidos 40 000 nombres comerciales en Europa, América y Asia, presentaciones de productos farmacéuticos en el mercado (combinaciones de medicamentos), fórmula química, categoría de medicamentos, mecanismo de acción, uso no etiquetado, usos alternativos, implicaciones para el embarazo y la lactancia, contraindicaciones, advertencias y precauciones, reacciones adversas, efectos toxicológicos, precauciones, perfil farmacogenético (sustrato, inhibidor, inductor de farmagenes), interacciones medicamentosas, dosis, farmacocinética, farmacodinamia, consideraciones especiales, nutrición, interacciones nutraceuticas.
- 7750 Principios químicos.
- 1890 Categorías farmacéuticas.
- 400 Farmagenes.
- 4450 genes de interés farmacogenético.
- 9200 enfermedades.
- >450 000 variantes genotípicas asociadas a respuestas farmacogenéticas.

Actualizaciones y adaptaciones

- Actualización permanente.
- Diseño de Modelos Digitales para Instituciones (Hospitales, Centros Médicos, Centros de Investigación).
- Adaptación del Modelo Bioinformático Inteligente a las necesidades de Laboratorios y Centros de Genómica y Genotipado.





MYLOGY



euroespes
health

International Center
of Neuroscience
and Genomic Medicine

DISCOVER YOUR UNIQUE PHARMACOGENETIC PROFILE ON AN INTELLIGENT DIGITAL PLATFORM

*The Appropriate **Medications**
at the Correct Dosages*

www.mylogysgenomics.com

www.euroespes.com info@euroespes.com

(+34) 981 780 505 (+34) 600 037 871



Referencias

- Cacabelos R (Ed.). *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019.
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: [10.1080/17512433.2019.1597706](https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1597706). Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos P, Tejjido O, Goldgaber D. Pharmacogenomics of Alzheimer's Disease: Genetic determinants of phenotypic variation and therapeutic outcome. *J Genomic Med Pharmacogenomics* 2016; 1(2): 151-209.
- Cacabelos R, Meyyazhagan A, Carril JC, Tejjido O. Epigenomics and proteomics of brain disorders. *J Genomic Med Pharmacogenomics* 2017; 2(1): 267-324.
- 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](https://doi.org/10.3390/ijms222413302). PMID: 34948113; PMCID: PMC8704264.
- 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, Tejjido O. 2018. Epigenetics of Brain Aging. Chapter 74. In: R. Conn and J. Ram, eds. (Vol 2). *Handbook of Models for Human Aging* (2nd Edition). Elsevier, San Diego, USA.
- Cacabelos R, Tejjido O. Epigenetic drug Discovery for Alzheimer's disease. In: Moskalev A, Vaiserman A. (Eds). *Epigenetics of Aging and Longevity*. Elsevier/Academic Press, London, UK, 2018; 453-495.
- Cacabelos R. Genomic Medicine: A conceptual revolution in medical practice. *J Genomic Med Pharmacogenomics* 2016; 1:1-2.
- Cacabelos R. New Paradigms in Pharmaceutical Development. *Life (Basel)*. 2022 Sep 15;12(9):1433. doi: [10.3390/life12091433](https://doi.org/10.3390/life12091433). PMID: 36143469; PMCID: PMC9500629.
- Cacabelos R. Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics. *Int. J. Mol.Sci.*, 2017; 2017; 18:551. Doi:[10.3390/ijms18030551](https://doi.org/10.3390/ijms18030551).
- Cacabelos R. Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, DOI: [10.1080/17425255.2020.1779700](https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1779700).
- 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.
- 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. Pharmacogenomic of drugs to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* 2020; DOI: [10.1080/23808992.2020.1738217](https://doi.org/10.1080/23808992.2020.1738217).
- Cacabelos R. Pharmacogenomics of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurosci Lett*. 2018 Sep 17. pii: S0304-3940(18)30624-4. doi: [10.1016/j.neulet.2018.09.018](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.018).
- Cacabelos R. Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 26;21(9):E3059. doi: [10.3390/ijms21093059](https://doi.org/10.3390/ijms21093059).
- Cacabelos R. The incorporation of pharmacogenomics to drug development in neuropsychiatric disorders. *Nov Appro Drug Des Dev* 2017; 1(4): NAPDD.MS.ID.555569.
- Cacabelos R. Towards a mature discipline of pharmacogenomics: Epistemological reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2020; 17(1):3-6.
- Cacabelos, R (Ed). *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. EuroEspes Publishing, Coruña (2012).
- Cacabelos, R., Carril, J.C., Cacabelos, P., Fernández-Novoa, L., Meyyazhagan, A. Pharmacogenetics of neurodegenerative Disorders. *Internal Medicine Rev.*, 2017; 3(5):1-40.
- Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Epigenetic treatment of neurodegenerative Disorders. In: *Histone Modifications in Therapy*. Castelo-Branco P, Jeronimo C (Ed). Academic Press/Elsevier. 2020; p. 311-335. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816422-8.00013-1>.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology*. 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>.
- 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). Academic Press/Elsevier, Oxford. *Translational Epigenetics Series Vol. 31*; pp. 317-392 (2022). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00012-5>.



eurospes
health



Voces

¡Agua Va! Miguel Nieto

Matías no era tan mayor pese a lo que evidenciaban las arrugas de su cara. Tampoco ayudaba a calcularle la edad su mirada cetrera, como de alimoche en celo, con la que jugaba al escondite con el resto del mundo. Matías era reservado y hablaba poco. Sus vecinos lo tenían por hombre cabal y muy viejo. Salía a pasear lo justo, y se manejaba bien por las calles chamuscadas de su pueblo. Los años parecían pesarle más al cayado, que sacaba a pasear porque, si no —decía—, se le ponía testarudo. Tuvo varios perros. Todos chuchos. Ninguno le sobrevivió y los enterró todo lo cerca que le dejaron del camposanto. Los quería a mano, para cuando le tocara chulearle a la parca unos aguardientes. Matías, el patriarca de Fregenal del Valle, era de los que oía llover pámpanos y apenas levantaba la ceja. Pero de eso hacía demasiado.

El pueblo, y la comarca toda, sufría una sequía zarrapastrosa. Cuatro años ya, que dejaron los sembrados como esteras y las acequias como muda de culebra. La fuente de la plaza hacía tiempo que no sabía lo que era un renacuajo. Quedaban pocos pozos que tuvieran agua y en las casas en las que aún había se oía, de cuando en cuando, el lamento de los cubos al estrellarse contra el fondo. "Cuando la lata gime, poca agua" —decían los mayores, unos pipiolos frente a un Matías que gastaba barba de sanedrín. Hasta el alcalde sacó un bando para prohibir que se regaran las alcachofas, y el cura tocó a rebato de rogativas. Matías no se inmutaba con estos desvaríos. Llovería cuando tuviera que llover. Y llovió. Pero le supo a poco.

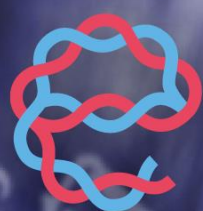
Llovió un día de noviembre cuando hasta los lagartos habían perdido toda esperanza. Todos sacaron tinajas, barreños, cubos y jofainas para recoger agua. Matías no. Se asomó a la puerta y sonrió. No fueron muchos días y, tromba, lo que se dice tromba, no descargó ninguna pero en el pueblo lanzaron las campanas de la iglesia al vuelo en cuanto se formó el primer charco. No era para menos: hasta las piedras tenían sed.

El temporal volvió en enero con todos sus avíos: truenos, relámpagos, ventolera y una humedad de merengue. Matías, ajeno al alborozo general, no se dio por aludido. Ni cuando al segundo día, con la montaña metida en agua, los sembrados se hicieron barro y el arroyo que pasaba por entre las huertas cantaba futuras siembras. Hacía falta más agua —en eso estaban todos de acuerdo—, pero hablar del tiempo en la barra del bar ya había dejado de ser un suplicio. El jolgorio del agua era contagioso, salvo para Matías que, asomado a su puerta, miraba al cielo con desgana; casi se podría decir como aburrido. "¡Qué sabrán éstos!" —murmuraba, y se volvía a la mesa camilla, donde pasaba las horas muertas frente al bodegón con una escena de caza colgado en el salón. Una pintura enorme, en la que varios escopeteros posaban con las piezas cobradas, aún con los ojos bien abiertos. Como si estuvieran vivas.

Matías, ahí donde lo ven, era una eminencia en cosa de aguas; no en vano en sus ratos libres ejercía de zahorí. No pocos pozos y manantiales detectó, y los lugareños lo sabían: si Matías seguía cejijunto, indiferente al renacer de los regatos, es que aún no había llovido lo bastante y sobraban los brindis al sol, que seguía ausente. El cielo había cogido carrerilla al final de un invierno distópico en el que hasta fresas le brotaron a la Josefa en su tiesto. Matías, sin embargo, seguía a lo suyo con su bodegón.

La indiferencia del zahorí escamó a sus vecinos que comandaron al cura, no fuera que en su ensimismamiento con el cuadro de las perdices Matías no se hubiera enterado de que corría agua a raudales. El cura lo encontró olfateando las perdices del cuadro, como si estuvieran vivas. "No me diga nada padre, que sé a qué ha venido, no me diga que los regatos van reventones, ni que los caños de la plaza lanzan agua a presión; ya lo sé, y bueno está que así sea, ¿pero ve este muro detrás del cuadro? ¿Ve que hasta chorrea? ¿Ve que ya se alumbra la verdina por las esquinas? ¿Lo ve?". "Sí", —dijo el cura, que no entendía de qué iba el acertijo. "Pues eso es agua. Mucha agua, pero no la suficiente. Vaya y dígaes a sus feligreses que aún es poca, que no se confíen, que el tiempo anda sarraceno y hasta que mis perdices no lloren de alegría, hasta que le caigan lagrimones, no me quedará tranquilo ¿Lo entiende?". "Bueno... creo que sí: hasta que no salga agua por los ojos de las perdices ¿no?..."—señaló el cura. "¡Eso mismo" —sonrió Matías. "Ya las tienen brillantes, pero hasta que no lloren, que nadie le quite los candados a los botijos".





eurospes
health



**Publicaciones
Científicas**

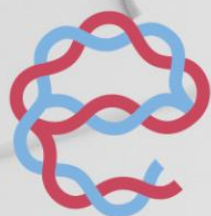
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoeigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Médica*. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- 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;82(5):695-706.
- 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; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for Pharmacoeigenetics. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the Pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(4), 366.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoeigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- 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.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoeigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 17: 3. <https://doi.org/10.2174/187569211701200324173840>
- Cacabelos R. (2020). Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3059. <https://doi.org/10.3390/ijms21093059>
- Cacabelos R. (Editor), *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoeigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 609-709.
- Cacabelos R. Informe de la Ponencia de Estudio sobre Genómica. Senado del Reino de España, 2019.
- Cacabelos R. Pathoeigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoeigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; xv-xvii.
- Cacabelos R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in human diseases. *J Transl Genet Genom* 2021;5: 133-135.

- Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery? *Expert Opin Drug Discov.* 2022; 17(4):309-323.
- Carrera I, Cacabelos R. Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(3):295-306. doi: 10.2174/1570159X17666181127125704.
- Carrera I, Corzo L, Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos R. Neuroprotective Effect of Nosustrophine in a 3xTg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(9):1306. <https://doi.org/10.3390/ph16091306>
- Carrera I, Corzo L, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. *Int J Med Sci.* 2023;20(3):292-306. Published 2023 Jan 22. doi:10.7150/ijms.80727
- Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Carrera, I., Martínez, O., Rodríguez, S., Alejo, R., & Cacabelos, R. (2020). Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3), 747. <https://doi.org/10.3390/nu12030747>
- Guerra J, Cacabelos R. Genomics of speech and language disorders. *J Transl Genet Genom* 2019; 3:9. DOI: 10.20517/jtgg.2018.03.
- Guerra J, Cacabelos R. Pharmacoeugenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquin Guerra, Juan Carlos Carril, Margarita Alcaraz, Marcos Santiago, Lola Corzo and Ramon Cacabelos, "Genomics and Pharmacogenomics of Rhinosinusitis", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 114. <https://doi.org/10.2174/1875692117999200801024849>
- Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019; 56:175-185. 2017 Nov 24. pii: S1044-579X(17)30255-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012
- Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. 2020. Epigenetic treatment of Neurodegenerative Disorders. In *Histone Modifications in Therapy*, Vol. 2. Elsevier (pp. 311-335) Chapter 12
- Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life.* 2022; 12: 97.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COP55 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology.* 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel).* 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel).* 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. *Epidrugs and epinutraceuticals*. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 *Translational Epigenetics Series*. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodríguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtreMoline Treatment Regulates DNA Methylation in Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and Pharmacogenetic Studies", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 159. <https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica
International Center of Neuroscience and Genomic Medicine

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



Sta Marta de Babío, Bergondo 15165 - A Coruña, Spain

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

📞 (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

📞 (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

*Tome los **medicamentos** adecuados
en la dosis correcta*

www.mylogygenomics.com
www.euroespes.com info@euroespes.com
(+34) 981 780 505





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

Sta. Marta de Babío, 15165-Bergondo, A Coruña, España

Tel.: +34-981-780505

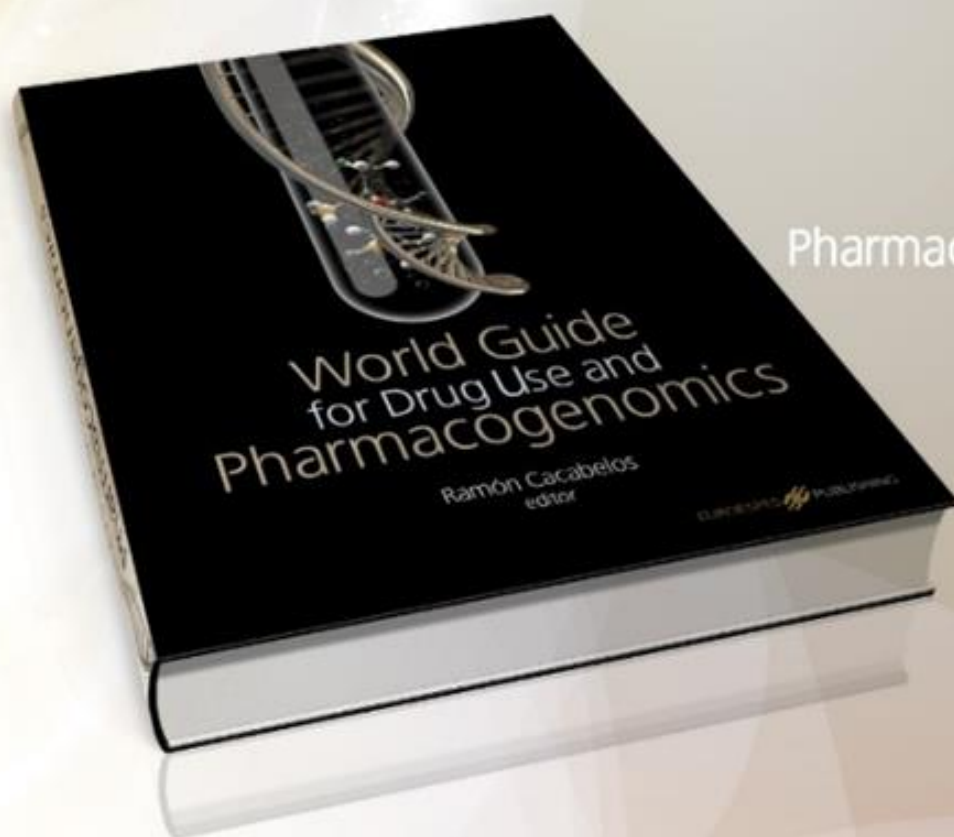
E-Mail: info@euroespes.com

www.euroespes.com



World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M. Sci. (Editor)
Professor of Genomic Medicine



Content

Drugs

(7,750 entries)

Brand Names

(31,750 entries)

Pharmacological Categories

(1,891 entries)

Genes and Aliases

(4,450 entries)

Diseases and

Medical Terms

(9,200 entries)

*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice
A monumental work to the scientific and medical community*

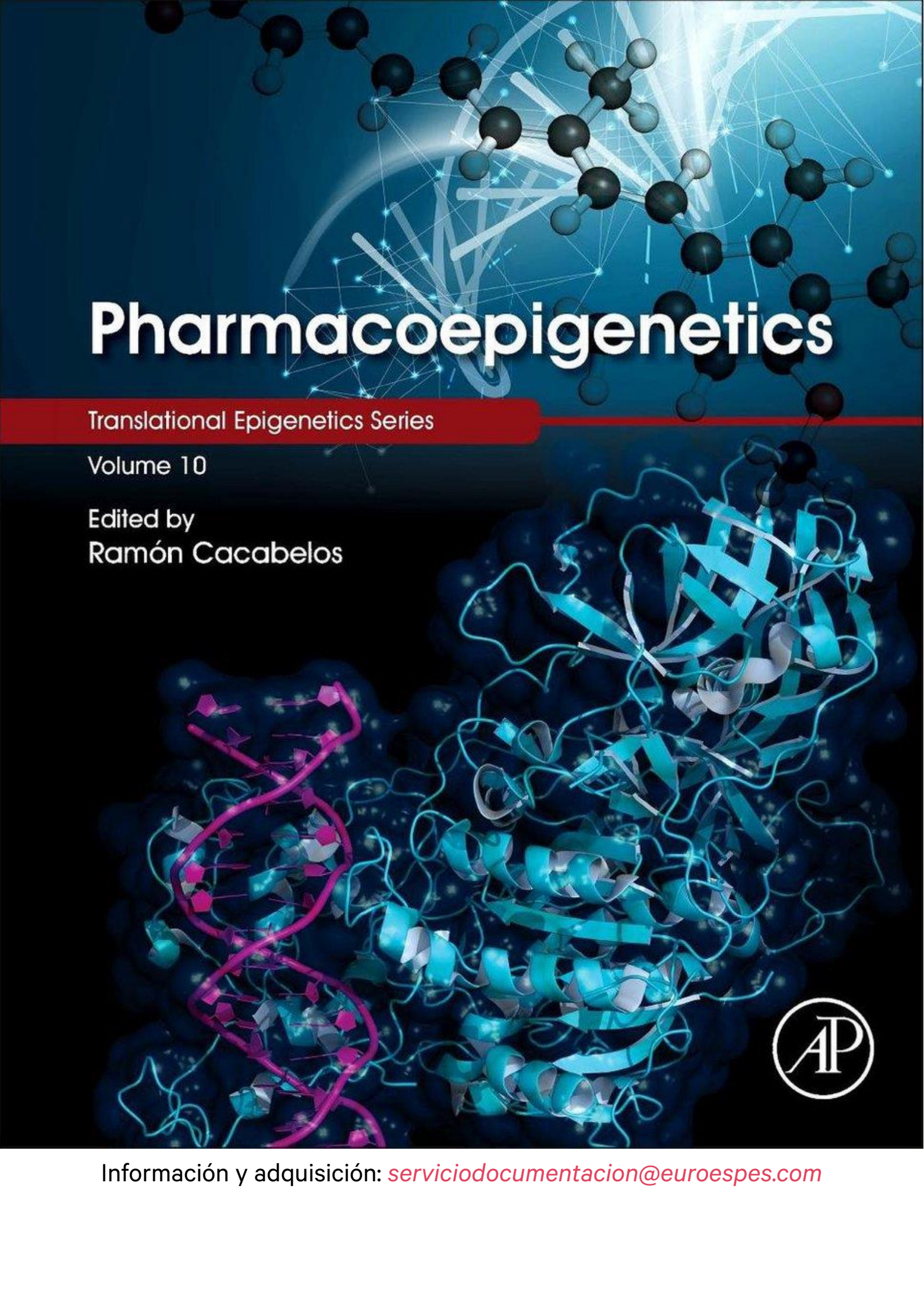
OVER 20,000 REFERENCES

More Information

www.pharmacogenomicsguide.com

EUROESPES  PUBLISHING

Información y adquisición: serviciodocumentacion@euroespes.com

The background of the cover features a complex molecular structure with black and white spheres connected by lines, and a glowing blue DNA double helix. The title 'Pharmacoeugenetics' is prominently displayed in white text against a dark blue background.

Pharmacoeugenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

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

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinogran Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

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

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com