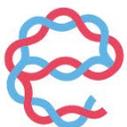


euroespes  
health

**Boletín Médico**  
***Medical Journal***  
**Vol. 39 - Junio 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](mailto:info@euroespes.com) | [www.euroespes.com](http://www.euroespes.com)

# Contenidos

## Editorial Junio

Dar Sentido a la Vida (II)

## Brevialia

Enfermedades del sistema nervioso en el mundo  
Muerte cerebral  
Un tratado global contra la pandemia  
Transplante de órganos porcinos a humanos  
Primer dispositivo de lectura cerebral "bilingüe" que decodifica palabras en español e inglés  
Las mismas células cerebrales pueden representar tanto la percepción como la memoria de los rostros  
La activación endotelial del cerebro GSDMD media la descomposición inflamatoria de la barrera hematoencefálica  
Olores corporales que atraen a los mosquitos  
Las perturbaciones mejoran la resiliencia poblacional  
El precio a pagar por la polución plástica  
Repensando políticas de salud pública en polícrisis  
Guía de la OMS para medir hemoglobina en la definición de anemia  
50 años de historia de los Programas de Inmunización  
Rastreadores de genes olvidados  
Cómo las cucarachas conquistaron el mundo

## Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias

Diagnóstico de demencia en la era anti-amiloide  
Epilepsia en la enfermedad de Alzheimer  
Atrofia Cortical Posterior  
Haplotipo *MAPT H2* y riesgo de enfermedad de Pick  
Propagación de Tau en síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer  
Laquinimod en la enfermedad de Huntington

## Enfermedad de Parkinson

Psicosis parkinsoniana  
Un nuevo defecto genético asociado a enfermedad de Parkinson  
Resultados negativos en los estudios con NLY01 y Deferiprona en la enfermedad de Parkinson  
Seguridad y eficacia de la infusión subcutánea de Levodopa-Carbidopa en Parkinson con fluctuación motriz

## Esclerosis Múltiple y enfermedades desmielinizantes

Biomarcadores de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva  
La firma inmunitaria y transcripcional relacionada con el dimetilfumarato se asocia con la respuesta clínica en pacientes con esclerosis múltiple

## Esclerosis Lateral Amiotrófica y enfermedad de motoneurona

Eficacia y seguridad de Arimoclomol en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica  
Epidemiología de la enfermedad de motoneurona  
Calidad de vida en enfermedad de motoneurona

## Esquizofrenia

Implicaciones de la genética de la esquizofrenia

## Depresión

Ketamina *versus* TEC para la depresión mayor resistente al tratamiento no psicótico  
Asociación de Depresión y Enfermedad Cardiovascular  
La potenciación de la actividad de la corteza orbitofrontal-hipocampo alivia la depresión

## Trastornos de Adicción

Adicción a Fentanilo

## Trastornos de Conducta Alimentaria

Perfil de los Trastornos Alimentarios

## Trastornos Cerebrovasculares

Craniectomía descompresiva en hemorragia intracerebral supratentorial profunda espontánea  
Tenecteplasa en ictus isquémico  
Ácido Tranexámico en hemorragia intracerebral  
¿Se deben operar las malformaciones cavernosas cerebrales?  
Control de la tensión arterial en ictus isquémico agudo  
Prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular  
Seguridad y eficacia de Glencicimab en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo

## Migraña

Seguridad y eficacia de Atogepant en el tratamiento de la migraña

## Epilepsia

Información conflictiva sobre el uso de ácido valproico en el embarazo  
Corticosteroides *versus* Clobazam en niños con encefalopatía epiléptica

## Otras enfermedades del Sistema Nervioso

Encefalitis por proteína 1 inactivada por glioma rico en leucina  
Miastenia gravis

## Cáncer

Ibrutinib combinado con inmunoterapia con o sin autotransplante de células madre en pacientes con Linfoma  
Deprivación androgénica post-radioterapia en cáncer de próstata  
Erradicación selectiva del cáncer hematológico con hematopoyesis preservada  
Inhibición concurrente de RAS-GTP oncogénico para la terapia del cáncer  
Actividad anti-tumoral selectiva por inhibición de RAS-GTP con RMC-7977 en el cáncer de páncreas

## Enfermedades Cardiovasculares

Intervención coronaria percutánea guiada por ecografía intravascular *versus* angiografía en síndromes coronarios agudos  
Ticagrelor *versus* ticagrelor más aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos

## Enfermedades Metabólicas

Control de glucemia en Diabetes-II  
Doble efecto de fármacos experimentales contra la obesidad  
Plasticidad epitelial en enfermedad hepática crónica  
Cirugía bariátrica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico  
Descubrimiento de pequeñas moléculas con potente actividad para inhibir la formación de lipoproteínas

## Enfermedades Infecciosas

COVID prolongado en Inglaterra  
Contribución de la vacunación a la mejora de la supervivencia y la salud

## Genómica

La genómica revela agentes promotores de mutaciones  
Uso del análisis genómico unicelular para estudios de genética humana

## Farmacogenómica

Mecanismo molecular del transporte de colina y etanolamina en humanos  
Farmacogenética *versus* tratamiento convencional en esquizofrenia

## Epigenética y FarmacoEpigenética

Genomic Imprinting  
Reprogramación epigenética de espermatozoides y óvulos cultivados en laboratorio  
Losmapimod en la distrofia muscular facioescapulohumeral  
Seguridad y eficacia de Givinostat en niños con distrofia muscular de Duchenne  
Terapia ARNm para la acidemia propiónica

## **Salud Pública**

Mortalidad y Esperanza de Vida  
Fertilidad Mundial  
Causas de Muerte  
Discapacidad  
Factores de Riesgo Prevalentes para la Salud Poblacional  
Morbimortalidad Mundial

## **Seminario**

Farmacogenética: Optimizar la Eficacia Terapéutica y Minimizar las Reacciones Adversas a Fármacos (II)  
*Ramón Cacabelos*

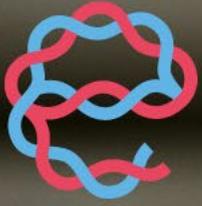
## **Voces**

Eclipse. *Miguel Nieto*

## **Publicaciones Científicas**

## **Sección Promocional**

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. Sao Paulo, Brasil



euroesper  
health



**Editorial**

## Dar Sentido a la Vida (II)

---

La fórmula infalible para no perder es no gastar. Muchos desprecian la vida malgastando el tiempo precioso que le regala su existencia. Saber valorar el tiempo es un paso esencial hacia la madurez. **P.W. Litchfield** sostiene que “uno se da cuenta de la importancia total del tiempo sólo cuando queda poco de él. El mayor capital de cada hombre son sus años infructuosos de vida productiva”. **Charles Darwin** decía que “el hombre que se atreve a desperdiciar una hora de vida no ha descubierto el valor de la vida”. Para **Emily Dickinson**, “vivir es tan sorprendente que deja tiempo para poco más”. No era diferente la forma de pensar de **Benjamin Disraeli**: “La vida es demasiado corta para ser pequeña”. Hay métodos para alargarla. Según **Ernst von Feuchtersleben**, “el secreto de prolongar la vida consiste en no acortarla”. La vida la acortamos cuando nos exponemos a peligros innecesarios, cuando nos metemos en aventuras sin experiencia ni garantía de éxito, cuando matamos el silencio con el ruido, cuando nos cobijamos bajo árboles quebradizos en plena tormenta, cuando nos sentamos en el sofá de la infidelidad en casa ajena, cuando matamos la verdad con la farsa, cuando adulteramos el vino de la convivencia, cuando jugamos a ser reyes siendo plebeyos, cuando nos ubicamos fuera de sitio, cuando nos despeñamos por no saber frenar a tiempo... Nos complicamos la vida sin sentido, la vamos endureciendo con nuestros errores, con nuestras interpretaciones torticeras, con la búsqueda de salvadores ignorando que toda salvación asienta en uno mismo. **Ellen Glasgow** decía que “ninguna vida es tan dura que no puedas hacerla más fácil por la forma en que la tomas”. Usando el testimonio como argumento, **Oliver Goldsmith** sostenía que “se predica un mejor sermón con la vida que con tus labios”.

La vida es un viaje con muchas estaciones, a las que hay que acostumbrarse y adaptarse, sobre las que hay que reflexionar para en la próxima estación no tener que sufrir lo que pasó en las previas. Por eso **John Burroughs** recomendaba: “Para encontrar cosas nuevas, toma el camino que tomaste ayer”; no desprecies ninguna experiencia porque el círculo de la vida te hará pisar el mismo charco; no te precipites en tus conclusiones; considera las palabras de **Samuel Butler**: “La vida es el arte de sacar conclusiones suficientes a partir de premisas insuficientes”, donde debes economizar recursos para aliviar la fatiga y poder llegar más lejos. No olvides el sabio proverbio chino: “El hombre debe sentarse en una silla con la boca bien abierta durante mucho tiempo antes de que el pato asado entre volando”. No confundas lo simple con lo vulgar ni lo sencillo con lo aburrido. “La variedad es la sal de la vida, lo que le da todo el sabor”, decía **William Cowper**. Recuerda siempre el pasado para no repetir lo errático. **Sören Kierkegaard** lo expresa así: “La vida debe ser vivida hacia adelante, pero sólo puede ser entendida hacia atrás”. **William Wordsworth** interpreta que “la vida se divide en tres términos, lo que fue, lo que es y lo que será; aprendamos del pasado para aprovechar el presente, y del presente para vivir mejor el futuro”.

La vida es un examen que todos tenemos que pasar. **Demócrito** decía que “la vida no examinada, no vale la pena vivirla”. La vida tiene el valor que seamos capaces de darle. **Harry Emerson Fosdick** pensaba que “uno nunca encuentra que la vida valga la pena ser vivida; pero uno siempre tiene que hacer que valga la pena vivirla”. **Anatole France** ironizaba: “No sabemos qué hacer con esta corta vida, pero queremos otra que sea eterna”. El curso de la vida es un dictado del que tienes que tomar nota, sin ignorar sus señales y sus alarmas. **Sydney J. Harris** comentaba que “una advertencia es como un despertador; si no prestas atención a su sonido, algún día sonará y no lo oirás”. Tú eres el único que puede establecer los límites de tu capacidad. “Nunca sabes dónde está el fondo hasta que lo buscas”, decía **Frederick Laing**.

Vivir es un arte que requiere cierta genialidad. Aunque cualquiera puede pintar, solo unos pocos acaban triunfando como artistas. **William Hazlitt** decía que “el arte de la vida es saber disfrutar un poco y aguantar mucho”. **John Milton** sostenía que “conocer lo que está ante nosotros en la vida diaria es la sabiduría primordial”.

Cada cual ve la vida según sus propias vivencias y emociones. Para **Oliver Wendell Holmes**, un día, la vida era “un negocio romántico”; y otro día, era “una dolencia fatal, eminentemente contagiosa”. Quizá estuvo más acertado en su definición de enfermedad contagiosa, porque tanto la buena como la mala vida infectan por contacto; pero “no hay medicina para una vida que huye”, decía **Ibycus**. Para **Hellen Keller**, “la vida es una aventura atrevida o no es nada”. Para **Edgar Watson Howe**, “la vida es como un juego de cartas”. Para **Thomas La Mance**, “la vida es lo que nos pasa mientras hacemos otros planes”. Para **Boris Lauer-Leonard**, “la vida es como un eco; obtenemos de ella lo que ponemos en ella y, al igual que un eco, a menudo nos da mucho más”. Para **Moms Marley**, “la vida es como una partida de póquer: si no pones nada en el bote, no habrá nada que sacar”. Para **William Lyon Phelps**, “la vida, con todas sus penas, preocupaciones, perplejidades y angustias, es más interesante que la placidez bovina, y por lo tanto más deseable; cuanto más interesante es, más feliz es”. Para **Luigi Pirandello**, “la vida es poco más que un usurero: exige una alta tasa de interés por los pocos placeres que concede”. Para **John Ruskin**, “la vida es un vaso mágico lleno hasta el borde, del que no puedes meter ni sacar nada; pero se desborda en la mano que deja caer tesoros en él; si metes malicia desborda odio; si metes caridad desborda amor”. Para **Arthur Schopenhauer**, “la vida no es para llorar ni para reírse de ella, sino para comprenderla”. Para **Séneca**, “la vida no es ni un bien ni un mal, sino simplemente el escenario del bien y del mal... está dentro del poder de cada hombre vivir su vida noblemente, pero de ningún hombre vivir para siempre; sin embargo, muchos de nosotros esperamos que la vida continúe para siempre, y muy pocos aspiran a vivir noblemente”. Para **George Bernard Shaw**, “la vida es una enfermedad; y la única diferencia entre un hombre y otro es la etapa de la enfermedad en la que vive”. **Italo Svevo** reafirma con mayor énfasis la patogenicidad de la vida: “La vida es un poco como la enfermedad, con sus crisis y períodos de quietud, sus mejoras y retrocesos diarios; pero a diferencia de otras enfermedades, la vida es siempre mortal”. Para el obispo **Fulton J. Sheen**, “la vida es como una caja registradora, en el sentido de que cada pensamiento, cada acción, como cada venta, está registrada”. Para **J. Richard Sneed**, “la vida se describe actualmente como uno de cuatro caminos: como un viaje, como una batalla, como una peregrinación y como una carrera; selecciona tu propia metáfora, pero la necesidad final es la misma; porque si la vida es un viaje, hay que completarlo; si la vida es una batalla, debe terminarse; si la vida es una peregrinación, hay que concluirarla; y si la vida es una carrera, hay que ganarla”. Para **Tennessee Williams**, “la vida es una pregunta sin respuesta, pero sigamos creyendo en la dignidad y la importancia de la pregunta”. Cada cual define la vida a su gusto. A la vida la vestimos con nuestras costumbres y la desnudamos con nuestras carencias. Algunos la aman intelectualmente, como **Jules Renard**: “A medida que crezco para entender la vida, aprendo a amarla más y más”.

La vida es acción constante, sin reposo. Para **Karl Wilhem von Humboldt**, “la vida, en todos los rangos y situaciones, es una ocupación externa, un trabajo real y activo”. **Elbert Hubbard** decía sabiamente que “todo llega tarde para los que solo esperan... las vallas están hechas para los que no pueden volar”. La vida anula a los que se consumen en la espera alimentando la idea de que un día cambiarán las cosas sin hacer nada. La vida no tolera a los que se autoimponen murallas para justificar su vagancia, su inutilidad, su comodidad, su cobardía o su desfachatez viviendo a costa de otros. Quizá esta fauna simia pertenezca a la categoría de aquellos a los que **Ben Irwin** atribuía que gastaban la vida como si tuvieran otra en el banco. A estos, el filoanarco **Mick Jagger** les aconseja: “Está bien dejarte ir, siempre y cuando puedas volver”. **William James** instruía a sus alumnos: “No tengáis miedo de la vida. Debéis creer que la vida vale la pena vivirla, y vuestra creencia os ayudará a crear un hecho real. El mejor uso que podéis hacer de la vida es gastarla en algo que dure más que ella”. La vida siempre ofrece alguna oportunidad a las mentes que están pendientes. Dice **Samuel Johnson** que “la novedad es, en efecto, necesaria para conservar el entusiasmo y la presteza; pero el arte y la naturaleza tienen reservas inagotables para el intelecto humano, y cada momento produce algo nuevo para aquel que ha avivado sus facultades por medio de la observación diligente”. **Charles F. Kettering** lo rubrica: “Siempre habrá una frontera donde haya una mente abierta y una mano dispuesta”; y **Leonardo da Vinci** lo refuerza con el rigor de la acción, patrimonio de privilegiados: “El gran hombre preside todos sus estados de conciencia con obstinado rigor”. No hay que ignorar negligentemente las posibilidades de fracaso.

**Roger L'Estrange** recuerda que "nunca pensamos en el asunto principal de la vida hasta que un vano arrepentimiento nos lo recuerda en el extremo equivocado".

Las acciones eficaces requieren constancia y tenacidad. **Lucrecio** lo recordaba en sus aforismos: "Las gotas que caen al fin desgastarán la piedra". Otra opción es tomar la vida con filosofía, al estilo de **Kathleen Norris**: "La vida es más fácil de llevar de lo que se piensa; todo lo que se necesita es aceptar lo imposible, prescindir de lo indispensable y soportar lo intolerable". Nuestras acciones deben orientarse en el sentido de nuestras capacidades. No vale esconderse para evitar riesgo bajo la argucia de la seguridad. **John Shedd** lo refleja inteligentemente al decir que "un barco en el puerto es seguro, pero no es para eso para lo que se construyen los barcos".

Saber callar e interpretar con cautela los acontecimientos ayuda a sobrellevar momentos indeseables. **Samuel Palmer** recomienda tener la boca cerrada y los ojos bien abiertos. No desprecies la sabiduría del amigo ni la visión de quien sabe observar mejor que tú. **Lloyd John Ogilvie** intentaba aliviar a los suyos con "dime qué es lo que te molesta y te diré qué es lo que te motiva".

Al final de la vida solo cuenta lo que queda, poco ya. Lo previo es historia para los que vengan. **John Morley** decía que "el gran negocio de la vida es ser, hacer, prescindir y partir". "Consulta a los muertos sobre las cosas que fueron, pero a los vivos sólo sobre las cosas que son", sugería **Henry Wadsworth Longfellow**. El cardenal **John Henry Newman** predicaba: "No temas que tu vida llegue a su fin, sino más bien teme que nunca tenga un comienzo". Quizá por eso **William Mulock**, ignorando el momento de partir, hacía aquel comentario tan naïve de que "lo mejor de la vida siempre está por delante, siempre más adelante", salvo que pensase en el descanso eterno. En el pensamiento realista de **George Santayana**, "no hay cura para el nacimiento y la muerte, excepto para disfrutar del intervalo entre ambos". De acuerdo a **Schopenhauer**, "los primeros cuarenta años de vida nos dan el texto; los treinta siguientes proporcionan el comentario al respecto... La vida es un lenguaje en el que se nos transmiten ciertas virtudes; si pudiéramos aprenderlos de alguna otra manera, no viviríamos".

En el repaso pueden surgir dudas y satisfacciones. Según **Marcial**, "un hombre bueno duplica la duración de su existencia; haber vivido para mirar hacia atrás con placer en nuestra vida pasada es vivir dos veces". En el repaso, **James Martineau** considera que "el mero transcurso de los años no es vida. Para comer, beber y dormir; estar expuesto a las tinieblas y a la luz; andar en el molino de la costumbre y convertir el pensamiento en un instrumento de oficio, eso no es vida. El conocimiento, la verdad, el amor, la belleza, la bondad, la fe, son los únicos que pueden dar vitalidad al mecanismo de la existencia". Las desdichas de la vida pueden ser compensadas por múltiples venturas y aciertos. **Somerset Maugham** decía que "la fuerza vital es vigorosa; el deleite que la acompaña contrarresta todos los dolores y dificultades a los que se enfrentan los hombres".

La belleza del credo de **John D. Rockefeller, Jr.** es envidiable, merecedor de respeto y digno de imitación por aquellos que sean capaces de seguirlo: "Creo en el valor supremo del individuo y en su derecho a la vida, a la libertad y a la búsqueda de la felicidad. Creo que todo derecho implica una responsabilidad; cada oportunidad, una obligación; cada posesión, un deber. Creo que la ley fue hecha para el hombre y no el hombre para la ley; que el gobierno es el servidor del pueblo y no su amo. Creo en la dignidad del trabajo, ya sea con la cabeza o con las manos; que el mundo no le debe a nadie la vida, sino que le debe a cada hombre la oportunidad de ganarse la vida. Creo que el ahorro es esencial para una vida bien ordenada y que la economía es un requisito primordial de una estructura financiera sólida, ya sea en el gobierno, los negocios o los asuntos personales. Creo que la verdad y la justicia son fundamentales para mantener el orden social. Creo en el carácter sagrado de una promesa, que la palabra de un hombre debe ser tan buena como su vínculo; ese carácter -no la riqueza, ni el poder, ni la posición- tiene un valor supremo. Creo que la prestación de un servicio útil es el deber común de la humanidad y que sólo en el fuego purificador del sacrificio se consume la escoria del egoísmo y se libera la grandeza del alma humana. Creo en un Dios omnisapiente y amoroso, llamado por cualquier nombre, y que la mayor realización del individuo, la mayor felicidad y la más amplia utilidad se

encuentran en vivir en armonía con su voluntad. Creo que el amor es lo más grande del mundo; que sólo él puede vencer al odio; que el derecho puede triunfar sobre el poder”.

Puede que muy pocos estén satisfechos con su vida, sea por causa propia o por causa ajena, y acaben asumiendo con **Jean Paul Richter** que “la variedad de nada es mejor que la monotonía de algo”. No hay sitio en la alforja del último viaje. “No importa lo que vivas sino cómo vivas”, “No importa lo que se piensa que eres, sino lo que eres”, decía **Publilius Syrus**. Lo vamos a dejar todo aquí. En el camposanto poco vale el balance material por muchas páginas de Excel que ocupe. **Henry van Dyke** concluía: “Recuerda que lo que posees en el mundo se encontrará el día de tu muerte como perteneciente a otros, pero lo que eres será tuyo para siempre”. Asomará la última sonrisa en aquellos que sientan que han llegado a ser lo que podían haber sido. En palabras de **Robert Louis Stevenson**: “Ser lo que somos, y llegar a ser lo que somos capaces de llegar a ser, es el único fin de la vida”.

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



## Enfermedades del sistema nervioso en el mundo

---

Los trastornos que afectan al sistema nervioso son diversos e incluyen trastornos del desarrollo neurológico, neurodegeneración en la vejez y afecciones de nueva aparición, como el deterioro cognitivo después de la COVID-19. Publicaciones anteriores del Estudio de carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo estimaron la carga de 15 afecciones neurológicas en 2015 y 2016, pero estos análisis no incluyeron los trastornos del desarrollo neurológico, según lo define la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-11 o un subconjunto de casos de afecciones congénitas, neonatales e infecciosas que causan daño neurológico. En este estudio se estimó la pérdida de salud del sistema nervioso causada por 37 afecciones únicas y sus factores de riesgo asociados a nivel mundial, regional y nacional entre 1990 y 2021.

Se estimó la mortalidad, la prevalencia, los años vividos con discapacidad (YLD), los años de vida perdidos (YLL) y los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), con sus correspondientes intervalos de incertidumbre (UI) del 95%, por edad y sexo en 204 países y territorios, de 1990 a 2021. Se incluye morbilidad y muertes por afecciones neurológicas, cuya pérdida de salud se debe directamente al daño al SNC o al sistema nervioso periférico. También se aísla la pérdida de salud neurológica de afecciones en las que la morbilidad del sistema nervioso es una consecuencia, pero no la característica principal, incluido un subconjunto de afecciones congénitas (anomalías cromosómicas y defectos congénitos congénitos), afecciones neonatales (ictericia, parto prematuro y sepsis), enfermedades infecciosas (COVID-19, equinocosis quística, malaria, sífilis y enfermedad por el virus del Zika) y neuropatía diabética. Al realizar un análisis a nivel de secuela de los resultados de salud de estas afecciones, solo se incluyeron los casos en los que se produjo daño al sistema nervioso y se recalcularon los AVAD para aislar la carga no fatal directamente atribuible a la pérdida de salud del sistema nervioso. Se utilizó una corrección de comorbilidad para calcular la prevalencia total de todas las afecciones que afectan al sistema nervioso combinadas.

A nivel mundial, las 37 afecciones que afectan al sistema nervioso se clasificaron colectivamente como la principal causa de AVAD en 2021 (443 millones, 95% UI 378–521), afectando a 3.40 mil millones (3.20–3.62) de personas (43.1%, 40.5–45.9 de la población mundial). Los recuentos globales de AVAD atribuidos a estas afecciones aumentaron un 18.2% (8.7–26.7) entre 1990 y 2021. Las tasas de muertes estandarizadas por edad por cada 100 000 personas atribuidas a estas afecciones disminuyeron de 1990 a 2021 en un 33.6 % (27.6–38.8), y las tasas estandarizadas por edad de AVAD atribuidas a estas condiciones disminuyeron en un 27.0% (21.5–32.4). La prevalencia estandarizada por edad fue casi estable, con un cambio del 1.5% (0.7–2.4). Las diez afecciones con los AVAD estandarizados por edad más altos en 2021 fueron accidentes cerebrovasculares, encefalopatía neonatal, migraña, enfermedad de Alzheimer y otras demencias, neuropatía diabética, meningitis, epilepsia, complicaciones neurológicas debidas al parto prematuro, trastorno del espectro autista y cáncer del sistema nervioso.

*GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurology, March 14, 2024; 23, 4, P344-381. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3).*

## Muerte cerebral

---

La declaración de muerte cerebral (BD), o muerte por criterios neurológicos (DNC), está médica y legalmente aceptada en gran parte del mundo. Sin embargo, las inconsistencias en las políticas nacionales e internacionales han impulsado esfuerzos para armonizar la práctica y los conceptos centrales, tanto entre los países como dentro de ellos. El Proyecto Mundial de Muerte Cerebral se publicó en 2020, seguido de revisiones notables de las directrices canadienses y estadounidenses en 2023. La misión de estas iniciativas era garantizar una determinación precisa y conservadora de BD/DNC, ya que las determinaciones falsas positivas podrían tener importantes implicaciones negativas para el campo médico y la confianza del público en nuestra capacidad de declarar la muerte

con precisión. **David M. Greer, Ariane Lewis y Matthew P. Kirschen**, del *Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine*, y del Departamento de Neurología del Boston Medical Center, revisaron los cambios que se introdujeron en las pautas BD/DNC de EE. UU. de 2023 y analizaron cómo se comparan estas pautas con las formuladas en Canadá y otras partes del mundo. También abordan controversias en la determinación de BD/DNC, incluida la función neuroendocrina, el consentimiento y la adaptación de las objeciones; resumen el estatus legal de BD/DNC a nivel internacional y discuten áreas para futuras investigaciones de BD/DNC.

Algunos aspectos clave a considerar son los siguientes: (i) La muerte cerebral (BD), o muerte por criterios neurológicos (DNC), ha sido una formulación de muerte médica y legalmente aceptada en todo el mundo durante más de medio siglo. (ii) Las actualizaciones de las pautas tienen como objetivo fortalecer los métodos y la práctica de determinación de BD/DNC; estos incluyen el Proyecto Mundial de Muerte Cerebral (WBDP) en 2020, la actualización de las directrices canadienses en 2023 y las directrices combinadas para niños y adultos de EE. UU. de múltiples sociedades en 2023. (iii) Han surgido nuevas pautas para la determinación de BD/DNC en varias circunstancias desafiantes, incluida la hipotermia, la retención de dióxido de carbono, la lesión infratentorial primaria, la oxigenación por membrana extracorpórea y el embarazo. (iv) Las directrices siguen haciendo hincapié en un enfoque meticuloso y sistemático, siendo conservadores, para reducir la posibilidad de una determinación falsa positiva de BD/DNC. (v) Las pruebas auxiliares aceptables, que sólo deben utilizarse cuando no es posible o segura una evaluación clínica completa, incluyen pruebas del flujo sanguíneo cerebral, como la angiografía con catéter de cuatro vasos, la gammagrafía de perfusión con radionúclidos y la ecografía Doppler transcraneal (solo en adultos). El EEG ya no se acepta como prueba auxiliar y las directrices estadounidenses más recientes y el WBDP no permiten el uso de la angiografía por TC.

*Greer, D.M., Lewis, A. & Kirschen, M.P. New developments in guidelines for brain death/death by neurological criteria. Nat Rev Neurol 20, 151–161 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00929-z>*

## Un tratado global contra la pandemia

---

Millones de personas murieron de COVID-19 porque durante el brote se ignoró el principio fundamental de equidad entre naciones. No se debe permitir que eso vuelva a suceder. A principios de mayo, parecía que las conversaciones sobre un acuerdo pandémico, diseñado para prevenir, preparar y mejorar la respuesta mundial a un evento como el brote global de COVID-19, se estaban dirigiendo hacia las rocas, con países divididos por divisiones profundas. El mundo todavía estaba en una pandemia cuando comenzaron las discusiones en 2021. La Asamblea Mundial de la Salud (WHA), el órgano de toma de decisiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que es similar a un parlamento para los ministros de salud del mundo, dijo a los negociadores que había que finalizar un texto antes de este mes.

Este es el curso correcto. El mundo necesita este tratado sin demora: las amenazas a la salud pública no han disminuido y la próxima pandemia no respetará ningún calendario humano. Pero el mundo también necesita el tratado adecuado. Como en todas las negociaciones complejas, será necesario llegar a un acuerdo (por parte de todas las partes) para que la versión final llegue a la meta. Pero todas las partes también deben recordar que tiene poco sentido un acuerdo que no mejore la preparación y respuesta a una pandemia, o uno que ignore o socave el principio de equidad entre naciones.

Según el último borrador, el acuerdo, una vez finalizado, sería similar a muchas convenciones de las Naciones Unidas. Las decisiones se tomarían en “conferencias de las partes” periódicas, como ocurre, por ejemplo, en las conferencias climáticas de la ONU. La OMS actuaría como secretaria, además de sus diversas funciones existentes en la salud pública mundial.

Sin embargo, persisten importantes puntos conflictivos, entre ellos los artículos 11 y 12. El artículo 11 trata sobre disposiciones para transferir tecnología para que, durante las pandemias, los países de

ingresos bajos y medianos (PIMB) puedan fabricar los productos sanitarios necesarios, como vacunas, medicamentos y kits de prueba, sin demora. El Artículo 12 es una propuesta para un sistema en el que los países compartirían rápidamente muestras y secuencias genómicas de patógenos con potencial pandémico, estableciendo en piedra la forma en que se compartió el conocimiento científico durante la pandemia de COVID-19. A cambio de compartir dicha información durante las emergencias, los países de ingresos bajos y medianos recibirían algunos productos relacionados con la pandemia sin coste alguno o a precios asequibles cuando se declarara una pandemia.

Otra propuesta sobre la mesa vincula las cuestiones de los artículos 11 y 12 al exigir que se transfieran tecnologías relevantes durante una emergencia sanitaria, a cambio de un rápido acceso a los datos sobre patógenos. Pero estas medidas encuentran la oposición de países con importantes intereses en la investigación y el desarrollo farmacéuticos. Estos países quieren exigir el intercambio de datos durante una pandemia, pero no quieren verse obligados a compartir tecnologías creadas a partir de esos datos.

No se puede subestimar la necesidad de compartir información durante una emergencia de salud pública. La COVID-19 finalmente se controló con vacunas, en gran parte porque las muestras del virus y los datos de secuenciación se compartieron de forma rápida y continua.

Pero la forma en que se desarrolló la pandemia también justifica con fuerza la necesidad de conectar el intercambio de datos con la transferencia de tecnología. La variante Ómicron del SARS-CoV-2, el virus que causa el COVID-19, fue secuenciada y compartida por investigadores de Sudáfrica y Botswana (R. Viana et al. *Nature* 603, 679–686; 2022), y estos datos fueron utilizados en el desarrollo de vacunas. Estas fueron las mismas vacunas que los países de ingresos bajos y medianos tuvieron que esperar hasta que se les suministraran a las naciones más ricas, a veces con más dosis de las necesarias. Los investigadores han descubierto que se perdieron más de un millón de vidas como resultado de dicho acaparamiento de vacunas (S. Moore et al. *Nature Med.* 28, 2416–2423; 2022).

El último texto del tratado propuesto muestra algunos avances hacia la búsqueda de puntos en común. Por ejemplo, el artículo 13 exige que las partes publiquen los términos de los acuerdos de compra con empresas que fabrican productos sanitarios relacionados con la pandemia, garantizando la transparencia de los precios. Esto no sucedió durante la pandemia de COVID-19. Cuando un producto esencial escasea, como las vacunas en una pandemia, y no hay transparencia en los precios, las empresas pueden cobrar lo que quieran y el mejor postor se lleva el botín. Esto crea competencia desleal y es algo incorrecto cuando es necesario compartir equitativamente recursos escasos.

Actualmente, el texto del Artículo 11 también propone que se puedan otorgar licencias a tecnologías “de propiedad gubernamental” “en beneficio de los países en desarrollo”. A menudo, los productos sanitarios patentados son el resultado de estrechas asociaciones público-privadas, y esta disposición da más peso a la idea de que las tecnologías financiadas con fondos públicos deberían estar más disponibles en una pandemia.

Pero las conversaciones sobre el Artículo 12 siguen estancadas. Un borrador anterior intentó llegar a un compromiso al decir que se debería otorgar a la OMS la autoridad para distribuir el 20% de los productos sanitarios relacionados con la pandemia a los países más necesitados. Para mayo de 2026 se habrían finalizado más detalles sobre la definición de qué productos y a quién deben beneficiar en una sección nueva y legalmente vinculante del acuerdo. Pero no todos los países de mayores ingresos estuvieron de acuerdo y el último texto indica una falta de acuerdo.

No debe perderse más tiempo para encontrar un compromiso. Como ha dicho el director general de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus: “Dad a los pueblos del mundo, a los pueblos de vuestros países, a los pueblos que representáis, un futuro más seguro. Así que tengo una petición simple: por favor, hagan esto por ellos”.

*Editorial. May 21. Nature 629, 727 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01464-z>.*

## Transplante de órganos porcinos a humanos

---

Mientras los investigadores recuerdan la pérdida del primer receptor vivo de un riñón de cerdo, comparten lo que han aprendido sobre los xenotransplantes. El mes pasado, la primera persona viva que recibió un riñón de cerdo murió, poco menos de dos meses después de su transplante, antes de lo que esperaban sus médicos. Pero el momento coincide con el de las primeras personas que recibieron corazones de cerdo, quienes murieron aproximadamente dos meses después de sus transplantes. El tiempo de supervivencia relativamente corto de los tres receptores demuestra que estos transplantes pioneros entre especies "no han tenido tanto éxito como se habría predicho a partir de los estudios con primates", afirma **Robert Montgomery**, cirujano de transplantes de la Universidad de Nueva York (NYU).

Pero los tres procedimientos ofrecieron esperanza a personas desesperadamente enfermas que se habían quedado sin opciones. Y los investigadores dicen que han aprendido lecciones valiosas de los primeros transplantes de órganos de cerdos a humanos, sobre temas que van desde los tipos de medicamentos que los receptores necesitan hasta la cantidad de pruebas a las que deben someterse los órganos de cerdos.

El uso de órganos de otras especies en humanos, llamado xenotransplante, ha sido durante mucho tiempo el sueño de los cirujanos debido a la escasez crónica de órganos humanos adecuados. Los investigadores se han centrado en los cerdos como especie donante, en parte porque el tamaño y la anatomía de sus órganos se parecen a los de los humanos. Los datos de primates no humanos que han recibido órganos de cerdo son prometedores: un estudio publicado en 2023 informó que cinco monos sobrevivieron cada uno durante más de un año después de recibir riñones de cerdo trasplantados. El primer hígado de cerdo trasplantado a una persona dura 10 días. El primer xenotransplante a una persona viva se realizó en 2022, cuando David Bennett, de 57 años, recibió un corazón de cerdo y sobrevivió 60 días después del procedimiento. Un segundo hombre, Lawrence Faucette, recibió un corazón de cerdo en 2023 y sobrevivió 40 días.

**Muhammad Mohiuddin**, cirujano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland en Baltimore, que formó parte del equipo de atención de ambos transplantes de corazón de cerdo, cita varias explicaciones posibles para la muerte de Bennett. En las semanas previas a su muerte, Bennett tuvo una infección, por lo que los médicos le administraron una terapia de estimulación inmunológica compuesta por anticuerpos combinados de miles de donantes. Más tarde, los científicos descubrieron que algunos de los anticuerpos habían reaccionado con el órgano del cerdo, lo que significa que el tratamiento podría haber exacerbado la condición de Bennett. Desde entonces, Mohiuddin ha trabajado con bancos de sangre locales para desarrollar formas de detectar anticuerpos reactivos.

Otra posible explicación para la supervivencia limitada de Bennett es una infección latente del corazón trasplantado con un patógeno llamado citomegalovirus porcino, que podría haberse activado y luego dañado el corazón. El virus se encontró en el órgano después de la muerte de Bennett, pero las pruebas previas al transplante no lo detectaron, lo que indica que se deben utilizar pruebas más sensibles para examinar los órganos.

Todos los xenotransplantes en personas vivas han recibido la aprobación de "uso compasivo" de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), concedida en casos raros en los que la vida de una persona está en riesgo y no hay otros tratamientos disponibles. Las personas tratadas por esos motivos tienden a estar mucho más enfermas que la persona promedio en la lista de espera de transplantes, lo que dificulta determinar si un resultado desfavorable es el resultado del procedimiento o de la mala salud del receptor. Es por eso que algunos investigadores han estado presionando para que la FDA comience ensayos clínicos del procedimiento, lo que permitiría una evaluación sistemática de su desempeño.

Es posible, por ejemplo, que la mala salud subyacente haya contribuido a la muerte el 7 de mayo de Richard Slayman, el primer receptor vivo de un riñón de cerdo. **Tatsuo Kawai**, uno de los cirujanos que

realizó el trasplante en el Hospital General de Massachusetts en Boston, le dijo a *Nature* que el riñón de Slayman funcionaba bien el día antes de su muerte y que murió por razones no relacionadas con su trasplante. El año anterior al procedimiento, Slayman había desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva.

Los investigadores también están experimentando qué se puede hacer antes del trasplante para prevenir mejor el rechazo del órgano. Una técnica consiste en modificar genéticamente los cerdos donantes, pero el número de ediciones genéticas necesarias para evitar el rechazo está lejos de estar determinado.

eGenesis, una empresa de biotecnología en Cambridge, Massachusetts, que crió el cerdo utilizado en la cirugía de Slayman, ha producido cerdos con un récord de 69 ediciones, tanto para evitar el rechazo como para reducir el riesgo de que un virus escondido en el órgano pueda infectar al receptor. Mientras tanto, Revivacor, una empresa de Blacksburg, Virginia, ha optado por unas diez ediciones genéticas.

En el cuarto y último xenotrasplante en una persona viva, Montgomery y su equipo probaron un nuevo enfoque utilizando el timo, un órgano relacionado con el sistema inmunológico que podría ayudar a enseñar al sistema inmunológico del receptor a reconocer el órgano del cerdo. Injertaron el timo del cerdo original en el riñón y luego trasplantaron ambos a Lisa Pisano, de 54 años, el 12 de abril. Utilizaron un cerdo con una sola modificación genética, lo que podría facilitar el aumento de la producción de órganos porcinos. Pisano permanece estable en el hospital.

En un estudio de próxima aparición y en uno publicado en *Nature Medicine*, Montgomery y sus colegas analizaron muestras de tejido de dos personas que habían sido declaradas legalmente muertas antes de recibir un corazón de cerdo y descubrieron que a nivel celular, el rechazo de órganos xenotrasplantados parece muy diferente del de los órganos trasplantados de un donante humano. Estos hallazgos podrían ayudar a los investigadores a anticipar el rechazo y desarrollar regímenes inmunosupresores personalizados para futuras cirugías.

Kozlov M. Pig-organ transplants: what three human recipients have taught scientists. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01453-2>.

Anand, R. P. et al. *Nature* 622, 393–401 (2023).

Mohiuddin, M. M. et al. *Lancet* 402, 397–410 (2023).

Schmauch, E. et al. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02972-1> (2024).

## Primer dispositivo de lectura cerebral "bilingüe" que decodifica palabras en español e inglés

---

Un sistema de inteligencia artificial permite a una persona que no puede hablar de forma coherente mantener una conversación en el idioma de su elección. Por primera vez, un implante cerebral ha ayudado a una persona bilingüe que no puede articular palabras a comunicarse en ambos idiomas. Un sistema de inteligencia artificial (IA) acoplado al implante cerebral decodifica, en tiempo real, lo que el individuo intenta decir, ya sea en español o en inglés. Los hallazgos, publicados el 20 de mayo en *Nature Biomedical Engineering*, proporcionan información sobre cómo nuestro cerebro procesa el lenguaje y algún día podrían conducir a dispositivos duraderos capaces de restaurar el habla multilingüe en personas que no pueden comunicarse verbalmente. "Este nuevo estudio es una contribución importante para el campo emergente de las neuroprótesis de restauración del habla", afirma **Sergey Stavisky**, neurocientífico de la Universidad de California en Davis. Aunque el estudio incluyó sólo a un participante y aún queda trabajo por hacer, "hay muchas razones para pensar que esta estrategia funcionará con mayor precisión en el futuro cuando se combine con otros avances recientes", dice Stavisky.

La persona en el centro del estudio, apodada Pancho, sufrió un derrame cerebral a los 20 años que paralizó gran parte de su cuerpo. Como resultado, puede gemir y gruñir, pero no puede hablar con claridad. Cuando tenía treinta años, Pancho se asoció con **Edward Chang**, un neurocirujano de la

Universidad de California en San Francisco, para investigar los efectos duraderos del derrame cerebral en su cerebro. En un estudio innovador publicado en 2021, el equipo de Chang implantó quirúrgicamente electrodos en la corteza de Pancho para registrar la actividad neuronal, que se tradujo en palabras en una pantalla. La primera frase de Pancho, "Mi familia está afuera", fue interpretada al inglés. Pero Pancho es un hablante nativo de español que aprendió inglés sólo después de sufrir un derrame cerebral. Es el español lo que todavía evoca en él sentimientos de familiaridad y pertenencia. "Los idiomas que habla alguien en realidad están muy vinculados a su identidad", dice Chang. "Por eso, nuestro objetivo a largo plazo nunca ha sido simplemente reemplazar las palabras, sino restaurar la conexión entre las personas". Para lograr este objetivo, el equipo desarrolló un sistema de inteligencia artificial para descifrar el habla bilingüe de Pancho. Este esfuerzo, dirigido por el estudiante de doctorado de Chang, **Alexander Silva**, implicó entrenar el sistema mientras Pancho intentaba decir casi 200 palabras. Sus esfuerzos por formar cada palabra crearon un patrón neuronal distinto que fue registrado por los electrodos. Luego, los autores aplicaron su sistema de inteligencia artificial, que tiene un módulo en español y otro en inglés, a frases que Pancho intentaba decir en voz alta. Para la primera palabra de una frase, el módulo de español elige la palabra en español que mejor coincide con el patrón neuronal. El componente en inglés hace lo mismo, pero elige entre el vocabulario en inglés.

Los módulos pudieron distinguir entre inglés y español basándose en la primera palabra con un 88% de precisión y decodificaron la oración correcta con una precisión del 75%. Pancho podría llegar a tener conversaciones sinceras y espontáneas con el equipo de investigación.

Los hallazgos revelaron aspectos inesperados del procesamiento del lenguaje en el cerebro. Algunos experimentos previos que utilizan herramientas no invasivas han sugerido que diferentes idiomas activan distintas partes del cerebro. Pero el examen de las señales registradas directamente en la corteza por parte de los autores encontró que "gran parte de la actividad tanto en español como en inglés procedía en realidad de la misma área", dice Silva.

Además, las respuestas neurológicas de Pancho no parecían diferir mucho de las de los niños que crecieron bilingües, a pesar de que tenía unos treinta años cuando aprendió inglés, en contraste con los resultados de estudios anteriores. En conjunto, estos hallazgos sugieren a Silva que diferentes idiomas comparten al menos algunas características neurológicas y que podrían generalizarse a otras personas.

**Kenji Kansaku**, neurofisiólogo de la Universidad Médica Dokkyo en Mibu, Japón, que no participó en el estudio, dice que además de agregar participantes, el siguiente paso será estudiar idiomas "con propiedades articulatorias muy diferentes" al inglés, como mandarín o japonés. Esto ya se está investigando, junto con el "cambio de código", o el paso de un idioma a otro en una sola oración.

*Amanda Heidt. First 'bilingual' brain-reading device decodes Spanish and English words. Nature, May 21, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01451-4>*

*Silva, A. B. et al. Nature Biomed. Eng. <https://doi.org/10.1038/s41551-024-01207-5> (2024).*

## Las mismas células cerebrales pueden representar tanto la percepción como la memoria de los rostros

---

Se cree que los recuerdos a largo plazo están representados por las mismas áreas del cerebro que codifican los estímulos sensoriales, pero los mecanismos aún no están claros. Un estudio que registró la actividad neuronal de regiones del cerebro de macaco selectivas para rostros encontró que estas regiones representan rostros familiares utilizando un código neuronal distinto del de la representación sensorial.

La memoria a largo plazo es profundamente importante para la supervivencia, ya que permite a los animales utilizar el conocimiento acumulado sobre el mundo para guiar su comportamiento. Grupos de neuronas (células nerviosas) se activan en un patrón temporal y espacial específico en respuesta a un estímulo particular; esto se llama código neuronal. ¿Cuál es el código neuronal de los recuerdos a largo plazo?

Desde que se descubrió que un hombre con un hipocampo dañado aún conservaba la capacidad de recordar recuerdos de la infancia (incluidos los rostros de sus amigos de la infancia), se ha aceptado ampliamente que la memoria a largo plazo se almacena en la corteza, por el mismo cerebro, en regiones que generan sensaciones, incluida la visión. Sin embargo, el mecanismo por el cual se construyen los ricos contenidos perceptivos de los recuerdos de los primates sigue siendo completamente desconocido. ¿Las neuronas de la corteza inferotemporal, la gran región del cerebro responsable del reconocimiento de objetos de alto nivel, codifican objetos familiares (recordados) de manera diferente a los desconocidos?

Utilizando electrofisiología guiada por imágenes de resonancia magnética funcional, que mide pequeños cambios en el flujo sanguíneo asociados con la actividad cerebral, para estudiar las respuestas neuronales en macacos rhesus (*Macaca mulatta*), **She et al.** registraron cómo las neuronas se activan en tres áreas relacionadas con la cara en la corteza inferotemporal (las zonas de la cara medial anterior, perirrinal y del polo temporal) mientras presentaban a los monos caras familiares y desconocidas de humanos y macacos. Cada una de estas tres regiones del cerebro contiene muchas neuronas que son selectivas para las caras. Se han logrado grandes avances en la comprensión del código neuronal de la percepción visual, lo que proporciona una base valiosa para la comparación con el código neuronal de la memoria visual. Además, el parche facial perirrinal se encuentra en la corteza perirrinal, una estructura que ha sido fuertemente implicada en la memoria visual. Por tanto, estas regiones proporcionan un sistema experimental ideal para examinar los mecanismos de red para representar recuerdos visuales a largo plazo.

La latencia es el retraso entre la presentación de un estímulo (como una cara familiar) y la respuesta del cerebro (el código neuronal). Los autores descubrieron que en latencia corta, tanto los estímulos familiares como los desconocidos se representaban utilizando un código común a todas las caras, familiares o desconocidas, en los tres parches. Sin embargo, en latencia prolongada, encontraron que las células en los parches faciales medial anterior y perirrinal, pero no en el polo temporal, adoptaron un código distinto rotado geoméricamente para representar rostros familiares y desconocidos. Además, este código se mantuvo estable en varios contextos experimentales, a diferencia del conocido efecto de "supresión de repetición", un supuesto correlato de la memoria en el que los estímulos familiares producen una respuesta más pequeña con el tiempo. Finalmente, la dinámica del código neuronal impulsado por la memoria en el parche facial medial anterior se conservó incluso cuando el parche facial perirrinal estaba desactivado, lo que sugiere que esta dinámica podría surgir de procesos intrínsecos y recurrentes en la corteza inferotemporal, independientemente de la retroalimentación de la corteza perirrinal.

Estos hallazgos podrían generalizarse más allá de la codificación de recuerdos visuales de rostros a la codificación de todos los recuerdos a largo plazo. La memoria, en general, puede representarse mediante las mismas neuronas que se utilizan para la percepción, pero con una latencia más larga y mediante un esquema de codificación distinto. De hecho, el trabajo computacional proporciona una justificación general para el cambio de código: una representación perfectamente desenredada es inherentemente de baja dimensión, y agregar pequeñas distorsiones no lineales puede aumentar considerablemente la capacidad de la memoria.

Estos resultados allanan el camino para una comprensión mecanicista del recuerdo de la memoria. Por ejemplo, durante el recuerdo, un recuerdo inicialmente confuso de una identidad cristaliza en una imagen detallada de un rostro recordado. Estos resultados indican que durante el proceso de recuperación, el código de memoria se activa primero, seguido del código sensorial, invirtiendo la dinámica observada en este estudio durante la percepción.

Los autores investigan cómo las respuestas en el parche facial medial anterior del macaco y la corteza perirrinal difieren para rostros familiares y desconocidos. El principal hallazgo es que los rostros familiares y desconocidos estaban representados de manera diferente en diferentes latencias. Estos resultados interesarán a los investigadores que estudian el reconocimiento de rostros y objetos.

*She, L. et al. Temporal multiplexing of perception and memory codes in IT cortex. Nature 629, 861–868 (2024).*

*Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01511-9>.*

## La activación endotelial del cerebro GSDMD media la descomposición inflamatoria de la barrera hematoencefálica

---

La barrera hematoencefálica (BHE) protege el sistema nervioso central de infecciones o sustancias nocivas; y su deterioro puede provocar o exacerbar diversas enfermedades del sistema nervioso central. Sin embargo, los mecanismos de alteración de la BHE durante la infección y las condiciones inflamatorias siguen estando mal definidos. **Chao Wei, Wei Jiang, Ruiyu Wang, Haoyu Zhong, Huabin He, Xinwei Gao y colegas** encontraron que la activación de la proteína formadora de poros GSDMD por el sensor caspasa-11 del lipopolisacárido citosólico (LPS), pero no por las citocinas inducidas por TLR4, media la degradación de la BHE en respuesta al LPS circulante o durante la sepsis inducida por LPS. Los ratones deficientes en la vía de internalización y transferencia de LBP-CD14 LPS resisten la alteración de la BHE. El análisis de secuenciación de ARN unicelular revela que las células endoteliales cerebrales (bEC), que expresan altos niveles de GSDMD, tienen una respuesta destacada al LPS circulante. El LPS que actúa sobre las bEC activa la expresión de Casp11 y Cd14 e induce la permeabilización de la membrana plasmática y la piroptosis mediadas por GSDMD *in vitro* y en ratones. La microscopía electrónica muestra que esto presenta cambios ultraestructurales en la BHE alterada, incluidos endotelios piroptóticos, apariencia anormal de uniones estrechas y desprendimiento de vasculatura de la membrana basal. Los análisis genéticos completos en ratones, combinados con un sistema de virus adenoasociado dirigido a bEC, establecen que la activación de GSDMD en bEC es la base de la alteración de la BHE por parte del LPS. La administración de GSDMD activo a las bEC evita la estimulación con LPS y abre la BHE. En ratones humanizados con CASP4, la infección por *Klebsiella pneumoniae* gramnegativa altera la BHE; esto se bloquea mediante la expresión de un nanocuerpo neutralizante de GSDMD en bEC. Estos hallazgos describen un mecanismo para la descomposición inflamatoria de la BHE y sugieren terapias potenciales para enfermedades del sistema nervioso central asociadas con el deterioro de la BHE.

Wei, C., Jiang, W., Wang, R. et al. Brain endothelial GSDMD activation mediates inflammatory BBB breakdown. *Nature* 629, 893–900 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07314-2>.

## Olores corporales que atraen a los mosquitos

---

En pequeñas cápsulas para dormir, separadas de los mosquitos por una capa de malla, los voluntarios humanos sacrifican una buena noche de sueño en nombre de la ciencia para apoyar investigaciones innovadoras que podrían cambiar el rumbo de la devastadora epidemia de malaria. Conectados a una gran casa central para mosquitos, o 'jaula de vuelo' en la remota aldea de Macha, en el sur de Zambia, los olores corporales únicos emitidos por los voluntarios dormidos proporcionan datos para lo que los científicos han llamado "la prueba de olfato de opción múltiple más grande del mundo", lo que pregunta por qué a los mosquitos les gustan más algunos humanos que otros.

El estudio, publicado en *Current Biology*, respondió algunas de las preguntas. La investigación multifacética sobre la malaria es una colaboración con la Escuela de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins, y los científicos ahora aprovechan los hallazgos sobre el olor humano para diseñar mezclas sintéticas de sustancias químicas que imiten mejor aquellas que atraen más a los mosquitos. Este nuevo conocimiento sobre cómo huelen los mosquitos a los humanos, explica **Conor McMeniman**, profesor asistente en el Departamento de Biología Molecular de Johns Hopkins, se puede utilizar de dos maneras críticas: "Con este conocimiento, ahora podemos desarrollar repelentes nuevos y más efectivos, pero también potencialmente volver el sentido del olfato del mosquito en su contra, al diseñar mezclas sintéticas para atraer a los mosquitos a trampas con fines de control masivo".

Tres cuartas partes de las 600 000 muertes por malaria cada año ocurren en niños menores de cinco años, principalmente en países del África subsahariana, pero también en la India y el Sudeste Asiático",

afirma **Jane Carlton**, directora del Instituto Johns Hopkins de Investigación sobre la Malaria. Sin embargo, combatir la malaria es un desafío complejo debido a la resistencia a los medicamentos del parásito de la malaria y a la resistencia a los insecticidas. Carlton destaca que resulta especialmente preocupante que los mosquitos invasores que transmiten la malaria, como el *Anopheles stephensi*, también hayan aparecido recientemente en ciudades africanas, aumentando la transmisión urbana de la malaria.

"Los humanos que son más atractivos para el mosquito de la malaria tienen olores corporales o firmas olfativas humanas enriquecidas con una clase de moléculas llamadas ácidos carboxílicos transportados por el aire, y también otros compuestos producidos por las bacterias que viven en nuestra piel", explica McMeniman, el autor principal del estudio.

La dieta, la genética y la fisiología resultante influyen, junto con los microbios que viven en las superficies de la piel. Pero si los cambios en la dieta pueden hacer que los humanos sean menos atractivos para los mosquitos es un área interesante para futuras investigaciones.

También continúa el trabajo en el Instituto de Malaria para "construir un mosquito mejor" para detener la transmisión de la malaria mediante la aplicación de ingeniería genética de vanguardia. Los científicos también han desarrollado un dispositivo portátil y rentable para determinar la resistencia de los mosquitos a los insecticidas.

El mosquito africano de la malaria, *Anopheles gambiae*, exhibe un fuerte impulso innato para buscar humanos en su entorno sensorial, entrando clásicamente en los hogares para posarse en la piel humana en las horas que flanquean la medianoche. Para comprender mejor el papel que desempeñan las señales olfativas que emanan del cuerpo humano en la generación de este comportamiento epidemiológicamente importante, **Diego Giraldo y colegas** del *W. Harry Feinstone Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Malaria Research Institute, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University*, Baltimore, desarrollaron un ensayo de preferencia de opción múltiple a gran escala en Zambia con visión de movimiento infrarrojo en condiciones de semicampo. Determinaron que *An. gambiae* prefiere aterrizar en objetivos visuales dispuestos calentados a la temperatura de la piel humana durante la noche cuando son cebados con emisiones de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) que reflejan un ser humano grande en el aire de fondo, el olor corporal de un humano sobre el CO<sub>2</sub> y el olor de uno durmiendo sobre otro. Al aplicar la volatilómica integrativa de todo el cuerpo a múltiples humanos evaluados simultáneamente en competencia en un ensayo de seis opciones, revelaron que el alto atractivo está asociado con perfiles de olor de todo el cuerpo de humanos con mayores abundancias relativas de los ácidos carboxílicos volátiles ácido butírico, ácido isobutírico y ácido isovalérico y la metilcetona acetoina generada por microbios de la piel. Por el contrario, los menos preferidos tenían un olor corporal total carente de ácidos carboxílicos, entre otros compuestos, y enriquecido con el monoterpenoide eucaliptol. En amplias escalas espaciales, los objetivos calentados sin CO<sub>2</sub> ni olor corporal total eran mínimamente o nada atractivos para *An. gambiae*. Estos resultados indican que el olor humano actúa de manera crítica para guiar la termotaxis y la selección de huésped por parte de este prolífico vector de la malaria mientras navega hacia los humanos, lo que genera una heterogeneidad intrínseca en el riesgo de picaduras a humanos.

*Di Caelers. On the scent in the quest to learn mosquitoes' preferred humans. Body odour could hold key to more effective repellents and malaria control. Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d44148-024-00140-8>.*

*Giraldo D et al. Human scent guides mosquito thermotaxis and host selection under naturalistic conditions. Current Biology, 2023; 33, 12, P2367-2382. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.04.050>*

## Las perturbaciones mejoran la resiliencia poblacional

---

El historial de adaptaciones humanas pasadas proporciona lecciones cruciales para guiar las respuestas a las crisis en el futuro. Hasta la fecha, no ha habido comparaciones globales sistemáticas de la capacidad de los humanos para absorber y recuperarse de perturbaciones a lo largo del tiempo. **Philip Riris, Fabio Silva, Enrico Crema, Alessio Palmisano, Erick Robinson y otros colegas** sintetizaron la resiliencia a través de una amplia muestra de datos de frecuencia-tiempo de la población prehistórica, que abarca 30 000 años de historia humana. Los análisis transversales y longitudinales de la disminución de la población muestran que las perturbaciones frecuentes mejoran la capacidad de una población para resistir y recuperarse de crisis posteriores. Los patrones de uso de la tierra son mediadores importantes de la fuerza de esta asociación positiva: las sociedades agrícolas y ganaderas son más vulnerables pero también más resilientes en general. Los resultados muestran que existen importantes compensaciones al adoptar estrategias de uso de la tierra nuevas o alternativas.

Comprender la variedad de respuestas pasadas de las sociedades humanas a las perturbaciones es una prioridad global en todas las ciencias sociales y naturales y apoyará el desarrollo de soluciones para crisis futuras. Numerosos estudios de caso han abordado el colapso, la transformación y la persistencia culturales del pasado, aunque cómo caracterizar mejor estos procesos es un tema de debate. Una importante cuestión no resuelta es la falta de comparabilidad entre casos de resiliencia poblacional en las ciencias históricas. Pocos estudios modelan explícitamente los impactos, la recuperación y la adaptación, o dan cuenta formalmente de la historia a largo plazo, que contiene variaciones importantes y previamente pasadas por alto dentro y entre entornos culturales o ambientales. Además, una tendencia a centrarse estrictamente en las respuestas a eventos extremos en sistemas tanto naturales como sociales puede exagerar el éxito adaptativo local o de corto plazo a expensas de comprender las vulnerabilidades a gran escala o de largo plazo. Un ejemplo bien conocido es el cambio hacia una dieta marina limitada entre los nórdicos de Groenlandia, que inicialmente compensó el riesgo a corto plazo de malas cosechas, pero aumentó la vulnerabilidad social al enfriamiento a más largo plazo del Atlántico Norte. Los autores establecen un enfoque comparativo global de la resiliencia a largo plazo para identificar los factores que estructuran la respuesta de las poblaciones prehistóricas a las perturbaciones a través del tiempo. El enfoque mide la capacidad de la población para resistir los cambios, así como la tasa de recuperación después de una perturbación a través del proxy común de datos de tiempo-frecuencia de radiocarbono. Las perturbaciones son los impulsores inferidos de reducciones relativas en la población o la actividad arqueológica en la prehistoria, que se describen de diversas formas como recesiones, crisis, caídas, desviaciones negativas o similares y forman el enfoque de este estudio, utilizando distribuciones de probabilidad sumadas (SPD) de fechas de radiocarbono calibradas. Las SPD funcionan como un índice de niveles relativos de actividad humana, o cambios poblacionales, a lo largo del tiempo. Las desaceleraciones demográficas se definen como períodos en los que las SPD están significativamente por debajo de las trayectorias de crecimiento esperadas en respuesta a las perturbaciones. Los esfuerzos se centran en dos preguntas clave: (1) qué tan rápido se recuperan las poblaciones pasadas después de las recesiones; y (2) ¿qué factores median la resistencia y la resiliencia pasadas a las crisis?

Para cuantificar los patrones en la resistencia-resiliencia de la población, se realiza un metanálisis de 16 regiones de estudio publicadas que utilizaron datos arqueológicos de radiocarbono para reconstruir las tendencias paleodemográficas regionales. La muestra global de regiones abarca desde el Ártico hasta los trópicos y abarca 30 000 años de historia.

Este enfoque de la resistencia-resiliencia del pasado permite vislumbrar las respuestas a nivel de la población a las perturbaciones a lo largo de la historia de la humanidad. Los resultados demuestran que un solo factor (la frecuencia de las crisis) aumenta tanto la capacidad de resistir las perturbaciones como de recuperarse de ellas. Además, la frecuencia de las recesiones que experimenta una población determinada está influenciada por el uso de la tierra: las poblaciones

agrícolas y agropastoriles experimentan significativamente más recesiones a lo largo del tiempo que otros patrones de uso de la tierra registrados durante las recesiones. Estos hallazgos sugieren colectivamente que el cambio global hacia economías productoras de alimentos durante el Holoceno (que comenzó 11 700 años calendario antes del presente) puede haber aumentado la vulnerabilidad de la población a las perturbaciones, pero en el proceso mejoró su capacidad de adaptación a través de la exposición repetida.

Riris, P., Silva, F., Crema, E. et al. *Frequent disturbances enhanced the resilience of past human populations*. *Nature* 629, 837–842 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07354-8>

## El precio a pagar por la polución plástica

---

En un futuro lejano, cuando la especie humana esté extinta y todas las ruinas se hayan derrumbado hace tiempo, el último signo que quede de nuestras civilizaciones bien podría ser una capa distinta de plástico en los estratos geológicos. El Antropoceno se puede definir por el plástico: barato, conveniente, increíblemente duradero e infinitamente adaptable, es un material maravilloso. Hay muchas cosas buenas que provienen del plástico. La medicina del siglo XXI sería inimaginable sin ella: desde tubos intravenosos hasta batas; jeringas a catéteres. Los plásticos se han convertido en parte integral de la vida moderna. Sin embargo, esta ubicuidad tiene un coste cada vez más reconocido.

La fabricación de plástico puede ser un negocio sucio, producido a partir de petroquímicos y a menudo modificado con aditivos (incluidos carcinógenos y disruptores endocrinos) que luego pueden filtrarse a nosotros o al medio ambiente, dañando la vida silvestre y entrando en las cadenas alimentarias. La contaminación plástica fluye hacia nuestros ríos y obstruye nuestras costas, enredando y asfixiando a los animales. La producción de plástico y la quema de residuos plásticos generan emisiones nocivas. Se han encontrado microplásticos (fragmentos de menos de 5 mm) en las cimas de las montañas, en los núcleos de hielo de la Antártida, en todos nuestros océanos y en el torrente sanguíneo de los seres humanos. Los ingerimos o inhalamos todos los días. Hay mucho que aprender sobre sus efectos en la salud humana, pero un artículo reciente demostró que la presencia de microplásticos y nanoplásticos (fragmentos de menos de 1000 nm) en las placas de la arteria carótida aumenta el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte.

Según la OCDE, la contaminación plástica se duplicará, de 22 millones de toneladas por año en 2016 a 44 millones de toneladas por año en 2040. Al reconocer cada vez más que el *statu quo* plantea una serie de daños insostenibles a la salud, el medio ambiente y la economía, la ONU está desarrollando un tratado multinacional para poner fin a la contaminación plástica. Dada la escala y la naturaleza aparentemente omnipresente del problema, ¿qué podría esperar lograr el tratado? Ninguna política eliminará la contaminación plástica y hay muchas medidas que podrían ayudar, incluida la prohibición de la exportación de desechos plásticos, una regulación para garantizar la transparencia sobre el contenido de los plásticos y una agenda de investigación específica. Pero dos intervenciones clave de alto impacto harían la situación mucho más manejable.

En primer lugar, reducir la producción de plástico, especialmente para eliminar el uso de artículos desechables innecesarios y de corta duración. La producción de plástico está en auge. En 1950 era de 2 millones de toneladas por año; en 2000 eran 200 millones; en 2019, 460 millones y sigue creciendo. Los artículos de un solo uso, a menudo envases, películas, botellas, bolsas de plástico y otros desechables relacionados con los alimentos, representan entre el 35% y el 40% de la producción de plástico. Esta situación debería (y puede) cambiar. Los modelos del *Pew Research Center* sugieren que centrarse en restringir estos artículos podría ayudar a reducir la producción de plástico en un 30% para 2040 de una manera que sea económica, social y técnicamente viable. En muchas jurisdicciones nacionales y subnacionales ya se han implementado con éxito restricciones a los plásticos de un solo uso, como pajitas para beber y bolsas de plástico. Ampliar estas iniciativas a nivel

mundial tendría beneficios sustanciales, ya que frenaría la producción y, por lo tanto, frenaría los desechos plásticos y, con ellos, la contaminación plástica.

En segundo lugar, es mejorar la gestión de residuos, particularmente en los países de ingresos bajos y medios. De hecho, gestionamos eficazmente la mayoría de los residuos plásticos. Se estima que el 5% de los residuos plásticos terminan filtrándose al medio ambiente (y el 0.5% al océano). La gran mayoría se guarda en vertederos sellados, se incinera o se recicla. Sin embargo, en las economías en desarrollo, donde el consumo aumenta rápidamente y las poblaciones en crecimiento se urbanizan cada vez más, los desechos plásticos superan el desarrollo de la infraestructura de residuos, lo que genera mala gestión y contaminación. Se estima que Estados Unidos representa el 0.4% del plástico mundial mal gestionado; India y China juntas representan el 40%. No se necesitan nuevas tecnologías deslumbrantes para evitar esta mala gestión; sólo una inversión prosaica en servicios públicos como la recolección de basura y las instalaciones adecuadas para los vertederos (por lo tanto, la financiación internacional para respaldar las disposiciones del tratado es esencial). Incluso si no ponemos fin a los residuos, podemos acabar con la contaminación.

La producción, el uso, la eliminación y la contaminación del plástico son problemas globales. Exigen respuestas globales. Un tratado jurídicamente vinculante que aborde todo el ciclo de vida de los plásticos, que pueda desarrollarse libre de influencias indebidas de la industria y que ponga la protección de la salud en el centro, puede poner fin a la contaminación plástica. Sin embargo, todavía no hay nada decidido.

*Editorial. Lancet, May 18, 2024; 403, 10440, P1951. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01018-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01018-3).*

## Repensando políticas de salud pública en policrisis

---

El Estudio sobre la carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2021 analizó la mortalidad por causas específicas y los años de vida perdidos por 288 causas por edad y sexo en 204 países y territorios entre 1990 y 2021. En comparación con el GBD anterior, su análisis incluyó tanto el COVID-19 como un indicador novedoso, otra mortalidad relacionada con la pandemia (OPRM) y el efecto de cada uno en la esperanza de vida. En general, la esperanza de vida aumentó en 6.2 años entre 1990 y 2021. El aumento gradual fue seguido por una conmoción global. Entre 2019 y 2021, COVID-19 y OPRM provocaron una disminución global de 2.2 años en la esperanza de vida. En 2021, COVID-19 fue la segunda causa principal de muerte entre ambos sexos con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 94.0 por 100 000 habitantes, y la OPRM fue la quinta causa de muerte con 32.3 por 100 000 habitantes. Estos hallazgos muestran el rápido impacto que una nueva enfermedad puede tener en la esperanza de vida y la mortalidad.

El pensamiento sistémico es un enfoque que ve interrelaciones y patrones a lo largo del tiempo y apunta a comprender todo el sistema, incluidas las creencias y suposiciones subyacentes. La aplicación de un enfoque de pensamiento sistémico a los resultados de este estudio ofrece una comprensión más profunda de eventos y puede dilucidar áreas de intervención para promover un cambio transformador. Este enfoque está alineado con el propósito del estudio GBD: la cuantificación de “la pérdida de salud causada por cientos de enfermedades, lesiones y factores de riesgo, de modo que se puedan mejorar los sistemas de salud y eliminar las disparidades”.

Entre 1990 y 2021, algunos patrones globales produjeron mayores aumentos en la esperanza de vida en Asia, Oceanía y África subsahariana (7.8–8.3 años) por causas de enfermedades transmisibles y no transmisibles, como enfermedades entéricas, infecciones y cardiopatía isquémica. Los colaboradores de Causas de muerte del GBD 2021 también identificaron, por primera vez, concentraciones de mortalidad o ubicaciones geográficas con una alta proporción de mortalidad debido a una causa determinada del GBD en comparación con otras áreas. Su análisis de la concentración de la mortalidad (90% de todas las muertes relacionadas con todas las causas) entre 1990 y 2021 revela que algunas

enfermedades infecciosas, como las infecciones de las vías respiratorias inferiores y la tuberculosis, todavía se concentran en múltiples regiones en 2021, donde reside más de la mitad de la población mundial. Otros, sin embargo, como la malaria y el sarampión, ahora se concentran en áreas que contienen el 15% o menos de la población total. Sorprendentemente, algunos países como Japón observaron aumentos en la esperanza de vida durante la pandemia de COVID-19 de 2019 a 2021. La comunidad puede aprender de los países que experimentan resultados de salud mejores de lo esperado, similar al histórico estudio Buena Salud a Bajo Coste, un estudio centrado en comprender los factores que contribuyen a que algunos países superen a otros para un nivel de ingresos determinado.

A medida que la COVID-19 se propagó, también lo hizo el concepto de policrisis, una interacción de múltiples crisis (por ejemplo, las crisis geopolíticas y climáticas y la pandemia de COVID-19). Una búsqueda en Google Scholar revela que la “polycrisis” en los títulos de las publicaciones aumentó de 100 en 2019 a más de 2250 desde 2020. La Comisión *Lancet* sobre sociedades pacíficas a través de la equidad en salud y la igualdad de género advierte que la polycrisis “abruma la capacidad de las sociedades para desarrollar respuestas políticas efectivas”. Aunque los colaboradores sobre las Causas de Muerte de 2021 evalúan los patrones de mortalidad por causas específicas, su análisis no amplía la comprensión de los numerosos eventos convergentes que caracterizan el período 2019-2021, como la guerra, el aumento de las temperaturas, la sequía y, a menudo relacionados, la migración masiva y disminución de la biodiversidad. Las estimaciones actuales de las causas de muerte del GBD no exploran el potencial protector de la resiliencia de los sistemas de salud. Comprender los elementos de la resiliencia puede ayudar al desarrollo de una respuesta pospandémica para el fortalecimiento y la preparación de los sistemas de salud. Para lograrlo, se necesitan perspectivas multidisciplinarias y transdisciplinarias para aplicar un pensamiento sistémico que involucre a diversos actores en la investigación y el análisis participativos.

Una de esas formas en que los Colaboradores de Causas de Muerte de 2021 aplican el pensamiento sistémico es a través de la novedosa categoría de OPRM. OPRM es una categoría importante que captura el uso de servicios de atención de salud relacionados y la capacidad resolutoria de los sistemas. Es importante comprender mejor las estructuras de los sistemas de salud y el uso o la falta de los servicios de atención de salud relacionados, especialmente entre comunidades ya marginadas. Un examen más detenido de las estructuras de los sistemas puede ayudar a explicar el injusto exceso de mortalidad que experimentan algunos grupos sociodemográficos. Por ejemplo, entre 2019 y 2021, los indios americanos y los nativos de Alaska en EE. UU. experimentaron una reducción de 6.6 años en su esperanza de vida. Este hallazgo refleja los efectos acumulativos de la marginación social y el acceso desigual a la atención médica y otros recursos que han abarcado generaciones. El examen de las disparidades en salud es crucial para desarrollar una respuesta política adecuada y centrada en la equidad. Si bien es esencial hacer hincapié en las disparidades de mortalidad entre países, también es importante informar sobre las disparidades dentro de los países para aumentar la importancia de las políticas orientadas a la equidad destinadas a reducir esas brechas a nivel nacional.

La morbilidad y la mortalidad relacionadas con eventos climáticos adversos requieren priorización en futuros análisis del GBD. La OMS considera que el cambio climático es una importante amenaza para la salud mundial. La Organización para la Alimentación y la Agricultura ha publicado un análisis de los efectos negativos del cambio climático en las mujeres y jóvenes rurales de bajos ingresos en 24 países de bajos y medianos ingresos de cinco regiones. En los EE. UU., el calor extremo se asocia con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, incluidas la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares; la primera y tercera causa de muerte en 2021. Las partes interesadas necesitan herramientas basadas en evidencias para vincular las principales causas de mortalidad con factores estructurales como el cambio climático.

Un análisis del exceso de muertes relacionado con la invasión de Irak de 2003 ofrece un ejemplo metodológico de la utilidad de calcular la tasa atribuible de exceso de muertes debido a una crisis

determinada. Las categorías de causas del GBD de “exposición a fuerzas de la naturaleza”, “conflicto y terrorismo” y “exposición ambiental al calor y al frío” deben desglosarse para investigar las tendencias de cada causa única.

Muchas de las principales causas de muerte se pueden prevenir en gran medida, pero requieren un enfoque sistémico de la política sanitaria que reconozca plenamente la actual era de polycrisis mundial. El informe de Sociedades Justas de la Organización Panamericana de la Salud ofrece un marco conceptual que considera cómo la interseccionalidad y los factores estructurales (por ejemplo, las estructuras sociopolíticas, el cambio climático y el racismo estructural) contribuyen a las circunstancias de la vida que pueden afectar la salud. Los autores abogan por abordar la salud desafíos del sistema a través de marcos de derechos humanos y gobernanza participativa para lograr un cambio transformador. De lo contrario, la comunidad global está permitiendo una distribución injusta de la mortalidad.

*Kanter R, Fort MP. Rethinking health policy: life expectancy and mortality in an era of polycrisis. Lancet, May 18; 2024; 403, 10440, P1956-1958. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00754-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00754-2).*

## Guía de la OMS para medir hemoglobina en la definición de anemia

---

La anemia se determina convencionalmente cuando la concentración de hemoglobina cae por debajo de un umbral definido para la edad, el sexo y el estado fisiológico. La definición precisa de los umbrales de concentración de hemoglobina para determinar la anemia es esencial para el diagnóstico clínico y la atención del paciente, y para comprender la escala de los factores asociados. La OMS estima que, a nivel mundial, en 2019, la anemia afectó al 30% de las mujeres de entre 15 y 49 años (incluido el 36% de todas las mujeres embarazadas) y al 40% de los niños de entre 6 y 59 meses. Un estudio sobre la carga mundial de enfermedades encontró que en 2021, 1.9 mil millones de personas (24% de la población mundial) padecían anemia, y esa anemia estaba entre las tres principales causas de años de vida vividos con discapacidad en todo el mundo. Reducir la prevalencia de la anemia en las mujeres es una Meta Mundial de Nutrición para 2025, y un indicador de progreso hacia los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Las recomendaciones de la OMS sobre los umbrales de hemoglobina para definir la anemia se propusieron inicialmente en 1958, se actualizaron en 1968, y se han mantenido constantes desde entonces. Sin embargo, no ha habido consenso sobre estos umbrales, con otros grupos de expertos (por ejemplo, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades), organismos de expertos y libros de texto de hematología clínica y de laboratorio que proponen por separado umbrales de concentración de hemoglobina para definir la anemia. Esta incertidumbre ha producido umbrales heterogéneos entre diferentes laboratorios de diagnóstico. También existe ambigüedad en cuanto al progreso hacia los objetivos de reducción de la anemia en salud pública global e incluso sobre el mejor enfoque para alcanzarlos.

Además de la incertidumbre sobre los umbrales mismos, ha habido dudas sobre la justificación de umbrales de concentración de hemoglobina más altos en hombres adultos (<130 g/L) que en mujeres adultas (<120 g/L) para diagnosticar anemia, particularmente si esta diferencia en los umbrales de concentración de hemoglobina representa una diferencia fisiológica entre sexos o son un efecto de las menores reservas de hierro que a menudo están presentes en las personas que menstrúan. También ha habido incertidumbre con respecto a si los umbrales de concentración de hemoglobina deberían variar según la ascendencia (y, por lo tanto, variar entre regiones) debido a posibles diferencias genéticas subclínicas asociadas que influyen en la concentración de hemoglobina y la fisiología de los glóbulos rojos. También se han cuestionado los umbrales en niños pequeños de entre 6 meses y 2 años, con sugerencias de que los umbrales deberían ser más bajos que los de las directrices actuales, lo que podría sobrestimar la prevalencia de la anemia en este grupo.

En marzo de 2024, la OMS publicó la directriz sobre los límites de hemoglobina para definir la anemia en individuos y poblaciones, desarrollada siguiendo los rigurosos procedimientos descritos en el manual de la OMS para el desarrollo de directrices, cuyo objetivo es aplicar un enfoque consistente y basado en evidencia para apoyar la salud. La evidencia que sustenta la guía se obtuvo de conjuntos de datos internacionales con curación post hoc de datos clínicos y de laboratorio para definir una población de referencia saludable. El análisis de la evidencia indicó umbrales de concentración de hemoglobina para el diagnóstico de anemia en adultos, adolescentes, niños mayores en edad preescolar e individuos en el primer y tercer trimestre del embarazo que son consistentes con recomendaciones anteriores de la OMS. La evidencia indicó que las concentraciones de hemoglobina son más altas en los hombres que en las mujeres, y que los umbrales en los niños pequeños (de 6 a 23 meses) podrían ser más bajos de lo recomendado anteriormente. No hubo evidencia suficiente para definir la anemia de manera diferente entre individuos de diferentes ascendencias, lo que permitiría un conjunto único de umbrales globales.

Las recomendaciones clave de la Guía de la OMS (umbrales de concentración de hemoglobina para definir la anemia) son las siguientes (Concentración de Hemoglobina en g/L): Niños de 6 a 23 meses <105; Niños de 24 a 59 meses <110; Niños de 5 a 11 años <115; Niñas de 12 a 14 años que no están embarazadas <120; Niños de 12 a 14 años <120; Mujeres de 15 a 65 años que no están embarazadas <120; Hombres de 15 a 65 años <130; Personas que están embarazadas: Primer trimestre <110, Segundo trimestre <105, Tercer trimestre <110 g/L.

Los umbrales de concentración de hemoglobina para definir la anemia se basan en el percentil 5 de la distribución de hemoglobina de una muestra internacional de referencia sana agrupada. Las concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia no deben ajustarse para tener en cuenta el efecto de la ascendencia genética. Se recomienda el uso de sangre venosa, analizadores hematológicos automatizados y medidas de control de alta calidad para evaluar la concentración de hemoglobina en individuos y poblaciones.

Como la hemoglobina aumenta debido a la hipoxia prolongada, la OMS recomienda ajustar las concentraciones de hemoglobina antes de aplicar los umbrales para diagnosticar la anemia en poblaciones que viven a una altura sobre el nivel del mar y en personas que fuman. Sobre la base de un análisis sistemático realizado en varios países, la directriz actualizada recomienda ajustes en las concentraciones de hemoglobina para quienes viven a 500 m de altura sobre el nivel del mar o más (en comparación con 1000 m o más anteriormente). Además, en comparación con las pautas anteriores, los ajustes son mayores para quienes viven entre 1000 m y 3000 m de altura, y menores para quienes viven por encima de 3000 m de altura. Esta recomendación afectará a más personas, ya que será necesario considerar ajustes para quienes viven en una elevación más baja (500 m o más); sin embargo, las poblaciones en las elevaciones más altas tendrán menos probabilidades de ajustarse al rango anémico. La directriz reconoce que la respuesta fisiológica de la concentración de hemoglobina a la hipoxia podría verse influenciada por factores genéticos, y que se necesita más trabajo para definir este efecto en diferentes regiones.

Las recomendaciones de las directrices de la OMS para ajustes de las concentraciones de hemoglobina en personas que viven en distintos rangos de elevación (metros sobre el nivel del mar) (Ajustes en la concentración de hemoglobina en g/L) son las siguientes: 1–499 metros 0; 500–999 metros 4; 1000–1499 metros 8; 1500–1999 metros 11; 2000–2499 metros 14; 2500–2999 metros 18; 3000–3499 metros 21; 3500–3999 metros 25; 4000–4499 metros 29; 4500–4999 metros 33. Los ajustes se restan de la concentración de hemoglobina medida de un individuo o se suman al umbral de concentración de hemoglobina que define la anemia.

La directriz reconoce que la medición de la hemoglobina en muestras de sangre venosa en analizadores hematológicos automatizados en laboratorios con buenos procedimientos de control de calidad sigue siendo el estándar de oro para detectar la anemia. Implementar este enfoque para encuestas de campo y en clínicas en entornos de bajos recursos puede resultar un desafío. En muchos casos, la epidemiología de la anemia en países de ingresos bajos y medios se ha definido a través de

encuestas poblacionales (por ejemplo, encuestas demográficas y de salud) que utilizan sangre capilar recolectada mediante punción digital, medida en dispositivos en el punto de atención (ej., hemoglobímetro) en el campo. La variación preanalítica relacionada con la muestra de sangre capilar parece introducir una imprecisión sustancial sin un sesgo constante, y la directriz de la OMS advierte que actualmente no es factible ajustar estos valores para relacionarlos con mediciones derivadas de venas. Se están explorando técnicas alternativas de muestreo capilar, por ejemplo, el uso de gotas de sangre agrupadas de un solo tubo capilar, como opciones potenciales para reducir la variabilidad preanalítica.

Siguen existiendo lagunas clave en la investigación. Existen limitaciones en la evidencia subyacente sobre los umbrales de concentración de hemoglobina, especialmente la escasez de datos de personas sanas en entornos de bajos ingresos y durante el embarazo; idealmente, un futuro estudio prospectivo de referencia global o una solicitud de datos prospectivos podría superar esta preocupación. Los datos sobre las concentraciones de hemoglobina en personas mayores (es decir, mayores de 65 años), en quienes la anemia es un problema clínico y de salud pública emergente, han sido escasos y los umbrales para este grupo de población no se incluyen en esta guía; desarrollar evidencia para este grupo es una prioridad de investigación. De manera similar, la directriz no proporciona umbrales para recién nacidos, bebés menores de 6 meses y personas en posparto. En particular, los umbrales se han desarrollado sobre la base de límites estadísticos derivados de poblaciones de referencia e indican cuándo un individuo tiene una concentración de hemoglobina dentro del 5% más bajo de la población sana. Habría sido deseable basar los umbrales en resultados funcionales, como la morbilidad, la mortalidad, el desarrollo neurológico y el peso al nacer, para fortalecer su aplicabilidad clínica; sin embargo, no había evidencia suficiente disponible y esta es una brecha importante en la investigación. Por último, los cambios en las recomendaciones para la evaluación de la hemoglobina y la definición de anemia tienen implicaciones importantes para obtener estimaciones nacionales y mundiales de la anemia. Comprender los cambios en las estimaciones nacionales de prevalencia de la anemia requerirá una cuidadosa consideración y, cuando sea posible, un nuevo análisis de los datos recopilados previamente.

La directriz de la OMS y la evidencia que la respalda brindan una oportunidad para la armonización global de los umbrales de hemoglobina para definir la anemia en todos los países, guías clínicas y laboratorios de diagnóstico. Si se adapta, los pacientes pueden recibir diagnósticos consistentes en diferentes laboratorios, entornos clínicos y regiones, lo que les permitirá recibir la atención clínica adecuada. En última instancia, las directrices de la OMS requieren la adopción por parte de los estados miembros (países) y otras partes interesadas. Cada país, sistema de salud, organización de expertos y laboratorio clínico puede evaluar las recomendaciones y considerar la evidencia subyacente para fundamentar sus decisiones, que también estarán influenciadas por los datos, la experiencia, los valores y las preferencias locales. A nivel mundial, la directriz proporciona una plataforma para actualizar las estimaciones de prevalencia y para establecer y monitorizar el progreso hacia los objetivos de reducción de la anemia.

*Sant-Rayn Pasricha S-R et al. Measuring haemoglobin concentration to define anaemia: WHO guidelines. Lancet, May 18, 2024; 403, 10440, P1963-1966. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00502-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00502-6).*

## 50 años de historia de los Programas de Inmunización

---

El 23 de mayo de 1974, en la 27ª Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra, Suiza, las delegaciones vieron una resolución, de apenas una página, que al principio podría haber parecido sin importancia, dada su brevedad. Pero en su interior había una petición revolucionaria que transformaría la salud mundial y marcaría el comienzo de logros históricos en materia de salud pública. Reconociendo la “inmensa contribución” de la inmunización al control de muchas enfermedades transmisibles comunes, el texto pedía a los Estados miembros de la OMS que desarrollaran programas de inmunización y vigilancia contra la difteria, la tos ferina, el tétanos, el sarampión, la poliomielitis, la tuberculosis y la viruela. Las enfermedades eran las que más mataban a los niños en aquel entonces,

a pesar de que existían vacunas para ellas. Se pidió al entonces director general de la OMS, **Halfdan Mahler**, que intensificara las actividades “en todos los niveles” de la organización para ayudar a los países con esta tarea. Los Estados miembros aprobaron la resolución ese día. Y así nació el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS.

Ahora conocido como Programa Esencial de Inmunización, 50 años después, cada país tiene un programa nacional de inmunización. El PAI recomienda 13 vacunas para todos los países, incluidas las contra la rubéola, la hepatitis B y el virus del papiloma humano, para prevenir el cáncer de cuello uterino. Otras 17 vacunas apoyadas por el PAI son específicas de una región o contexto, como las de la fiebre amarilla, el cólera y ahora la malaria. En el programa trabajan unos 500 funcionarios de las oficinas nacionales y regionales de la OMS y de la sede en Ginebra.

Durante más de medio siglo, el PAI ha tenido un impacto monumental en la salud mundial. Fue fundamental en el esfuerzo final para erradicar la viruela, logrado en 1980 (y notablemente en medio de la Guerra Fría entre Estados Unidos y la ex Unión Soviética). Ahora está a punto de erradicar una segunda enfermedad, la polio, y sólo se han reportado un puñado de casos en Afganistán y Pakistán. Además, la enorme caída de las enfermedades objeto del PAI ha supuesto una “enorme contribución” para impulsar la supervivencia infantil, afirma **Kate O'Brien**, directora del Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos de la OMS. Se estima que en las últimas cinco décadas se han salvado 101 millones de vidas infantiles.

Aún quedan múltiples desafíos por delante para esta innovadora iniciativa a medida que se embarca en sus próximos 50 años. La pandemia de COVID-19 interrumpió los programas nacionales de inmunización, lo que provocó que 67 millones de niños en todo el mundo quedaran sin una o más vacunas. Como resultado, los brotes de enfermedades prevenibles mediante vacunas se han extendido a nivel regional e incluso mundial. Por ejemplo, 50 países informaron de brotes grandes y perturbadores de sarampión en 2023, el doble que en 2022. Ahora, la Gran Agenda de Recuperación e Inmunización 2030 de la OMS y sus socios esperan llegar a los niños que no recibieron la vacunación de rutina trabajando de manera proactiva con los gobiernos y sus sistemas de salud.

**Ephrem Tekle Lemango**, jefe de Inmunización de UNICEF, destacó que muchos niños no inmunizados tienen ahora más de 2 años, “por lo que el sistema convencional no los encuentra ni los vacuna. Se requiere toda una serie de nuevos enfoques para llegar a estos niños mayores, de modo que podamos evitar, o al menos detener, la continuidad de los brotes de enfermedades prevenibles mediante vacunación que están ocurriendo en todos los países”. Si bien continúa la carrera para inmunizar a los niños, los otros desafíos del PAI incluyen la financiación sostenible de los programas nacionales de inmunización y la aceleración de las respuestas durante los brotes. Pero las ideas prometedoras para llegar a los niños, la aprobación de nuevas vacunas y las innovaciones en la administración de vacunas ofrecen esperanza para las próximas décadas.

Cuando se lanzó el PAI, sólo alrededor del 5% de los niños del mundo en ese momento estaban siendo vacunados contra las principales enfermedades prevenibles mediante vacunas, dice O'Brien, y estos niños se encontraban únicamente en entornos de altos ingresos y accedían a las vacunas a través del mercado privado. El PAI generó nuevas esperanzas para la equidad mundial en materia de vacunas, pero tardó en despegar. “No hubo mucho esfuerzo entre 1974 y 1980”, dijo Lemango. “Sólo dos de cada diez niños tenían acceso a las seis vacunas básicas [difteria, tos ferina, tétanos, sarampión, poliomielitis y tuberculosis] que estaban disponibles en ese momento”. En la sede de la OMS en Ginebra, la dotación de personal para el PAI también era escasa: sólo un médico a tiempo completo, una secretaria y algunos empleados a tiempo parcial.

Varias acciones notables dieron un giro al PAI. En primer lugar, en 1977, el Director General Mahler asignó 1 millón de dólares del presupuesto ordinario de la OMS al PAI, lo que permitió que el número de personal dedicado al programa creciera hasta ocho profesionales y cuatro secretariados. La iniciativa recibió un impulso aún mayor cuando UNICEF, bajo el liderazgo de Jim Grant, lanzó una revolución mundial en materia de supervivencia y desarrollo infantil en 1982. Uno de los objetivos fue la inmunización, que se volvió esencial en los esfuerzos por alcanzar las metas universales de inmunización infantil como “una manera de acelerar el compromiso” hecho para PAI y obtener un mayor apoyo político para ello”, dijo Lemango. Los objetivos apuntaban a alcanzar una cobertura de vacunación del 80% a nivel mundial para 1990. UNICEF unió fuerzas con la OMS y los gobiernos para impulsar campañas de inmunización en países de alta prioridad. Los esfuerzos fueron cruciales para reforzar el trabajo del PAI, ayudando a aumentar la cobertura de inmunización del 20% a principios de 1981 a alrededor del 80% en 1990.

El lanzamiento de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (ahora Gavi, la Alianza para las Vacunas), en 2000, fue otro avance importante para el PAI. Como asociación público-privada, la misión de Gavi era cerrar la brecha de equidad en el acceso a las vacunas. “Había una desigualdad fundamental”, dijo **Aurélia Nguyen**, directora de programas de Gavi, ya que los países de altos ingresos podían permitirse comprar y distribuir vacunas, pero no los países de bajos ingresos con la mayor carga de morbilidad. Al aunar financiación y demanda de vacunas, Gavi anunció una nueva era para el PAI. En la década de 2000, también se desarrollaron e introdujeron en el PAI nuevas vacunas, incluidas aquellas contra las infecciones neumocócicas, el rotavirus y la meningitis A.

Ahora, el 89% de los bebés están protegidos con una primera dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, un marcador clave de la cobertura de vacunación. Pero la cobertura de inmunización cae al 80% en el continente africano en general, y al 60-70% en países específicos que enfrentan una fragilidad continua, como la República Centroafricana. Otra cuestión es mantener la financiación para la inmunización en los países que se enfrentan a crisis de deuda, conflictos y cambio climático. “Tenemos que argumentar constantemente no sólo sobre el impacto en la salud, sino también sobre el impacto económico” de la vacunación, dijo Nguyen. Los programas de Gavi han generado 220 mil millones de dólares en beneficios económicos en los países apoyados por Gavi desde 2000.

Mejorar la colaboración con los socios en situaciones de emergencia es un desafío adicional. En respuesta a los brotes, la organización no gubernamental Médicos Sin Fronteras (MSF) también pretende vacunar a los niños que no han recibido la inmunización de rutina. Pero para lograrlo, “es importante celebrar la reunión de las partes interesadas lo antes posible para tener una idea clara de quién hace qué... a menudo hay varias partes interesadas y programas verticales que no siempre están bien coordinados”, afirmó **Kartini Gadroen**, Asesora de Vacunación de MSF. La organización benéfica también quiere un acceso más rápido a las vacunas en crisis humanitarias. “El proceso de negociación para conseguir las vacunas y la autoridad... es lamentablemente muy lento”, dijo Gadroen. Señala un brote de sarampión en Goma, República Democrática del Congo, en marzo de 2024 “que podría haberse evitado si hubiéramos podido ser un poco más rápidos”.

Pero existen oportunidades para que PAI ante algunos de sus desafíos. Los trabajadores de salud comunitarios son un recurso sin explotar, dicen los expertos. El continente africano tiene alrededor de 1 millón de estos trabajadores. Mientras tanto, dos nuevas vacunas contra la malaria son hitos importantes para el PAI. Hasta ahora, ocho países africanos han introducido una vacuna contra la malaria y se espera que muchos más la implementen en 2024.

Las innovaciones científicas también podrían aportar nuevos enfoques para la administración de vacunas. Existen vacunas orales y nasales, “pero estamos en un lugar realmente interesante para las vacunas en la piel a través de un parche de micromatriz... Puedes imaginar cómo eso abre la capacidad de acceder realmente a las personas. Podrías dejarlos en un sobre con un dron y un padre podría ponérselo a su hijo”, explicó O'Brien. La OMS también espera el desarrollo de vacunas que sean de una sola dosis. “Algunas de nuestras vacunas requieren tres o cuatro dosis, por lo que nos encantaría tener vacunas de dosis única implementadas a las edades más tempranas posibles y [que sean] duraderas a lo largo de toda la vida”, dijo.

Para garantizar el éxito continuo del PAI, a O'Brien le gustaría ver un “compromiso financiero total y formal” de los gobiernos de los países para apoyar el programa. “Todo lo que se ha logrado se puede perder... a menos que existan la voluntad política, el liderazgo y el compromiso político. Así que lo que realmente pedimos en este 50º aniversario es que todos los líderes políticos se sientan inspirados por lo que se ha logrado. Depende de ellos asegurar que su legado no retroceda”, afirmó.

*Samarasekera U. 50 years of the Expanded Programme on Immunization. Lancet, May 18; 2024; 403, 10440, P1971-1972. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01016-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01016-X).*

## Rastreadores de genes olvidados

---

El genoma humano contiene unos 40 000 genes codificantes y no codificantes de proteínas. Sin embargo, no todos se estudian por igual. Aunque ahora los científicos pueden estudiar miles de genes a la vez para encontrar aquellos asociados con un rasgo determinado, todavía tienden a centrarse en los mismos genes que eran populares incluso antes de que se completara el Proyecto Genoma Humano, hace más de 20 años.

Un par de herramientas tienen como objetivo señalar genes humanos interesantes pero descuidados a los investigadores que podrían estar buscando diamantes genéticos en bruto. Una herramienta, llamada *Find My Understudied Genes* (FMUG), surgió de un estudio publicado el 1 de marzo, que primero explora por qué genes interesantes, pero relativamente poco investigados, no se destacan en las encuestas genéticas, y luego ofrece FMUG como remedio. La segunda herramienta es la base de datos *Unknome*, creada por un equipo dirigido por **Matthew Freeman** de la Universidad de Oxford, Reino Unido, y **Sean Munro**, del Laboratorio de Biología Molecular MRC, Cambridge, Reino Unido, que fue descrita en 2023.

Dado un conjunto de genes, la base de datos de *Unknome* identifica ortólogos (genes con ascendencia común) en otras especies, luego cuenta el número de hallazgos publicados sobre cada gen y sus parientes, ponderados por la solidez de la evidencia detrás del hallazgo. Los usuarios pueden clasificar los genes según su grado de estudio.

FMUG ayuda a las personas a reducir una lista de genes humanos (como posibles objetivos de estudios de secuenciación a escala del genoma) utilizando varios filtros, incluida la popularidad del gen en la literatura publicada.

Hay muchas razones por las que algunos genes se estudian más que otros. Una posibilidad obvia es que algunas secuencias simplemente tengan vínculos más débiles con las enfermedades y, por lo tanto, sean menos "interesantes" para los investigadores y los organismos de financiación. Pero los estudios han encontrado poca correlación entre la solidez de la evidencia sobre un gen y la cantidad de artículos publicados sobre él. El 44% de los genes que los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. habían identificado como objetivos prometedores para la enfermedad de Alzheimer no habían sido mencionados en los títulos o resúmenes de ningún artículo sobre la enfermedad. El equipo consideró otras tres explicaciones para la falta de estudios: que los genes poco estudiados no aparecen en las encuestas genómicas como "resultados" relacionados con rasgos o enfermedades; que los autores del estudio no logran resaltar los genes poco estudiados; o que los autores de artículos de seguimiento no estudian genes poco estudiados que los artículos genómicos han destacado. Al analizar 909 encuestas de todo el genoma recopiladas de 4 bases de datos de estudios y miles de artículos sobre genes específicos que citaban esas encuestas, los autores encontraron apoyo para la segunda hipótesis: de 18 295 aciertos genéticos identificados en 148 encuestas de datos de expresión genética incluidos en el análisis, solo 161 fueron mencionados en el título o resumen del estudio. Los que se mencionaron tendían a estar ya bien estudiados en la literatura. Luego, se preguntaron por qué los autores de estudios genómicos podrían optar por resaltar ciertos genes sobre otros. Descubrieron que una de las razones era la disponibilidad de reactivos de investigación específicos para esos genes. Otro fue el número de artículos existentes sobre los genes. Es un bucle que se refuerza a sí mismo. Algunos genes también podrían no estar suficientemente estudiados por razones sociológicas.

Los usuarios de FMUG, que está disponible para Windows, macOS e iOS, importan una lista de genes y luego pueden aplicar cualquiera de los aproximadamente 300 filtros para resaltar, digamos, genes con menos de una cierta cantidad de artículos asociados. Otros filtros incluyen la existencia de determinadas herramientas para estudiar los genes o la disponibilidad de un homólogo de ratón.

Investigadores de la Universidad de Copenhague utilizaron FMUG para demostrar que las proteínas extremadamente compactas "intrínsecamente desordenadas" tienden a ser poco estudiadas en comparación con aquellas con características más comunes.

Los investigadores publicaron un artículo en el servidor de preimpresión bioRxiv que destaca genes poco estudiados en el gusano *Caenorhabditis elegans*. Los autores compilaron 432 tablas de 112 artículos que enumeran genes que silencian el ARN en el nematodo, luego enumeraron los genes de esas tablas que no aparecían con frecuencia (menos de 10 veces) en el texto principal de los 112 artículos u otros artículos. Más allá de sus beneficios prácticos, estas herramientas son valiosas porque crean conciencia sobre los puntos ciegos en la literatura publicada. Tal negligencia tiene un alto coste. Genes poco estudiados pueden tener funciones clave en la biología fundamental, la etiología de las enfermedades y el descubrimiento de fármacos.

Hutson M. Software tools identify forgotten genes. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01548-w>.

Richardson, R., Tejedor Navarro, H., Nunes Amaral, L. A. & Stoeger, T. *eLife* 12, RP93429 (2024).

Rocha, J. J. et al. *PLoS Biol.* 21, e3002222 (2023).

## Cómo las cucarachas conquistaron el mundo

Una plaga doméstica omnipresente tiene orígenes inesperados. Una cucaracha que vive en viviendas humanas en todo el mundo se conoce como cucaracha alemana, pero originalmente no proviene de Alemania. Un estudio publicado en las Actas de la Academia Nacional de Ciencias sugiere que la criatura se originó en el sur de Asia y se extendió por todo el mundo debido a su afinidad por los hábitats humanos.

El biólogo sueco **Carl Linnaeus** fue el primer científico que describió la cucaracha, a la que llamó *Blattella germanica*, en 1776 en Europa, de ahí la suposición sobre su origen alemán. "No se originaron allí, pero fueron domesticados allí y luego comenzaron a extenderse por todo el mundo", dice el coautor del estudio **Qian Tang**, biólogo evolutivo que ahora trabaja en la Universidad de Harvard en Boston, Massachusetts.

Tang y sus colegas analizaron los genomas de 281 cucarachas alemanas recolectadas en 17 países, incluidos Australia, Etiopía, Indonesia, Ucrania y Estados Unidos. Utilizaron las similitudes y diferencias entre los genomas para calcular cuándo y dónde podrían haberse establecido diferentes poblaciones. Descubrieron que el pariente vivo más cercano de la cucaracha alemana es probablemente la cucaracha asiática *Blattella asahinai*, que todavía se encuentra en el sur de Asia. *Blattella germanica* probablemente se separó de él hace unos 2100 años. Luego, hace unos 1200 años, *B. germanica* viajó hacia el oeste, hacia Oriente Medio, con el tráfico comercial y militar de los califatos islámicos omeya y abasí. Comenzó a extenderse hacia el este desde el sur de Asia hace unos 390 años, con el surgimiento del colonialismo europeo y el surgimiento de empresas comerciales internacionales como las Compañías Holandesas y Británicas de las Indias Orientales. Aproximadamente un siglo después, la cucaracha alemana llegó a Europa y desde allí se extendió por todo el mundo.

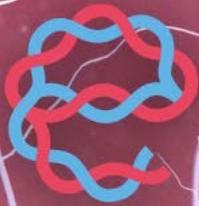
**Cleo Bertelsmeier**, investigadora de especies invasoras de la Universidad de Lausana en Suiza, dice que fue emocionante ver cómo el estudio pudo relacionar los datos genéticos con eventos históricos. El uso de la genómica fue fundamental para comprender la dispersión de la cucaracha alemana. Las cucarachas alemanas deben su éxito a su extraordinaria adaptabilidad. Se adaptan fácilmente a entornos muy modificados, como nichos ocupados por humanos; tienen un ciclo reproductivo corto; y son muy oportunistas, cualidades que también los hacen propensos a ser transportados como autoestopistas a nuevos lugares.



Una cucaracha alemana hembra preñada descansa sobre una superficie de madera salpicada de migas de pan. La cucaracha alemana (*Blattella germanica*) se encuentra en todo el mundo, pero sus orígenes han sido misteriosos. Crédito: Martin Dohrn/Science Photo Library

Nogrady B. The origin of the cockroach: how a notorious pest conquered the world. *Nature*, 24 May 2024; doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01454-1>.

Tang, Q. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 121, e2401185121 (2024).



euroespes  
health

# Enfermedades del Sistema Nervioso

# Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias

## Diagnóstico de demencia en la era anti-amiloide

---

En Europa, se espera que el número de personas en riesgo de deterioro cognitivo aumente significativamente en los próximos años debido al rápido envejecimiento de su población. La llegada de fármacos modificadores de la enfermedad de Alzheimer ofrece esperanza. Se ha demostrado que los medicamentos antiamiloides aducanumab, lecanemab y donanemab eliminan el amiloide del cerebro durante las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer y retardan el deterioro cognitivo. La investigación sobre estos medicamentos avanza a buen ritmo y su uso se implementará pronto en la práctica clínica, si la evidencia confirma estos hallazgos positivos. Sin embargo, la implementación presenta desafíos logísticos. Para garantizar un acceso equitativo a estos medicamentos y su entrega segura, los sistemas nacionales de salud deberán fortalecer su infraestructura de atención médica. También será necesario reclutar y capacitar a una fuerza laboral experta, y se necesitarán protocolos de diagnóstico consistentes para el uso eficiente de imágenes y otros biomarcadores para guiar el uso específico de estos costosos medicamentos. Anticipándose a la apremiante necesidad de un diagnóstico oportuno y preciso en todos los sistemas de salud, 11 sociedades científicas europeas han unido fuerzas para definir un flujo de trabajo estructurado para el diagnóstico de trastornos neurocognitivos basado en biomarcadores.

Las recomendaciones europeas sobre el flujo de trabajo intersocial están destinadas a su implementación en clínicas de memoria y podrían ayudar a armonizar el diagnóstico. Las recomendaciones comprenden cuatro oleadas secuenciales de evaluaciones para identificar un diagnóstico clínico de un trastorno neurocognitivo. Los trastornos que podrían diagnosticarse utilizando el flujo de trabajo incluyen la enfermedad de Alzheimer y variantes atípicas (p. ej., atrofia cortical posterior), degeneración del lóbulo frontotemporal, enfermedad de cuerpos de Lewy y tauopatías motoras (p. ej., degeneración corticobasal). En la primera ola de evaluación, se realizan anamnesis, exámenes clínicos y pruebas cognitivas y conductuales para identificar a los pacientes con sospecha de deterioro cognitivo leve o demencia leve. En la segunda ola, las evaluaciones comprenden pruebas neuropsicológicas, análisis de sangre sistémicos y neuroimagen (p. ej., resonancia magnética o tomografía computarizada). En este punto del flujo de trabajo, se propone un síndrome clínico y una hipótesis causal sospechada, y los pacientes que no tienen un trastorno neurocognitivo (p. ej., epilepsia de aparición tardía o encefalitis autoinmune) son remitidos para recibir atención fuera del flujo de trabajo. La tercera ola de evaluación consiste en pruebas de primera línea basadas en biomarcadores para determinar el diagnóstico, ya sea mediante análisis de amiloide y fosfotau en el LCR o imágenes avanzadas (p. ej., FDG-PET o DaT-SPECT). Se considera necesaria una ola final si el diagnóstico de primera línea basado en biomarcadores era incierto; esta prueba de biomarcadores de segunda línea podría incluir PET con amiloide o análisis del LCR si solo se realizaron imágenes en la ola anterior.

Este flujo de trabajo debería guiar a los especialistas en la selección del biomarcador más apropiado que proporcione la información más útil a partir de un mínimo de pruebas. Reducir el número de pruebas necesarias para el diagnóstico diferencial será beneficioso para los pacientes, para quienes no son deseables múltiples pruebas invasivas y procedimientos onerosos. Sin embargo, el flujo de trabajo tiene limitaciones: no está diseñado para su uso en entornos de atención primaria, donde muchos pacientes inicialmente presentarán problemas de memoria; procedimientos como la PET son costosos y la disponibilidad de algunos métodos analíticos es escasa en muchos sistemas nacionales de salud; y la experiencia clínica necesaria para la evaluación de estas pruebas no está ampliamente disponible, lo que significa que será necesario contratar y capacitar a una fuerza laboral experta.

La validez de los biomarcadores líquidos podría ser otra limitación más en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Las recomendaciones europeas sobre el flujo de trabajo

intersocietal no consideran ningún biomarcador sanguíneo ya que estos ensayos están siendo validados. En un taller dirigido por las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de EE. UU. (NASEM; celebrado del 16 al 17 de enero), para discutir las prioridades de investigación para la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas, surgieron preocupaciones sobre la validez de los biomarcadores fluidos en poblaciones diversas, ya que existe muy poca evidencia de poblaciones negras o hispanas. Podría ser necesario el desarrollo de estándares de referencia de biomarcadores para diferentes grupos étnicos para abordar estas preocupaciones, antes de que se pueda lograr la traducción de los biomarcadores a la clínica.

La investigación sobre la enfermedad de Alzheimer avanza rápidamente, pero aún queda mucho trabajo por hacer antes de que los avances puedan llegar a la práctica clínica. Las recomendaciones europeas sobre el flujo de trabajo intersocietal reflejan los avances realizados en el diagnóstico mediante biomarcadores y podrían proporcionar un punto de partida útil para que los sistemas nacionales de salud optimicen los recursos disponibles. Los desafíos planteados por la escasez de mano de obra experta e infraestructura se pueden superar con tiempo y una inversión sustancial.

*Editorial. Dementia diagnosis in the anti-amyloid era. Lancet Neurology, March, 2024; 23, 3, P219. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00041-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00041-3).*

## Epilepsia en la enfermedad de Alzheimer

---

Un creciente conjunto de pruebas ha demostrado un vínculo entre la enfermedad de Alzheimer (EA) y la epilepsia. La epilepsia de aparición tardía y la actividad epileptiforme pueden preceder en años al deterioro cognitivo en la EA, y se ha demostrado que su presencia predice un curso más rápido de la enfermedad. En modelos animales de EA, la patología amiloide y tau están relacionadas con la hiperexcitabilidad de la red cortical que precede a los primeros signos de deterioro de la memoria. Por tanto, la detección de la actividad epileptiforme en la EA tiene una importancia clínica sustancial como nuevo factor de riesgo modificable potencial para la demencia. **Anita Kamondi, Madeleine Grigg-Damberger, Wolfgang Löscher, Heikki Tanila y Andras Attila Horvath**, del *National Institute of Mental Health, Neurology and Neurosurgery*, de Budapest, resumen la evidencia epidemiológica de la compleja relación bidireccional entre la EA y la epilepsia, examinan el efecto de la actividad epileptiforme y las convulsiones en la cognición en personas con EA y discuten las estrategias de tratamiento con medicina de precisión basadas en las últimas investigaciones en humanos y animales. También describen algunas de las cuestiones no resueltas del campo que deben abordarse mediante una investigación rigurosa, incluido si subtipos clínico-patológicos particulares de EA tienen una asociación más fuerte con la epilepsia y la secuencia de eventos entre la actividad epileptiforme y la patología amiloide y tau.

Algunos aspectos clave son: (i) La hiperexcitabilidad neuronal patológica en individuos con enfermedad de Alzheimer es de dos a tres veces mayor que en individuos sanos y se asocia con un deterioro cognitivo acelerado. (ii) La epilepsia de aparición tardía podría ser un signo prodromico no cognitivo de la enfermedad de Alzheimer y un nuevo factor de riesgo modificable. (iii) Las pruebas neuropsicológicas en la epilepsia de aparición tardía, así como el EEG a largo plazo en la enfermedad de Alzheimer temprana, son necesarias para garantizar intervenciones antidemencia y/o anticonvulsivas oportunas. (iv) Los estudios en modelos de ratones transgénicos con enfermedad de Alzheimer han revelado mecanismos celulares y moleculares que vinculan la hiperexcitabilidad neuronal con la patología amiloide y tau, y han demostrado que la hiperexcitabilidad puede acelerar la progresión de la enfermedad. (v) La epilepsia en la enfermedad de Alzheimer es una afección difícil de tratar. Los estudios experimentales y clínicos han descubierto que el levetiracetam es el medicamento anticonvulsivo más prometedor entre los compuestos disponibles actualmente.

*Kamondi, A., Grigg-Damberger, M., Löscher, W. et al. Epilepsy and epileptiform activity in late-onset Alzheimer disease: clinical and pathophysiological advances, gaps and conundrums. Nat Rev Neuro 20, 162–182 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00932-4>*

## Atrofia Cortical Posterior

---

La atrofia cortical posterior es un síndrome poco común caracterizado por un deterioro temprano, prominente y progresivo en el procesamiento visuoperceptivo y visuoespacial. El trastorno se ha asociado con características neuropatológicas subyacentes de la enfermedad de Alzheimer, pero los estudios neuropatológicos y de biomarcadores a gran escala son escasos. **Marianne Chapleau**, del *Memory and Aging Center, Department of Neurology, University of California San Francisco*, y **colegas**, estudiaron los correlatos demográficos, clínicos, de biomarcadores y neuropatológicos de la atrofia cortical posterior en una gran cohorte internacional.

Realizaron búsquedas en PubMed entre el inicio de la base de datos y el 1 de agosto de 2021, para todos los estudios de investigación publicados sobre atrofia cortical posterior y términos relacionados. Identificaron los centros de investigación de estos estudios y solicitaron datos de los participantes individuales no identificados (publicados y no publicados) que se habían obtenido en la primera visita de diagnóstico de los autores correspondientes de los estudios o jefes de los centros de investigación. Los criterios de inclusión fueron un diagnóstico clínico de atrofia cortical posterior según lo definido por el centro local y la disponibilidad de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (PET o LCR), o un diagnóstico realizado en la autopsia. No todos los individuos con atrofia cortical posterior cumplieron los criterios de consenso, siendo diagnosticados mediante procedimientos específicos del centro o antes del desarrollo de los criterios de consenso. Obtuvieron datos demográficos, clínicos, de biofluidos, de neuroimagen y neuropatológicos. Los valores medios de las variables continuas se combinaron mediante el método de metanálisis de varianza inversa; sólo se incluyeron centros de investigación con más de un participante para una variable. Se calcularon proporciones agrupadas para variables binarias utilizando un modelo de máxima verosimilitud restringido.

Identificaron 55 centros de investigación a partir de 1353 artículos, y 29 centros respondieron a la solicitud. Otros siete centros fueron reclutados mediante publicidad a través de la Asociación de Alzheimer. Obtuvieron datos de 1092 personas que fueron evaluadas en 36 centros de investigación en 16 países, los otros sitios no respondieron a la invitación inicial para participar en el estudio. La edad media de inicio de los síntomas fue 59.4 años (IC 95% 58.9–59.8; I2=77%), el 60% (56–64; I2=35%) eran mujeres y el 80% (72–89; I2=98%) presentó síndrome puro de atrofia cortical posterior. La beta amiloide en el LCR (536 participantes de 28 centros) fue positiva en el 81% (IC 95%: 75–87; I2=78%), mientras que la tau fosforilada en el LCR (503 participantes de 29 centros) fue positiva en el 65% (56–75; I2=87%). La PET con amiloide (299 participantes de 24 centros) fue positiva en el 94% (IC del 95%: 90–97; I2=15%), mientras que la PET con tau (170 participantes de 13 centros) fue positiva en el 97 % (93–100; I2=12%). En la autopsia (145 participantes de 13 centros), el diagnóstico neuropatológico más frecuente fue la enfermedad de Alzheimer (94%, IC 95% 90–97; I2=0%), con copatologías comunes de angiopatía amiloide cerebral (71%, 54– 88; I2=89%), enfermedad con cuerpos de Lewy (44%, 25-62; I2=77%) y lesión cerebrovascular (42%, 24-60; I2=88%).

Estos datos indican que la atrofia cortical posterior se presenta típicamente como un síndrome de demencia pura de inicio joven que es altamente específico de la patología subyacente de la enfermedad de Alzheimer. Se necesita más trabajo para comprender qué impulsa la vulnerabilidad cognitiva y las tasas de progresión mediante la investigación de la contribución del sexo, la genética, las fortalezas y debilidades cognitivas premórbidas y la integridad de la red cerebral.

La atrofia cortical posterior es un síndrome clínicamente definido caracterizado por un deterioro temprano, prominente y progresivo del procesamiento visuoperceptivo o visuoespacial debido a la atrofia acumulativa de las regiones cerebrales parietal, temporal posterior y occipital. Los criterios de consenso de Crutch 2017 para la atrofia cortical posterior describen las características clínicas, cognitivas y de neuroimagen centrales del síndrome y definen dos tipos: atrofia cortical posterior pura, que captura las características clínicas y de neuroimagen centrales del síndrome; y atrofia cortical posterior plus, que además incluye características sugestivas de otras enfermedades neurodegenerativas (p. ej., degeneración corticobasal o enfermedad de cuerpos de Lewy). Aunque las presentaciones clínicas y radiológicas de los tipos de síndrome puro y plus son heterogéneas, la mayoría de las personas presentan dificultades visuales (p. ej., déficit de percepción espacial,

simultagnosia, déficit de percepción de objetos, dispraxia constructiva y agnosia ambiental). El síndrome a menudo se asocia con una edad de aparición temprana (<65 años).

Este estudio es, hasta donde sabemos, el primero en analizar e informar sistemáticamente datos clínicos, biomarcadores y neuropatológicos de una gran muestra de personas con atrofia cortical posterior de múltiples centros de investigación de todo el mundo. Al analizar los datos de los participantes individuales, este estudio ha refinado nuestra comprensión de la relación entre patología, biomarcadores y características clínicas en la atrofia cortical posterior. Los hallazgos resaltan la temprana edad de aparición y el predominio femenino de este síndrome. Los hallazgos patológicos de la enfermedad de Alzheimer son altamente prevalentes y la atrofia cortical posterior podría ser el síndrome más predictivo de las características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer. Las copatologías son frecuentes.

Este estudio de cohorte internacional proporciona datos demográficos, clínicos, de biomarcadores y neuropatológicos actualizados para la atrofia cortical posterior. Los hallazgos muestran el valor de los biomarcadores *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer y de los métodos de imagen para capturar patrones de atrofia e hipometabolismo, que reflejan fielmente los síntomas de la atrofia cortical posterior. Los resultados son consistentes con los criterios de consenso de Crutch 2017 que establecen la importancia de distinguir las presentaciones de atrofia cortical posterior pura (solo síndrome de atrofia cortical posterior central) *versus* atrofia cortical posterior plus (síndrome de atrofia cortical posterior central y características centrales de otro síndrome neurodegenerativo), porque estos dos grupos podrían reflejar procesos fisiopatológicos distintos. Se necesita más trabajo para comprender qué impulsa la vulnerabilidad cognitiva y las tasas de progresión mediante la investigación de la contribución del sexo, la genética, las fortalezas y debilidades cognitivas premórbidas y la integridad de la red cerebral. Este estudio proporcionará a los médicos, personas con atrofia cortical posterior y cuidadores una mejor comprensión de las características clínicas específicas del síndrome y sus asociaciones con la enfermedad subyacente.

La mayoría de los casos de atrofia cortical posterior informados en la literatura publicada se han atribuido a la enfermedad de Alzheimer en la autopsia, aunque se han informado casos individuales debidos a enfermedad primaria difusa de cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal y enfermedad priónica esporádica y rara vez está presente en casos autosómicos dominantes de la enfermedad de Alzheimer. El alelo *APOE ε4* (*APOE4*) se asocia con un mayor riesgo de atrofia cortical posterior, aunque la fuerza de la asociación es menor que la observada en la enfermedad de Alzheimer amnésica. Biomarcadores *in vivo* (PET, LCR y plasma) de amiloide β o tau puede proporcionar evidencia a favor o en contra de la presencia de neuropatología de la enfermedad de Alzheimer en individuos que presentan atrofia cortical posterior clínica, mientras que las imágenes cerebrales con resonancia magnética o PET con [18F]fluorodesoxiglucosa ([18F]FDG) pueden respaldar el diagnóstico al demostrar un patrón característico de atrofia o hipometabolismo en las regiones parietooccipital y parietotemporal.

Debido a que la atrofia cortical posterior es un síndrome poco común, la mayoría de los informes de series de casos provienen de centros únicos, incluyeron tamaños de muestra modestos y generalmente se centraron en características clínicas, genéticas, de neuroimagen o de biomarcadores de fluidos específicos, no se ha informado una descripción clínica completa de las características de la atrofia cortical posterior en una muestra grande y representativa. El objetivo de este estudio era describir los correlatos demográficos, clínicos, de biomarcadores y neuropatológicos de la atrofia cortical posterior en una cohorte a gran escala mediante la combinación de datos de participantes individuales de múltiples centros de investigación de todo el mundo.

*Chapleau M et al. Demographic, clinical, biomarker, and neuropathological correlates of posterior cortical atrophy: an international cohort study and individual participant data meta-analysis. Lancet Neurology, 2024; 23, 2, P168-177. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00414-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00414-3).*

## Haplotipo *MAPT H2* y riesgo de enfermedad de Pick

La enfermedad de Pick es una forma rara y predominantemente esporádica de demencia frontotemporal que se clasifica como tauopatía primaria. La enfermedad de Pick se define patológicamente por la presencia en los lóbulos frontal y temporal de cuerpos de Pick, compuestos por proteína tau hiperfosforilada de tres repeticiones, codificada por el gen *MAPT*. *MAPT* tiene dos haplotipos distintos, *H1* y *H2*; el haplotipo *MAPT H1* es el principal factor de riesgo genético para tauopatías de cuatro repeticiones (p. ej., parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal), y el haplotipo *MAPT H2* protege estos trastornos. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la asociación de *MAPT H2* con el riesgo de enfermedad de Pick, la edad de inicio y la duración de la enfermedad.

En este estudio de asociación genética, se utilizaron datos del Consorcio Internacional de la enfermedad de Pick, que se establecieron para permitir la recopilación de datos de personas con enfermedad de Pick patológicamente confirmada en todo el mundo. Para este análisis, se recolectaron muestras de cerebro de individuos con enfermedad de Pick patológicamente confirmada de 35 sitios (bancos de cerebros y hospitales) en América del Norte, Europa y Australia entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de enero de 2023. Se reclutaron controles neurológicamente sanos de la *Mayo Clinic* (FL, EE. UU. o MN, EE. UU. entre el 1 de marzo de 1998 y el 1 de septiembre de 2019). Para el análisis primario, los individuos fueron genotipados directamente para la variante rs8070723 que define el haplotipo *MAPT H1-H2*. En un análisis secundario, se genotiparon y construyeron los subhaplotipos *MAPT H1* definidos en seis variantes (rs1467967-rs242557-rs3785883-rs2471738-rs8070723-rs7521). Se examinaron las asociaciones de las variantes *MAPT* y los haplotipos *MAPT* con el riesgo de enfermedad de Pick, la edad de inicio y la duración de la enfermedad mediante modelos de regresión logística y lineal. Se estimaron los odds ratios (OR) y los coeficientes  $\beta$  y corresponden a cada alelo menor adicional o cada copia adicional del haplotipo dado.

Se obtuvieron muestras de cerebro de 338 personas con enfermedad de Pick patológicamente confirmada (205 [61%] hombres y 133 [39%] mujeres; 338 [100%] blancos) y 1312 controles neurológicamente sanos (611 [47%] hombres y 701 [53%] mujeres; 1312 [100%] blancos). El haplotipo *MAPT H2* se asoció con un mayor riesgo de enfermedad de Pick en comparación con el haplotipo *H1* (OR 1.35 [IC del 95%: 1.12 a 1.64],  $p=0.0021$ ). *MAPT H2* no se asoció con la edad de inicio ( $\beta$  -0.54 [IC 95% -1.94 a 0.87],  $p=0.45$ ) o la duración de la enfermedad ( $\beta$  0.05 [-0.06 a 0.16],  $p=0.35$ ). Aunque no fue significativo después de corregir por pruebas múltiples, se observaron asociaciones en  $p$  menor que 0.05: con riesgo de enfermedad de Pick para el subhaplotipo *H1f* (OR 0.11 [0.01 a 0.99],  $p=0.049$ ); con edad de inicio para *H1b* ( $\beta$  2.66 [0.63 a 4.70],  $p=0.011$ ), *H1i* ( $\beta$  -3.66 [-6.83 a -0.48],  $p=0.025$ ), y *H1u* ( $\beta$  -5.25 [-10.42 a -0.07],  $p=0.048$ ); y con duración de la enfermedad para *H1x* ( $\beta$  -0.57 [-1.07 a -0.07],  $p=0.026$ ).

El Consorcio Internacional sobre la enfermedad de Pick brinda la oportunidad de realizar grandes estudios para mejorar nuestra comprensión de la patobiología de la enfermedad de Pick. Este estudio muestra que, en contraste con la disminución del riesgo de tauopatías de cuatro repeticiones, el haplotipo *MAPT H2* se asocia con un mayor riesgo de enfermedad de Pick en personas de ascendencia europea. Este hallazgo podría informar el desarrollo de terapias relacionadas con isoformas para las tauopatías.

Comprender la causa genética de la susceptibilidad y progresión de la enfermedad de Pick es crucial para identificar posibles estrategias de intervención terapéutica. El estudio actual es el primero del Consorcio Internacional sobre la enfermedad de Pick, que identifica a 338 personas con enfermedad de Pick patológicamente definida en 35 bancos de cerebros. Con esta cohorte única, se pudo identificar una asociación de riesgo de enfermedad con el haplotipo *MAPT H2*, que ha sido designado como protector en tauopatías primarias de cuatro repeticiones.

La asociación del riesgo de enfermedad de Pick con *MAPT H2* sugiere que el estado del haplotipo podría influir en la proporción de isoformas de tau de tres y cuatro repeticiones y podría informar futuras estrategias terapéuticas dirigidas a la expresión de *MAPT*-tau (p. ej., oligonucleótidos antisentido o inmunoterapia).

La enfermedad de Pick es un subtipo raro y predominantemente esporádico de degeneración del lóbulo frontotemporal. La degeneración del lóbulo frontotemporal representa aproximadamente el 5% de los casos en los análisis *post mortem* de personas que tenían demencia; sin embargo, dado que un diagnóstico definitivo de la enfermedad de Pick requiere confirmación en el análisis *post mortem* del cerebro, debido a la heterogeneidad de la presentación clínica y la ausencia de un biomarcador *in vivo* específico, actualmente se desconocen la incidencia y prevalencia de la enfermedad de Pick. Los estudios del banco de cerebros sugieren que la enfermedad de Pick podría representar hasta el 30% de las personas con degeneración del lóbulo frontotemporal y patología tau en la autopsia, y el 10% en general de las personas que tienen degeneración del lóbulo frontotemporal. La prevalencia de los síndromes de degeneración del lóbulo frontotemporal se ha estimado en 10.2 por 100 000 y la incidencia de 1.61 por 100 000 personas-año, lo que sugiere que la prevalencia de la enfermedad de Pick podría ser de alrededor de 1 por 100 000 con una incidencia de alrededor de 0.2 por 100 000 personas-año.

Aunque no existen criterios de diagnóstico clínico para la enfermedad de Pick, la edad media de aparición de los síntomas es 57.0 años (DE 12.5) y la enfermedad se presenta con cambios de comportamiento, deterioro cognitivo y ocasionalmente dificultades motoras. La enfermedad de Pick progresa relativamente rápido y los pacientes mueren aproximadamente 10 años después del inicio de la enfermedad. Hay tratamientos sintomáticos disponibles, pero actualmente ningún tratamiento puede retrasar el inicio o la progresión de la enfermedad.

Neuropatológicamente, la enfermedad de Pick se clasifica macroscópicamente por una atrofia cortical frontotemporal grave en forma de filo de cuchillo, y microscópicamente por la presencia de neuronas abombadas e inclusión argirófila e inmunorreactiva de tau y cuerpos de Pick en las regiones frontal y temporal. Los cuerpos de Pick característicos consisten en agregados de células hiperfosforiladas, proteínas tau de tres repeticiones, que están codificadas por el gen *MAPT* en el cromosoma 17 y, por lo tanto, la enfermedad de Pick se clasifica como una tauopatía de tres repeticiones. *MAPT* codifica seis isoformas principales de la proteína tau en el cerebro humano adulto; estos se generan mediante empalme alternativo de los exones 2, 3 y 10, lo que influye en el número de dominios repetidos en la proteína tau. El empalme alternativo que conduce a la exclusión del exón 10 da como resultado unidades de tres repeticiones en el dominio C-terminal de unión a los microtúbulos, generando proteínas tau de tres repeticiones.

Se han identificado raras mutaciones sin sentido y de duplicación de *MAPT* en un pequeño número de individuos con enfermedad de Pick o con patología similar a la enfermedad de Pick; sin embargo, estos datos requieren replicación y cohortes independientes de individuos con enfermedad de Pick no han informado mutaciones comunes de sentido erróneo en *MAPT*. *MAPT* también tiene dos haplotipos comunes bien caracterizados, *H1* y *H2*, que se desarrollaron a partir de un evento de inversión genética ancestral de 900 kb. *MAPT H1* se ha asociado consistentemente con un mayor riesgo de tauopatías primarias de cuatro repeticiones, como la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal, y este haplotipo es el factor de riesgo genético más fuerte para ambas enfermedades. En consecuencia, el otro haplotipo de *MAPT*, *H2*, se asocia con un menor riesgo de estos trastornos. Esta observación no se ha replicado en la enfermedad de Pick, quizás debido a la rareza de la enfermedad y los consiguientes tamaños de muestra pequeños en estudios previos, y por lo tanto se justifica un análisis específico.

Debido a su baja prevalencia y a la imposibilidad de diagnosticarla en vida, la enfermedad de Pick es una enfermedad neurodegenerativa poco estudiada y se desconoce su causa genética. Los estudios del haplotipo *MAPT* en la enfermedad de Pick han sido pocos, pequeños y con poco poder estadístico. Además, la escasez de muestras de individuos afectados ha paralizado los avances en la comprensión de cómo los haplotipos y las isoformas de *MAPT* influyen en el riesgo y la patología de la enfermedad, y ha impedido el progreso en el desarrollo de terapias específicas de isoformas.

*Valentino RR et al. MAPT H2 haplotype and risk of Pick's disease in the Pick's disease International Consortium: a genetic association study. Lancet Neurology, May, 2024; 23, 5, P487-499. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00083-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00083-8).*

## Propagación de Tau en síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer

---

En personas con formas genéticas de la enfermedad de Alzheimer, como el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, se producen cambios neuropatológicos específicos de la enfermedad de Alzheimer (es decir, acumulación de amiloide y tau) en el cerebro a una edad temprana, cuando las comorbilidades relacionadas con el envejecimiento no están presentes. Por lo tanto, los estudios que incluyan estas cohortes podrían mejorar nuestra comprensión de la patogénesis temprana de la enfermedad de Alzheimer y ser útiles al diseñar intervenciones preventivas dirigidas a la patología de la enfermedad o al planificar ensayos clínicos. En este estudio se comparó la magnitud, la extensión espacial y el orden temporal de la propagación de tau en personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer autosómica dominante.

Este estudio observacional transversal, incluyó participantes (edad  $\geq 25$  años) de dos estudios de cohorte. En primer lugar, se recopilaron datos de los estudios de la Red de Alzheimer de herencia dominante (DIAN-OBS y DIAN-TU), que incluyen portadores de mutaciones genéticas de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante y controles familiares no portadores reclutados en Australia, Europa y EE. UU. entre 2008 y 2022. En segundo lugar, se recopilaron datos del estudio *Alzheimer Biomarkers Consortium–Down Syndrome*, que incluye personas con síndrome de Down y controles de hermanos reclutados en el Reino Unido y EE. UU. entre 2015 y 2021. Los controles de los dos estudios se combinaron en un solo grupo de controles familiares. Todos los participantes habían completado imágenes de resonancia magnética estructural y PET con tau (18F-flortaucipir). Se aplicó un modelo de mezcla gaussiana para identificar regiones con alta carga de PET de tau y regiones con los primeros cambios en la unión de tau para cada cohorte por separado. Se estimó la carga regional de PET con tau en función de la carga de amiloide cortical para ambas cohortes. Finalmente, se comparó el patrón temporal de la carga de tau PET en relación con el de amiloide.

Se incluyeron 137 personas con síndrome de Down (edad media 38.5 años [DE 8.2], 74 [54%] hombres y 63 [46%] mujeres), 49 personas con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (edad media 43.5 años). 9 años [11.2], 22 [45%] hombres y 27 [55%] mujeres) y 85 controles familiares, agrupados en ambos estudios (edad media 41.5 años [12.1], 28 [33%] hombres y 57 [67%] mujeres), que cumplieron con el procedimiento de control de calidad de PET para el procesamiento de imágenes tau-PET. 134 (98%) personas con síndrome de Down, 44 (90%) con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante y 77 (91%) controles también completaron una exploración por PET de amiloide dentro de los 3 años posteriores a la obtención de imágenes por PET con tau. Espacialmente, la carga de tau PET se observó con mayor frecuencia en las regiones temporales medial y subcortical en personas con síndrome de Down, y dentro del lóbulo temporal medial en personas con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. En todo el cerebro, las personas con síndrome de Down tenían mayores concentraciones de tau para un nivel determinado de amiloide en comparación con las personas con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. Temporalmente, los aumentos de tau se asociaron más fuertemente con aumentos de amiloide en personas con síndrome de Down en comparación con la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante.

Aunque la progresión general de amiloide seguida de tau es similar para las personas con síndrome de Down y las personas con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, se encontraron diferencias sutiles en la distribución espacial, el momento y la magnitud de la carga de tau entre estas dos cohortes. Estas diferencias podrían tener implicaciones importantes. Las diferencias en el patrón temporal de acumulación de tau podrían influir en el momento de la administración del fármaco en los ensayos clínicos, mientras que las diferencias en el patrón espacial y la magnitud de la carga de tau podrían afectar la progresión de la enfermedad.

*Wisch JK et al. Comparison of tau spread in people with Down syndrome versus autosomal-dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. Lancet Neurology, May, 2024; 23, 5, P500-510. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00084-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00084-X)*

## Laquinimod en la enfermedad de Huntington

Laquinimod modula las vías inflamatorias del SNC que se cree que están implicadas en la patología de la enfermedad de Huntington. Los estudios con laquinimod en modelos de roedores transgénicos de la enfermedad de Huntington sugirieron mejoras en la función motora, reducción de la pérdida de volumen cerebral y supervivencia prolongada. **Ralf Reilmann**, del *George Huntington Institute*, de Münster, en Alemania, y colegas de otros países, evaluaron la seguridad y eficacia de laquinimod para mejorar la función motora y reducir la pérdida de volumen caudado en pacientes con enfermedad de Huntington.

LEGATO-HD fue un estudio de fase 2 multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo realizado en 48 centros de diez países (Canadá, República Checa, Alemania, Italia, Países Bajos, Portugal, Rusia, España, Reino Unido y Estados Unidos). Pacientes de 21 a 55 años con una duración de repetición de citosina-adenosina-guanina (CAG) de entre 36 y 49 que tenían enfermedad de Huntington sintomática con una puntuación motora total en la escala de calificación de la enfermedad de Huntington unificada (UHDRS-TMS) superior a 5. Se asignó aleatoriamente una puntuación de capacidad funcional total de 8 o superior (1:1:1) mediante tecnología de respuesta interactiva centralizada a laquinimod 0.5 mg, 1.0 mg o 1.5 mg, o a un placebo equivalente, administrado por vía oral una vez al día durante 52 semanas; las personas involucradas en la aleatorización no desempeñaron ningún otro papel en el estudio. Los participantes, investigadores y personal del estudio estaban cegados a la asignación del tratamiento. El grupo de 1.5 mg se suspendió antes de que finalizara el reclutamiento debido a preocupaciones sobre la seguridad cardiovascular en los estudios de esclerosis múltiple. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en el UHDRS-TMS y el criterio de valoración secundario fue el cambio porcentual en el volumen caudado, ambos comparando el grupo de 1.0 mg con el grupo de placebo en la semana 52. Los criterios de valoración primarios y secundarios se evaluaron en el conjunto de análisis completo (todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y tuvieron al menos una evaluación UHDRS-TMS posterior al inicio). Las medidas de seguridad incluyeron la frecuencia y gravedad de los eventos adversos y exámenes clínicos y de laboratorio, y se evaluaron en el conjunto de análisis de seguridad (es decir, todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio). Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02215616 y EudraCT, 2014-000418-75.

Entre el 28 de octubre de 2014 y el 19 de junio de 2018, 352 adultos con enfermedad de Huntington (179 [51%] hombres y 173 [49%] mujeres; edad media 43.9 [DE 7.6] años y 340 [97%] White) fueron asignados al azar: 107 a laquinimod 0.5 mg, 107 a laquinimod 1.0 mg, 30 a laquinimod 1.5 mg y 108 a un placebo equivalente. El cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en UHDRS-TMS en la semana 52 fue 1.98 (SE 0.83) en el grupo de laquinimod 1.0 mg y 1.2 (0.82) en el grupo de placebo (diferencia de medias de mínimos cuadrados 0.78 [IC 95% -1.42 a 2.98],  $p=0.4853$ ). El cambio medio de mínimos cuadrados en el volumen caudado fue del 3.10% (SE 0.38) en el grupo de 1.0 mg y del 4.86% (0.38) en el grupo de placebo (diferencia de medias de mínimos cuadrados -1.76% [IC 95% -2.67 a -0.85]; Laquinimod fue bien tolerado y no hubo nuevos hallazgos de seguridad. Ocho (7%) pacientes informaron eventos adversos graves con placebo, siete (7%) con laquinimod 0.5 mg, cinco (5%) con laquinimod 1.0 mg y uno (3%) con laquinimod 1.5 mg. Hubo una muerte, que ocurrió en el grupo de placebo y no estuvo relacionada con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes en todos los grupos que recibieron laquinimod (0.5 mg, 1.0 mg y 1.5 mg) fueron dolor de cabeza (38 [16%]), diarrea (24 [10%]), caídas (18 [7%]), nasofaringitis (20 [8%]), influenza (15 [6%]), vómitos (13 [5%]), artralgia (11 [5%]), irritabilidad (10 [4%]), fatiga (8 [3%]) e insomnio (8 [3%]).

Laquinimod no mostró un efecto significativo sobre los síntomas motores evaluados por el UHDRS-TMS, pero redujo significativamente la pérdida de volumen caudado en comparación con el placebo en la semana 52. La enfermedad de Huntington tiene un curso crónico y lentamente progresivo, y este estudio no aborda si una duración más larga del tratamiento con laquinimod podría haber producido cambios detectables y significativos en las evaluaciones clínicas.

*Reilmann R et al. Safety and efficacy of laquinimod for Huntington's disease (LEGATO-HD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Neurology, January 24, 2024; 23, 3, P243-255. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00454-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00454-4).*

# Enfermedad de Parkinson

## Psicosis parkinsoniana

---

La psicosis (PDP) de la enfermedad de Parkinson (EP) es un espectro de ilusiones, alucinaciones y delirios que están asociados con la EP a lo largo del curso de la enfermedad. Los fenómenos psicóticos pueden manifestarse desde las primeras etapas de la EP y pueden seguir un continuo desde alucinaciones menores hasta alucinaciones y delirios estructurados. Inicialmente, se consideró que la PDP era una complicación asociada con el uso de fármacos dopaminérgicos. Sin embargo, investigaciones posteriores han aportado evidencia de que la PDP surge de la progresión de las alteraciones cerebrales provocadas por la propia EP, sumada al uso de fármacos dopaminérgicos. La disfunción combinada de los sistemas de control atencional, el procesamiento sensorial, las estructuras límbicas, la red de modo predeterminado y las conexiones talamocorticales proporciona un marco conceptual para explicar cómo los nuevos estímulos entrantes se categorizan incorrectamente y cómo el procesamiento predictivo jerárquico aberrante puede producir percepciones falsas que se entrometen en la corriente de la conciencia. La última década ha visto la publicación de nuevos datos sobre la fenomenología y la base neurobiológica del PDP desde las etapas iniciales de la enfermedad, así como los sistemas de neurotransmisores involucrados en el inicio y la progresión de la PDP.

Puntos clave de la PDP son: (i) La psicosis (PDP) de la enfermedad de Parkinson (EP) comprende un espectro de ilusiones, alucinaciones y delirios que están asociados con la EP a lo largo de su curso. (ii) El PDP es atribuible no sólo al uso de fármacos dopaminérgicos sino también a alteraciones inherentes relacionadas con la enfermedad, que conducen a una disfunción de los sistemas neuronales que gobiernan la percepción visual, la integración sensorial multimodal, el seguimiento de la realidad y la atención. (iii) Tanto las alucinaciones menores como las estructuradas en la EP se asocian con un patrón de atrofia cortical que incluye el cuneus, el precuneus, la circunvolución occipital media, la circunvolución lingual y fusiforme, la circunvolución supramarginal, la circunvolución angular, la corteza cingulada anterior, las regiones del hipocampo y el tálamo. (iv) Los estudios de neuroimagen funcional indican que la PDP se asocia con una falla en el procesamiento de arriba hacia abajo de las redes atencionales, un acoplamiento aberrante de la red en modo predeterminado con las redes visuales y una desconexión entre el tálamo y las áreas posteriores del cerebro, lo que lleva a una desinhibición aberrante de la red en modo predeterminado. (v) La denervación colinérgica cortical y los niveles elevados de unión al receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub> en la vía visual ventral, la corteza orbitofrontal medial y la ínsula tienen papeles destacados en el desarrollo de alucinaciones visuales. (vi) Un avance importante en el tratamiento de la PDP ha sido el desarrollo de fármacos que reducen la actividad de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> post-sinápticos corticales, de los cuales la pimavanserina es el más notable.

*Pagonabarraga, J., Bejr-Kasem, H., Martinez-Horta, S. et al. Parkinson disease psychosis: from phenomenology to neurobiological mechanisms. Nat Rev Neurol 20, 135–150 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00918-8>.*

## Un nuevo defecto genético asociado a enfermedad de Parkinson

---

La enfermedad de Parkinson se define por la presencia de disfunción motora progresiva, pero muchos pacientes también experimentan síntomas no motores desafiantes, incluido el deterioro cognitivo en etapas avanzadas de la enfermedad. Nuestro conocimiento de la etiología de la enfermedad de Parkinson es insuficiente y se necesitan conocimientos novedosos sobre los mecanismos patogénicos para allanar el camino hacia mejores diagnósticos y nuevas estrategias terapéuticas. La investigación genética ha desempeñado un papel importante a la hora de dilucidar la patogénesis de la enfermedad

de Parkinson a nivel molecular. Un avance fundamental fue la identificación de mutaciones en el gen *SNCA*, que codifica la proteína  $\alpha$ -sinucleína. La enfermedad de Parkinson se caracteriza patológicamente por la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la sustancia negra y por la presencia de cuerpos de Lewy, de los cuales la  $\alpha$ -sinucleína es un constituyente importante. Aunque las mutaciones *SNCA* son muy raras, este descubrimiento destacó la importancia de los estudios genéticos para identificar factores importantes en la etiología de la enfermedad de Parkinson. Las variantes genéticas más comunes asociadas con la enfermedad de Parkinson se encuentran en el gen *LRRK2*. La función de la proteína *LRRK2* no se comprende completamente, pero varios estudios indican su implicación en el tráfico intracelular y las funciones endolisosomales.

Estudios anteriores han encontrado que las RAB GTPasas son sustratos fisiológicos de *LRRK2*. Basándose en este conocimiento biológico existente, **Emil Gustavsson y sus colegas** realizaron un estudio genético, publicado en *The Lancet Neurology*, mediante el cual buscaron mutaciones en las GTPasas RAB utilizando datos de secuenciación del exoma de individuos con enfermedad de Parkinson familiar. Luego se examinaron las variantes candidatas en miembros de la familia y en grandes series de personas no relacionadas con la enfermedad de Parkinson. Finalmente, los investigadores buscaron portadores de mutaciones adicionales en grandes bases de datos disponibles públicamente. Descubrieron que la variante *RAB32* c.213C>G (Ser71Arg) parecía segregarse con la enfermedad de Parkinson en familias y aumentaba el riesgo de enfermedad de Parkinson en los portadores de la mutación.

El estudio de Gustavsson y sus colegas proporciona pruebas sólidas de la implicación de *RAB32* en la enfermedad de Parkinson. Aunque el número total de individuos identificados con la mutación es pequeño, el riesgo de enfermedad de Parkinson en los portadores de la mutación es muy alto. Para muchas enfermedades con causas genéticas, una mutación genética relacionada con la enfermedad no coincide completamente con la manifestación de la sintomatología. Esta penetrancia reducida parece ser el caso de las mutaciones *RAB32* en la enfermedad de Parkinson, porque algunos individuos de las familias estudiadas que portaban la mutación no habían desarrollado la enfermedad, incluso a edades relativamente avanzadas. El fenotipo clínico de los pacientes con la mutación *RAB32* es similar al de las personas con enfermedad de Parkinson y una mutación *LRRK2*. Sin embargo, los datos clínicos son escasos y se necesitan futuros estudios para una comprensión más detallada de los síntomas clínicos relacionados con esta nueva causa genética.

En particular, *RAB32* codifica una pequeña RAB GTPasa que se ha demostrado que interactúa directamente con *LRRK2* y la regula. Los hallazgos de los estudios funcionales realizados por Gustavsson y sus colegas respaldaron esta asociación. En modelos celulares, la proteína *RAB32* mutada activó la quinasa *LRRK2* a un nivel mayor que la proteína de tipo salvaje. Las mutaciones en *LRRK2* que causan la enfermedad de Parkinson están relacionadas con una mayor actividad de la quinasa *LRRK2*, y estos resultados fortalecen aún más la evidencia de que la actividad de la quinasa *LRRK2* está involucrada en la patogénesis de la enfermedad.

Ha habido pocos estudios directos de *RAB32* en el contexto de la enfermedad de Parkinson. Un estudio de perfiles de metilación del ADN en todo el epigenoma de células inmunes purificadas encontró hipometilación de *RAB32* combinada con una mayor expresión de *RAB32* en monocitos de pacientes con enfermedad de Parkinson. Los mecanismos patogénicos de *LRRK2* también se han relacionado previamente con células del linaje mielóide. Juntos, estos hallazgos indican que *RAB32* podría estar implicado en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson a través de una interacción con *LRRK2* en las células mieloides.

Las últimas dos décadas han visto una rápida expansión de nuestra comprensión de la base genética de la enfermedad de Parkinson. La identificación de mutaciones en *RAB32* aporta nuevos conocimientos y enfatiza el papel de la vía endolisosomal en la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. Esta vía está formada por estructuras dinámicas unidas a membranas que llevan a cabo funciones complejas como la clasificación de macromoléculas, la proteostasis, la homeostasis de los

orgánulos, y organización de la membrana. La posible interacción directa entre RAB32 y LRRK2 podría tener implicaciones terapéuticas. LRRK2 es un objetivo terapéutico para la enfermedad de Parkinson y se están evaluando varios enfoques dirigidos a LRRK2 en las primeras fases de ensayos clínicos. La identificación de la mutación RAB32 relacionada con la enfermedad podría eventualmente conducir a conocimientos que fortalezcan este enfoque terapéutico.

*Polymeropoulos MH Lavedan C Leroy E et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science. 1997; 276: 2045-2047.*

*Zimprich A Biskup S Leitner P et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron. 2004; 44: 601-607.*

*Rocha EM Keeney MT Di Maio R De Miranda BR Greenamyre JT. LRRK2 and idiopathic Parkinson's disease. Trends Neurosci. 2022; 45: 224-236.*

*Gustavsson EK Follett J Trinh J et al. RAB32 Ser71Arg in autosomal dominant Parkinson's disease: linkage, association, and functional analyses. Lancet Neurol. 2024; (published online April 10.) [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00121-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00121-2).*

*Healy DG Falchi M O'Sullivan SS et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. Lancet Neurol. 2008; 7: 583-590.*

*McGrath E Waschbusch D Baker BM Khan AR. LRRK2 binds to the Rab32 subfamily in a GTP-dependent manner via its armadillo domain. Small GTPases. 2021; 12: 133-146.*

*Andersen MS Leikfoss IS Brorson IS et al. Epigenome-wide association study of peripheral immune cell populations in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2023; 9: 149.*

*Langston RG Bellina A Reed X et al. Association of a common genetic variant with Parkinson's disease is mediated by microglia. Sci Transl Med. 2022; 14:eabp8869.*

*Toft M. New gene involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. Lancet Neurology, April 10; 2024; 23, 6, P550-552. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00166-2).*

## Resultados negativos en los estudios con NLY01 y Deferiprona en la enfermedad de Parkinson

---

Dos ensayos clínicos con el agonista del receptor GLP-1 NLY01 y el quelante del hierro deferiprona han informado resultados negativos en personas con enfermedad de Parkinson. El objetivo de estos estudios era mejorar el curso de la enfermedad de Parkinson, pero sus hallazgos no son sorprendentes.

Un ensayo de fase 2 con liraglutida, agonista del receptor de GLP-1, en personas con enfermedad de Parkinson que habían sido tratadas con levodopa informó pérdida de peso y mejoría de los síntomas motores y no motores. La terapia de sustitución de dopamina se mantuvo estable durante todo el estudio. Otro ensayo de fase 2 con lixisenatida, agonista del receptor de GLP-1, mostró una mejora pequeña pero significativa en los síntomas motores en personas con enfermedad de Parkinson que habían sido tratadas con levodopa. En el grupo de lixisenatida, los eventos adversos gastrointestinales, que son típicos de la sustitución de dopamina, se informaron casos y se necesitaron aumentos en las dosis de sustitución de dopamina.

Se ha demostrado una correlación inversa entre las concentraciones plasmáticas de levodopa y el peso corporal, y los agonistas del receptor de GLP-1 liraglutida y lixisenatida probablemente indujeron la pérdida de peso, lo que resulta en una mayor biodisponibilidad de levodopa. En consecuencia, la mejoría en los síntomas observada con liraglutida y lixisenatida posiblemente fue atribuible a una mayor eficacia de la levodopa, mientras que en el ensayo NLY-01 no se observó ninguna mejoría porque los participantes no habían recibido levodopa previamente.

Los ensayos con agonistas del receptor GLP-1 en personas con enfermedad de Parkinson fueron seguros y no empeoraron el curso de la enfermedad. Sin embargo, el estudio con deferiprona tuvo efectos clínicos negativos. En general, las investigaciones sobre la enfermedad de Parkinson atribuyen la pérdida neuronal dopaminérgica nigral al estrés oxidativo asociado con un aumento del recambio de dopamina y una elevación concomitante de hierro como ocurrencia secundaria. Sin embargo, la ingesta crónica de levodopa apoya la síntesis de radicales libres, como se muestra en la periferia. El quelante deferiprona generalmente reduce el contenido de hierro, pero sólo el hierro libre causa estrés oxidativo inducido por el hierro. El hierro unido tiene muchas tareas fisiológicas y es esencial para el funcionamiento de la hemoglobina y la mioglobina, que transportan y almacenan oxígeno. Por tanto, la administración prolongada de deferiprona favorece la aparición de síntomas inespecíficos, como fatiga o debilidad, inducidos por la pérdida de la capacidad de transporte de oxígeno. Por lo tanto, la deferiprona crónica empeoró los resultados en personas con enfermedad de Parkinson. Este efecto se reflejó en el empeoramiento de las puntuaciones de los síntomas motores y no motores.

Por lo tanto, sólo las personas con enfermedad de Parkinson que han sido tratadas con levodopa, no aquellas que nunca han recibido levodopa, podrían hipotéticamente beneficiarse de la pérdida de peso inducida por los agonistas del receptor de GLP-1. No está nada claro si la deferiprona puede reducir el estrés oxidativo asociado a la levodopa a largo plazo.

A estos comentarios de Müller y Möhr, Andrew McGarry responde:

Agradecemos a Thomas Müller y Jan Dominique Möhr por sus atentos comentarios. La hipótesis de que otros agonistas del receptor GLP-1 (es decir, liraglutida y lixisenatida) han demostrado un beneficio en personas con enfermedad de Parkinson debido a una combinación de pérdida de peso y tratamiento dopaminérgico parecería depender de la diferencia de peso corporal entre los grupos de tratamiento y placebo. No está claro cuánta pérdida de peso sería suficiente. Los eventos adversos de pérdida de peso en nuestro estudio no fueron comunes (dos en el grupo de placebo, cinco en el grupo de 2.5 mg de NLY01 y cinco en el grupo de 5 mg de NLY01), y la pérdida de peso media desde el inicio hasta la semana 36 fue de 1.5 kg (DE 3.1) para NLY01 5.0 mg, 1.2 kg (2.7) para NLY01 2.5 mg y 0.4 kg (2.5) para placebo. Aunque incierto, no parece probable que la pérdida de peso sea sólida en nuestro estudio si se hubieran utilizado terapias estándar. No está claro cuánto peso se perdió en el estudio de liraglutida. El ensayo de fase 2 con lixisenatida informó seis eventos adversos de pérdida de peso entre 78 personas que recibieron tratamiento en comparación con ninguno para el placebo. En particular, aunque se asoció con un beneficio en la parte III de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS), el peso medio no cambió con el tiempo en el grupo de tratamiento. Estos datos no son consistentes con la hipótesis de nuestros colegas de que la pérdida de peso genera beneficios en los participantes tratados. Müller y Möhr sugieren que las náuseas en el grupo de lixisenatida dentro del ensayo de fase 23 sugieren una mayor exposición dopaminérgica; Observamos que las náuseas también fueron comunes en nuestro estudio (49 [58%] de 85 con 5 mg de NLY01, 33 [39%] de 85 con 2.5 mg de NLY01 y 16 [19%] de 84 con placebo) cuando se administró el tratamiento estándar y que las náuseas son un efecto secundario esperado de los agonistas del receptor de GLP-1. El grupo de lixisenatida en el ensayo de fase 23 tuvo una dosis diaria equivalente de levodopa (LEDD) numéricamente mayor en el mes 12 que el grupo de placebo, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo. Se podría esperar una LEDD más baja en el grupo de tratamiento, no más alta, si la pérdida de peso hubiera conferido una influencia beneficiosa sobre la exposición a la levodopa.

Apreciamos el trabajo previo al que hacen referencia Müller y Möhr que muestra correlaciones inversas modestas entre el peso, el área de levodopa bajo la curva ( $R=-0.48$ ,  $p=0.013$ ) y las concentraciones plasmáticas de levodopa ( $R=-0.50$ ,  $p=0.008$ ), aunque estos datos provienen de un estudio con 26 participantes.

La evidencia de la eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 en la enfermedad de Parkinson aún no está clara. El estudio de liraglutida se realizó en un solo centro, se asignó al azar a 63 personas y no se observó ningún beneficio en la parte III de MDS-UPDRS (es decir, examen motor) medido en el estado apagado prácticamente definido (es decir, el resultado motor primario). El resumen del informe del ensayo menciona la mejora en el resultado secundario MDS-UPDRS parte II ( $p=0.001$ ), pero no si este hallazgo fue formalmente significativo en una jerarquía estadística. Quizás Müller y Möhr sospechan que concentraciones supuestamente más altas de levodopa fueron suficientes alterar la

parte II de MDS-UPDRS y no la parte III en el estado desactivado prácticamente definido, pero no está claro si estos datos en general constituyen evidencia sólida de mejora motora. La hipótesis de que la pérdida de peso impulsa una mayor exposición a la levodopa y un beneficio clínico es difícil de fundamentar sin las concentraciones de levodopa o quizás la medición del tiempo libre, una métrica informada por el paciente que podría ser más significativa que los cambios en los exámenes en los participantes tratados. En conjunto, creemos que es prematuro concluir que la aparente ineficacia de NLY01 en la enfermedad de Parkinson se debe a que el fármaco se está probando en una población que nunca había recibido levodopa.

McGarry A Rosanbalm S Leinonen M et al. Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2024; 23: 37-45.

Galasko D Simuni T. Lack of benefit of iron chelation in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2022; 387: 2087-2088.

Wu T Bresee C Wertheimer J et al. Liraglutide once daily versus placebo in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2022; 37: S359-S360.

Meissner WG Remy P Giordana C et al. Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2024; 390: 1176-1185.

Müller T Weitalla D Saft C Kuhn W. Levodopa in plasma correlates with body weight of parkinsonian patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2000; 6: 171-173.

Müller T Riederer P. The vicious circle between homocysteine, methyl group-donating vitamins and chronic levodopa intake in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2023; (published online June 17. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02666-x>.

Müller T, Möhr JD. Negative findings from trials with NLY01 or deferiprone for Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, June, 2024; 23, 6, P558-559. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00097-8).

McGarry A. Negative findings from trials with NLY01 or deferiprone for Parkinson's disease – Author's reply. *Lancet Neurology*, June, 2024; 23, 6, P559. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00163-7).

## Seguridad y eficacia de la infusión subcutánea de Levodopa-Carbidopa en Parkinson con fluctuación motriz

---

La terapia convencional con levodopa oral para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede estar asociada con variaciones en las concentraciones plasmáticas. Las estrategias de infusión de levodopa podrían proporcionar una administración del fármaco más consistente y menos fluctuaciones motoras. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de una infusión subcutánea continua de ND0612 (una solución de levodopa-carbidopa) durante 24 h/día en comparación con levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata para el tratamiento de las fluctuaciones motoras en personas con enfermedad de Parkinson.

Este es un ensayo multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, controlado con activo, en 117 centros de neurología académicos y comunitarios en 16 países, incluidos Europa, Israel y Estados Unidos. Los participantes elegibles fueron hombres y mujeres de 30 años o más con un diagnóstico de enfermedad de Parkinson (estadio de Hoehn y Yahr  $\leq 3$  en el estado encendido) que experimentaron al menos 2.5 h/día de tiempo libre. Los participantes se sometieron a una fase de preinclusión abierta (<12 semanas), durante la cual se establecieron regímenes óptimos tanto para levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata como para infusión subcutánea de ND0612 24 h/día (levodopa-carbidopa 60.0/7.5 mg/mL), con levodopa-carbidopa oral suplementaria si es necesario. Luego, los participantes fueron asignados al azar (1:1) a 12 semanas de tratamiento doble ciego con

su régimen optimizado de NDO612 subcutáneo o levodopa-carbidopa oral, con un placebo oral o subcutáneo equivalente administrado según fuera necesario para mantener el modelo ciego. La aleatorización se realizó a través de un sistema de respuesta web interactivo, estratificado por región, utilizando un cronograma de bloques permutados. Los participantes, los socios del estudio, los investigadores tratantes, el personal del centro del estudio y el patrocinador siguieron un criterio doble ciego a la asignación del grupo de tratamiento. El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio desde el inicio (es decir, el momento de la aleatorización, cuando todos los pacientes recibían un régimen abierto optimizado NDO612) hasta el final de la fase doble ciego en el tiempo total diario sin discinesia molesta, analizado por intención de tratar. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04006210.

Entre el 30 de septiembre de 2019 y el 8 de abril de 2022, se inscribieron 381 participantes, de los cuales 259 (68%) fueron asignados al azar, 128 (49%) a NDO612 subcutáneo y 131 (51%) a levodopa-carbidopa oral. 243 (94%) participantes completaron el estudio. El tratamiento con NDO612 subcutáneo proporcionó 1.72 h adicionales (IC del 95%: 1.08 a 2.36) de tiempo sin discinesia molesta en comparación con levodopa-carbidopa oral (cambio desde el inicio de  $-0.48$  h [ $-0.94$  a  $-0.02$ ] con NDO612 subcutáneo vs  $-2.20$  h [ $-2.65$  a  $-1.74$ ] con levodopa-carbidopa oral  $p < 0.0001$ ). Las pruebas jerárquicas finalizaron después del cuarto criterio de valoración secundario. Los eventos adversos fueron informados por 287 (89%) de 322 participantes durante la optimización abierta de NDO612, y por 103 (80%) de 128 en el grupo de NDO612 y 97 (74%) de 131 en el grupo de levodopa-carbidopa oral durante la fase de doble ciego. Los eventos adversos más comunes fueron reacciones en el lugar de la infusión (266 [83%] participantes durante el tratamiento abierto NDO612 y 73 [57%] en el grupo NDO612 frente a 56 [43%] en el grupo de levodopa-carbidopa oral durante el tratamiento doble fase ciega), la mayoría de los cuales fueron leves. Los eventos adversos graves en cuatro participantes del grupo NDO612 se relacionaron con el tratamiento del estudio (celulitis en el lugar de la infusión [ $n=2$ ], absceso en el lugar de la infusión y úlcera en el lugar de la infusión [ $n=1$ ]; y parestesia y neuropatía sensitivomotora periférica [ $n=1$ ]). Un participante del grupo NDO612 murió durante la fase doble ciego, pero la muerte no estuvo relacionada con el tratamiento del estudio (una caída que provocó una lesión cerebral traumática).

Los resultados de este estudio de fase 3 mostraron que el NDO612 subcutáneo utilizado en combinación con levodopa-carbidopa oral de liberación inmediata aumentó el tiempo sin discinesia molesta y redujo el tiempo fuera, con un perfil favorable de beneficio-riesgo. NDO612 podría ofrecer un método de infusión subcutánea de levodopa seguro y eficaz para controlar las fluctuaciones motoras en personas con enfermedad de Parkinson. La fase de extensión abierta en curso proporcionará más información sobre la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo.

*Espay AJ et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion (NDO612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. Lancet Neurology, March 15, 2024; 23, 5, P465-476. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00052-8).*

# Esclerosis Múltiple y enfermedades desmielinizantes

## Biomarcadores de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

---

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad desmielinizante rara pero devastadora causada por el virus JC (virus de John Cunningham)(JCV), para la cual no se han aprobado tratamientos terapéuticos. Para avanzar hacia el abordaje de esta necesidad médica insatisfecha, se necesitan innovaciones en el diseño de ensayos clínicos. El ADN cuantitativo del JCV en el LCR (líquido ceforraquídeo) tiene el potencial de servir como un biomarcador valioso de la enfermedad de leucoencefalopatía multifocal progresiva y la respuesta al tratamiento en ensayos clínicos para acelerar el desarrollo terapéutico, al igual que la neuroimagen y otros biomarcadores fluidos como la cadena ligera de neurofilamentos. Específicamente, el ADN del JCV en el LCR podría usarse en ensayos clínicos como criterio de entrada, factor de estratificación o predictor de resultados clínicos. Los conocimientos obtenidos de la investigación de biomarcadores candidatos para la leucoencefalopatía multifocal progresiva podrían sugerir enfoques para el desarrollo de biomarcadores para otras enfermedades raras.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad rara y a menudo mortal del SNC causada por el virus JC (JCV), que afecta a personas con inmunidad celular alterada (p. ej., personas con esclerosis múltiple, neoplasia maligna hematológica o infección por VIH tratadas con natalizumab). Descrita por primera vez hace más de 40 años, la leucoencefalopatía multifocal progresiva sigue siendo una enfermedad devastadora sin tratamiento disponible. A pesar de esta necesidad médica urgente y persistente no cubierta, el ritmo de desarrollo clínico de la terapia para la leucoencefalopatía multifocal progresiva ha sido lento. Aunque parte del estancamiento es atribuible a desafíos científicos, las innovaciones en el diseño de ensayos clínicos también son esenciales para la evaluación eficiente de nuevas terapias candidatas.

En reconocimiento de los desafíos que plantea la realización de ensayos clínicos en una variedad de áreas de enfermedades, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) ha destacado la necesidad de nuevos biomarcadores y criterios de valoración sustitutos como medio para avanzar y acelerar el desarrollo de terapias, particularmente para enfermedades raras, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, para la cual los criterios de valoración tradicionales de los ensayos clínicos podrían ser poco prácticos o inviables. Los biomarcadores se pueden utilizar en el diagnóstico para identificar a los participantes apropiados en el estudio, como factores pronósticos para el ingreso al ensayo y criterios de estratificación, como predictores de la respuesta a una modalidad terapéutica particular, y como lecturas farmacodinámicas de la actividad del producto. Además, un biomarcador fiable tiene el potencial de servir como criterio de valoración sustituto de la eficacia, lo que puede reducir la duración y el costo de los ensayos clínicos y acelerar el acceso a tratamientos seguros y efectivos. Todas estas funciones podrían ser importantes para los ensayos clínicos que evalúan terapias potenciales para la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Se necesitan pruebas sólidas para demostrar la fiabilidad de los biomarcadores antes de que se incluyan como elementos clave de los ensayos clínicos, en particular para aquellos utilizados como criterios de valoración sustitutos para respaldar la aprobación regulatoria. La incorporación de un biomarcador poco fiable, incluso en ensayos clínicos de fase inicial, tiene el potencial de restringir de manera inapropiada el desarrollo de un agente terapéutico prometedor, llevar al avance de terapias ineficaces en ensayos de fase posterior o desinformar decisiones clave como la selección de dosis. Desafortunadamente, los datos que informan sobre la fiabilidad de los biomarcadores de los ensayos clínicos suelen ser mínimos en el contexto de enfermedades raras y complejas. Tres usos potenciales de un biomarcador de carga viral (el número de copias del ADN del VJC en el LCR) en ensayos clínicos

para la leucoencefalopatía multifocal progresiva son: primero, como criterio de entrada al diagnóstico; en segundo lugar, como biomarcador de pronóstico para la estratificación del ensayo para garantizar una asignación equitativa de los participantes con riesgo bajo y alto de resultados deficientes en todos los grupos de tratamiento al inicio del estudio; y tercero, como medida farmacodinámica longitudinal de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Aunque los ensayos clínicos se beneficiarían de la incorporación de medidas de otras características fisiopatológicas clave de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, el ADN del JCV en el LCR es un biomarcador de carga virológica para el cual actualmente existe la mayor experiencia y datos que lo respaldan.

Las características patológicas, como la carga viral, la destrucción de tejidos y la reconstitución inmune, son clave para la caracterización de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Las medidas cuantitativas de estas tres características podrían servir como biomarcadores de procesos relevantes para la enfermedad y podrían desarrollarse para múltiples aplicaciones en ensayos clínicos en leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La resonancia magnética es una de las herramientas más sensibles para la detección de leucoencefalopatía multifocal progresiva, y varias secuencias son prometedoras como biomarcadores de destrucción de tejido y reconstitución inmune. No se han validado resultados cuantitativos de imágenes para la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Se ha revisado exhaustivamente el uso actual y las recomendaciones para la inclusión de secuencias de resonancia magnética específicas en la práctica clínica y en ensayos en leucoencefalopatía multifocal progresiva. Otro biomarcador potencial de destrucción tisular es la cadena ligera de neurofilamentos, que ya ha demostrado utilidad en varias enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas y después de lesión cerebral traumática. Otros biomarcadores potenciales de la reconstitución inmune incluyen medidas de las respuestas inmunes de las células T CD4 y CD8.

*Cortese I et al. Biomarkers for progressive multifocal leukoencephalopathy: emerging data for use of JC virus DNA copy number in clinical trials. Lancet Neurology, May, 2024; 23, 5, P534-544. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00099-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00099-1).*

## La firma inmunitaria y transcripcional relacionada con el dimetilfumarato se asocia con la respuesta clínica en pacientes con esclerosis múltiple

---

El dimetilfumarato (DMF) es un fármaco inmunomodulador aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). La identificación de biomarcadores de respuesta a DMF es una necesidad en la práctica clínica. Con este objetivo, **Alicia Sánchez-Sanz y colegas** estudiaron los cambios inmunofenotípicos y transcriptómicos producidos por DMF en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y su asociación con la respuesta clínica.

Se obtuvieron PBMC de 22 pacientes con EMRR al inicio del estudio y a los 12 meses de tratamiento con DMF. Los subconjuntos de linfocitos y monocitos y la expresión genética se evaluaron mediante citometría de flujo y secuenciación de ARN de próxima generación, respectivamente. La respuesta clínica se evaluó utilizando la medida compuesta "sin evidencia de actividad de la enfermedad" NEDA-3 o "evidencia de actividad de la enfermedad" EDA-3 a los 2 años, clasificando a los pacientes en respondedores (n=15) o no respondedores (n=7), respectivamente.

En toda la cohorte, DMF produjo una disminución en las células T de memoria efectoras (TEM) y centrales (TCM) en los compartimentos CD4+ y CD8+, seguida de un aumento en las células T CD4+ vírgenes. Los pacientes respondedores presentaron una mayor disminución de linfocitos TEM. Además, los pacientes que respondieron mostraron un aumento en las células NK y fueron resistentes a la disminución de los monocitos intermedios mostrada por los que no respondieron. Los pacientes

respondedores también presentaron diferencias en 3 subpoblaciones (NK bright, NK dim y CD8 TCM) al inicio del estudio y en 4 subpoblaciones (monocitos intermedios, células T reguladoras, CD4 TCM y CD4 TEMRA) a los 12 meses. La DMF indujo un efecto transcripcional leve, con sólo 328 genes expresados diferencialmente (DEG) después de 12 meses de tratamiento. El efecto general fue una regulación negativa de genes proinflamatorios, quimiocinas y activadores de la vía NF- $\kappa$ B. Al inicio del estudio, no se encontraron DEG entre los que respondieron y los que no respondieron. Durante el tratamiento con DMF se observó una respuesta transcriptómica diferencial, donde los respondedores presentaron un mayor número de DEG (902 genes) en comparación con los no respondedores (189 genes).

Los pacientes que responden a DMF exhiben diferencias en subpoblaciones de monocitos y linfocitos y una respuesta transcriptómica distinguible en comparación con los que no responden que deben estudiarse más a fondo para la validación de biomarcadores de respuesta al tratamiento a DMF.

*Sánchez-Sanz A, García-Martín S, Sabín-Muñoz J, et al. Dimethyl fumarate-related immune and transcriptional signature is associated with clinical response in multiple sclerosis-treated patients. Front Immunol. 2023;14:1209923. Published 2023 Jul 7. doi:10.3389/fimmu.2023.1209923.*

## Esclerosis Lateral Amiotrófica y enfermedad de motoneurona

### Eficacia y seguridad de Arimoclomol en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

---

La esclerosis lateral amiotrófica es un trastorno neurodegenerativo progresivo que provoca debilidad muscular e insuficiencia respiratoria. El arimoclomol, un coinductor de la proteína de choque térmico 70 (HSP70), es neuroprotector en modelos animales de esclerosis lateral amiotrófica, con múltiples mecanismos de acción, incluida la eliminación de agregados de proteínas, una característica patológica de la esclerosis lateral amiotrófica esporádica y familiar. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia del arimoclomol en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

ORARIALS-01 fue un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos realizado en 29 centros en 12 países de Europa y América del Norte. Los pacientes eran elegibles si tenían 18 años o más y cumplían con los criterios de El Escorial para esclerosis lateral amiotrófica clínicamente posible, probable, probable respaldada por laboratorio, definitiva o familiar; tenía una puntuación revisada en la escala de calificación funcional de ELA de 35 o más; y tenía una capacidad vital lenta del 70% o más del valor previsto según la edad, la altura y el sexo del participante. Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) en bloques de 6, estratificados según el uso de una dosis estable de riluzol o ningún uso de riluzol, para recibir citrato de arimoclomol oral 1200 mg/día (400 mg tres veces al día) o placebo. La secuencia de aleatorización se generó por computadora de forma centralizada. Los investigadores, el personal del estudio y los participantes del estudio estaban cegados a la asignación del tratamiento. El resultado primario fue la puntuación de rango de la Evaluación Combinada de Función y Supervivencia (CAFS) durante 76 semanas de tratamiento. El resultado primario y la seguridad se analizaron en la población por intención de tratar modificada. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03491462.

Entre el 31 de julio de 2018 y el 17 de julio de 2019, se examinó a 287 pacientes, 245 de los cuales se inscribieron en el ensayo y fueron asignados al azar. La población por intención de tratar modificada estuvo compuesta por 239 pacientes (160 en el grupo de arimoclomol y 79 en el grupo de placebo):

151 (63%) eran hombres y 88 (37%) eran mujeres; la edad media fue 57.6 años (DE 10.9). La puntuación CAFS durante 76 semanas no difirió entre los grupos (media 0.51 [DE 0.29] en el grupo de arimoclomol frente a 0.49 [0.28] en el grupo de placebo;  $p=0.62$ ). El delta de Cliff al comparar los dos grupos fue de 0.039 (IC del 95%:  $-0.116$  a  $0.194$ ). Las proporciones de participantes que murieron fueron similares entre los grupos de tratamiento: 29 (18%) de 160 pacientes en el grupo de arimoclomol y 18 (23%) de 79 pacientes en el grupo de placebo. La mayoría de las muertes se debieron a la progresión de la enfermedad. Los eventos adversos más comunes fueron gastrointestinales. Los eventos adversos se consideraron relacionados con el tratamiento con mayor frecuencia en el grupo de arimoclomol (104 [65%]) que en el grupo de placebo (41 [52%]) y con mayor frecuencia llevaron a la interrupción del tratamiento en el grupo de arimoclomol (26 [16%]) que en el grupo de placebo (4 [5%]).

Arimoclomol no mejoró los resultados de eficacia en comparación con el placebo. Aunque los datos de biomarcadores disponibles son insuficientes para excluir estrategias futuras dirigidas a la respuesta de las HSP, los datos de seguridad sugieren que no se habría tolerado una dosis más alta de arimoclomol.

*Benatar M et al. Safety and efficacy of arimoclomol in patients with early amyotrophic lateral sclerosis (ORARIALS-01): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurology, May, 2024; DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00134-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00134-0).*

## Epidemiología de la enfermedad de motoneurona

---

Comprender cómo la prevalencia, la incidencia y la mortalidad de las enfermedades de las neuronas motoras cambian con el tiempo y según la ubicación es crucial para comprender las causas de estos trastornos y para la planificación de la atención médica. El objetivo de este estudio era producir estimaciones de incidencia, prevalencia y años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) para enfermedades de las neuronas motoras para 195 países y territorios entre 1990 y 2016 como parte del Estudio sobre la carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2016.

Las enfermedades de las neuronas motoras incluidas en este estudio fueron esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, paraplejía espástica hereditaria, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva y parálisis pseudobulbar. La incidencia, la prevalencia y los AVAD se estimaron mediante un modelo de metarregresión bayesiano. Se analizaron 14.165 años-sitio de datos de causas de muerte del registro civil utilizando el modelo conjunto de causas de muerte GBD 2016. Se evaluó la asociación de los 84 factores de riesgo cuantificados en GBD 2016 con la incidencia o muerte por enfermedades de las neuronas motoras. También se extrapó la relación entre el índice sociodemográfico (IDE; una medida compuesta de ingreso per cápita, educación y fertilidad) y los AVAD estandarizados por edad de las enfermedades de las neuronas motoras.

En 2016, a nivel mundial, 330 918 (intervalo de incertidumbre [UI] del 95%: 299 522–367 254) personas tenían una enfermedad de la neurona motora. Las enfermedades de las neuronas motoras han causado 926 090 (881 566–961 758) AVAD y 34 325 (33 051–35 364) muertes en 2016. La prevalencia mundial en todas las edades fue de 4.5 (4.1–5.0) por 100 000 personas, con un aumento en la prevalencia estandarizada por edad del 4.5% (3.4–5.7) durante el período de estudio. La incidencia para todas las edades fue de 0.78 (95% UI: 0.71–0.86) por 100 000 personas-año. Ningún factor de riesgo analizado en GBD mostró una asociación con la incidencia de enfermedad de la neurona motora. La mayor prevalencia estandarizada por edad se registró en las regiones con alto IDE: América del Norte de altos ingresos (16.8, 95% UI 15.8–16.9), Australasia (14.7, 13.5–16.1) y Europa occidental (12.9, 11.7–14.1). Sin embargo, la prevalencia y la incidencia fueron menores de lo esperado según el IDE en Asia Pacífico de altos ingresos.

Las enfermedades de las neuronas motoras tienen baja prevalencia e incidencia, pero causan una discapacidad grave con una alta tasa de mortalidad. La incidencia de enfermedades de las neuronas motoras tiene heterogeneidad geográfica, que no se explica por ningún factor de riesgo cuantificado en el GBD, lo que sugiere que otros factores de riesgo no medidos podrían tener un papel. Entre 1990 y 2016, la carga de enfermedades de las neuronas motoras ha aumentado sustancialmente. Las estimaciones presentadas aquí, así como las estimaciones futuras basadas en datos de un mayor número de países, serán importantes en la planificación de servicios para personas con enfermedades de las neuronas motoras en todo el mundo.

Las enfermedades de las neuronas motoras son un grupo de trastornos neurodegenerativos relacionados con la degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores, que incluyen esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, paraplejía espástica hereditaria, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva y parálisis pseudobulbar. La esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de la neurona motora más común, se caracteriza clínicamente por una parálisis extensa que conduce a la muerte generalmente por insuficiencia respiratoria, y el 50% de los pacientes muere dentro de los 15 a 20 meses posteriores al diagnóstico.

Aunque se sabe que la atrofia muscular espinal y la paraplejía espástica hereditaria tienen una base genética, las causas de otras enfermedades de las neuronas motoras siguen siendo desconocidas, pero se postula que combinan factores ambientales y genéticos. Las variantes genéticas se han asociado con la esclerosis lateral amiotrófica, mientras que la contribución de los factores ambientales, con la posible excepción del tabaquismo, aún no está clara debido a las dificultades en la evaluación retrospectiva de los factores de riesgo potenciales en los estudios de casos y controles.

Revisiones y metanálisis anteriores que utilizaron un enfoque mundial para estudiar la esclerosis lateral amiotrófica informaron una prevalencia media de 4.48 por 100 000 (RIC 3.03–6.70) y una tasa de incidencia estandarizada de 1.68 por 100 000 personas-años (IC 95%: 1.50–1.85) que varían según la geografía, el sexo y la edad. La esclerosis lateral amiotrófica es rara antes de los 50 años, con una incidencia máxima a los 70 años seguida de una fuerte disminución en la incidencia. Las síntesis previas de prevalencia, incidencia y fenotipo de la enfermedad de la neurona motora basadas en estudios poblacionales han tenido una cobertura geográfica escasa. Aunque los registros poblacionales en Europa durante las últimas dos décadas y más recientemente en los EE. UU. han proporcionado información sobre nuestra comprensión de la epidemiología de las enfermedades de las neuronas motoras, y de la esclerosis lateral amiotrófica en particular, estos sistemas de vigilancia epidemiológica no están disponibles en otras partes del mundo. Además, los datos mundiales sobre otras métricas de la carga de enfermedades de las neuronas motoras (p. ej., mortalidad, años de vida perdidos [AVP], años de vida vividos con discapacidad [AVD] y años de vida ajustados en función de la discapacidad [AVAD]) todavía son escasos.

*GBD 2016 Motor Neuron Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurology, 2018; 17, 12, P1083-1097. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30404-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30404-6).*

## Calidad de vida en enfermedad de motoneurona

---

La enfermedad de la neurona motora es una enfermedad devastadora e incurable con un grave efecto sobre la autonomía y la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. El tratamiento consiste principalmente en terapias neuroprotectoras que modifican marginalmente la enfermedad, que incluyen medidas para aliviar los síntomas relacionados con la enfermedad, como calambres musculares, sialorrea, disfagia e insuficiencia respiratoria; y la provisión de dispositivos de asistencia, como ayudas para el habla y la movilidad. La enfermedad de la neurona motora se asocia con un mayor riesgo de depresión y comportamiento suicida, particularmente en las primeras etapas de la enfermedad.

Los beneficios potenciales del apoyo psicológico, además de las pocas opciones de tratamiento sintomático y modificador de la enfermedad, parecen obvios, pero faltan estudios más amplios que investiguen diferentes tipos de intervenciones y analicen los posibles beneficios y limitaciones, así como que identifiquen las poblaciones de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de estas intervenciones. Los ensayos controlados aleatorios anteriores que evaluaron el apoyo psicológico, como la reducción del estrés basada en la atención plena y la terapia cognitivo-conductual, se han limitado a un número bastante pequeño de pacientes y períodos de observación cortos, así como a pocos grupos de control adecuados. Por lo tanto, las recomendaciones para las intervenciones psicológicas carecen de evidencia confiable y no se han incluido en las guías actuales para el tratamiento de la enfermedad de la neurona motora.

**Rebecca L. Gould y sus colegas** han realizado el estudio clínico más grande hasta la fecha sobre el efecto de cualquier tipo de intervención psicológica en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), según informó *The Lancet*. Presentan los resultados de un ensayo clínico controlado, aleatorio y multicéntrico cuyo objetivo es evaluar el efecto de hasta ocho sesiones de Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT), adaptada a las necesidades específicas de las personas con enfermedad de la neurona motora, en estudios previos del grupo, más las habituales, atención, en comparación con la atención habitual sola, para mejorar la calidad de vida de las personas con esta afección. Como lo discutieron los autores del estudio ACT, que consiste en técnicas que abordan la aceptación, la atención plena, la motivación y los cambios de comportamiento en presencia de pensamientos y sentimientos angustiantes, parece particularmente adecuado para personas con enfermedad de la neurona motora y ya se ha demostrado que es eficaz y beneficioso en otras enfermedades crónicas con graves implicaciones en la calidad de vida.

Se reclutó a 191 participantes (97% blancos o británicos blancos y 3% asiáticos o británicos asiáticos) y se los asignó aleatoriamente a ACT más atención habitual (n=97, 41% mujeres y 59% hombres) o atención habitual sola (n=94, 43% mujeres y 57% hombres) con datos de resultados primarios 6 meses después de la aleatorización disponibles para 155 (81%) participantes. El parámetro de resultado primario fue la calidad de vida evaluada mediante el Cuestionario de Calidad de Vida Revisado de McGill (MQOL-R) 6 meses después de la aleatorización. Los resultados secundarios incluyeron depresión y ansiedad en personas con enfermedad de la neurona motora 6 y 9 meses después de la aleatorización, escala de calificación funcional de ELA autoadministrada, eventos adversos no físicos y autolesiones físicas, supervivencia a los 9 meses después de la aleatorización y la escala de satisfacción con la terapia y el terapeuta revisada 6 meses después de la aleatorización en el grupo ACT más atención habitual. Los cuidadores (n=93) fueron evaluados 6 y 9 meses después de la aleatorización mediante el EQ-5D-5L, el EQ-VAS y la *Zarit Burden Interview* para determinar los efectos indirectos sobre la calidad de vida y la carga del cuidador. Los evaluadores de resultados estaban cegados a la asignación de los grupos de tratamiento. El resultado principal fue un aumento significativo de la calidad de vida a los 6 meses y 9 meses después de la aleatorización en el grupo de ACT más atención habitual en comparación con la atención habitual sola, independientemente de la depresión preexistente.

Se observó una buena aceptabilidad, como lo demuestra la asistencia a las sesiones, así como la viabilidad de realizar una intervención remota mediante videollamada o teléfono. Se observaron mejoras significativas adicionales en los criterios de valoración secundarios relacionados con la depresión y la flexibilidad psicológica. Por lo tanto, el tratamiento puede considerarse seguro, factible y muy adecuado para mejorar el tratamiento de esta difícil afección. Las limitaciones del estudio se asocian principalmente con la naturaleza específica de los ensayos sobre intervenciones psicológicas. Debido a que el grupo de control no recibió ningún tipo de tratamiento además de la atención habitual, las conclusiones sobre los efectos específicos del ACT, a diferencia de los efectos generales de la prestación regular de atención y apoyo a través de las sesiones, son restringidas.

El estudio representa el mayor ensayo clínico sobre el efecto de cualquier tipo de intervención psicológica en la ELA y, por tanto, es un hito importante en la investigación sobre el tratamiento sintomático de pacientes con ELA y la evidencia de las intervenciones psicológicas. Allana el camino para futuros ensayos, que son necesarios antes de incluir recomendaciones específicas en las directrices sobre enfermedades de las neuronas motoras.

*Petri S. Acceptance and commitment therapy in improving quality of life in motor neuron disease. Lancet, May 9, 2024; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00753-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00753-0).*

*Gould RL McDermott CJ Thompson BJ et al. Acceptance and Commitment Therapy plus usual care for improving quality of life in people with motor neuron disease (COMMEND): a multicentre, parallel, randomised controlled trial in the UK. Lancet. 2024; (published online May 9). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00533-6).*

## Esquizofrenia

### Implicaciones de la genética de la esquizofrenia

---

Ha habido avances sustanciales en la comprensión de la genética de la esquizofrenia en los últimos 15 años. Esto ha revelado una condición altamente poligénica en la que la mayor parte de la heredabilidad actualmente explicada proviene de alelos comunes de pequeño efecto, pero con contribuciones adicionales de un número de copias raro y variantes de codificación. Se han implicado muchos genes y *loci* específicos que proporcionan una base firme sobre la cual puede continuar la investigación mecanicista. Estos apuntan a alteraciones en las funciones neuronales, y particularmente sinápticas, que no se limitan a un pequeño número de regiones y circuitos cerebrales. Los hallazgos genéticos también han revelado la naturaleza de la estrecha relación de la esquizofrenia con otras enfermedades, en particular el trastorno bipolar y los trastornos del desarrollo neurológico infantil, y han proporcionado una explicación de cómo persisten los alelos de riesgo comunes en la población ante una fecundidad reducida. Los enfoques genómicos actuales solo explican potencialmente alrededor del 40% de la heredabilidad, pero solo una pequeña proporción de esto es atribuible a *loci* sólidamente identificados. La poligenicidad extrema plantea desafíos para comprender los mecanismos biológicos. El alto grado de pleiotropía apunta a la necesidad de más investigaciones transdiagnósticas y las deficiencias de los criterios de diagnóstico actuales como medio para delinear estratos biológicamente distintos. También plantea desafíos para inferir causalidad en estudios observacionales y experimentales tanto en humanos como en sistemas modelo. Por último, es necesario rectificar el sesgo eurocéntrico de los estudios genómicos para maximizar los beneficios y garantizar que se sientan en comunidades diversas. Es probable que se produzcan más avances mediante la aplicación de tecnologías nuevas y emergentes, como la secuenciación del genoma completo y de lectura larga, a muestras grandes y diversas. Un progreso sustancial en la comprensión biológica requerirá avances paralelos en genómica funcional y proteómica aplicada al cerebro en todas las etapas del desarrollo. Para que estos esfuerzos tengan éxito en la identificación de mecanismos de enfermedades y la definición de nuevos estratos, deberán combinarse con datos fenotípicos suficientemente granulares.

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica altamente hereditaria con una prevalencia a lo largo de la vida de alrededor del 1%. Es un síndrome multidominio muy complejo que se asocia con perturbaciones en muchos aspectos de la función cerebral. Sus características principales, en torno a las cuales se han construido los criterios de diagnóstico modernos, consisten en una combinación de síntomas positivos, negativos y desorganizados, así como ciertos criterios de exclusión. Sin embargo, estos atributos centrales suelen ir acompañados de una amplia gama de otras

características, incluidas deficiencias en la mayoría de los aspectos de la función cognitiva, síntomas afectivos, trastornos del movimiento y anomalías sensoriales. Entre aquellos que cumplen con los criterios de diagnóstico, existe una considerable heterogeneidad en los síntomas individuales, el modo de aparición, el curso y el resultado. Los límites entre la esquizofrenia y otros síndromes psiquiátricos son confusos, al igual que los límites con el bienestar. Por ejemplo, existe una superposición de síntomas con el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar y los trastornos del desarrollo neurológico infantil. Los fármacos antipsicóticos constituyen la base de la farmacoterapia actual, pero son en gran medida ineficaces para tratar los síntomas negativos y desorganizados, son ineficaces para tratar la psicosis en alrededor del 30% de los casos y se asocian con un número significativo de efectos adversos. Los avances terapéuticos son muy necesarios, pero han resultado difíciles de alcanzar, ya que el progreso se ve obstaculizado por una mala comprensión de la fisiopatología, la heterogeneidad clínica y la falta de biomarcadores y sistemas modelo válidos.

La alta heredabilidad de la esquizofrenia, junto con los avances en la tecnología genómica y la complejidad e inaccesibilidad del cerebro humano, han impulsado un esfuerzo sustancial para comprender la genética de la enfermedad con la esperanza de que esto arroje luz sobre la patogénesis y proporcione nuevos enfoques para la predicción y la estratificación. Este esfuerzo intenso y altamente colaborativo ha dado como resultado, durante los últimos 15 años, un progreso considerable.

Variantes comunes GWAS ha identificado un papel importante para las variantes comunes (frecuencia de alelos menores >1%). Tras el primer estudio exitoso de GWAS sobre esquizofrenia, que identificó un solo *locus* que contiene el gen *ZNF804A*, se han informado múltiples ondas de GWAS, cada una de las cuales se basa en, confirma y amplía los hallazgos de iteraciones anteriores. El GWAS más grande publicado hasta la fecha, que incluyó a 76 755 personas con esquizofrenia y 243 649 controles, identificó 287 asociaciones, 5 de las cuales se asignan al cromosoma X, cumpliendo con los criterios estándar de significancia de todo el genoma. Típico de las asociaciones de variantes comunes con rasgos asociados con una baja fecundidad, los tamaños del efecto son pequeños y en conjunto, los *loci* significativos de todo el genoma explican sólo alrededor del 2-3% de la varianza en la probabilidad del trastorno, o alrededor del 10% de la varianza total que se estima que confieren los alelos comunes. Este estudio también encontró que la arquitectura genética variante común de la esquizofrenia no difería entre hombres y mujeres, la inferencia es que es poco probable que esta clase de alelos explique las diferencias sexuales reportadas en la epidemiología y el curso del trastorno. El mapeo fino de los *loci* asociados para identificar SNPs causales creíbles identificó un subconjunto de 120 genes que fueron priorizados como propensos a mediar las asociaciones en algunos de los *loci*, de los cuales solo una pequeña minoría estaban implicados por variantes asociadas que cambian la secuencia de las proteínas codificadas.

Owen MJ, Legge SE, Rees E, Walters JTR, O'Donovan MC. Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Mol Psychiatry*. 2023 Sep;28(9):3638-3647. doi: 10.1038/s41380-023-02293-8. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37853064; PMCID: PMC10730422.

## Depresión

### Ketamina *versus* TEC para la depresión mayor resistente al tratamiento no psicótico

---

La terapia electroconvulsiva (TEC) y la ketamina intravenosa subanestésica se utilizan actualmente para la depresión mayor resistente al tratamiento, pero la eficacia comparativa de los dos tratamientos sigue siendo incierta.

**Amit Anand, Sanjay J Mathew, Gerard Sanacora, James W Murrough y colegas** realizaron un ensayo abierto, aleatorizado y de no inferioridad en el que participaron pacientes remitidos a clínicas de TEC por depresión mayor resistente al tratamiento. Se reclutó a pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento sin psicosis y se les asignó en una proporción de 1:1 para recibir ketamina o TEC. Durante una fase de tratamiento inicial de tres 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 de  $\geq 50\%$  desde el inicio en la puntuación del Inventario rápido de sintomatología depresiva-autoinforme de 16 ítems; las puntuaciones varían de 0 a 27, y las puntuaciones más altas indican una mayor depresión). El margen de no inferioridad fue de -10 puntos porcentuales. Los resultados secundarios incluyeron puntuaciones en pruebas de memoria y calidad de vida informada por los pacientes. Después de la fase de tratamiento inicial, los pacientes que tuvieron respuesta fueron seguidos durante un período de 6 meses.

Un total de 403 pacientes fueron aleatorizados en cinco sitios clínicos; 200 pacientes fueron asignados al grupo de ketamina y 203 al grupo de TEC. Después de que 38 pacientes se retiraran antes del inicio del tratamiento asignado, se administró ketamina a 195 pacientes y TEC a 170 pacientes. Un total de 55.4% de los pacientes en el grupo de ketamina y 41.2% de los del grupo de TEC tuvieron una respuesta (diferencia, 14.2 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%, 3.9 a 24.2;  $P < 0.001$  para la no inferioridad de la ketamina a la TEC). 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 retardado en la Prueba de Aprendizaje Verbal Revisada de Hopkins,  $-0.9 \pm 1.1$  en el grupo de ketamina vs.  $-9.7 \pm 1.2$  en el grupo de TEC; las puntuaciones oscilan entre -300 y 200, y las puntuaciones más altas indican una mejor función) con recuperación gradual durante el seguimiento. La mejora en la calidad de vida informada por los pacientes fue similar en los dos grupos del 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 TEC como terapia para la depresión mayor resistente al tratamiento sin psicosis. (Financiado por el Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente; número ELEKT-D ClinicalTrials.gov, NCT03113968).

*Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. N Engl J Med. 2023;388(25):2315-2325. doi:10.1056/NEJMoa2302399.*

### Asociación de Depresión y Enfermedad Cardiovascular

---

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad en todo el mundo. Ha habido una mayor conciencia sobre el impacto de la salud psicológica en las enfermedades cardiovasculares. En particular, la depresión mayor se ha relacionado con un aumento de la mortalidad por todas las causas, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y peores resultados en personas con enfermedades cardiovasculares existentes.

**Chayakrit Krittanawong, Neil Sagar Maitra, Yusuf Kamran Qadeer, Zhen Wang y colegas** realizaron un metanálisis para evaluar la incidencia de enfermedades cardiovasculares y los resultados de las enfermedades cardiovasculares entre aquellos con trastorno depresivo mayor. Entre 26 estudios de 1 957 621 personas, la depresión se asoció con un mayor riesgo de incidente de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva o cualquier enfermedad

cardiovascular. La depresión se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad por enfermedades cardiovasculares y mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva. La depresión tiene un impacto negativo significativo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y en los resultados de las enfermedades cardiovasculares. Es prudente realizar mayores esfuerzos para comprender y mitigar estos impactos.

*Krittanawong C, Maitra NS, Qadeer YK, et al. Association of Depression and Cardiovascular Disease. Am J Med. 2023;136(9):881-895. doi:10.1016/j.amjmed.2023.04.036.*

## La potenciación de la actividad de la corteza orbitofrontal-hipocampo alivia la depresión

---

Han pasado 15 años desde que la FDA aprobó la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) dirigida a la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) para el tratamiento de la depresión clínica. Sin embargo, los mecanismos subyacentes para el alivio de la depresión inducida por rTMS no están completamente dilucidados. **Sizhu Han, Xing-Xing Li, Shuoichi Wei y colegas** realizaron un estudio para analizar datos de electroencefalograma (EEG) de EMT de 64 sujetos sanos (HC) y 53 pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) antes y después del tratamiento con rTMS. Antes del tratamiento, los pacientes con TDM tienen una menor actividad en el DLPFC, el hipocampo (HPC), la corteza orbitofrontal (OFC) y la conectividad DLPFC-OFC en comparación con los HC. Después del tratamiento activo con rTMS, los pacientes con TDM muestran un aumento significativo en DLPFC, HPC y OFC. En particular, el aumento de la actividad de HPC se asocia específicamente con la mejora de los síntomas depresivos, pero no con la ansiedad o la calidad del sueño. La vía orbitofrontal-hipocampal juega un papel crucial en la mediación del alivio de la depresión después del tratamiento con rTMS. Estos hallazgos sugieren posibles objetivos alternativos para la terapia de estimulación cerebral contra la depresión (chictr.org.cn: ChiCTR2100052007).

*Han S, Li XX, Wei S, et al. Orbitofrontal cortex-hippocampus potentiation mediates relief for depression: A randomized double-blind trial and TMS-EEG study. Cell Rep Med. 2023;4(6):101060. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101060*

## Trastornos de Adicción

### Adicción a Fentanilo

---

Los neurocientíficos han descubierto que dos vías neuronales distintas son responsables de las propiedades adictivas del opioide fentanilo: una media la recompensa y la otra promueve la búsqueda de alivio de los síntomas de abstinencia.

El fentanilo es un opioide potente y de acción rápida. En un artículo en *Nature*, **Chaudun et al.** informan de importantes avances en la comprensión de los mecanismos a través de los cuales el fentanilo promueve la adicción.

En 2022, los opioides representaron alrededor de las tres cuartas partes de las 108 000 muertes asociadas con sobredosis de drogas en los Estados Unidos (go.nature.com/3k4zs3p). La epidemia de opioides en Estados Unidos es una tragedia en tres actos. Se desencadenó hace más de 25 años por la prescripción irresponsable de opioides para aliviar el dolor. Esto dio lugar a que un gran número de personas desarrollara una adicción a los opioides, después de lo cual la heroína comenzó a dominar como droga de uso indebido. Finalmente, el opioide sintético fentanilo reemplazó gradualmente a la heroína, aumentando aún más la mortalidad general. Aunque no se observó el mismo aumento fuera de Estados Unidos, los opioides son la clase de drogas más mortífera en todo el mundo, y los

consumidores tienen un riesgo diez veces mayor de morir en comparación con las personas demográficamente comparables que no los consumen.

Dado este impacto en la salud pública, siguen existiendo lagunas sorprendentes en la comprensión de los científicos sobre los mecanismos a través de los cuales los opioides generan adicción. Dos tipos de efectos promueven el consumo de drogas. Uno es un sentimiento subjetivo de recompensa, que refuerza positivamente el consumo de drogas. Se cree que las neuronas que liberan el neurotransmisor dopamina y que están ubicadas en el área tegmental ventral (VTA) del cerebro son clave para este fenómeno. El otro efecto es una sensación de alivio cuando la reanudación del consumo de drogas elimina el malestar, promoviendo la conducta mediante un refuerzo negativo. Esto último quizás se vea más claramente durante la abstinencia y está mediado por la activación generalizada de los circuitos neuronales involucrados en la aversión, o el sistema "anti-recompensa".

Pero, ¿cómo producen los opioides estos efectos? Por sus acciones asociadas a la recompensa, una hipótesis popular es que activan los receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ OR) expresados en neuronas inhibitorias locales en el VTA que liberan el neurotransmisor GABA. La inactivación resultante de estas neuronas GABA conduce a la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas que tienen sus cuerpos celulares en la misma región. Sin embargo, se han sugerido otros mecanismos y el papel de las neuronas dopaminérgicas en la recompensa de los opioides sigue siendo controvertido. Se sabe aún menos sobre cómo los opioides median el refuerzo negativo.

Para abordar estos problemas, Chaudun y sus colegas mapearon la actividad neuronal en ratones en respuesta a las inyecciones de fentanilo solas, o cuando las inyecciones de fentanilo fueron seguidas varios días después por la administración del bloqueador opioide naloxona para precipitar la abstinencia de fentanilo. Por sí solo, el fentanilo indujo la expresión de una proteína llamada cFOS, un marcador de actividad neuronal, tanto en el VTA como en la región a la que se proyectan sus neuronas dopaminérgicas, el núcleo accumbens (denominados en conjunto vía mesolímbica de la dopamina). Por el contrario, precipitar la abstinencia indujo la expresión de cFOS en una estructura llamada amígdala central, que es un nodo clave en las redes cerebrales involucradas en el estrés y la aversión.

Para determinar si existía un vínculo causal entre la activación de estas regiones del cerebro y los comportamientos relacionados con el fentanilo, los autores redujeron (eliminaron) artificialmente la expresión de  $\mu$ OR en las regiones del cerebro que habían identificado mediante el mapeo de cFOS. Como era de esperar, descubrieron que las conductas que reflejan un refuerzo positivo se redujeron después de la eliminación de los  $\mu$ OR en el VTA y el núcleo accumbens, mientras que la eliminación en la amígdala central reducía selectivamente los saltos de escape, uno de los comportamientos observados en ratones que experimentaban abstinencia.

Luego, los autores examinaron las vías neuronales que median estos dos fenómenos utilizando una técnica de imagen llamada fotometría de fibra. Esto mide los aumentos en los niveles de calcio neuronal, que sirven como indicador de la actividad de las células nerviosas. El equipo confirmó que la activación de las neuronas dopaminérgicas en el VTA y la posterior liberación de dopamina en el núcleo accumbens causada por el fentanilo resultan de la eliminación de la inhibición que las neuronas GABA que expresan  $\mu$ OR ejercen sobre sus neuronas dopaminérgicas vecinas en condiciones basales.

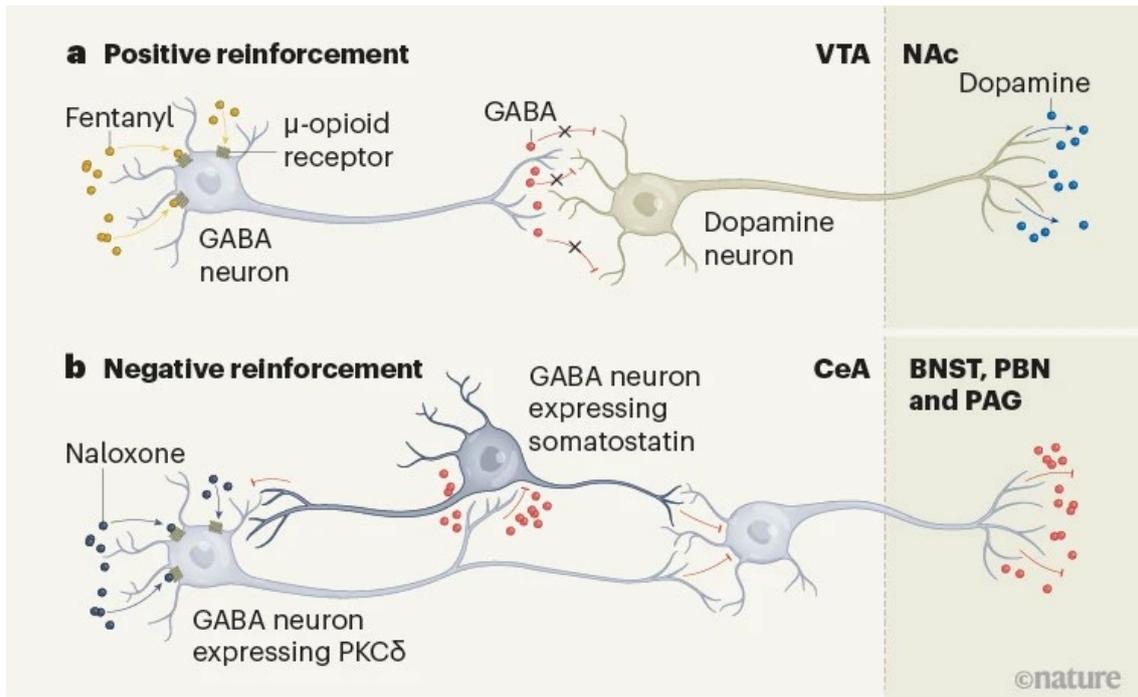
Las inyecciones de naloxona no afectaron a ratones que no habían estado expuestos previamente al fentanilo. Por el contrario, en animales dependientes de fentanilo, la naloxona indujo una actividad de rebote en las neuronas GABA y una reducción concomitante en la actividad de las neuronas de dopamina, lo que amortiguó efectivamente la vía de recompensa. Los ratones también aprendieron a presionar una palanca para inhibir selectivamente la actividad de las neuronas VTA GABA que estaban bajo control "optogenético" mediante la expresión de proteínas inhibitorias sensibles a la luz y la administración de luz láser. Este comportamiento se evitó en gran medida cuando se inyectó fentanilo a los ratones, lo que indica que el fentanilo tuvo el mismo efecto. Esto es paralelo a hallazgos

anteriores con la heroína. Estos datos apoyan firmemente la idea de que la activación de la vía mesolímbica de la dopamina es necesaria para el efecto de refuerzo positivo de los opioides.

Dado que la eliminación de los  $\mu$ OR en la amígdala central reducía selectivamente los saltos de escape inducidos por la abstinencia, los autores investigaron a continuación cómo las neuronas de esta región contribuyen al refuerzo negativo. En primer lugar, descubrieron que la mayoría de las neuronas de la amígdala central que expresan  $\mu$ OR también expresan la enzima PKC $\delta$ , pero no la hormona peptídica somatostatina. Esto es notable porque las neuronas que expresan PKC $\delta$  en la amígdala central promueven la aversión y están involucradas en comportamientos similares a la adicción. Además, en animales dependientes de fentanilo, la abstinencia precipitada por naloxona promovió la activación de las neuronas de la amígdala central que expresan  $\mu$ OR (pero no la somatostatina) y aumentó transitoriamente su actividad de calcio. En su serie final de experimentos, los autores demostraron que los ratones evitaban una cámara en la que recibían estimulación artificial de neuronas que expresan  $\mu$ OR en la amígdala central. Los ratones también aprendieron a presionar una palanca para desactivar la estimulación optogenética de estas neuronas, aliviando efectivamente sus molestias. En conjunto, estas observaciones sugieren fuertemente que la actividad de esta población neuronal subyace al refuerzo negativo en la abstinencia de opioides.

En conjunto, estos datos muestran que el refuerzo positivo y negativo inducido por el fentanilo está mediado por poblaciones neuronales separadas. La actividad de las neuronas dopaminérgicas en el VTA desempeña un papel clave en el refuerzo positivo, mientras que la amígdala central es responsable de un subconjunto de síntomas de abstinencia y contribuye al refuerzo negativo. Las regiones conocidas a las que envía señales la amígdala central, como el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo parabraquial lateral y la sustancia gris periacueductal, podrían estar involucradas en la mediación de sus efectos en el refuerzo negativo.

Como ocurre con los avances más importantes, los presentados por Chaudun y sus colegas plantean nuevas preguntas. ¿Los mecanismos identificados para el fentanilo se aplican a otros opioides? Esto parece probable, pero debido a las diferencias en los efectos de estas drogas (quizás lo más importante en la potencia y la velocidad a la que actúan en el cuerpo), el papel relativo del refuerzo positivo y negativo podría diferir entre los opioides. Además, ¿los mecanismos de refuerzo negativo que se han identificado aquí tienen un papel más allá de la abstinencia aguda? Esto es relevante porque, clínicamente, la abstinencia se disipa en unos cinco días, pero la mayoría de los pacientes recaen mucho más tarde. Los mecanismos identificados en el estudio actual aún podrían estar involucrados en la recaída, porque la exposición a señales asociadas a las drogas puede desencadenar experiencias subjetivas de abstinencia "condicionada", en las que las personas con adicción a opioides experimentan síntomas de abstinencia en un entorno asociado con el uso de opioides. Por tanto, será crucial determinar si la abstinencia condicionada de opioides también activa las neuronas centrales de la amígdala que mantienen el refuerzo negativo. De ser así, eso proporcionaría una sólida justificación para desarrollar medicamentos que puedan suprimir selectivamente la actividad de estas neuronas. De cualquier manera, los hallazgos de Chaudun y sus colegas representan un avance importante en la comprensión de los científicos sobre cómo los opioides promueven la adicción.



Distintas vías cerebrales subyacen a la adicción al fentanilo. (a) Chaudun et al. informan que, en el cerebro de ratones, el fentanilo se une a los receptores  $\mu$ -opioides ( $\mu$ OR) que se expresan en las neuronas ubicadas en el área tegmental ventral (VTA) y liberan el neurotransmisor GABA. La inhibición de estas neuronas reduce la liberación de GABA en las neuronas liberadoras de dopamina vecinas, desinhibiendo su actividad y promoviendo la liberación de dopamina en las neuronas del núcleo accumbens (NAc). La activación de esta vía de recompensa respalda el refuerzo positivo del fentanilo. (b) En ratones dependientes de fentanilo, provocar la abstinencia mediante la administración del bloqueador  $\mu$ OR naloxona activa una subpoblación de neuronas liberadoras de GABA (que también expresan la enzima PKC $\delta$ ) en la amígdala central (CeA). La activación de estas neuronas desencadena el malestar asociado con la abstinencia, y el incentivo para evitar este estado respalda el refuerzo negativo del fentanilo. Esto podría suceder mediante una mayor inhibición de las neuronas GABA vecinas que expresan la proteína somatostatina, o mediante el control de las neuronas GABA ubicadas en una parte diferente del CeA, que envían proyecciones neuronales a regiones objetivo como el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST), el núcleo parabraquial (PBN) o la gris periaqueductal (PAG).

Heilig M, Petrella M. Neural pathways for reward and relief promote fentanyl addiction. *Nature*, 22 May, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01361-5>.

Chaudun, F. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07440-x> (2024).

# Trastornos de Conducta Alimentaria

## Perfil de los Trastornos Alimentarios

---

Han pasado más de 70 años desde que el primer trastorno alimentario, la anorexia nerviosa, se incluyó en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM). Desde entonces, ha aumentado el reconocimiento de un espectro de trastornos con dificultades alimentarias. Nos basamos en la experiencia académica, clínica y vivida para identificar dos desafíos interrelacionados en la comprensión y el tratamiento de los trastornos alimentarios: la necesidad de reconocer diversas presentaciones y una mayor atención a las explicaciones biológicas de los trastornos alimentarios.

Es necesario un mayor reconocimiento del espectro completo de los trastornos alimentarios y sus diversas presentaciones a nivel mundial. Los trastornos alimentarios incluyen anorexia nerviosa, trastorno restrictivo por evitación de la ingesta de alimentos (ARFID), bulimia nerviosa, trastorno por atracón, pica, trastorno de rumiación y otros trastornos alimentarios especificados y no especificados. Históricamente, el estereotipo de una persona con un trastorno alimentario ha sido el de una mujer blanca, joven y delgada, a menudo de un entorno económicamente privilegiado. Sin embargo, los trastornos alimentarios pueden ser aún más comunes en personas con desventajas económicas, con sobrepeso o que experimentan inseguridad alimentaria, y en comunidades con múltiples identidades marginadas, incluidas aquellas relacionadas con el género, la etnia y la sexualidad. Se han realizado esfuerzos sustanciales para reflejar esta diversidad y escuchar las voces de pacientes, familias, activistas, médicos y proveedores de servicios dentro de la comunidad de trastornos alimentarios.

Los ideales corporales varían según el país de residencia y el estatus sociocultural de las personas. Pero en la era de la globalización, los medios de comunicación y las redes sociales, los ideales occidentales sobre el tamaño corporal y la aptitud física se han infiltrado hasta cierto punto en las culturas de los países no occidentales y de los países de ingresos bajos y medios, incluidos países de Oriente Medio, Asia, y Oceanía. Recientemente se han informado presentaciones típicas de trastornos alimentarios, como la anorexia nerviosa, incluso en países africanos, incluidos Etiopía y Nigeria, donde se pensaba que la anorexia nerviosa era casi inexistente. Sin embargo, existe una gran brecha de conocimiento sobre la epidemiología de los trastornos alimentarios en las naciones africanas.

Las herramientas de detección de trastornos alimentarios están sesgadas hacia las culturas occidentales. Por ejemplo, el *Eating Attitudes Test-2612* se desarrolló originalmente con mujeres norteamericanas, pero una evaluación posterior de esta herramienta de medición encontró que su estructura factorial entre los subgrupos étnicos en Israel difería considerablemente entre los subgrupos y de la estructura típica de tres factores encontrada en Europa y América del Norte. De hecho, existe una variación considerable entre países e intracontinentales en los comportamientos alimentarios, la participación en la investigación, el discurso sobre la salud mental y el acceso a alimentos nutritivos, educación e información sobre atención médica. En consecuencia, se establecieron barreras a la investigación. La participación incluye acceso limitado o conocimiento de los esfuerzos de reclutamiento, preocupación por la tergiversación y desconfianza en la investigación médica como resultado de su historial de discriminación. Las estrategias para mejorar el reclutamiento de grupos infrarrepresentados incluyen establecer objetivos de reclutamiento claros desde el principio; promover la educación y la concientización sobre proyectos de investigación; proporcionar incentivos financieros para recopilar datos de comunidades desatendidas; y la participación de personas de poblaciones marginadas y aquellos con experiencia vivida de trastornos alimentarios.

De manera similar, la prestación de tratamiento no abarca sistemáticamente la diversidad de trastornos alimentarios. Los recursos para el tratamiento a menudo se asignan a pacientes con anorexia nerviosa debido al riesgo médico inmediato, mientras que a las personas con trastornos alimentarios más comunes, como el trastorno por atracón, generalmente se les ofrece atención clínica

mínima después de largos tiempos de espera. Aunque el DSM-5 incluyó el ARFID, la pica y el trastorno de rumiación como nuevos trastornos alimentarios, este progreso no se ha traducido en inversión en servicios para brindar atención a las personas con estos trastornos.

Es alentador que la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP) haya desarrollado nuevas directrices internacionales para el tratamiento farmacológico de los trastornos alimentarios en 2023, incluidos los nuevos diagnósticos ARFID, pica y trastorno de rumiación. Las directrices contaron con aportes de representantes de África, Asia, Australia, Europa y América del Norte y del Sur, destacando que la cooperación global en este campo es posible. Sin embargo, dicha cooperación requiere representantes con un interés especial y experiencia profesional, así como el conocimiento de las necesidades de las personas afectadas, los contextos culturales y étnicos, y las estrategias políticas de salud en la región que representan.

Un enfoque de tratamiento integrado, integral y respaldado internacionalmente debe consistir en diferentes vías para las diversas necesidades de las personas con trastornos alimentarios. Un ejemplo de una vía que considera la neurodiversidad es la vía para los trastornos alimentarios y el autismo desarrollada a partir de la experiencia clínica (PEACE). Se trata de un enfoque terapéutico de adaptaciones para personas con un trastorno alimentario y rasgos del trastorno del espectro autista que tiene en cuenta, por ejemplo, la sensibilidad de las personas con rasgos del trastorno del espectro autista en los dominios del olfato, el tacto, el gusto, la vista y el sonido para ayudar a satisfacer las necesidades complejas de estos pacientes. Otros ejemplos incluyen el Primer Episodio de Intervención Temprana Rápida para los Trastornos de la Alimentación (FREED) para adultos emergentes (de 16 a 25 años de edad) con un trastorno alimentario de aparición reciente y la vía T1DE para personas con diabetes tipo 1 y trastornos alimentarios.

Además de garantizar que se satisfagan las diversas necesidades de las personas con trastornos alimentarios, es necesario mejorar el reconocimiento y la comprensión de las explicaciones biológicas de los trastornos alimentarios entre la comunidad científica y la sociedad en general. Las personas con experiencias vividas y sus familias han abogado por la investigación de explicaciones biológicas. En particular, varias cohortes que contribuyeron a los estudios genéticos de la anorexia nerviosa fueron financiadas por organizaciones benéficas que incluían familias con experiencias vividas (por ejemplo, el proyecto *Charlotte's Helix*, la *Klarman Family Foundation* y la *Price Foundation*). Dicha investigación genética avanzó en la comprensión de la alimentación en los trastornos metabopsiquiátricos. Las investigaciones indican que un mayor riesgo genético de anorexia nerviosa se correlaciona con un menor riesgo genético de una serie de rasgos metabólicos, algunos de los cuales tienen un papel en el síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina. Evidencias adicionales de los estudios genéticos apuntan a una biología subyacente diferente en la anorexia nerviosa en comparación con los trastornos alimentarios de tipo compulsivo. Sin embargo, como ocurre con otras áreas de investigación sobre los trastornos alimentarios, la investigación genética se queda corta en términos de reclutamiento de una gama diversa de participantes. Hasta ahora, todos los estudios genéticos publicados sobre la anorexia nerviosa han involucrado a participantes de ascendencia genética europea, y este sesgo eurocéntrico no sólo amplía las desigualdades en salud, sino que también limita los descubrimientos científicos. Es alentador que los esfuerzos de reclutamiento como *Born in Bradford* y *Genes & Health* en el Reino Unido y *Depression Genetics in Africa (DepGenAfrica)* se encuentran entre las iniciativas que están allanando el camino para ampliar la participación de diversas poblaciones en estudios genéticos.

Sin embargo, los conocimientos biológicos, genéticos y metabólicos en desarrollo sobre los trastornos alimentarios aún no se han traducido en la forma en que se educa a los pacientes y cuidadores sobre los trastornos alimentarios. Además, los investigadores sólo han dado los primeros pasos para investigar tratamientos biológicos que se utilizan actualmente para trastornos de salud mental relacionados, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y depresión, y para otros trastornos metabólicos, como diabetes, obesidad o lipodistrofia, en personas con trastornos alimentarios. Las terapias biológicas potenciales emergentes y ya establecidas incluyen la neuromodulación, nuevos tratamientos farmacológicos y tratamientos basados en microbiomas. Sin embargo, el nivel de evidencia varía para estos tratamientos. Se han publicado informes de casos sobre el uso de metreleptina y ketamina, y un estudio de viabilidad mostró resultados prometedores para la terapia con psilocibina en la anorexia nerviosa. Pequeños ensayos controlados aleatorios

(ECA) proporcionaron evidencia preliminar para la estimulación magnética transcraneal repetitiva y la estimulación transcraneal con corriente directa en anorexia y bulimia nerviosa y para el agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón liraglutida en el trastorno por atracón. Varios ECA de alta calidad documentan la evidencia de fluoxetina y topiramato en el tratamiento de la bulimia nerviosa, y de lisdexanfetamina y topiramato en el tratamiento de trastorno por atracón.

En el futuro, las evaluaciones y tratamientos clínicos deben identificar y abordar las diferentes necesidades de todos los individuos en todo el espectro de alimentación y trastornos alimentarios, incluidas las presentaciones atípicas. La investigación y los enfoques clínicos de los trastornos alimentarios deben tener en cuenta las diferentes geografías, la neurodiversidad y la diversidad de género, racial, corporal y cultural. Estos enfoques podrían implicar consideraciones sobre el manejo clínico y dietético en entornos de bajos recursos y capacitación multidisciplinaria sobre los trastornos alimentarios en los hospitales generales locales.

Además, a medida que se desarrolla el conocimiento de la etiología biológica de los trastornos alimentarios, los investigadores deben priorizar la inclusión de participantes diversos y la traducción de los hallazgos en todo el mundo. Las consideraciones importantes incluyen la intersección entre factores biológicos y culturales, incluidos los sistemas de opresión social y sistémica. Por ejemplo, una revisión sistemática de las pruebas y el asesoramiento genéticos en países de ingresos bajos y medios estableció barreras asociadas con el estigma social, las creencias religiosas y culturales y deficiencias en los servicios y la provisión de educación, así como barreras éticas y económicas. Sin embargo, la difusión de la educación biológica, por ejemplo a través del asesoramiento genético, ha sido bien recibida por las personas con trastornos alimentarios. Es esencial adoptar un enfoque global y considerar los matices culturales y sociales en la respuesta a los trastornos alimentarios.

### Tratamientos biológicos potenciales y establecidos para los trastornos alimentarios.

- Neuromodulación
- Estimulación magnética transcraneal repetitiva (anorexia y bulimia nerviosa)
- Estimulación transcraneal con corriente continua (bulimia nerviosa)
- Estimulación cerebral profunda (anorexia nerviosa)
- Tratamientos psicofarmacológicos:
  - Antidepresivos: fluoxetina (bulimia nerviosa) y mirtazapina
  - Antiepilépticos: topiramato (bulimia nerviosa)
  - Antipsicóticos: olanzapina (anorexia nerviosa) y levosulpirida (trastorno de rumiación)
  - Medicamentos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad: lisdexanfetamina (trastorno por atracón)
  - Agonista del receptor de cannabinoides: dronabinol (anorexia nerviosa)
- Hormonas metabólicas: metreleptina (anorexia nerviosa)
- Psicodélicos típicos y atípicos: psilocibina (anorexia nerviosa) y (es)ketamina (anorexia nerviosa)
- Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1: liraglutida (trastorno por atracón), semaglutida (trastorno por atracón), tirzepatida (sin evidencia en trastornos alimentarios) y retatrutida (sin evidencia en trastornos alimentarios)
- Tratamientos basados en microbiomas
  - Transplante de microbiota fecal (anorexia nerviosa)
- Prebióticos: compuestos que fomentan el crecimiento o la actividad de microorganismos beneficiosos
- Probióticos: microorganismos vivos que se supone que tienen beneficios para la salud (anorexia nerviosa).

*Hubertus Himmerich H et al. The evolving profile of eating disorders and their treatment in a changing and globalised world. Lancet, May 02, 2024. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00874-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00874-2).*

# Trastornos Cerebrovasculares

## Craniectomía descompresiva en hemorragia intracerebral supratentorial profunda espontánea

---

Se desconoce si la craniectomía descompresiva mejora el resultado clínico en personas con hemorragia intracerebral profunda grave espontánea. El ensayo SWITCH tuvo como objetivo evaluar si la craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico en estos pacientes mejora el resultado a los 6 meses en comparación con el mejor tratamiento médico solo.

En este ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y con evaluación ciega, realizado en 42 centros de accidentes cerebrovasculares en Austria, Bélgica, Finlandia, Francia, Alemania, Países Bajos, España, Suecia y Suiza, se estudiaron adultos (de 18 a 75 años) con una enfermedad grave. Casos de hemorragia intracerebral que afectaba a los ganglios basales o al tálamo fueron asignados aleatoriamente para recibir craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico o el mejor tratamiento médico solo. El resultado primario fue una puntuación de 5 a 6 en la escala de Rankin modificada (mRS) a los 180 días, analizada en la población por intención de tratar. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02258919, y está completo.

SWITCH tuvo que detenerse antes de tiempo debido a la falta de financiación. Entre el 6 de octubre de 2014 y el 4 de abril de 2023, 201 personas fueron asignadas al azar y 197 dieron su consentimiento informado diferido (96 craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico, 101 el mejor tratamiento médico). 63 (32%) fueron mujeres y 134 (68%) hombres, la media de edad fue de 61 años (RIC 51-68) y la media del volumen del hematoma de 57 ml (RIC 44-74). 42 (44%) de 95 participantes asignados a craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico y 55 (58%) asignados al mejor tratamiento médico solo tuvieron una mRS de 5 a 6 a los 180 días (cociente de riesgo ajustado [aRR] 0.77, 95% IC 0.59 a 1.01, diferencia de riesgo ajustada [aRD] -13%, IC 95% -26 a 0,  $p=0.057$ ). En el análisis por protocolo, 36 (47%) de 77 participantes en el grupo de craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico y 44 (60%) de 73 en el grupo de mejor tratamiento médico solo tuvieron una mRS de 5 a 6 (aRR 0.76, IC del 95%: 0.58 a 1.00, ARD -15%, IC del 95%: -28 a 0). Se produjeron eventos adversos graves en 42 (41%) de 103 participantes que recibieron craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico y 41 (44%) de 94 que recibieron el mejor tratamiento médico.

SWITCH proporciona escasa evidencia de que la craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico podría ser superior al mejor tratamiento médico solo en personas con hemorragia intracerebral profunda grave. Los resultados no se aplican a la hemorragia intracerebral en otros lugares y la supervivencia se asocia con una discapacidad grave en ambos grupos.

La hemorragia intracerebral espontánea representa 3.4 millones de aproximadamente 12.2 millones de accidentes cerebrovasculares en todo el mundo cada año. El tratamiento de personas con hemorragia intracerebral supratentorial profunda grave es un importante tema no resuelto en el tratamiento del accidente cerebrovascular. Ni los ensayos STICH I y II ni el ensayo MISTIE mostraron superioridad de la evacuación del hematoma en comparación con el mejor tratamiento médico en personas con hemorragia intracerebral. El ensayo ENRICH-ICH, que probó la cirugía temprana mínimamente invasiva, mostró un efecto para la hemorragia intracerebral lobar en lugar de la hemorragia intracerebral profunda.

La craniectomía descompresiva en personas con infarto maligno de la arteria cerebral media reduce la mortalidad y mejora el resultado funcional. Se desconoce si la craniectomía descompresiva es beneficiosa en personas con hemorragia intracerebral profunda grave, definida como una puntuación de la Escala de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) de 10 o más, volumen de hemorragia intracerebral de 30 ml o más y puntuación en la escala de coma de

Glasgow (GCS) inferior a 14. Dos estudios en animales con hemorragia intracerebral experimental han demostrado que la craniectomía descompresiva reduce la mortalidad y mejora los resultados en comparación con el tratamiento no quirúrgico. En humanos, pequeñas series retrospectivas y una revisión sistemática de estudios observacionales que evaluaron la craniectomía descompresiva sin evacuación del coágulo mostraron una mortalidad reducida y una asociación con mejores resultados en comparación con el mejor tratamiento médico solo. Sin embargo, la craniectomía descompresiva es una cirugía mayor; intervención que conlleva un riesgo considerable de complicaciones hemorrágicas, infecciosas y relacionadas con alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Se realizaron búsquedas en PubMed de ensayos controlados aleatorios publicados en inglés desde el inicio de la base de datos hasta el 8 de febrero de 2024, que compararon la craniectomía descompresiva sin evacuación del hematoma más el mejor tratamiento médico con el mejor tratamiento médico solo en personas con hemorragia intracerebral profunda aguda espontánea grave. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “intracerebral haemorrhage” y “decompressed Surgery”, o “decompressed hemicraniectomy”, o “decompressed craniotomy”. Ningún ensayo controlado aleatorio cumplió los criterios. El tratamiento de personas con hemorragia intracerebral supratentorial profunda grave es un importante tema no resuelto en el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo. No se dispone de ninguna intervención específica basada en evidencias. La craniectomía descompresiva dentro de las 48 h posteriores al inicio en personas con infarto maligno de la arteria cerebral media reduce la mortalidad y mejora el resultado funcional, con un número necesario de tratamientos para salvar la vida de un paciente y reducir la discapacidad grave de dos. Se desconoce si la craniectomía descompresiva mejora el resultado en personas con hemorragia intracerebral profunda grave espontánea.

En el análisis por intención de tratar, SWITCH demostró que, en personas con hemorragia intracerebral supratentorial profunda grave, la craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico podría ser superior al mejor tratamiento médico solo. La confianza de que el índice de riesgos es inferior a 1 (es decir, que la intervención tiene un beneficio) fue del 97%. El análisis ordinal secundario mostró una puntuación más baja en la escala de Rankin modificada (mRS) después de la craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico en comparación con el mejor tratamiento médico solo. En ambos grupos se observó una proporción similar de participantes con una mRS de 4 a 6. Varios análisis de sensibilidad fueron consistentes con los resultados primarios. No hubo diferencias en las preocupaciones de seguridad.

SWITCH proporciona cierta evidencia de que la craniectomía descompresiva más el mejor tratamiento médico podría ser superior a la craniectomía descompresiva sola. La evidencia es débil, pero la estimación puntual del efecto del tratamiento es mayor que la de cualquier otra intervención específica probada en personas con hemorragia intracerebral. Según el IC del 95%, es posible que exista un efecto nulo, pero es poco probable que se produzcan daños. Los resultados de SWITCH solo se aplican a un subgrupo de personas con hemorragia intracerebral profunda grave y no se pueden generalizar a hemorragia intracerebral en otros lugares. Independientemente del tratamiento, la supervivencia se asoció con una discapacidad grave en ambos grupos de tratamiento. SWITCH informa a los médicos y cuidadores sobre el efecto del tratamiento de la craniectomía descompresiva en personas con hemorragia intracerebral profunda grave.

*Beck J et al. Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial. Lancet, May 15, 2024. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00702-5).*

## Tenecteplasa en ictus isquémico

---

Las personas con accidente cerebrovascular isquémico menor y oclusión intracraneal tienen un mayor riesgo de sufrir malos resultados. La trombólisis intravenosa con tenecteplasa podría mejorar los resultados en esta población. El objetivo de este estudio fue probar la superioridad de la tenecteplasa intravenosa sobre el estándar de atención no trombolítica en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico menor y oclusión intracraneal o anomalía de perfusión focal.

En este ensayo controlado aleatorio, multicéntrico, prospectivo, de grupos paralelos, abierto con evaluación ciega de resultados, se incluyeron pacientes adultos (edad  $\geq 18$  años) en 48 hospitales de Australia, Austria, Brasil, Canadá, Finlandia, Irlanda, Nueva Zelanda y Singapur, España y el Reino Unido. Los pacientes elegibles con accidente cerebrovascular isquémico agudo menor (puntuación de 0 a 5 en la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud) y oclusión intracraneal o anomalía de perfusión focal se inscribieron dentro de las 12 h posteriores al inicio del accidente cerebrovascular. Los participantes fueron asignados al azar (1:1), utilizando un algoritmo de equilibrio mínimo suficiente, a tenecteplasa intravenosa (0.25 mg/kg) o tratamiento estándar no trombolítico (control). El resultado primario fue un retorno al funcionamiento inicial en la puntuación de la escala de Rankin modificada premórbida en la población por intención de tratar (ITT) (todos los pacientes asignados al azar a un grupo de tratamiento y que no retiraron su consentimiento para participar) evaluados a los 90 días. Los resultados de seguridad se informaron en la población ITT e incluyeron hemorragia intracraneal sintomática y muerte. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02398656.

El estudio se suspendió anticipadamente por inutilidad. Entre el 27 de abril de 2015 y el 19 de enero de 2024, se inscribieron 886 pacientes; 369 (42%) eran mujeres y 517 (58%) eran hombres. 454 (51%) fueron asignados al control y 432 (49%) a tenecteplasa intravenosa. El resultado primario ocurrió en 338 (75%) de 452 pacientes en el grupo de control y 309 (72%) de 432 en el grupo de tenecteplasa (riesgo relativo [RR] 0.96, IC del 95%: 0.88–1.04,  $p=0.29$ ). Murieron más pacientes en el grupo de tenecteplasa (20 muertes [5%]) que en el grupo de control (5 muertes [1%]; índice de riesgo ajustado 3.8; IC del 95% 1.4–10.2,  $p=0.0085$ ). Hubo ocho (2%) hemorragias intracraneales sintomáticas en el grupo de tenecteplasa *versus* dos (<1%) en el grupo de control (RR 4.2; IC del 95%: 0.9 a 19.7,  $p=0.059$ ).

No hubo beneficios ni posibles daños del tratamiento con tenecteplasa intravenosa. Los pacientes con accidente cerebrovascular menor y oclusión intracraneal no deben recibir tratamiento rutinario con trombólisis intravenosa.

*Coutts SB et al. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial. Lancet, May 17, 2024; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00921-8).*

## Ácido Tranexámico en hemorragia intracerebral

---

El ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, podría atenuar el crecimiento del hematoma después de una hemorragia intracerebral. El objetivo de este estudio fue determinar si el tratamiento con ácido tranexámico intravenoso dentro de las 2 horas posteriores a una hemorragia intracerebral reduciría el crecimiento del hematoma en comparación con el placebo.

STOP-MSU fue un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y dirigido por un investigador, realizado en 24 hospitales y una unidad móvil de accidentes cerebrovasculares en Australia, Finlandia, Nueva Zelanda, Taiwán y Vietnam. Los participantes elegibles tenían hemorragia intracerebral espontánea aguda confirmada mediante TC sin contraste, tenían 18 años o más y podían ser tratados con el producto en investigación dentro de las 2 horas posteriores al inicio del accidente cerebrovascular. Utilizando bloques permutados al azar (tamaño de bloque de 4) y un procedimiento de asignación

prealeatorio oculto, los participantes fueron asignados al azar (1:1) para recibir ácido tranexámico intravenoso (1 g durante 10 minutos seguido de 1 g durante 8 h) o placebo (solución salina; régimen de dosificación equivalente) comenzando dentro de las 2 h posteriores al inicio de los síntomas. Los participantes, investigadores y equipos de tratamiento estaban cegados a la asignación de grupo. El resultado primario fue el crecimiento del hematoma, definido como al menos un crecimiento relativo del 33% o un crecimiento absoluto de al menos 6 ml en la TC a las 24 h (rango objetivo: 18 a 30 h) desde el TC inicial. El análisis se realizó dentro del marco de estimación y los análisis primarios se adhirieron al principio de intención de tratar. El criterio de valoración principal y los criterios de valoración secundarios de seguridad (mortalidad en los días 7 y 90 y eventos tromboembólicos mayores en el día 90) se evaluaron en todos los participantes asignados al azar a grupos de tratamiento que no retiraron su consentimiento para utilizar ningún dato. Este estudio se registró en ClinicalTrials.gov, NCT03385928.

Entre el 19 de marzo de 2018 y el 27 de febrero de 2023, se reclutaron 202 participantes, de los cuales uno retiró su consentimiento para cualquier uso de datos. Los 201 participantes restantes fueron asignados aleatoriamente a placebo (n=98) o ácido tranexámico (n=103; población por intención de tratar). La media de edad fue de 66 años (RIQ 55-77), 82 (41%) eran mujeres y 119 (59%) eran hombres; no se recopilaron datos sobre raza o etnia. Faltaban tomografías computarizadas al inicio o durante el seguimiento o eran de calidad inadecuada en tres participantes (uno en el grupo de placebo y dos en el grupo de ácido tranexámico), y se consideraron faltantes al azar. El crecimiento del hematoma se produjo en 37 (38%) de 97 participantes evaluables en el grupo de placebo y en 43 (43%) de 101 participantes evaluables en el grupo de ácido tranexámico (odds ratio ajustado [aOR] 1.31 [IC del 95%: 0.72 a 2.40],  $p=0.37$ ). Se produjeron eventos tromboembólicos importantes en uno (1%) de 98 participantes en el grupo de placebo y tres (3%) de 103 en el grupo de ácido tranexámico (diferencia de riesgo 0.02 [IC del 95%: -0.02 a 0.06]). A los 7 días, ocho (8%) participantes en el grupo de placebo y ocho (8%) en el grupo de ácido tranexámico habían muerto (aOR 1.08 [IC del 95%: 0.35 a 3.35]) y a los 90 días, 15 (15%) participantes en el grupo de placebo y 19 (18%) en el grupo de ácido tranexámico habían muerto (aOR 1.61 [IC del 95%: 0.65 a 3.98]).

El ácido tranexámico intravenoso no redujo el crecimiento del hematoma cuando se administró dentro de las 2 horas posteriores al inicio de los síntomas de hemorragia intracerebral. No se observaron efectos sobre otros criterios de valoración de imágenes, resultados funcionales o seguridad. Según estos resultados, el ácido tranexámico no debe usarse de forma rutinaria en la hemorragia intracerebral primaria, aunque los resultados de los ensayos de fase 3 en curso agregarán más contexto a estos hallazgos.

*Yassi N et al. Tranexamic acid versus placebo in individuals with intracerebral haemorrhage treated within 2 h of symptom onset (STOP-MSU): an international, double-blind, randomised, phase 2 trial. Lancet Neurology, April 19; 2024; 23, 6, P577-587. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00128-5).*

## ¿Se deben operar las malformaciones cavernosas cerebrales?

---

Los pacientes que tienen una malformación cavernosa cerebral identificada debido a una convulsión o un déficit focal tienen riesgo de desarrollar epilepsia o de signos y síntomas nuevos o que empeoran debido a un mayor sangrado de la malformación. En muchos países, en la práctica estándar se dispone de opciones para la extirpación microquirúrgica o el tratamiento radioquirúrgico. Estos enfoques tienen como objetivo prevenir nuevas hemorragias, pero conllevan el riesgo de complicaciones inmediatas o tardías. Los estudios observacionales no han demostrado de manera convincente la superioridad del tratamiento quirúrgico en comparación con la atención médica estándar. Por lo tanto, los pacientes y su equipo médico se enfrentan a una decisión difícil: someterse o no a una cirugía.

En tales circunstancias, sería fundamental realizar un ensayo clínico aleatorio para determinar si la intervención quirúrgica es superior a ninguna cirugía para prevenir futuras hemorragias. Sin embargo, realizar ensayos clínicos aleatorios en pacientes con lesiones vasculares intracraneales es un desafío notorio. Por ejemplo, un ensayo que comparó la intervención quirúrgica o endovascular con ninguna intervención de este tipo en pacientes con una malformación arteriovenosa no rota inicialmente planificó tener 800 participantes, pero solo incluyó a 226, con una tasa de reclutamiento de 0.08 pacientes por mes por centro. Otro ensayo que comparaba el tratamiento endovascular con ningún tratamiento de este tipo en pacientes con aneurismas intracraneales no rotos tuvo que detenerse prematuramente después de que sólo se hubieran incluido 40 de los 360 participantes planificados, con una tasa de reclutamiento de 0.04 pacientes por mes por centro.

Se han identificado muchos obstáculos para completar los ensayos aleatorios, incluida la cuestión del equilibrio. Aunque el Juramento Hipocrático establece el principio de “primero no hacer daño”, puede resultar complicado no realizar un procedimiento disponible en pacientes con una malformación vascular intracraneal para prevenir futuras hemorragias. Además, en muchos sistemas de atención de salud, a los cirujanos se les paga por realizar una intervención, pero no por consultar con los pacientes y, en última instancia, suspender un tratamiento.

En vista de esta historia pasada, **Rustam Al-Shahi Salman y sus colegas** iniciaron un ensayo de viabilidad para evaluar si era posible asignar aleatoriamente a los pacientes entre tratamiento quirúrgico o ningún tratamiento quirúrgico con una tasa de reclutamiento razonable. Los resultados de este ensayo, publicados en *The Lancet Neurology*, muestran una tasa de reclutamiento de 0.2 (DE 0.25) participantes por mes por sitio, lo que es mucho más alto que los 0.114 participantes por mes por sitio previstos.

El éxito del ensayo de viabilidad se puede atribuir a varios factores, incluida la participación de los pacientes y sus representantes durante la planificación y realización del ensayo. Los pacientes desempeñaron un papel crucial a la hora de priorizar la pregunta de investigación que se estaba analizando, participaron en el grupo de gestión del ensayo y en el comité directivo, codiseñaron el material de estudio y revisaron el progreso del estudio. El ensayo es un excelente ejemplo de ensayo impulsado por investigadores y pacientes.

Otro factor que contribuyó al éxito del ensayo es que el grupo de investigación estudió las barreras y los facilitadores del reclutamiento durante la realización del ensayo. Utilizaron grabaciones de audio de discusiones de reclutamiento y entrevistas con médicos y pacientes, seguidas de las acciones apropiadas. Los autores preespecificaron una amplia gama de medidas de resultados de viabilidad y varias medidas de resultados clínicos, que en conjunto pueden usarse para desarrollar un ensayo definitivo y realizar una evaluación adecuada del número de participantes necesarios para dicho ensayo definitivo.

El resultado clínico primario del ensayo de viabilidad fue una hemorragia intracraneal sintomática o un nuevo déficit neurológico focal persistente o progresivo debido a una malformación cavernosa cerebral o al tratamiento quirúrgico. Este resultado ocurrió en el 7.5% (IC 95%: 1.9–30.1) de los participantes en el grupo sin cirugía y en el 8.0% (2.0–32.1) en el grupo con cirugía. Utilizando el mismo resultado clínico primario y una duración de seguimiento de 10 años, se estimó que el número de participantes necesarios para el ensayo definitivo era 590 en el escenario más optimista (tasa de reclutamiento de 0.3 pacientes por mes por sitio y una índice de riesgo de 0.60 a favor del grupo de cirugía), y 1900 participantes en un escenario menos optimista (0.2 pacientes por mes por sitio y un índice de riesgo de 0.75). Por lo tanto, un ensayo definitivo sería un esfuerzo importante, pero será la única manera de responder a la pregunta de si la cirugía es beneficiosa para estos pacientes o no.

El siguiente paso crucial para Al-Shahi Salman y sus colegas será conseguir financiación para un ensayo de fase 3. A diferencia de los ensayos impulsados por la industria, un ensayo dirigido por

investigadores y pacientes requerirá financiación pública o financiación de una organización sin fines de lucro. Estas oportunidades de financiación son cada vez más limitadas y la competencia es dura. Las agencias de financiación deberían priorizar los estudios con una estrecha colaboración entre pacientes e investigadores clínicos, y un nuevo ensayo basado en resultados tan positivos de un estudio de viabilidad.

Rinkel GJE. *Cerebral cavernous malformations: to operate or not?* *Lancet Neurology*, June, 2024; 23, 6, P546-547. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00161-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00161-3).

CARE pilot trial collaboration. *Medical management and surgery versus medical management alone for symptomatic cerebral cavernous malformation (CARE): a feasibility and randomised, open, pragmatic, pilot phase trial.* *Lancet Neurol.* 2024; 23: 565-576.

## Control de la tensión arterial en ictus isquémico agudo

La trombólisis intravenosa está contraindicada en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con presión arterial superior a 185/110 mm Hg. Las pautas vigentes recomiendan reducir activamente la presión arterial con agentes antihipertensivos intravenosos para permitir la trombólisis; sin embargo, no existe evidencia sólida para esta estrategia. Debido a que las rápidas disminuciones de la presión arterial también pueden afectar negativamente a los resultados clínicos, varios centros holandeses para accidentes cerebrovasculares utilizan una estrategia conservadora que no implica la reducción de la presión arterial. El objetivo de este estudio fue comparar los resultados clínicos de ambas estrategias.

Trombólisis e hipertensión no controlada (TRUTH) fue un estudio prospectivo, observacional, de grupos paralelos y realizado en 37 centros de accidentes cerebrovasculares en los Países Bajos. Los centros participantes debían adherirse estrictamente a una estrategia activa de reducción de la presión arterial o a una estrategia de no reducción. Los participantes elegibles eran adultos ( $\geq 18$  años) con accidente cerebrovascular isquémico que tenían una presión arterial superior a 185/110 mm Hg pero que por lo demás eran elegibles para la trombólisis intravenosa. El resultado primario fue el estado funcional a los 90 días, medido mediante la escala de Rankin modificada y evaluado mediante entrevistas telefónicas realizadas por enfermeras investigadoras capacitadas. Los resultados secundarios fueron la hemorragia intracraneal sintomática, la proporción de pacientes tratados con trombólisis intravenosa y el tiempo puerta-aguja. Todos los análisis de regresión logística ordinal se ajustaron según la edad, el sexo, la gravedad del accidente cerebrovascular, la tromboectomía endovascular y los desequilibrios iniciales como variables de efectos fijos y el centro como una variable de efectos aleatorios para tener en cuenta el diseño agrupado. Los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar, por el cual todos los pacientes fueron analizados según la estrategia de tratamiento del centro participante en el que fueron tratados.

El reclutamiento comenzó el 1 de enero de 2015 y se detuvo prematuramente debido a una tasa de inclusión en declive y financiación insuficiente el 5 de enero de 2022. Entre estas fechas, se reclutaron 853 pacientes de 27 centros que siguieron una estrategia activa de reducción de la presión arterial y 199 pacientes de diez centros que siguieron una estrategia de no reducción. Las características iniciales de los participantes de los dos grupos fueron similares. Faltaba la puntuación mRS de 90 días en 15 pacientes. El odds ratio ajustado (aOR) para un cambio hacia un peor resultado funcional a los 90 días fue de 1.27 (IC del 95%: 0.96–1.68) para la reducción activa de la presión arterial en comparación con ninguna reducción activa de la presión arterial. 798 (94%) de 853 pacientes en el grupo de reducción activa de la presión arterial fueron tratados con trombólisis intravenosa, con una mediana de tiempo puerta-aguja de 35 min (RIC 25-52), en comparación con 104 (52%) de 199 pacientes tratados en el grupo sin reducción con una mediana de tiempo de 47 min (29-78). 42 (5%) de 852 pacientes en el grupo de reducción activa de la presión arterial tuvieron una hemorragia

intracraneal sintomática en comparación con seis (3%) de 199 de los del grupo sin reducción (aOR 1.28 [IC 95% 0.62–2.62]).

No se ha obtenido evidencia suficiente para establecer una diferencia entre una estrategia activa para reducir la presión arterial (en la que se administraban agentes antihipertensivos para reducir la presión arterial por debajo de 185/110 mm Hg) y una estrategia sin reducción para los resultados funcionales de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, a pesar de tasas más altas de trombólisis intravenosa y tiempos puerta-aguja más cortos entre aquellos en el grupo de reducción activa de la presión arterial. Se necesitan ensayos controlados aleatorios para informar el uso de una estrategia activa para reducir la presión arterial.

*Zonneveld TP et al. Safety and efficacy of active blood-pressure reduction to the recommended thresholds for intravenous thrombolysis in patients with acute ischaemic stroke in the Netherlands (TRUTH): a prospective, observational, cluster-based, parallel-group study. Lancet Neurology, May 16, 2024; DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00177-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00177-7).*

## Prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular

---

La fibrilación auricular es una de las arritmias cardíacas más comunes y es una causa importante de accidente cerebrovascular isquémico. Hallazgos recientes indican la importancia de la carga de fibrilación auricular (detectada por el dispositivo, subclínica o paroxística y persistente o permanente) y si la fibrilación auricular se conocía antes del inicio del accidente cerebrovascular o se diagnosticaba después del accidente cerebrovascular para determinar el riesgo de recurrencia. La prevención secundaria en pacientes con fibrilación auricular e ictus tiene como objetivo reducir el riesgo de ictus isquémico recurrente. Los hallazgos de ensayos controlados aleatorios que evalúan el momento óptimo para introducir la terapia anticoagulante oral directa después de un accidente cerebrovascular muestran que el inicio temprano (es decir, dentro de las 48 h para accidentes cerebrovasculares menores a moderados y dentro de 4 a 5 días para accidentes cerebrovasculares grandes) parece seguro y podría reducir el riesgo de recurrencia temprana. Otros avances prometedores relacionados con el control temprano del ritmo, la oclusión de la orejuela auricular izquierda y los nuevos anticoagulantes orales inhibidores del factor XI sugieren que estas terapias tienen el potencial de reducir aún más el riesgo de accidente cerebrovascular. Las estrategias de prevención secundaria en pacientes con fibrilación auricular que sufren un accidente cerebrovascular a pesar del tratamiento con anticoagulación oral son una necesidad médica no cubierta. Los avances en la investigación sugieren un espectro heterogéneo de causas, y los ensayos en curso están investigando nuevos enfoques para la prevención secundaria en este grupo de pacientes vulnerables. En pacientes con fibrilación auricular y antecedentes de hemorragia intracerebral, los datos más recientes de ensayos controlados aleatorios sobre prevención del ictus muestran que la anticoagulación oral reduce el riesgo de ictus isquémico, pero se necesitan más datos para definir el perfil de seguridad.

*Seiffge DJ et al. Secondary stroke prevention in people with atrial fibrillation: treatments and trials. Lancet Neurology, April, 2024; 23, 4, P404-417. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00037-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00037-1).*

## Seguridad y eficacia de Glenzocimab en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo

---

Los antagonistas de la activación plaquetaria desencadenada por la glicoproteína VI utilizados en combinación con terapias de recanalización son un enfoque terapéutico prometedor en el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Glenzocimab es un fragmento de anticuerpo que inhibe la acción de la glicoproteína VI plaquetaria. El objetivo de este estudio fue determinar y evaluar la seguridad y

eficacia de la dosis óptima de glenzocimab en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo elegibles para recibir alteplasa con o sin trombectomía mecánica.

Este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con fases de aumento de dosis (1b) y confirmación de dosis (2a) (ACTIMIS) se realizó en 26 centros de accidentes cerebrovasculares en seis países europeos. Los participantes eran adultos ( $\geq 18$  años) con accidente cerebrovascular isquémico agudo incapacitante con una puntuación de 6 o más en la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud antes de la administración de alteplasa. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento mediante un procedimiento electrónico central. La dosis total administrada al final de la administración intravenosa fue de 125 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg de glenzocimab o placebo en la fase 1b y 1000 mg de glenzocimab o placebo en la fase 2a. El tratamiento se inició 4.5 horas o antes desde el inicio de los síntomas del accidente cerebrovascular en pacientes tratados con alteplasa con o sin trombectomía mecánica. El patrocinador, el investigador del estudio y el personal del estudio, los pacientes y los laboratorios centrales estaban enmascarados para estudiar el tratamiento hasta el bloqueo de la base de datos. Los criterios de valoración principales en ambas fases fueron la seguridad, la mortalidad y la hemorragia intracraneal (sintomática, total y mortal), evaluados en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis parcial de la medicación del estudio (conjunto de seguridad). El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03803007.

Entre el 6 de marzo de 2019 y el 27 de junio de 2021, 60 pacientes reclutados fueron asignados aleatoriamente a 125 mg, 250 mg, 500 mg o 1000 mg de glenzocimab, o a placebo en la fase 1b ( $n = 12$  por grupo) y se incluyeron en el análisis de seguridad. Glenzocimab 1000 mg fue bien tolerado y se seleccionó como la dosis recomendada para la fase 2a; Desde el 2 de octubre de 2020 hasta el 27 de junio de 2021, 106 pacientes fueron asignados aleatoriamente a glenzocimab 1000 mg ( $n=53$ ) o placebo ( $n=53$ ). Un paciente del grupo placebo recibió glenzocimab por error y, por lo tanto, 54 y 52, respectivamente, se incluyeron en el conjunto de seguridad. En la fase 2a, el evento adverso emergente del tratamiento más frecuente fue la transformación hemorrágica no sintomática, que ocurrió en 17 (31%) de 54 pacientes tratados con glenzocimab y 26 (50%) de 52 pacientes tratados con placebo. No se produjo hemorragia intracraneal sintomática en ningún paciente tratado con glenzocimab en comparación con cinco (10%) pacientes en el grupo de placebo. Las muertes por todas las causas fueron menores con glenzocimab 1000 mg (cuatro [7%] pacientes) que con placebo (11 [21%] pacientes).

Glenzocimab 1000 mg además de alteplasa, con o sin trombectomía mecánica, fue bien tolerado y podría reducir los eventos adversos graves, la hemorragia intracraneal y la mortalidad. Estos hallazgos respaldan la necesidad de investigaciones futuras sobre la posible inhibición terapéutica de la glicoproteína VI con glenzocimab más alteplasa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.

*Mazighi M et al. Safety and efficacy of platelet glycoprotein VI inhibition in acute ischaemic stroke (ACTIMIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2a trial. Lancet Neurology, 2024; 23, 2, P157-167. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00427-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00427-1).*

# Migraña

## Seguridad y eficacia de Atogepant en el tratamiento de la migraña

---

Atogepant, un antagonista del receptor peptídico oral relacionado con el gen de la calcitonina, ha sido aprobado para el tratamiento preventivo de la migraña, pero su eficacia y seguridad en personas en las que los tratamientos preventivos orales convencionales para la migraña han fracasado aún no se han evaluado en un ensayo clínico específico. El ensayo ELEVATE evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de atogepant para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en participantes en quienes habían fracasado dos a cuatro clases de tratamientos preventivos orales convencionales.

ELEVATE fue un ensayo de fase 3b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, realizado en 73 centros de Canadá, República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Países Bajos, Polonia, Rusia, España, Reino Unido y Estados Unidos. Los adultos (de 18 a 80 años) con migraña episódica en quienes previamente no habían funcionado dos o cuatro clases de tratamientos orales convencionales para la prevención de la migraña fueron asignados aleatoriamente (1:1) utilizando tecnología de respuesta web interactiva a 60 mg de atogepant oral una vez al día o placebo, estratificado por días mensuales iniciales de migraña, número de clases de tratamiento en las que los participantes han fracasado y región. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la media de días mensuales con migraña durante el período de tratamiento de 12 semanas en la población de estimación hipotética sin tratamiento (OTHE), que incluía participantes en la población de seguridad (todos los participantes que recibieron  $\geq 1$  dosis de la intervención del estudio) que tenían datos evaluables disponibles para el período inicial y para uno o más de los períodos de 4 semanas posteriores al inicio (ya sea con o sin tratamiento). El criterio de valoración principal se analizó mediante un modelo mixto para medidas repetidas y se utilizó un procedimiento de secuencia fija para controlar comparaciones múltiples. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04740827) y EudraCT (2019-003448-58).

Entre el 5 de marzo de 2021 y el 4 de agosto de 2022, se evaluaron 540 participantes, 315 fueron asignados al azar y 313 participantes (280 [89%] mujeres, 33 [11%] hombres y 300 [96%] blancos) recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio. En la población OTHE, que comprendía 309 participantes (155 asignados a placebo y 154 a atogepant), los cambios medios de mínimos cuadrados desde el inicio en los días mensuales con migraña durante 12 semanas fueron  $-1.9$  (SE 0.4) con placebo y  $-4.2$  (0.4) con atogepant (diferencia de medias de mínimos cuadrados  $-2.4$ , IC del 95%:  $-3.2$  a  $-1.5$ ; p ajustado  $<0.0001$ ). El evento adverso más común surgido durante el tratamiento con atogepant fue el estreñimiento en 16 (10%) de 156 participantes (frente a 4 [3%] de 157 con placebo). Se produjeron eventos adversos graves en 4 [3%] de 156 participantes en el grupo de atogepant *versus* ninguno en el grupo de placebo, y eventos adversos emergentes del tratamiento que resultaron en la interrupción del tratamiento ocurrieron en 3 [2%] en el grupo de atogepant *versus* 2 [1%] en el grupo de placebo.

Atogepant 60 mg una vez al día fue seguro, bien tolerado y mostró reducciones significativas y clínicamente relevantes en la media de días mensuales de migraña en comparación con placebo durante 12 semanas en pacientes con migraña episódica en los que previamente no habían respondido dos a cuatro clases de tratamientos preventivos orales convencionales. Atogepant podría ser una opción de tratamiento preventivo eficaz para pacientes de esta población difícil de tratar.

*Tassorelli C et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurology, February 13, 2024; 23, 4, P382-392. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00025-5).*

# Epilepsia

## Información conflictiva sobre el uso de ácido valproico en el embarazo

---

En relación a un Editorial del *Lancet Neurology* sobre el uso de ácido valproico (*Reducing the uses of valproate: a controversial decision*. *Lancet Neurol.* 2024; 23: 123), **Alison Cave**, de la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* de Londres, escribe una carta a *Lancet Neurology* en estos términos: La editorial sobre las nuevas medidas de prescripción de valproato (es decir, todos los productos de valproato de sodio, ácido valproico y valproato semisódico) en el Reino Unido subestimó seriamente los daños de este medicamento cuando se toma durante el embarazo y omitió evidencia clave.

Los riesgos para el niño después de la exposición al valproato en el útero están bien establecidos y son sustanciales, e incluyen no sólo un riesgo del 11% de sufrir trastornos congénitos sino también un riesgo de hasta un 30-40% de sufrir trastornos del desarrollo neurológico, que pueden ser permanentemente incapacitantes y podrían significar que el niño no podrá llevar una vida independiente. No existe una dosis segura de valproato durante el embarazo. El informe Hughes mostró claramente los efectos físicos, psicológicos y emocionales que la exposición intrauterina al valproato tiene para los pacientes y sus familias.

A pesar de estos daños, las personas embarazadas siguen expuestas al valproato en el Reino Unido. Además, la evidencia de grupos de apoyo a pacientes muestra que algunas mujeres que toman valproato aún no están informadas sobre los riesgos por parte de su profesional de atención médica. Cada vez hay más evidencia. La evaluación de los daños en los hombres también es motivo de preocupación, incluida una revisión en curso de los datos de los registros que sugieren un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños cuyos padres tomaron valproato en los 3 meses previos a la concepción.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido ha introducido nuevas medidas para proporcionar un escrutinio adicional sobre la prescripción de valproato, lo que garantizará que el valproato sólo se inicie cuando no existan otras opciones de tratamiento efectivas o toleradas. Entendemos que el valproato podría ser el único tratamiento eficaz para algunos pacientes y nuestras medidas permiten que este medicamento siga estando disponible para quienes lo necesitan. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes existen otras opciones de tratamiento.

La Agencia Reguladora se ha comprometido a trabajar en todo el sistema de atención médica del Reino Unido para implementar y monitorizar los efectos de estos cambios en las regulaciones, tanto en la reducción de daños como en la identificación y mitigación de resultados no deseados. Entienden que la mortalidad relacionada con la epilepsia, incluida la muerte súbita e inesperada de la madre por epilepsia, es una preocupación importante. Sin embargo, estos datos son complejos de interpretar y existen múltiples factores que influyen, incluida la concienciación, el asesoramiento previo a la concepción, las vías de atención y el cumplimiento de la medicación anticonvulsivante.

Como regulador centrado en el paciente, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido seguirá escuchando y actuando en respuesta a las preocupaciones de los pacientes cuyas voces deben seguir siendo su atención, junto con los hijos que puedan tener. Instan a todos los neurólogos del Reino Unido a implementar estas nuevas medidas ahora.

Junto a la carta de Cave, aparece otra de **Fergus Rugg-Gunn**, del *Department of Clinical and Experimental Epilepsy, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Institute of Neurology*,

University College London, y **David Hunt**, del *Department of Clinical Neurosciences, NHS Lothian, Edinburgh*, que dice lo siguiente:

En el Reino Unido, la Revisión Independiente de Seguridad de Medicamentos y Dispositivos Médicos criticó a todo el sistema de atención médica por su lentitud para identificar los riesgos reproductivos emergentes del valproato y la demora resultante en brindar a los pacientes información precisa. El informe encontró que la inercia de todo el sistema era un factor que contribuía a los defectos de nacimiento en aproximadamente 20 000 niños, muchos de los cuales experimentaron daños evitables de por vida.

Su editorial describió los riesgos reproductivos del valproato para mujeres en edad fértil en términos sorprendentemente leves, refiriéndose únicamente a un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes. La exposición al valproato durante el embarazo corre el riesgo de sufrir trastornos congénitos en el 11% de las personas expuestas en el útero y trastornos del desarrollo neurológico en hasta entre el 30% y el 40% de las personas expuestas en el útero. Además de estos riesgos graves, están surgiendo pruebas de más toxicidades reproductivas debidas al valproato, lo que lleva a una erosión continua del perfil beneficio-riesgo del fármaco. Específicamente, los informes preclínicos y clínicos sobre los daños intergeneracionales y las toxicidades reproductivas masculinas del valproato son motivo de gran preocupación.

Los estudios preclínicos de valproato han identificado consistentemente toxicidades reproductivas humanas antes que los estudios de seguridad de los medicamentos en humanos. La Agencia Europea de Medicamentos, que encargó un importante estudio internacional de seguridad sobre los riesgos de la exposición paterna al valproato en 2018, informó un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de hombres que tomaron valproato en los 3 meses previos a la concepción, en comparación con padres expuestos de manera similar a lamotrigina o levetiracetam. Aunque aún no se pueden sacar conclusiones definitivas, los resultados son concordantes con los estudios preclínicos publicados en los últimos 5 años. Los mecanismos subyacentes a las toxicidades reproductivas requieren una aclaración urgente, particularmente como inhibidor de la histona desacetilasa.

El Reino Unido tiene un elevado número de prescripciones de valproato, pero no es el único país que fortalece las medidas regulatorias en torno a la prescripción de valproato. Al momento de escribir este artículo el 4 de abril de 2024, otros reguladores internacionales también han introducido nuevas medidas de mitigación de riesgos. Estas medidas incluyen anticoncepción para hombres, ofrecer opciones de tratamiento alternativas y exigir una mayor supervisión especializada. Es inminente recibir más asesoramiento en el Reino Unido y animamos a todos los implicados en el cuidado de personas con enfermedades neurológicas a que estén al tanto de las directrices reglamentarias sobre el valproato en los próximos meses.

*Alison Cave. The prescription of valproate: risk of harm. Lancet Neurology, 2024; 23, 6, P557. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00142-X).*

*Fergus Rugg-Gunn, David Hunt. The prescription of valproate: risk of harm. Lancet Neurology, June 2024; 23, 6, P557-558. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00141-8).*

## Corticosteroides versus Clobazam en niños con encefalopatía epiléptica

---

La encefalopatía epiléptica con activación pico-onda durante el sueño (EE-SWAS) es un síndrome poco común asociado con regresión cognitiva y conductual. Sobre la base de estudios observacionales y retrospectivos, en su mayoría pequeños, los corticosteroides y el clobazam a menudo se consideran los tratamientos más eficaces para este síndrome. El objetivo de este estudio

fue comparar los resultados cognitivos de niños con EE-SWAS 6 meses después de comenzar el tratamiento con corticosteroides o clobazam.

Se realizó un ensayo controlado aleatorio multicéntrico en ocho centros de referencia terciarios para epilepsias raras en siete países europeos. Los niños eran elegibles para participar si tenían entre 2 y 12 años, se les diagnosticó EE-SWAS dentro de los 6 meses anteriores a la inclusión y no habían sido tratados previamente con corticosteroides o clobazam. Los participantes fueron asignados al azar (1:1) a tratamiento con corticosteroides (ya sea tratamiento continuo con 1 a 2 mg/kg por día de prednisolona por vía oral o tratamiento en pulsos con 20 mg/kg por día de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días cada 4 semanas) o clobazam (0.5–1.2 mg/kg por día por vía oral). El resultado primario fue el funcionamiento cognitivo después de 6 meses de tratamiento, que se evaluó mediante la tasa de respuesta del cociente intelectual (CI) (definida como una mejora de  $\geq 11.25$  puntos de CI) o la tasa de respuesta de la puntuación de la suma cognitiva (definida como una mejora de  $\geq 0.75$  puntos). La seguridad se evaluó según el número de eventos adversos y eventos adversos graves. Los datos se analizaron en la población por intención de tratar, que incluyó a todos los niños asignados al azar que tenían datos de resultados primarios disponibles a los 6 meses. El ensayo está registrado en el Registro de ensayos holandés, Toetsingonline, NL43510.041.13, y en el registro ISRCTN, ISRCTN42686094. El ensayo finalizó prematuramente porque se consideró que no era factible inscribir el número predefinido de 130 participantes.

Entre el 22 de julio de 2014 y el 3 de septiembre de 2022, 45 niños fueron asignados al azar a recibir corticosteroides (n=22) o clobazam (n=23); dos niños a los que se les asignó clobazam abandonaron antes de los 6 meses y fueron excluidos del análisis por intención de tratar. En la evaluación a los 6 meses, se informó una mejora de 11.25 puntos de CI o más en cinco (25%) de 20 niños asignados a corticosteroides *versus* cero (0%) de 18 asignados a clobazam (cociente de riesgo [RR] 10.0, IC 95% 1.2–1310.4; p=0.025). Se registró una mejora de 0.75 puntos o más en la puntuación de la suma cognitiva en uno (5%) de 22 niños asignados a corticosteroides *versus* uno (5%) de 21 niños asignados a clobazam (RR 1.0, IC del 95% 0.1). –11.7, p=0.97). Se produjeron eventos adversos en diez (45%) de 22 niños que recibieron corticosteroides, con mayor frecuencia aumento de peso, y en 11 (52%) de 21 niños que recibieron clobazam, con mayor frecuencia fatiga y alteraciones del comportamiento. La aparición de eventos adversos no difirió entre los grupos (RR 0.8, IC 95% 0.4–1.4; p=0.65). Se produjeron eventos adversos graves en un niño del grupo de corticosteroides (hospitalización por laringitis) y en dos niños del grupo de clobazam (hospitalización por agravamiento de las convulsiones e infección del tracto respiratorio). No se reportaron muertes.

El ensayo finalizó prematuramente y no se alcanzó el tamaño de muestra objetivo, por lo que estos hallazgos deben interpretarse con precaución. Los datos indicaron una mejora en los resultados del coeficiente intelectual con corticosteroides en comparación con el tratamiento con clobazam, pero no se observaron diferencias en la puntuación de la suma cognitiva. Estos hallazgos refuerzan los de estudios previos no controlados que respaldan el uso temprano de corticosteroides en niños con EE-SWAS.

*van Arnhem MML et al. Corticosteroids versus clobazam for treatment of children with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (RESCUE ESES): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Neurology, 2023; 23, 2, P147-156. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00409-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00409-X).*

# Otras enfermedades del Sistema Nervioso

## Encefalitis por proteína 1 inactivada por glioma rico en leucina

---

La encefalitis por proteína 1 inactivada por glioma rico en leucina (encefalitis anti-LGI1) es una enfermedad neurológica poco frecuente que se caracteriza por la presencia de anticuerpos en la sangre y el líquido cefalorraquídeo que atacan a la proteína LGI1. Esta proteína se encuentra en las células cerebrales y juega un papel importante en la función normal del cerebro.

Los Síntomas incluyen: (i) Alteraciones cognitivas: Confusión, desorientación, problemas de memoria, dificultad para concentrarse, alucinaciones. (ii) Alteraciones conductuales: Cambios de humor, ansiedad, agitación, agresividad, psicosis. (iii) Crisis epilépticas: Pueden ser de diferentes tipos y severidad. (iv) Otros síntomas: Debilidad muscular, trastornos del sueño, alteraciones sensoriales, dificultad para hablar o tragar.

La encefalitis anti-LGI1 suele afectar a personas de 50 años o más, pero también puede presentarse en niños y adultos jóvenes. Las mujeres se ven afectadas con más frecuencia que los hombres.

La causa exacta de la encefalitis anti-LGI1 se desconoce. Se cree que es una enfermedad autoinmune, lo que significa que el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error a las células sanas del cerebro.

El diagnóstico de la encefalitis anti-LGI1 se basa en la presencia de anticuerpos anti-LGI1 en la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Se pueden realizar otras pruebas, como una resonancia magnética del cerebro o un electroencefalograma (EEG), para ayudar a confirmar el diagnóstico y descartar otras causas de los síntomas.

El tratamiento de la encefalitis anti-LGI1 se centra en controlar la respuesta autoinmune y aliviar los síntomas. Los medicamentos utilizados para tratar esta enfermedad incluyen: (i) Corticosteroides: Ayudan a reducir la inflamación en el cerebro. (ii) Inmunoglobulinas intravenosas: Ayudan a bloquear los anticuerpos anti-LGI1. (iii) Medicamentos antiepilépticos: Se usan para controlar las convulsiones.

El pronóstico de la encefalitis anti-LGI1 varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La mayoría de las personas con esta enfermedad mejoran con tratamiento, pero algunas pueden tener recaídas o experimentar complicaciones a largo plazo.

La encefalitis por proteína 1 inactivada por glioma rico en leucina (LGI1) es un trastorno autoinmune que puede tratarse con inmunoterapia, pero los síntomas que persisten después del tratamiento no se han descrito bien. **Amaia Muñoz-Lopetegui**, del Departamento de Neurología de la Universidad de Barcelona y colegas españoles, estudiaron las características clínicas de los pacientes con encefalitis anti-LGI1 durante 1 año comenzando dentro del primer año después de la inmunoterapia inicial.

Para este estudio de cohorte prospectivo, reclutaron pacientes con encefalitis anti-LGI1 lo antes posible después de haber recibido inmunoterapia convencional para los síntomas iniciales; los pacientes fueron reclutados en 21 hospitales de España. Se excluyeron los pacientes que tenían un intervalo superior a 1 año desde la inmunoterapia inicial, tenían trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos preexistentes o no podían viajar al Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, España). Los pacientes visitaron el Hospital Clínic de Barcelona en tres ocasiones: la primera al inicio del estudio (visita 1), la segunda 6 meses después (visita 2) y la tercera 12 meses después de la visita inicial (visita 3). Se les realizó evaluaciones neuropsiquiátricas y videopolisomnográficas en cada visita. Los participantes sanos emparejados por edad y sexo y reclutados en el Hospital Clínic de Barcelona se sometieron a las mismas investigaciones al inicio del estudio y a los 12 meses. Las comparaciones

transversales de las características clínicas entre los grupos se realizaron con regresión logística condicional y se utilizó regresión logística binaria para evaluar las asociaciones entre los resultados cognitivos a los 12 meses y las características clínicas antes de la inmunoterapia inicial y al inicio del estudio.

Entre el 1 de mayo de 2019 y el 30 de septiembre de 2022, 42 participantes aceptaron ser incluidos en este estudio. 24 (57%) participantes tenían encefalitis anti-LGI1 (edad media 63 años [DE 12]; 13 [54%] eran mujeres y 11 [46%] eran hombres) y 18 (43%) eran individuos sanos (edad media 62%); 11 [61%] eran mujeres y siete [39%] eran hombres). En la visita 1 (mediana de 88 días [RIC 67-155] desde el inicio de la inmunoterapia), los 24 pacientes presentaron uno o más síntomas; 20 (83%) pacientes tenían déficits cognitivos, 20 (83%) tenían síntomas psiquiátricos, 14 (58%) tenían insomnio, 12 (50%) tenían un trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos (REM), nueve (38%) tenían convulsiones distónicas faciobraquiales y siete (29%) tuvieron convulsiones de inicio focal. Las convulsiones distónicas faciobraquiales pasaron desapercibidas en cuatro (17%) de 24 pacientes y las convulsiones de inicio focal pasaron desapercibidas en cinco (21%) pacientes. En la visita 1, la videopolisomnografía mostró que 19 (79%) pacientes, pero ningún participante sano, había alterado la estructura del sueño ( $p=0.013$ ); 15 (63%) pacientes y cuatro (22%) participantes sanos tuvieron mioclonías fragmentarias excesivas ( $p=0.039$ ), y nueve (38%) pacientes, pero ningún participante sano, tuvieron descargas mioquímicas ( $p = 0.0051$ ). Estas características clínicas y videopolisomnográficas llevaron a inmunoterapia adicional en 15 (63%) de 24 pacientes, lo que resultó en una mejora de estas características en los 15 individuos. Sin embargo, en la visita 3, 13 (65%) de 20 pacientes seguían teniendo déficits cognitivos. Los déficits cognitivos persistentes en la visita 3 se asociaron con la falta de uso de rituximab antes de la visita 1 (odds ratio [OR] 4.0, IC del 95%: 1.5–10.7;  $p=0.0015$ ), sueño REM sin atonía en la visita 1 (2.2, 1.2–4.2;  $p=0.043$ ), y presencia de anticuerpos LGI1 en suero en la visita 1 (11.0, 1.1–106.4;  $p=0.038$ ).

Las alteraciones clínicas y videopolisomnográficas insospechadas pero continuas son comunes en pacientes con encefalitis anti-LGI1 durante el primer año o más después de la inmunoterapia inicial. Reconocer estas alteraciones es importante ya que son tratables, pueden usarse como medidas de resultado en ensayos clínicos y podrían influir en el resultado cognitivo.

*Muñoz-Lopetegi A et al. Neurological, psychiatric, and sleep investigations after treatment of anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI1) encephalitis in Spain: a prospective cohort study. Lancet Neurology, March, 2024; 23, 3, P256-266. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00463-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00463-5).*

## Miastenia gravis

---

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular autoinmune que causa debilidad muscular. Esto ocurre porque el sistema inmunitario ataca por error a los receptores de acetilcolina en las células musculares, lo que interrumpe la comunicación entre los nervios y los músculos.

**Síntomas:** Debilidad muscular que empeora con la actividad y mejora con el reposo; Ptosis (párpados caídos); Diplopía (visión doble); Dificultad para hablar y tragar; Fatiga; Debilidad en los brazos y piernas.

**Causas:** La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune, lo que significa que el sistema inmunitario ataca por error a los tejidos sanos del cuerpo. En el caso de la miastenia gravis, el sistema inmunitario ataca a los receptores de acetilcolina en las células musculares. La acetilcolina es un neurotransmisor que es esencial para la comunicación entre los nervios y los músculos. Cuando los receptores de acetilcolina están bloqueados o destruidos, los músculos no reciben las señales nerviosas que necesitan para contraerse correctamente.

**Factores de riesgo:** (i) Sexo: Las mujeres son más propensas que los hombres a padecer miastenia gravis. (ii) Edad: La miastenia gravis puede afectar a personas de cualquier edad, pero es más común en adultos jóvenes y de mediana edad. (iii) Otros trastornos autoinmunes: Las personas con otros trastornos autoinmunes, como el timoma (un tumor del timo) o la enfermedad de Graves, tienen un mayor riesgo de padecer miastenia gravis. (iv) Antecedentes familiares: La miastenia grave puede ser hereditaria, pero es poco común.

**Diagnóstico:** El diagnóstico de la miastenia grave se basa en los síntomas, el historial médico y las pruebas físicas. Las pruebas que se pueden utilizar para diagnosticar la miastenia grave incluyen: Prueba de tensilon: Esta prueba implica la administración de un medicamento llamado tensilon, que puede mejorar temporalmente la debilidad muscular en las personas con miastenia grave. Prueba de anticuerpos: Esta prueba busca anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en la sangre. Electromiografía (EMG): Esta prueba mide la actividad eléctrica de los músculos. Imágenes por resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TC) del timo: Estas pruebas pueden detectar un timoma, que puede estar asociado con la miastenia grave.

**Tratamiento:** No existe cura para la miastenia grave, pero el tratamiento puede ayudar a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Las opciones de tratamiento incluyen:

- Medicamentos: Los medicamentos que se utilizan para tratar la miastenia grave incluyen inhibidores de la colinesterasa, que ayudan a aumentar la cantidad de acetilcolina disponible en las células musculares, y corticosteroides, que pueden suprimir el sistema inmunitario y reducir el ataque a los receptores de acetilcolina.
- Timectomía: La timectomía es una cirugía para extirpar el timo. Esta cirugía puede ayudar a mejorar los síntomas en algunas personas con miastenia grave.
- Plasmaféresis: La plasmaféresis es un procedimiento que elimina los anticuerpos dañinos de la sangre. Se puede utilizar como tratamiento temporal para las personas con miastenia grave.
- Soporte respiratorio: Las personas con miastenia grave que tienen problemas para respirar pueden necesitar soporte respiratorio.

**Pronóstico:** El pronóstico de la miastenia grave varía de persona a persona. Algunas personas pueden controlar sus síntomas con medicamentos y tener una vida normal. Otras personas pueden experimentar episodios más graves de debilidad y requerir tratamiento más intensivo. La miastenia grave puede ser una enfermedad grave, pero con el tratamiento adecuado, la mayoría de las personas pueden vivir una vida plena y productiva.

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune de la unión neuromuscular. El tratamiento suele incluir inhibidores orales de la colinesterasa sintomáticos, inmunosupresión e inmunomodulación. Además de los corticosteroides, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo son los inmunosupresores más utilizados en América del Norte. **Pushpa Narayanaswami**, del *Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School*, Boston, y **colegas**, evaluaron la eficacia comparativa de estos dos fármacos, el efecto de la dosis y la duración del tratamiento.

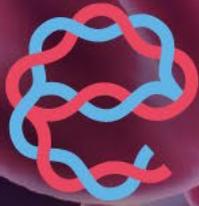
Este es un estudio de cohorte prospectivo en 19 centros académicos de Canadá y Estados Unidos. Se incluyeron pacientes (edad  $\geq 18$  años) con miastenia gravis autoinmune, que nunca fueron tratados con inmunosupresores. Los médicos tratantes determinaron la elección del medicamento, la dosis, los intervalos de seguimiento y la monitorización del fármaco. En cada visita se registraron las medidas de resultado y los eventos adversos. Se evaluaron dos resultados coprimarios. El primero fue la puntuación revisada de *Myasthenia Gravis-Quality of Life 15* (MGQOL-15r) informada por el paciente, medida como el cambio medio desde el inicio del tratamiento hasta la visita de seguimiento con la puntuación más baja. Una reducción clínicamente significativa (CMR) en MGQOL-15r se definió como una disminución de 5 puntos. El segundo fue un resultado clínico compuesto de mejoría de la

enfermedad (manifestaciones mínimas del estado posintervención de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* o mejor) y baja carga de eventos adversos (definidos como grado  $\leq 1$  de los criterios de terminología común para eventos adversos). También compararon estos resultados en pacientes que recibieron una dosis y duración adecuadas de azatioprina ( $\geq 2$  mg/kg por día durante al menos 12 meses) o micofenolato de mofetilo ( $\geq 2$  g por día durante al menos 8 meses) y una dosis más baja o más corta de estos agentes. Utilizaron ponderación por puntaje de propensión con modelos de regresión lineal generalizados. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03490539).

Entre el 1 de mayo de 2018 y el 31 de agosto de 2020, se inscribieron 167 pacientes; 85 no recibieron azatioprina ni micofenolato de mofetilo y fueron excluidos. Cuatro fueron excluidos de los análisis de resultados porque tenían puntuaciones de 0 en una medida de resultado al inicio del tratamiento. De los 78 pacientes incluidos en los análisis, 47 recibieron micofenolato de mofetilo (mediana de seguimiento de 25 meses [RIC 13.5–31.5]) y 31 recibieron azatioprina (mediana de seguimiento de 20 meses [RIC 13–30]). El cambio medio en MG-QOL15r fue  $-10.4$  (IC del 95%:  $-18.9$  a  $-1.3$ ) con micofenolato de mofetilo y  $-6.8$  ( $-17.2$  a  $3.6$ ) con azatioprina (diferencia de medias  $-3.3$ , IC 95%  $-7.7$  a  $1.2$   $p=0.15$ ). 38 (81%) de 47 pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo y 18 (57%) de 31 que recibieron azatioprina tuvieron una CMR en MG-QOL15r (diferencia de riesgo 24.0%; IC del 95%  $-0.2$  a  $48.0$ ;  $p=0.052$ ). El resultado clínico compuesto se logró en 22 (47.7%) de 47 pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo y nueve (28.1%) de 31 que recibieron azatioprina (diferencia de riesgo 19.6%, IC del 95%  $-4.9$  a  $44.2$ ;  $p=0.12$ ). El análisis descriptivo no encontró diferencias en la proporción de pacientes que alcanzaron una CMR en MG-QOL15r entre el grupo de dosis y duración adecuadas y el grupo de dosis más baja o duración más corta. Se produjeron eventos adversos en 11 (32%) de 34 pacientes que recibieron azatioprina y nueve (19%) de 48 que recibieron micofenolato de mofetilo. Los eventos adversos más frecuentes fueron hepatotoxicidad con azatioprina (cinco [15%] de 34) y trastornos gastrointestinales (siete [15%] de 48) con micofenolato de mofetilo. No hubo muertes relacionadas con el estudio.

Más de la mitad de los pacientes tratados con azatioprina y micofenolato de mofetilo sintieron que su calidad de vida mejoró; no se observaron diferencias en los resultados clínicos entre los dos fármacos. Los eventos adversos asociados con la azatioprina fueron potencialmente más graves que los del micofenolato de mofetilo, aunque el micofenolato de mofetilo es teratogénico. Dosis de azatioprina inferiores a las recomendadas podrían ser eficaces, con una reducción de los efectos adversos dependientes de la dosis. Se necesitan más estudios comparativos de efectividad para informar las opciones de tratamiento en la miastenia gravis.

*Narayanaswami P et al. Comparative effectiveness of azathioprine and mycophenolate mofetil for myasthenia gravis (PROMISE-MG): a prospective cohort study. Lancet Neurology, March, 2024; 23, 3, P267-276. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00028-0).*



euroespes  
health



**Cáncer**

# Ibrutinib combinado con inmunoterapia con o sin autotransplante de células madre en pacientes con Linfoma

---

Agregar ibrutinib a la inmunoterapia estándar podría mejorar los resultados y desafiar el autotransplante de células madre (ASCT) en pacientes con linfoma de células del manto más jóvenes (de 65 años o menos). Un estudio dirigido por el **Prof. Martin Dreyling**, del *Department of Medicine III, LMU University Hospital*, en Munich, tuvo como objetivo investigar si la adición de ibrutinib produce un resultado clínico superior en comparación con el estándar de inmunoterapia previo al ensayo con ASCT o un tratamiento que contiene ibrutinib sin ASCT. También investigaron si el tratamiento estándar con ASCT es superior a un tratamiento que agrega ibrutinib pero sin ASCT.

El ensayo de superioridad TRIANGLE, abierto, aleatorizado, de tres brazos, de grupos paralelos, se realizó en 165 centros clínicos secundarios o terciarios en 13 países europeos e Israel. Los pacientes con linfoma de células del manto en estadio II-IV no tratado previamente, de 18 a 65 años de edad y aptos para ASCT fueron asignados aleatoriamente 1:1:1 al grupo de control A o a los grupos experimentales A+I o I, estratificados por grupo de estudio y células del manto. Grupos de riesgo del índice pronóstico internacional del linfoma. El tratamiento en el grupo A consistió en seis ciclos alternos de R-CHOP (rituximab intravenoso 375 mg/m<sup>2</sup> el día 0 o 1, ciclofosfamida intravenosa 750 mg/m<sup>2</sup> el día 1, doxorubicina intravenosa 50 mg/m<sup>2</sup> el día 1, vincristina intravenosa 1.4 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y prednisona oral 100 mg los días 1 a 5) y R-DHAP (o R-DHAOx, rituximab intravenoso 375 mg/m<sup>2</sup> el día 0 o 1, dexametasona intravenosa u oral 40 mg los días 1-4, citarabina intravenosa 2 × 2 g/m<sup>2</sup> durante 3 h cada 12 h el día 2, y cisplatino intravenoso 100 mg/m<sup>2</sup> durante 24 h el día 1 o, alternativamente, oxaliplatino intravenoso 130 mg/m<sup>2</sup> el día 1) seguido de ASCT. En el grupo A+I, se añadió ibrutinib (560 mg por vía oral cada día) los días 1 a 19 de los ciclos R-CHOP y como mantenimiento de duración fija (560 mg por vía oral cada día durante 2 años) después del ASCT. En el grupo I, se administró ibrutinib de la misma manera que en el grupo A+I, pero se omitió el ASCT. Se monitorizaron estadísticamente tres pruebas de rango logarítmico unilaterales para el resultado primario de supervivencia. El análisis primario se realizó por intención de tratar. Los eventos adversos se evaluaron por período de tratamiento entre los pacientes que iniciaron el tratamiento respectivo. Este ensayo en curso está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02858258.

Entre el 29 de julio de 2016 y el 28 de diciembre de 2020, 870 pacientes (662 hombres, 208 mujeres) fueron asignados aleatoriamente al grupo A (n=288), grupo A+I (n=292) y grupo I (n=290). Después de una media de seguimiento de 31 meses, el grupo A+I fue superior al grupo A con una supervivencia sin fracaso a 3 años del 88% frente al 72% (p=0.0008). La superioridad del grupo A sobre el grupo I no se demostró con una supervivencia sin fracaso a 3 años del 72% frente al 86%. La comparación del grupo A+I *versus* el grupo I está en curso. No hubo diferencias relevantes en los eventos adversos de grado 3 a 5 durante la inducción o ASCT entre los pacientes tratados con R-CHOP/R-DHAP o ibrutinib combinado con R-CHOP/R-DHAP. Durante el mantenimiento o el seguimiento, se notificaron sustancialmente más infecciones y eventos adversos hematológicos de grado 3 a 5 después de ASCT más ibrutinib (grupo A+I; hematológicos: 114 [50%] de 231 pacientes; infecciones: 58 [25%] de 231; infecciones mortales: 2 [1%] de 231) en comparación con ibrutinib solo (grupo I; hematológicas: 74 [28%] de 269; infecciones: 52 [19%] de 269; infecciones mortales: 2 [1%] de 269) o después de ASCT (grupo A; hematológico: 51 [21%] de 238; infecciones: 32 [13%] de 238; infecciones fatales: tres [1%] de 238).

La adición de ibrutinib al tratamiento de primera línea resultó en una eficacia superior en pacientes más jóvenes con linfoma de células del manto con mayor toxicidad cuando se administró después de ASCT. La adición de ibrutinib durante la inducción y como mantenimiento debe ser parte del tratamiento de primera línea de los pacientes más jóvenes con linfoma de células del manto. Aún no

se ha determinado si ASCT se suma a un régimen que contiene ibrutinib. El estudio fue financiado por Janssen y la Sociedad de Leucemia y Linfoma.

El linfoma de células del manto sigue siendo un subtipo de linfoma desafiante debido a su curso clínico muy variable. El curso clínico varía desde la observación sólo durante años hasta una enfermedad de rápida progresión y refractaria al tratamiento. Durante la última década, además del índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto clínico (MIPD), se han observado morfología blastoide, Ki alto -67 y TP53 se han identificado como las características biológicas de alto riesgo más importantes. En pacientes jóvenes (edad  $\leq 65$  años) y médicamente aptos, se recomienda intensificar la dosis añadiendo citarabina o el autotransplante de células madre (ASCT), que ha dado lugar a mejores resultados clínicos y de supervivencia a largo plazo en comparación con la inmunquimioterapia estándar, aunque esto se ha producido principalmente en pacientes de bajo riesgo. Además, el mantenimiento con rituximab ha dado lugar a mejores tasas de supervivencia. En el linfoma de células del manto recidivante, las monoterapias con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) se han convertido en los tratamientos de rescate preferidos, basándose en una eficacia superior en comparación con la quimioterapia convencional u otras terapias dirigidas. En el entorno de primera línea, la adición del inhibidor de BTK ibrutinib a bendamustina-rituximab ha resultado en una supervivencia libre de progresión superior.

En el ensayo TRIANGLE actual de la Red Europea de Linfoma de Células del Manto, se agregó ibrutinib durante la inducción y como mantenimiento a uno de los estándares actuales de inmunquimioterapia, tanto además del ASCT como en lugar del ASCT.

*Prof Martin Dreyling M et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet, May 02, 2024. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00184-3).*

## Deprivación androgénica post-radioterapia en cáncer de próstata

---

La evidencia previa indica que la terapia adyuvante de privación de andrógenos (ADT) de corta duración mejora la supervivencia libre de metástasis cuando se administra con radioterapia primaria para el cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto. Sin embargo, el valor de la ADT con radioterapia posoperatoria después de una prostatectomía radical no está claro.

RADICALS-HD fue un ensayo controlado aleatorio internacional para probar la eficacia de la ADT utilizada en combinación con radioterapia posoperatoria para el cáncer de próstata. Los criterios clave de elegibilidad fueron indicación de radioterapia después de prostatectomía radical por cáncer de próstata, antígeno prostático específico inferior a 5 ng/ml, ausencia de enfermedad metastásica y consentimiento por escrito. Los participantes fueron asignados al azar (1:1) a radioterapia sola (sin ADT) o radioterapia con 6 meses de ADT (ADT de corta duración), utilizando inyecciones subcutáneas mensuales de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, bicalutamida oral diaria en monoterapia de 150 mg o terapia subcutánea mensual con degarélis. La aleatorización se realizó de forma centralizada mediante minimización con un elemento aleatorio, estratificado por puntuación de Gleason, márgenes positivos, momento de la radioterapia, programa de radioterapia planificado y tipo planificado de ADT, en un sistema computarizado. El tratamiento asignado no fue enmascarado. La medida de resultado primaria fue la supervivencia libre de metástasis, definida como metástasis a distancia derivadas del cáncer de próstata o muerte por cualquier causa. Se utilizaron métodos de análisis de supervivencia estándar, teniendo en cuenta los factores de estratificación de la aleatorización. El ensayo tuvo un poder del 80% con un  $\alpha$  bilateral del 5% para detectar un aumento absoluto en la supervivencia libre de metástasis a 10 años del 80% al 86% (cociente de riesgo [HR]

0.67). Los análisis siguieron el principio de intención de tratar. El ensayo está registrado en el registro ISRCTN, ISRCTN40814031, y ClinicalTrials.gov, NCT00541047.

Entre el 22 de noviembre de 2007 y el 29 de junio de 2015, 1480 pacientes (mediana de edad 66 años [RIC 61-69]) fueron asignados aleatoriamente a no recibir ADT (n=737) o ADT de corta duración (n=743) además a radioterapia posoperatoria en 121 centros en Canadá, Dinamarca, Irlanda y el Reino Unido. Con una mediana de seguimiento de 9.0 años (RIQ 7.1-10.1), se informaron eventos de supervivencia libre de metástasis para 268 participantes (142 en el grupo sin ADT y 126 en el grupo con ADT de corta duración; HR 0.886 [IC 95% 0.688-1.140], p=0.35). La supervivencia libre de metástasis a 10 años fue del 79.2% (IC del 95%: 75.4-82.5) en el grupo sin TDA y del 80.4% (76.6-83.6) en el grupo con TDA de corta duración. Se informó toxicidad de grado 3 o superior en 121 (17%) de 737 participantes en el grupo sin ADT y en 100 (14%) de 743 en el grupo de ADT de corta duración (p=0.15), sin efectos relacionados con el tratamiento.

La enfermedad metastásica es poco común después de la radioterapia posoperatoria después de una prostatectomía radical. Agregar 6 meses de ADT a esta radioterapia no mejoró la supervivencia libre de metástasis en comparación con ningún ADT. Estos hallazgos no respaldan el uso de ADT de corta duración con radioterapia posoperatoria en esta población de pacientes.

*Parker CC et al. Adding 6 months of androgen deprivation therapy to postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of short-course versus no androgen deprivation therapy in the RADICALS-HD randomised controlled trial. Lancet, May 16; 2024. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00548-8).*

## Erradicación selectiva del cáncer hematológico con hematopoyesis preservada

---

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) (TCMH) es el único tratamiento curativo para una amplia gama de neoplasias hematológicas, pero el estándar de atención se basa en quimioterapias no dirigidas y posibilidades limitadas para tratar células malignas después del TCMH sin afectar las células sanas trasplantadas. Las terapias de reducción de células específicas de antígeno prometen una eliminación mucho más específica de las células enfermas, como lo atestiguó en la última década la revolución de la práctica clínica para las neoplasias malignas de células B. Sin embargo, la selección de objetivos es compleja y se limita a antígenos expresados en subconjuntos de células hematopoyéticas, lo que da como resultado un panorama terapéutico fragmentado con altos costos de desarrollo. **Simon Garaudé y colegas** demuestran que un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) dirigido al marcador panhematopoyético CD45 permite el agotamiento específico del antígeno de todo el sistema hematopoyético, incluidas las HSC. Combinar este ADC con el trasplante de HSC humanas diseñadas para estar protegidas del ADC dirigido a CD45 permite la erradicación selectiva de células leucémicas con hematopoyesis preservada. La combinación de ADC dirigidos a CD45 y HSC diseñadas crea una estrategia casi universal para reemplazar un sistema hematopoyético enfermo, independientemente de la etiología de la enfermedad o el tipo de célula de origen. Los autores proponen que este enfoque podría tener amplias implicaciones más allá de las neoplasias malignas hematológicas.

*Garaudé, S., Marone, R., Lepore, R. et al. Selective haematological cancer eradication with preserved haematopoiesis. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07456-3>*

## Inhibición concurrente de RAS-GTP oncogénico para la terapia del cáncer

---

Los oncogenes RAS (colectivamente NRAS, HRAS y especialmente KRAS) se encuentran entre los genes mutados con mayor frecuencia en el cáncer, con mutaciones impulsoras comunes que ocurren en los codones 12, 13 y 61. Los inhibidores de molécula pequeña de la oncoproteína KRAS (G12C) han demostrado eficacia clínica en pacientes con múltiples tipos de cáncer y han dado lugar a aprobaciones regulatorias para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sin embargo, las mutaciones de KRASG12C representan solo alrededor del 15% de los cánceres con mutaciones de KRAS, y no existen inhibidores de KRAS aprobados para la mayoría de los pacientes con tumores que contienen otras mutaciones de KRAS comunes. **Matthew Holderfield, Bianca J. Lee, Jingjing Jiang, Aidan Tomlinson y colegas** estudiaron el RMC-7977, un inhibidor de RAS tricompuesto reversible con actividad de amplio espectro para el estado activo de las variantes KRAS, NRAS y HRAS tanto mutantes como de tipo salvaje (un inhibidor multiselectivo de RAS (ON)). En el ámbito preclínico, RMC-7977 demostró una potente actividad contra tumores adictos a RAS que portan varios genotipos de RAS, particularmente contra modelos de cáncer con mutaciones del codón 12 de KRAS (KRASG12X). El tratamiento con RMC-7977 condujo a la regresión del tumor y fue bien tolerado en diversos modelos de cáncer preclínicos adictos a RAS. Además, RMC-7977 inhibió el crecimiento de modelos de cáncer KRASG12C que son resistentes a los inhibidores de KRAS (G12C) debido a la restauración de la señalización de la vía RAS. Por lo tanto, los inhibidores multiselectivos de RAS(ON) pueden atacar múltiples isoformas de RAS oncogénicas y de tipo salvaje y tienen el potencial de tratar una amplia gama de cánceres adictos a RAS con una gran necesidad clínica no cubierta. Un inhibidor multiselectivo de RAS(ON) relacionado, RMC-6236, se encuentra actualmente bajo evaluación clínica en pacientes con tumores sólidos con mutación KRAS (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT05379985).

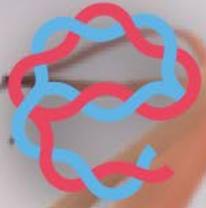
*Holderfield, M., Lee, B.J., Jiang, J. et al. Concurrent inhibition of oncogenic and wild-type RAS-GTP for cancer therapy. Nature 629, 919–926 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07205-6>.*

## Actividad anti-tumoral selectiva por inhibición de RAS-GTP con RMC-7977 en el cáncer de páncreas

---

La inhibición de RAS de amplio espectro tiene el potencial de beneficiar a aproximadamente una cuarta parte de los pacientes humanos con cáncer cuyos tumores están provocados por mutaciones de RAS. RMC-7977 es un inhibidor altamente selectivo de las formas activas unidas a GTP de KRAS, HRAS y NRAS, con afinidad por las variantes mutantes y de tipo salvaje. Más del 90% de los casos de adenocarcinoma ductal pancreático humano (PDAC) se deben a mutaciones activadoras en KRAS4. **Urszula N. Wasko, Jingjing Jiang, Tanner C. Dalton, Alvaro Curiel-García, A. Cole Edwards y colegas** evaluaron el potencial terapéutico de RMC-7977 en una amplia gama de modelos PDAC. Observaron una actividad antitumoral amplia y pronunciada en todos los modelos después de la inhibición directa de RAS en exposiciones que fueron bien toleradas *in vivo*. Los análisis farmacológicos revelaron respuestas divergentes al RMC-7977 en tejidos tumorales *versus* normales. Los tumores tratados exhibieron ondas de apoptosis junto con una detención proliferativa sostenida, mientras que los tejidos normales experimentaron solo disminuciones transitorias en la proliferación, sin evidencia de apoptosis. En el modelo autóctono de ratón KPC, el tratamiento con RMC-7977 produjo una profunda extensión de la supervivencia seguida de una recaída durante el tratamiento. El análisis de los tumores recidivantes identificó la ganancia del número de copias de Myc como un mecanismo de resistencia candidato prevalente, que podría superarse mediante la inhibición combinatoria de TEAD *in vitro*. En conjunto, estos datos establecen una sólida justificación preclínica para el uso de la inhibición de RAS-GTP de amplio espectro en el contexto de PDAC e identifican un régimen terapéutico combinado candidato prometedor para superar la resistencia a la monoterapia.

*Wasko, U.N., Jiang, J., Dalton, T.C. et al. Tumour-selective activity of RAS-GTP inhibition in pancreatic cancer. Nature 629, 927–936 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07379-z>.*



euroespes  
health

# Enfermedades Cardiovasculares

## Intervención coronaria percutánea guiada por ecografía intravascular *versus* angiografía en síndromes coronarios agudos

---

Se ha demostrado que la intervención coronaria percutánea guiada por ecografía intravascular produce resultados clínicos superiores en comparación con la intervención coronaria percutánea guiada por angiografía. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes sobre las ventajas de la guía ecográfica intravascular para pacientes con síndrome coronario agudo. Este ensayo tuvo como objetivo investigar si el uso de guía ecográfica intravascular, en comparación con la guía angiográfica, mejora los resultados de la intervención coronaria percutánea con stents liberadores de fármacos contemporáneos en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo.

En este ensayo aleatorizado, multicéntrico, de dos etapas, pacientes de 18 años o más que presentaban un síndrome coronario agudo en 58 centros en China, Italia, Pakistán y el Reino Unido fueron asignados aleatoriamente a angiografía o intervención coronaria percutánea guiada por ecografía intravascular. Intervención coronaria percutánea guiada. Los pacientes, los proveedores de atención médica de seguimiento y los evaluadores estaban cegados a la asignación aleatoria; sin embargo, el personal del laboratorio de cateterismo no. El criterio de valoración principal fue la insuficiencia del vaso diana, una combinación de muerte cardíaca, infarto de miocardio del vaso diana o revascularización del vaso diana clínicamente impulsada un año después de la aleatorización. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03971500.

Entre el 20 de agosto de 2019 y el 27 de octubre de 2022, 3505 pacientes con síndrome coronario agudo fueron asignados aleatoriamente a una intervención coronaria percutánea guiada por ecografía intravascular (n=1753) o una intervención coronaria percutánea guiada por angiografía (n=1752). Se completó un seguimiento de 1 año en 3504 (>99.9%) pacientes. El criterio de valoración principal se produjo en 70 pacientes del grupo de ecografía intravascular y 128 pacientes del grupo de angiografía (tasa de Kaplan-Meier 4.0% frente a 7.3%; índice de riesgo 0.55 [IC del 95%: 0.41–0.74]; p=0.0001), impulsado por reducciones en el infarto de miocardio del vaso objetivo o en la revascularización del vaso objetivo. No hubo diferencias significativas en la muerte por todas las causas o la trombosis del stent entre los grupos. Los criterios de valoración de seguridad también fueron similares en los dos grupos.

En pacientes con síndrome coronario agudo, la implantación intravascular guiada por ultrasonido de stents liberadores de fármacos contemporáneos dio como resultado una tasa más baja al año del resultado compuesto de muerte cardíaca, infarto de miocardio del vaso diana o revascularización clínicamente impulsada en comparación con la guía angiográfica sola.

*Li X et al. Intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes (IVUS-ACS): a two-stage, multicentre, randomised trial. Lancet, April 8; 2024; 403, ISSUE 10439, P1855-1865. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00282-4).*

## Ticagrelor *versus* ticagrelor más aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos

---

Después de una intervención coronaria percutánea con colocación de stent para tratar síndromes coronarios agudos, las guías clínicas internacionales generalmente recomiendan una terapia antiplaquetaria dual con aspirina más un inhibidor del receptor P2Y12 durante 12 meses para prevenir el infarto de miocardio y la trombosis del stent. Sin embargo, son escasos los datos sobre la terapia antiplaquetaria única con un inhibidor potente de P2Y12 antes de los 12 meses después de la intervención coronaria percutánea para pacientes con síndrome coronario agudo. El objetivo de este

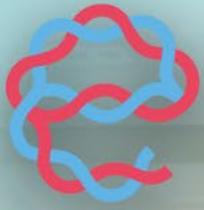
ensayo fue evaluar si el uso de ticagrelor solo, en comparación con ticagrelor más aspirina, podría reducir la incidencia de eventos hemorrágicos clínicamente relevantes sin un aumento concomitante de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares adversos mayores (MACCE).

En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se incluyó a pacientes de 18 años o más con síndrome coronario agudo que completaron el estudio IVUS-ACS y que no tuvieron eventos isquémicos o hemorrágicos importantes después de 1 mes de tratamiento con terapia antiplaquetaria dual. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ticagrelor oral (90 mg dos veces al día) más aspirina oral (100 mg una vez al día) o ticagrelor oral (90 mg dos veces al día) más un placebo oral equivalente, comenzando 1 mes y terminando 12 meses después de la intervención coronaria percutánea (11 meses en total). El reclutamiento se llevó a cabo en 58 centros en China, Italia, Pakistán y el Reino Unido. Se requirió que los pacientes permanecieran libres de eventos durante 1 mes con terapia antiplaquetaria dual después de una intervención coronaria percutánea con stents liberadores de fármacos contemporáneos. La aleatorización se realizó mediante un sistema basado en web, estratificado por tipo de síndrome coronario agudo, diabetes, aleatorización por IVUS-SCA y sitio, mediante minimización dinámica. El criterio de valoración principal de superioridad fue el sangrado clínicamente relevante (Bleeding Academic Research Consortium [conocido como BARC] tipos 2, 3 o 5). El criterio de valoración principal de no inferioridad fue MACCE (definido como la combinación de muerte cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis definitiva del stent o revascularización del vaso diana clínicamente impulsada), con una tasa de eventos esperada del 6.2% en el grupo de ticagrelor más aspirina. Los dos criterios de valoración coprimarios se probaron secuencialmente; el criterio de valoración principal de superioridad debía cumplirse para poder realizar la prueba de hipótesis del resultado MACCE. Todos los análisis principales se evaluaron en la población por intención de tratar. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03971500.

Entre el 21 de septiembre de 2019 y el 27 de octubre de 2022, 3400 (97.0%) de los 3505 participantes en el estudio IVUS-ACS fueron asignados al azar (1700 pacientes a ticagrelor más aspirina y 1700 pacientes a ticagrelor más placebo). El seguimiento de 12 meses lo completaron 3399 (>99.9%) pacientes. Entre el mes 1 y el mes 12 después de la intervención coronaria percutánea, se produjo hemorragia clínicamente relevante en 35 pacientes (2,1%) en el grupo de ticagrelor más placebo y en 78 pacientes (4.6%) en el grupo de ticagrelor más aspirina (cociente de riesgos instantáneos [HR] 0.45 [IC del 95%: 0.30 a 0.66]; MACCE se produjo en 61 pacientes (3.6%) en el grupo de ticagrelor más placebo y en 63 pacientes (3.7%) en el grupo de ticagrelor más aspirina (diferencia absoluta -0.1% [IC del 95% -1.4% a 1.2%]; HR 0.98 [IC del 95%: 0.69 a 1.39]; p no inferioridad <0.0001, p superior=0.89).

En pacientes con síndrome coronario agudo que se sometieron a una intervención coronaria percutánea con stents liberadores de fármacos contemporáneos y permanecieron libres de eventos durante 1 mes con terapia antiplaquetaria dual, el tratamiento con ticagrelor solo entre el mes 1 y el mes 12 después de la intervención resultó en una tasa más baja de sangrado clínicamente relevante y una tasa similar de MACCE en comparación con ticagrelor más aspirina. Junto con los resultados de estudios anteriores, estos hallazgos muestran que la mayoría de los pacientes de esta población pueden beneficiarse de resultados clínicos superiores con la interrupción de la aspirina y el mantenimiento de la monoterapia con ticagrelor después de 1 mes de terapia antiplaquetaria dual.

*Ge Z et al. Ticagrelor alone versus ticagrelor plus aspirin from month 1 to month 12 after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes (ULTIMATE-DAPT): a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Lancet, April 7, 2024; 403, 10439, P1866-1878. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00473-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00473-2).*



euroespes  
health

# Enfermedades Metabólicas

## Control de glucemia en Diabetes-II

---

El estudio prospectivo sobre diabetes de 20 años en el Reino Unido mostró importantes beneficios clínicos para personas con diabetes tipo 2 recién diagnosticada asignadas aleatoriamente a un control glucémico intensivo con sulfonilurea o terapia con insulina o terapia con metformina, en comparación con el control glucémico convencional. El seguimiento de 10 años después del ensayo identificó efectos duraderos y emergentes del tratamiento heredado de la glucemia y la metformina. El objetivo era determinar si estos efectos disminuirían extendiendo el seguimiento por otros 14 años.

Se inscribieron 5102 pacientes entre 1977 y 1991, de los cuales 4209 (82.5%) participantes fueron originalmente asignados al azar para recibir control glucémico intensivo (sulfonilurea o insulina, o si tenían sobrepeso, metformina) o control glucémico convencional (principalmente dieta). Al final del ensayo de intervención de 20 años, 3277 participantes supervivientes ingresaron a un período de seguimiento posterior al ensayo de 10 años, que se extendió hasta el 30 de septiembre de 2007. Los participantes elegibles para este estudio fueron todos los participantes supervivientes al final del ensayo de 10 años. Se realizó un seguimiento ampliado de estos participantes vinculándolos con los datos recopilados habitualmente por el Servicio Nacional de Salud (NHS) durante otros 14 años. Los resultados clínicos se derivaron de registros de muertes, admisiones hospitalarias, visitas ambulatorias y asistencias a unidades de urgencias y accidentes. Se estudiaron siete resultados clínicos agregados preespecificados (cualquier criterio de valoración relacionado con la diabetes, muerte relacionada con la diabetes, muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y enfermedad microvascular) mediante la estrategia de control glucémico aleatorio por intención de hacerlo. Este estudio está registrado en el registro ISRCTN, número ISRCTN75451837.

Entre el 1 de octubre de 2007 y el 30 de septiembre de 2021, 1489 (97.6%) de 1525 participantes pudieron vincularse a datos administrativos del NHS recopilados de forma rutinaria. Su edad media al inicio del estudio era 50.2 años (DE 8.0) y el 41.3% eran mujeres. La edad media de los que seguían vivos al 30 de septiembre de 2021 era de 79.9 años (DE 8.0). El seguimiento individual desde el inicio osciló entre 0 y 42 años, con una mediana de 17.5 años (RIC 12.3–26.8). El seguimiento general aumentó un 21%, de 66 972 a 80 724 personas-año. Hasta 24 años después de finalizar el ensayo, los efectos heredados de la glucemia y la metformina no mostraron signos de disminuir. El control glucémico intensivo temprano con sulfonilurea o terapia con insulina, en comparación con el control glucémico convencional, mostró reducciones del riesgo relativo general del 10% (IC 95% 2-17;  $p=0.015$ ) de muerte por cualquier causa, 17% (6-26;  $p=0.002$ ) para infarto de miocardio, y 26% (14-36;  $p<0.0001$ ) para enfermedad microvascular. Las reducciones de riesgo absoluto correspondientes fueron del 2.7%, el 3.3% y el 3.5%, respectivamente. El control glucémico intensivo temprano con terapia con metformina, en comparación con el control glucémico convencional, mostró reducciones del riesgo relativo general del 20% (IC 95% 5-32;  $p=0.010$ ) de muerte por cualquier causa y del 31% (12-46;  $p=0.003$ ) para infarto de miocardio. Las reducciones de riesgo absoluto correspondientes fueron del 4.9% y el 6.2%, respectivamente. No se observaron reducciones significativas del riesgo durante o después del ensayo de accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica para ambos grupos de control intensivo de la glucemia, y no se observó ninguna reducción significativa del riesgo de enfermedad microvascular para el tratamiento con metformina.

El control glucémico intensivo temprano con sulfonilurea o insulina, o con metformina, en comparación con el control glucémico convencional, parece conferir un riesgo reducido de muerte e infarto de miocardio casi de por vida. Lograr una normoglicemia cercana inmediatamente después del diagnóstico podría ser esencial para minimizar en la mayor medida posible el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes durante toda la vida.

*Adler AI et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet, May 17, 2024; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00537-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00537-3).*

## Doble efecto de fármacos experimentales contra la obesidad

---

Ahora que los medicamentos para la obesidad ayudan a las personas a adelgazar, los investigadores están trabajando para capitalizar su popularidad aumentando la cartera de medicamentos para bajar de peso. El último contendiente adopta un enfoque de caballo de Troya (ocultar una pequeña molécula en un péptido que imita las hormonas intestinales ya utilizado en medicamentos contra la obesidad) para asestar un doble golpe a las células cerebrales que controlan el apetito.

El nuevo trabajo, que demostró los efectos de este fármaco candidato en ratones y ratas, se publicó en *Nature*. "Es un artículo sólido", afirma **Daniel Drucker**, endocrinólogo del Hospital Mount Sinai de Toronto, Canadá, que ayudó a desentrañar el papel de las hormonas intestinales como el GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y el GIP (péptido dependiente de la glucosa, polipéptido insulínico) en la obesidad. Los exitosos medicamentos para bajar de peso semaglutida (Wegovy) y tirzepatida (Zepbound) actúan imitando estas hormonas, uniéndose a sus receptores en las neuronas del cerebro que controlan la sensación de hambre. Estos medicamentos pueden ayudar a las personas a perder entre el 15% y el 20% de su peso corporal. Y podría ser posible obtener aún más actividad de estos imitadores de hormonas fusionándolos con otros medicamentos, sugiere el nuevo estudio.

El fármaco contendiente apunta tanto al receptor GLP-1 como al receptor NMDA, un canal iónico encontrado en las células del cerebro que se relacionó con la obesidad en 2015. En ese momento, las pequeñas moléculas que bloqueaban el receptor NMDA parecían no ser un buen comienzo para los desarrolladores de medicamentos contra la obesidad, porque este tipo de compuesto, que incluye el medicamento para fiestas y el antidepresivo ketamina, está plagado de efectos secundarios dañinos.

Pero **Christoffer Clemmensen**, especialista en metabolismo de la Universidad de Copenhague, vio un camino a seguir. Especuló que podría ser posible evitar los riesgos de seguridad fusionando un bloqueador del receptor NMDA con un imitador de la hormona intestinal que actúa sólo sobre las neuronas que regulan el apetito. Para hacer esto realidad, Clemmensen y sus colegas adjuntaron un péptido que se parece a la hormona GLP-1 a una pequeña molécula, dizocilpina (también llamada MK-801), que bloquea el receptor NMDA. La dizocilpina fue descubierta en la década de 1980 por investigadores de la firma farmacéutica Merck & Co., con sede en Rahway, Nueva Jersey, pero luego fue abandonada. Clemmensen y el equipo vieron que, en ratones y ratas, las neuronas cerebrales amantes del GLP-1 captarían este conjugado péptido-fármaco y luego soltarían la carga útil de dizocilpina para bloquear el receptor NMDA. (Algunos miembros del equipo trabajan en Novo Nordisk, que fabrica semaglutida, aunque Clemmensen dice que se trata de una colaboración académica y no comercial).

El tratamiento de ratones con dizocilpina sola provocó efectos secundarios como sobrecalentamiento y exceso de movimiento. El conjugado péptido-fármaco era más seguro y ofrecía beneficios de pérdida de peso similares a los del tratamiento de ratones con semaglutida sola. Donde el conjugado brilló fue en ratones que recibieron una dosis previa de semaglutida: una vez que los animales alcanzaron un nivel de pérdida de peso con ese fármaco, administrarles el conjugado como tratamiento complementario redujo aún más su masa corporal. Como siguiente paso, Clemmensen y algunos colegas han cofundado Ousia Pharma, con sede en Copenhague, para llevar un fármaco candidato relacionado a ensayos clínicos. Este potencial terapéutico, llamado OP-216, tiene el beneficio adicional de imitar también al GIP además del GLP-1, dice Clemmensen.

El éxito de la actual cosecha de medicamentos contra la obesidad ha puesto el listón muy alto para las terapias de próxima generación. Pero "definitivamente hay espacio para más medicamentos y objetivos", dice **Ruth Loos**, genetista de obesidad de la Universidad de Copenhague que codirigió el estudio genético de 2015 que vinculó el receptor NMDA con la obesidad. No todo el mundo pierde

peso con las opciones disponibles actualmente. Y los imitadores de hormonas intestinales deben tomarse continuamente para que surtan efecto. Loos, que también ha sido consultor de la industria farmacéutica, no participó en el desarrollo del último conjugado péptido-fármaco, pero espera que anime a otros a buscar formas innovadoras de tratar la obesidad. Ya hay docenas de medicamentos para bajar de peso en la clínica (muchos de ellos dirigidos a GLP-1 y GIP) y los desarrolladores de fármacos están buscando agentes prometedores, especialmente teniendo en cuenta que se prevé que el mercado de medicamentos para bajar de peso valga la pena y alcance los 100 mil millones de dólares para 2030.

Se prevé que para 2035 más de la mitad de los adultos en todo el mundo serán obesos. Tratarlos con medicamentos contra la obesidad podría conferir ventajas para la salud más amplias, como beneficios cardiovasculares y antiinflamatorios. También se están realizando ensayos de estos medicamentos para las enfermedades renales, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer y conductas relacionadas con la adicción, como beber y fumar.

Mullard A. *Experimental obesity drug packs double punch to reduce weight. Nature* 629, 733-734 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01433-6>.

Petersen, J. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07419-8> (2024).

## Plasticidad epitelial en enfermedad hepática crónica

---

Para muchos órganos humanos adultos, la regeneración de tejidos durante enfermedades crónicas sigue siendo un tema controvertido. Los procesos regenerativos se observan fácilmente en modelos animales y sus mecanismos subyacentes se están caracterizando bien, pero los desafíos técnicos y los aspectos éticos están limitando la validación de estos resultados en humanos. **Christopher Gribben y colegas** decidieron abordar esta dificultad con respecto al hígado. Este órgano muestra una notable capacidad para regenerarse después de una lesión aguda, aunque la regeneración del hígado en el contexto de una lesión recurrente aún no se ha demostrado completamente. Realizaron una secuenciación de ARN de un solo núcleo (snRNA-seq) en 47 biopsias de hígado de pacientes con diferentes etapas de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica para establecer un mapa celular del hígado durante la progresión de la enfermedad. Luego combinaron estos datos a nivel de una sola célula con imágenes 3D avanzadas para revelar cambios profundos en la arquitectura del hígado. Los hepatocitos pierden su zonación y se produce una considerable reorganización del árbol biliar. Más importante aún, este estudio descubre eventos de transdiferenciación que ocurren entre hepatocitos y colangiocitos sin la presencia de células madre adultas o activación de progenitores del desarrollo. Los análisis detallados y las validaciones funcionales utilizando organoides de colangiocitos confirman la importancia de la vía PI3K-AKT-mTOR en este proceso, conectando así esta adquisición de plasticidad con la señalización de la insulina. En conjunto, estos datos indican que las lesiones crónicas crean un entorno que induce la plasticidad celular en los órganos humanos, y comprender los mecanismos subyacentes de este proceso podría abrir nuevas vías terapéuticas en el tratamiento de enfermedades crónicas.

Gribben, C., Galanakis, V., Calderwood, A. et al. *Acquisition of epithelial plasticity in human chronic liver disease. Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07465-2>

## Cirugía bariátrica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

---

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más común de infertilidad anovulatoria. La obesidad exacerba las complicaciones reproductivas del síndrome de ovario poliquístico; sin embargo, el tratamiento de la obesidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico sigue siendo una gran necesidad clínica insatisfecha. Los estudios observacionales han indicado que la cirugía bariátrica podría mejorar las tasas de ciclos ovulatorios y las perspectivas de fertilidad; sin embargo, la eficacia de la cirugía sobre las tasas de ovulación aún no se ha comparado con las modificaciones de conducta y la terapia médica en un ensayo aleatorio. El objetivo de este estudio fue comparar la seguridad y eficacia de la cirugía bariátrica *versus* la atención médica sobre las tasas de ovulación en mujeres con SOP, obesidad y oligomenorrea o amenorrea.

En este ensayo controlado aleatorio, multicéntrico, abierto, participaron 80 mujeres mayores de 18 años, con un diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico basado en las directrices internacionales basadas en evidencia de 2018 para la evaluación y el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y un IMC de 35 kg/m<sup>2</sup> o superior. Las pacientes fueron reclutadas en dos centros especializados en el manejo de la obesidad y a través de las redes sociales. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente en una proporción de 1:1 a una gastrectomía vertical en manga o a intervenciones conductuales y terapia médica utilizando una secuencia aleatoria generada por computadora (procedimiento PLAN en SAS) por un investigador independiente que no participó en ningún otro aspecto del ensayo clínico. La edad media de toda la cohorte fue de 31 años y el 79% de las participantes eran blancas. El resultado primario fue el número de eventos ovulatorios confirmados bioquímicamente durante 52 semanas, y se evaluó mediante mediciones semanales de progesterona sérica. El criterio de valoración principal incluyó la población por intención de tratar y los análisis de seguridad fueron la población por protocolo. Este estudio está registrado en el registro ISRCTN (ISRCTN16668711).

Las participantes fueron reclutadas del 20 de febrero de 2020 al 1 de febrero de 2021. Se asignaron 40 participantes a cada grupo y hubo siete abandonos en el grupo médico y diez abandonos en el grupo quirúrgico. La mediana del número de ovulaciones fue de 6 (RIC 3.5–10.0) en el grupo quirúrgico y 2 (0.0–4.0) en el grupo médico. Las mujeres del grupo quirúrgico tuvieron 2.5 veces más ovulaciones espontáneas en comparación con el grupo médico (tasa de incidencia 2.5 [IC 95% 1.5–4.2],  $p < 0.0007$ ). Hubo más complicaciones en el grupo quirúrgico que en el médico, aunque sin secuelas a largo plazo. Hubo 24 (66.7%) eventos adversos en el grupo quirúrgico y 12 (30.0%) en el grupo médico. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

La cirugía bariátrica fue más efectiva que la atención médica para la inducción de la ovulación espontánea en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, obesidad y oligomenorrea o amenorrea. Por tanto, la cirugía bariátrica podría mejorar las perspectivas de fertilidad espontánea en este grupo de mujeres.

*Samarasinghe ANS et al. Bariatric surgery for spontaneous ovulation in women living with polycystic ovary syndrome: the BAMBINI multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet, May 20, 2024;*

## Descubrimiento de pequeñas moléculas con potente actividad para inhibir la formación de lipoproteínas

---

La lipoproteína (a) (Lp (a)), un factor de riesgo cardiovascular causal independiente, es una partícula de lipoproteína que se forma por la interacción de una partícula de lipoproteína de baja densidad (LDL) y la apolipoproteína (a) (apo (a)). Apo (a) se une primero a los residuos de lisina de la apolipoproteína B-100 (apoB-100) en LDL a través de los dominios Kringle IV (KIV) 7 y 8, antes de que se forme un enlace disulfuro entre apo (a) y apoB-100 para crear Lp. (a). **Nuria Diaz, Carlos Perez, Ana Maria Escribano, Gema Sanz, Julian Priego, Celia Lafuente, Mario Barberis, Luis Calle, Juan Felix Espinosa, Birgit T. Priest, Hong Y. Zhang, Amanda K. Nosie, Joseph V. Haas, Ellen Cannady, Anthony Borel, Albert E. Schultze, J. Michael Sauder, Jörg Hendle, Ken Weichert, Stephen J. Nicholls y Laura F.**

**Michael**, de *Lilly Research Laboratories*, en Madrid e Indianapolis, han mostrado que el primer paso de la formación de Lp (a) puede inhibirse mediante interacciones de moléculas pequeñas con apo (a) KIV7–8. Identificaron compuestos que se unen a la apo(a) KIV7–8 y, mediante la optimización química y una mayor aplicación de multivalencia, crearon compuestos con potencia subnanomolar que inhiben la formación de Lp(a). Las dosis orales de compuestos prototipo y un potente disruptor multivalente, LY3473329 (muvalaplina), redujeron los niveles de Lp(a) en ratones transgénicos y en monos cynomolgus. Aunque las moléculas multivalentes se unen a los dominios Kringle del plasminógeno de rata y reducen la actividad de la plasmina, las diferencias selectivas entre especies en las secuencias del plasminógeno sugieren que las moléculas inhibitoras reducirán los niveles de Lp(a), pero no los de plasminógeno, en humanos. Estos datos respaldan el desarrollo clínico de LY3473329, que ya se encuentra en estudios de fase 2, como un agente potente y específico administrado por vía oral para reducir los niveles de Lp(a).

*Diaz, N., Perez, C., Escribano, A.M. et al. Discovery of potent small-molecule inhibitors of lipoprotein(a) formation. Nature 629, 945–950 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07387-z>*



euroespes  
health

# Enfermedades Infecciosas

## COVID prolongado en Inglaterra

---

El término COVID prolongado, también conocido como condición post-COVID-19, fue acuñado en la primavera de 2020 por personas con síntomas persistentes después de la COVID-19 en respuesta al reconocimiento insatisfactorio de este síndrome emergente por parte de los profesionales de la salud. En noviembre de 2020, se introdujeron códigos clínicos para afecciones persistentes posteriores a la COVID-19 y derivaciones relacionadas, que estuvieron disponibles para que los utilicen los profesionales de la salud para registrar los detalles de los encuentros clínicos en los registros médicos electrónicos (EHR) en Inglaterra. Los EHR, que cubren una gran proporción de personas que viven en Inglaterra, se utilizan cada vez más para ayudar a comprender la epidemiología de las enfermedades junto con la eficacia y seguridad de las intervenciones. Muchos factores influyen en la integridad de la información en los EHR, incluido el comportamiento de búsqueda de ayuda de los pacientes y la discreción y el comportamiento de registro de datos de los profesionales. Los estudios longitudinales basados en la población a menudo incluyen informes de enfermedad de los propios participantes; por lo tanto, estos estudios podrían estar sujetos a sesgos de información y participación. Comparar las enfermedades notificadas en los estudios con las registradas en los EHR de los mismos individuos podría ser útil para comprender la epidemiología y el reconocimiento clínico de afecciones emergentes como la COVID prolongada.

**Anika Knuppel, Andy Boyd, John Macleod, Nishi Chaturvedi y Dylan M Williams** investigaron si las personas con COVID prolongado autoinformado entre julio de 2020 y octubre de 2021 habían recibido un diagnóstico de COVID prolongado o una derivación en el sistema de atención médica inglés después de 20 a 32 meses de seguimiento, entre 6405 participantes de diez muestras de estudios poblacionales longitudinales que utilizaron datos de encuestas de COVID-19 vinculados a HCE en la *Longitudinal Linkage Collaboration* (LLC) del Reino Unido.

El COVID prolongado autoinformado se definió como el informe de 4 o más semanas de síntomas continuos atribuibles al COVID-19, según las pautas de 2021 del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención. Siete de las diez muestras de estudios poblacionales longitudinales que utilizaron incluían informes de síntomas debilitantes continuos atribuibles a COVID-19, y los tres restantes comprendieron informes de cualquier síntoma continuo de COVID-19. Las interacciones prolongadas en la atención médica relacionadas con COVID se identificaron a partir de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición y los códigos de términos clínicos de la Nomenclatura Sistematizada de Medicina (conocido como SNOMED-CT) de las Estadísticas de Episodios Hospitalarios (la base de datos nacional de registros de atención secundaria en inglés) y Datos del servicio de extracción de práctica general para planificación e investigación de pandemias (el conjunto de datos nacionales de registros de atención primaria en inglés relevantes para COVID-19), respectivamente, para el período de julio de 2020 a abril de 2023.

De 6405 participantes con datos sobre la duración de los síntomas de COVID-19 y su vinculación con los registros médicos, 896 (14%) autoinformaron COVID prolongado de cualquier gravedad en encuestas de estudios longitudinales basados en la población. Entre estos 896 participantes, solo 48 fueron identificados con códigos largos relacionados con COVID en los EHR, con códigos asignados dentro de un promedio de 5.4 meses de notificación de la duración de los síntomas. Cuando se restringió a personas que informaron antecedentes de COVID prolongado debilitante, esta proporción fue solo marginalmente mayor (6.3%, 25 de 395), con códigos asignados dentro de una media de 5.6 meses de notificación de la duración de los síntomas. En los análisis de las diferencias en la codificación por características sociodemográficas, la probabilidad de recibir un código EHR COVID largo difería según el tercil de edad, siendo la probabilidad más alta entre las personas de mediana edad (tercil 2; edad media 45.8 años) y menor en participantes más jóvenes (tercil 1; edad media 25.2 años) y mayores (tercil 3; edad media 63.4 años). La probabilidad de codificación no difirió notablemente según el sexo o la posición socioeconómica. Sin embargo, los participantes que

informaron que eran de etnia blanca tenían más probabilidades de recibir un código que los individuos de otras etnias.

Los autores encontraron una sorprendente discrepancia entre la aparición de COVID prolongado tal como lo perciben y reportan los participantes en estudios poblacionales longitudinales y la evidencia de COVID prolongado registrado en sus EHR. Este hallazgo podría reflejar una necesidad clínica sustancial insatisfecha, de acuerdo con los informes de personas con COVID prolongado sobre dificultades para acceder a la atención médica y un reconocimiento y respuesta subóptimos de su enfermedad cuando lo hacen. Estos datos también podrían sugerir que las necesidades insatisfechas podrían ser mayores entre las personas de etnia no blanca. Estos resultados indican posibles deficiencias de la investigación epidemiológica sobre condiciones emergentes, como la COVID prolongada, utilizando únicamente datos de EHR o datos de estudios poblacionales longitudinales, que podrían no ser reconocidos en los estudios de investigación publicados. Cada uno de estos recursos tiene fortalezas y debilidades distintas para identificar COVID prolongado en las poblaciones, y esta investigación ilustra el valor de la triangulación entre estos recursos cuando los datos están disponibles para los mismos individuos y se hacen accesibles de manera eficiente, de conformidad con las buenas prácticas de intercambio de datos a través de recursos de investigación.

*Knuppel A et al. The long COVID evidence gap in England. Lancet, May 07, 2024.*

*DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00744-X).*

## Contribución de la vacunación a la mejora de la supervivencia y la salud

---

La OMS, a petición de sus estados miembros, lanzó el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en 1974 para poner a disposición de todos en todo el mundo vacunas que salvan vidas. Para conmemorar el 50 aniversario del PAI, **Andrew J Shattock y colegas** del *Swiss Tropical and Public Health Institute*, en Basilea, Suiza, *Telethon Kids Institute* de Perth y la *University of Western Australia* en Perth, cuantificaron el impacto de la vacunación en la salud pública a nivel mundial desde el inicio del programa.

En un estudio de modelado, utilizaron un conjunto de modelos matemáticos y estadísticos para estimar el impacto en la salud pública global y regional de 50 años de vacunación contra 14 patógenos en el PAI. Para los patógenos modelados, consideraron la cobertura de todas las vacunas de rutina y complementarias administradas desde 1974 y estimaron la mortalidad y morbilidad evitadas para cada cohorte de edad en relación con un escenario hipotético sin vacunación histórica. Luego utilizaron estos resultados modelados para estimar la contribución de la vacunación a la disminución global de las tasas de mortalidad infantil y en la niñez durante este período.

Desde 1974, la vacunación ha evitado 154 millones de muertes, incluidas 146 millones de niños menores de 5 años, de los cuales 101 millones eran lactantes menores de 1 año. Por cada muerte evitada, se ganaron en promedio 66 años de salud plena, lo que se traduce en 10,2 mil millones de años de salud plena. Estimaron que la vacunación ha representado el 40% de la disminución observada en la mortalidad infantil mundial, el 52% en la región africana. En 2024, un niño menor de 10 años tendrá un 40% más de probabilidades de sobrevivir hasta su próximo cumpleaños en comparación con un escenario hipotético sin vacunación histórica. Se observa una mayor probabilidad de supervivencia incluso hasta bien entrada la edad adulta.

Desde 1974 se han producido avances sustanciales en la supervivencia infantil en todas las regiones del mundo. El PAI ha proporcionado la mayor contribución a la mejora de la supervivencia infantil en los últimos 50 años. En el contexto del fortalecimiento de la atención primaria de salud, estos resultados muestran que el acceso universal equitativo a la inmunización sigue siendo crucial para

mantener los avances en salud y seguir salvando vidas futuras de una mortalidad infecciosa prevenible. Este estudio ha sido financiado por la OMS.

El Programa Ampliado de Inmunización (PAI) fue establecido por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 1974, marcando un compromiso proactivo para extender los beneficios protectores de la vacunación a todos. Motivada por el progreso exitoso hacia la erradicación de la viruela, un hito alcanzado en 1980, la OMS lanzó la iniciativa de colaboración con el objetivo inicial de vacunar a todos los niños contra la viruela, la tuberculosis, la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y el sarampión para 1990. El PAI ahora también incluye protección contra otros patógenos específicos globales y regionales, en todas las edades del ciclo de vida, cuya inclusión está determinada por las decisiones del programa de país. Desde 1974, este crecimiento en el número de enfermedades cubiertas por los programas de vacunación, junto con estrategias e iniciativas catalizadoras y respaldado por una visión compartida por la comunidad global, logró un aumento masivo en la amplitud de la protección y la cobertura. La cobertura mundial con una tercera dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP3), un indicador del desempeño del programa de vacunación aumentó de menos del 5% en 1974 al 86% en 2019, antes de la pandemia de COVID-19, y ahora es del 84%.

## Cronología de los hitos clave que aumentaron el acceso global a las vacunas

1974: Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS.

La resolución de la 27.ª Asamblea Mundial de la Salud estableció formalmente el PAI contra la difteria, la tos ferina, el tétanos, el sarampión, la poliomielitis, la tuberculosis, la viruela y otras enfermedades, cuando corresponda, según la situación epidemiológica específica del país.

1979: Fondo rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

La resolución de la Conferencia Sanitaria Panamericana estableció el capital de trabajo para el fondo rotatorio de la OPS, un mecanismo que facilita la adquisición conjunta y aumenta el acceso a vacunas, jeringas y equipos de cadena de frío a precios asequibles.

1982: Revolución sobre la supervivencia y el desarrollo infantil de UNICEF.

UNICEF lanzó la Revolución para la Supervivencia y el Desarrollo Infantil centrándose en cuatro medidas: seguimiento del crecimiento, terapia de rehidratación oral, promoción de la lactancia materna e inmunización (conocida como GOBI).

1984: primer horario estandarizado de EPI.

El PAI revisó el calendario estandarizado de la OMS de 1961 e incluyó vacunas contra la tuberculosis (vacuna BCG al nacer), contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP), contra la poliomielitis (DTP y poliomielitis a las 6, 10 y 14 semanas) y contra el sarampión (a las 6, 10 y 14 semanas). 9 meses).

1990: Declaración de Manhattan, Iniciativa de Vacuna Infantil.

La Iniciativa de Vacunas Infantiles tenía como objetivo acelerar los esfuerzos para desarrollar vacunas que pudieran mejorar el desempeño del PAI.

1999: Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE) sobre inmunización.

El SAGE fue creado por el Director General de la OMS para asesorar a la OMS sobre políticas y estrategias globales generales, que van desde vacunas y tecnología, investigación y desarrollo hasta la administración de inmunizaciones y sus vínculos con otras intervenciones sanitarias.

2000: Gavi, La Alianza para las Vacunas.

Gavi, la Alianza para las Vacunas (anteriormente GAVI), se estableció como una asociación público-privada para abordar los fallos del mercado en países seleccionados y acelerar el acceso equitativo a vacunas nuevas y subutilizadas.

2000 al presente: aceleración continua de la introducción de nuevas vacunas:

- Los planes de desarrollo e introducción acelerados de las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV) y las vacunas contra el rotavirus y la iniciativa Haemophilus influenzae tipo B aceleraron la introducción de la vacuna en los países apoyados por Gavi.9
- El Compromiso Anticipado de Mercado contra el neumococo contribuyó a ampliar el suministro y la cobertura de PCV.
- El Proyecto de Vacuna contra la Meningitis condujo al desarrollo, prueba, autorización e introducción de una vacuna meningocócica conjugada A (es decir, MenAfriVac).
- El Programa de Implementación de la Vacuna contra la Malaria evaluó el uso en salud pública de la vacuna contra la malaria RTS,S e informó la primera recomendación del SAGE de la OMS para una vacuna contra la malaria.

2017: Coalición para Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI).

Como respuesta global a los brotes del virus del Ébola, el virus del Zika y el síndrome respiratorio agudo severo (conocido como SARS), se lanzó CEPI para desarrollar vacunas seguras y eficaces contra enfermedades infecciosas emergentes para prevenir futuras epidemias.

2020: Agenda de Inmunización 2030 (IA2030).

Sobre la base de las lecciones aprendidas de la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (2006-2015) y el Plan de Acción Mundial sobre Vacunas (2011-20), la IA2030 fue respaldada por la 73.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud en agosto de 2020; IA2030 promueve el compromiso establecido por EPI y las iniciativas globales para garantizar el acceso universal a las vacunas, fortalecer la atención primaria de salud y apoyar la cobertura sanitaria universal.

2020-23: Acceso global a las vacunas contra la COVID-19 (COVAX).

COVAX fue el pilar de vacunas de la asociación Acelerador de Acceso a Herramientas COVID-19 (conocida como ACT), establecida para acelerar el desarrollo, la producción y la distribución equitativa de pruebas, tratamientos y vacunas COVID-19, reduciendo la mortalidad y las enfermedades graves por COVID-19.

2023-24: La gran puesta al día.

La iniciativa *Big Catch-Up* tiene como objetivo restablecer la cobertura de inmunización a los niveles previos a la pandemia de COVID-19, poner al día a los niños cuyas dosis se perdieron debido a la pandemia y fortalecer los sistemas de inmunización de rutina para alcanzar las metas de 2030.

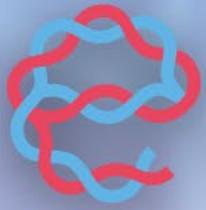
2024: expansión del PAI.

El PAI se amplió para cubrir vacunas contra 13 enfermedades prevenibles mediante vacunación a lo largo de la vida a nivel mundial (tuberculosis, COVID-19, difteria, hepatitis B, H influenzae tipo B, virus del papiloma humano, sarampión, rubéola, enfermedad neumocócica invasiva, tos ferina, poliomielitis, rotavirus y tétanos) y más de 17 enfermedades prevenibles mediante vacunación en contextos específicos (incluidos cólera, dengue, hepatitis A, influenza, encefalitis japonesa, malaria, meningitis, mpox, paperas, rabia, virus respiratorio sincitial, tifoidea y encefalitis transmitida por garrapatas, varicela, fiebre amarilla y zoster).

Iniciativas en curso para la erradicación y eliminación de enfermedades.

Desde la declaración de la OMS sobre la erradicación de la viruela en 1980, se han establecido nueve estrategias de erradicación y eliminación: la Iniciativa Mundial para la Erradicación de la Polio (1988), la Eliminación del Tétanos Materno y Neonatal (1989), la Iniciativa contra el Sarampión y la Rubéola (2001), la estrategia Fin a la Tuberculosis (2015), la Estrategia Mundial del Sector de la Salud sobre la Hepatitis Viral (2016), la Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria (2016), la Estrategia para Eliminar las Epidemias de Fiebre Amarilla (2017), la Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del Cáncer Cervical (2020) y La hoja de ruta mundial para derrotar a la meningitis (2020).

*Andrew J Shattock AJ et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. Lancet, May 02, 2024. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00850-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00850-X).*



euroespes  
health

**Genómica**

## La genómica revela agentes promotores de mutaciones

---

La secuenciación genética de cánceres de riñón humanos en todo el mundo ha revelado asociaciones entre ubicaciones geográficas y patrones de mutación específicos, lo que indica exposición a agentes promotores de mutaciones conocidos y desconocidos.

La exposición diaria a agentes químicos puede hacer que las células del cuerpo acumulen cambios genéticos llamados mutaciones somáticas. La mayoría de estos cambios no afectan apreciablemente la función celular, pero una pequeña fracción puede corromper las instrucciones genéticas y convertir una célula normal en una célula cancerosa. **Senkin et al.** informan en su estudio de más de 900 muestras de un tipo de tumor renal, llamado carcinoma de células renales de células claras, procedentes de diferentes partes del mundo. Esta investigación proporciona información sobre las exposiciones ambientales y los factores del estilo de vida que favorecen la acumulación de varios tipos de mutaciones somáticas en el riñón. Los autores también encontraron asociaciones entre ubicaciones geográficas y patrones de mutación específicos. Estas asociaciones pueden mapear la distribución global de agentes promotores de mutaciones conocidos y aún desconocidos, denominados mutágenos, que cambian la secuencia del genoma. Muchos mutágenos pueden provocar cáncer y se denominan carcinógenos (no todos los carcinógenos son mutágenos).

La llegada de la secuenciación de próxima generación ha facilitado enormemente los análisis genómicos y sus aplicaciones en la clínica. Entre ellos, la secuenciación del ADN genómico de las células cancerosas puede detectar cambios genéticos que se encuentran en el tumor y no en otras células del individuo, y los análisis estadísticos pueden ayudar a identificar esas pocas variantes genéticas que impulsan la formación de tumores. El conocimiento sobre estos factores puede tener implicaciones para las decisiones clínicas y, por lo tanto, la genómica del cáncer proporciona un ejemplo de medicina personalizada. Motivada por la promesa de beneficios clínicos, la secuenciación de genomas del cáncer se está generalizando. Por ejemplo, el Proyecto 100 000 Genomas del Reino Unido está procesando miles de genomas de varios tipos de cáncer.

La afluencia masiva de datos también ha revitalizado otro campo de estudio: los análisis de patrones mutacionales para comprender los mecanismos de daño y reparación del ADN. La exposición a mutágenos y otros eventos fisiológicos o asociados a enfermedades (como defectos en la reparación del ADN) modifica la secuencia del genoma de las células durante la vida de una persona y deja “huellas” o “cicatrices” permanentes en el genoma. Para decodificar estos rastros de exposición a mutágenos, los científicos han desarrollado métodos estadísticos cada vez más sofisticados. El enfoque principal se basa en el análisis de cambios, denominados sustituciones de una sola base (SBS), de un único nucleótido en la secuencia de ADN.

Dependiendo del tipo de exposición al mutágeno, algunas clases de SBS se vuelven más frecuentes que otras. Por ejemplo, la sustancia química benzo[a]pireno del humo del tabaco, que también se encuentra en el aire contaminado, interactúa con una base específica (guanina) en un nucleótido, lo que resulta en que la base finalmente se sustituya por otra base: la timina. En consecuencia, las células expuestas a esta sustancia química, como las de los pulmones o la garganta, tendrán muchas guaninas reemplazadas por timinas, mientras que las células menos expuestas a esta sustancia química, como las del cerebro o el colon, rara vez adquirirán este tipo de sustitución de nucleótidos.

Sin embargo, los patrones observados suelen ser muy complicados porque la firma mutacional inducida por un mutágeno a menudo contiene muchos tipos de SBS, con diferentes riesgos de mutación para diferentes secuencias de trinucleótidos de ADN. Además, las células están expuestas simultáneamente a una variedad de procesos mutacionales, cada uno de los cuales imprime su propia firma en el genoma.

Los métodos para aislar firmas mutacionales específicas a partir de la mezcla de otras firmas en los datos del genoma tumoral han catalogado actualmente alrededor de 100 firmas SBS, pero solo aproximadamente la mitad de ellas están asociadas con un mutágeno conocido. En un intento de hacer coincidir las firmas con sus causas, los científicos han monitorizado las mutaciones que se acumulan después de la exposición *in vitro* a agentes que dañan el ADN o a carcinógenos conocidos o sospechados. Muchos de estos agentes, pero no todos, indujeron un espectro característico de mutaciones.

Estos hallazgos subrayan la utilidad de las firmas mutacionales como lectura genómica rica en información que puede clasificar agentes mutagénicos. Lo preocupante es que algunos compuestos cuya actividad mutagénica no se sospechaba o se subestimaba producían una firma mutacional después de la exposición, lo que destaca la necesidad de una mayor vigilancia y una mayor evaluación de la actividad mutagénica en relación con la exposición común a sustancias químicas y medicamentos ambientales.

La exposición a mutágenos en el medio ambiente podría explicar la incidencia diferencial de tipos específicos de cáncer en todo el mundo. Un ejemplo sorprendente de esto es el cáncer de riñón, dado que algunas regiones de Europa tienen una incidencia de este tipo de cáncer que es varias veces mayor que en otras partes del mundo. Aunque una mayor vigilancia en el uso de diagnósticos podría explicar algunas diferencias en la prevalencia, también son posibles otras explicaciones, como una contribución de mutágenos ambientales o la ascendencia genética. Los análisis de Senkin y sus colegas revelan patrones geográficos extensos de firmas mutacionales en cánceres de riñón en todo el mundo y señalan oportunidades para intervenciones de salud pública en las regiones afectadas, como medidas para minimizar la exposición a mutágenos o mejorar las pruebas para las personas en riesgo.

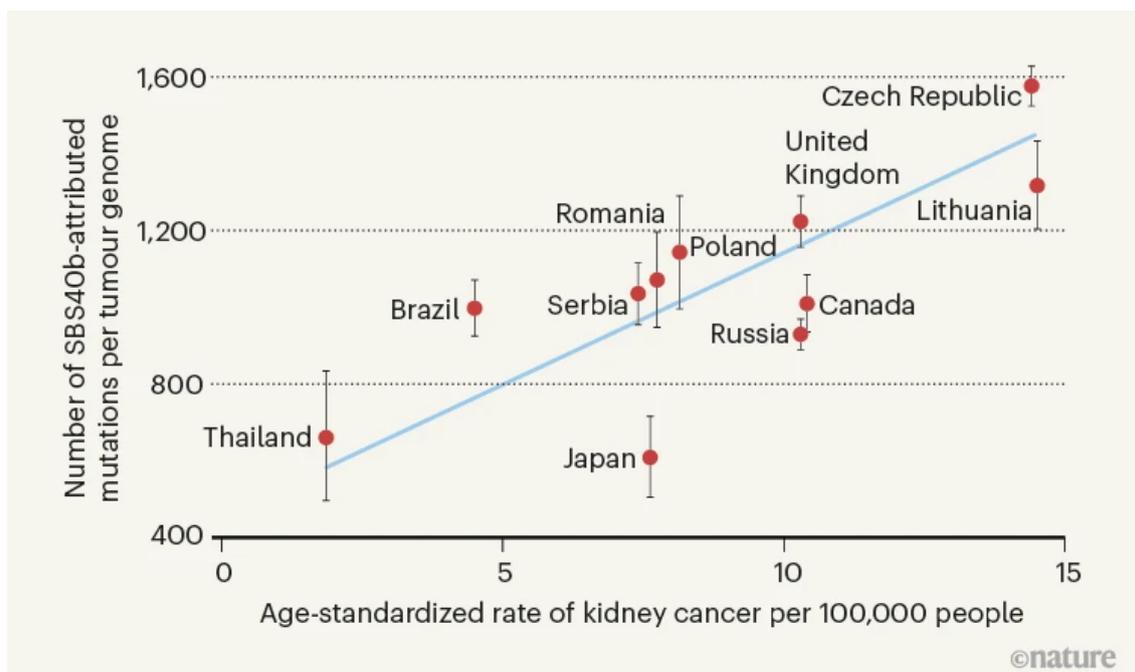
Los autores informaron de una firma mutacional vinculada únicamente a la exposición al carcinógeno ácido aristolóquico. Aunque se conocían la exposición y la firma, el estudio definió un área afectada en la región de los Balcanes en el sudeste de Europa que es más amplia de lo esperado. Otra exposición específica de una región se encontró en Japón, donde una elevada fracción de los cánceres de riñón mostraron una firma (denominada SBS12) que anteriormente se pensaba que era principalmente específica del cáncer de hígado y cuya causa sigue siendo desconocida.

Una firma ubicua de origen desconocido contribuyó a un gran número de mutaciones. Esta firma, denominada SBS40, se encuentra en muchos otros tipos de cáncer y también en células renales normales. Sin embargo, gracias a su gran conjunto de datos centrados en los riñones, Senkin y sus colegas pudieron dividir aún más este patrón en tres firmas distintas, una de las cuales, denominada SBS40b, es específica del cáncer de riñón y cuya intensidad de señal está asociada con áreas geográficas donde hay un riesgo elevado de cáncer de riñón.

Se sugiere que la causa de la firma es un proceso desconocido que ocurre normalmente en las células del riñón, porque afecta a la mayoría de los tumores renales. Los autores informan que los niveles elevados de la firma SBS40b también se correlacionan con la presencia de marcadores bioquímicos de función renal alterada detectados en muestras de sangre de personas con tumores. Este resultado respalda estudios epidemiológicos y funcionales que apuntan al daño renal (tanto agudo como crónico) como un factor que puede contribuir al riesgo de desarrollar cáncer de riñón.

En este punto, no se puede descartar que la localización geográfica diferencial de las firmas mutacionales sea el resultado de factores genéticos hereditarios, en lugar de (o además de) exposiciones ambientales a mutágenos. Los estudios futuros que se centren en grupos de individuos con diversos ancestros genéticos en cada lugar arrojarán luz sobre esto.

Aunque los métodos para analizar patrones de mutación y los catálogos de referencia de firmas mutacionales aún están evolucionando, el estudio de las mutaciones somáticas se perfila como una herramienta sólida para aclarar las causas de las mutaciones relacionadas con el riesgo de cáncer. Además, las firmas mutacionales podrían guiar las terapias contra el cáncer al revelar características del tumor, como deficiencias en la reparación del ADN, que podrían explotarse como vulnerabilidades del tumor. Estudios extensos como esta investigación realizada por Senkin y sus colegas generan recursos valiosos para futuros estudios de genómica humana y brindan información sobre los mecanismos mutagénicos, así como orientación para los responsables de políticas sobre cómo identificar y gestionar mejor los riesgos de cáncer.



Una firma mutacional asociada con el cáncer de riñón. Senkin et al. examinaron patrones de mutación en muestras de tumores de riñón de personas de todo el mundo. La firma denominada SBS40b es más común en lugares asociados con un mayor riesgo de cáncer de riñón que en aquellos con un riesgo menor, y esto podría indicar que estos lugares de mayor riesgo están asociados con un mayor nivel de exposición a una mutación aún desconocida

Franco I, Supek F. Genomics reveal unknown mutation-promoting agents at global sites. *Nature* 629, 767-768 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01190-6>

Senkin, S. et al. *Nature* 629, 910–918 (2024).

Sosinsky, A. et al. *Nature Med.* 30, 279–289 (2024).

## Uso del análisis genómico unicelular para estudios de genética humana

Las tecnologías genómicas unicelulares están revelando la composición, las identidades y los estados celulares de los tejidos con una resolución sin precedentes. Ahora han escalado hasta el punto de que es posible consultar muestras a nivel de población, de miles de individuos. La combinación de información unicelular con datos de genotipo a esta escala brinda oportunidades para vincular la variación genética con los procesos celulares que sustentan aspectos clave de la biología y las enfermedades humanas. Esta estrategia tiene implicaciones potenciales para el diagnóstico de enfermedades, la predicción de riesgos y el desarrollo de soluciones terapéuticas. Pero para integrar

eficazmente datos genómicos unicelulares a gran escala, variación genética y datos fenotípicos adicionales será necesario avanzar en los métodos de análisis y generación de datos.

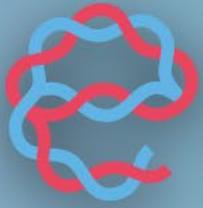
Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han descubierto cientos de miles de variantes genéticas asociadas con el riesgo de enfermedades y rasgos humanos complejos. Sin embargo, aún es necesario caracterizar la mayoría de los mecanismos que vinculan estas variantes con su impacto biológico, especialmente para las variantes que se encuentran en regiones del genoma que no codifican proteínas. El mapeo del *locus* de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL), que estima la asociación entre variantes genéticas (particularmente SNPs) y niveles de ARN de genes locales o distales, puede vincular variantes con los supuestos genes diana que regulan. Además, el mapeo de eQTL u otros QTL moleculares puede ayudar a caracterizar los modos de acción de la variación genética asociada a enfermedades. Este enfoque puede ayudar a identificar los genes (y, en consecuencia, las vías y procesos) que pueden estar implicados en la patogénesis de la enfermedad, lo que constituye un primer paso fundamental para identificar oportunidades de intervención terapéutica.

Para que el mapeo de eQTL proporcione información sobre la enfermedad, los cambios en los niveles de expresión del ARN deben analizarse en los tipos de células específicas y en las condiciones relevantes para la enfermedad de interés, ya que el transcriptoma y sus mecanismos reguladores son dinámicos y frecuentemente dependen del contexto. Estudios fundamentales han demostrado cómo los eQTL solo pueden detectarse en ciertos tipos de células o tras estimulación (es decir, eQTL de respuesta). Además, esfuerzos recientes han analizado los eQTL en muchos tejidos humanos; en particular, el *Genotype-Tissue Expression Consortium* ha mapeado eQTL en más de 50 tejidos humanos obtenidos de donantes post-mortem. Estos estudios tradicionales de eQTL utilizan transcriptomas masivos, que evalúan los niveles de expresión promedio en millones de células de tejidos completos o muestras de tipo celular. Utilizando herramientas experimentales (por ejemplo, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) y diferenciación *in vitro*) y computacionales (por ejemplo, deconvolución), los estudios en masa revelaron algunos de los primeros conocimientos sobre los eQTL específicos de un tipo de célula o estado transitorio. Sin embargo, los estudios en masa tienen limitaciones en la resolución de estados celulares raros o carecen de proteínas de superficie con anticuerpos potentes para FACS. Además, algunos estados transitorios o dinámicos no pueden recapitularse *in vitro*. Estas limitaciones reducen la utilidad de los eQTL en masa para comprender la biología de las variantes asociadas a enfermedades: aunque los eQTL a nivel de tejido están enriquecidos con variantes genéticas asociadas a enfermedades a partir de GWAS, sólo entre el 20 y el 50% de los alelos de enfermedades comunes se colocan con los eQTL, lo que sugiere que muchas variantes influyen en la biología a través de mecanismos específicos del estado celular que no pueden identificarse sin enfoques fundamentalmente nuevos.

Las tecnologías genómicas unicelulares, en particular la transcriptómica unicelular (es decir, la secuenciación de ARN unicelular (scRNA-seq)), ofrecen una solución. A medida que estos enfoques, que miden los niveles de expresión en células individuales, se han vuelto prevalentes en los últimos años, han revelado una heterogeneidad celular imprevista en muchos sistemas biológicos. Además, los avances recientes en tecnología, algoritmos y diseño experimental han reducido el costo de scRNA-seq, haciéndolo más comparable con RNA-seq en masa y, por lo tanto, factible de implementar en miles de individuos. Este enfoque permite a los investigadores combinar la granularidad de los ensayos unicelulares con los grandes tamaños de muestra necesarios para los estudios de asociación genética, lo que permite una nueva categoría de estudios de 'genética unicelular' que presenta de manera más destacada estudios eQTL unicelulares (sc-eQTL).

El número de estudios sc-eQTL publicados se ha más que duplicado entre enero y diciembre de 2022, y iniciativas internacionales como el Consorcio eQTLGen unicelular (establecido en 2020) están intentando armonizar los esfuerzos en este espacio. Los estudios sc-eQTL han comenzado a abordar preguntas que no podrían plantearse con datos de expresión masiva, como encontrar eQTL que varían con el contexto celular o identificar los estados celulares en los que las variantes asociadas a enfermedades modulan la expresión génica. Los mapas de expresión de alta resolución y específicos del contexto entre individuos profundamente fenotipados eventualmente serán valiosos para el desarrollo terapéutico.

Cuomo ASE, Nathan A, Raychaudhuri S, MacArthur DG, Powell JE. *Single-cell genomics meets human genetics. Nat Rev Genet.* 2023 Aug;24(8):535-549. doi: 10.1038/s41576-023-00599-5. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37085594; PMCID: PMC10784789.



euroesper  
health



# Farmacogenómica

## Mecanismo molecular del transporte de colina y etanolamina en humanos

---

Las proteínas 1 y 2 relacionadas con el receptor del subgrupo C del virus de la leucemia felina humana (FLVCR1 y FLVCR2) son miembros de la superfamilia de facilitadores principales. Su disfunción está relacionada con varios trastornos clínicos, incluidos PCARP, HSAN y síndrome de Fowler. Estudios anteriores concluyeron que FLVCR1 puede funcionar como un exportador de hemo, mientras que se sugirió que FLVCR2 actuaría como un importador de hemo, pero aún no se habían logrado pruebas bioquímicas y moleculares detalladas concluyentes sobre la función de ambos transportadores. **Keiken Ri, Tsai-Hsuan Weng, Ainara Claveras Cabezudo y colegas** muestran que FLVCR1 y FLVCR2 facilitan el transporte de colina y etanolamina a través de la membrana plasmática, utilizando un proceso de translocación de sustrato impulsado por la concentración. A través de análisis estructurales y computacionales, han identificado distintos estados conformacionales de los FLVCR y desentrañaron la química de coordinación subyacente a sus interacciones con el sustrato. Los residuos de triptófano y tirosina completamente conservados forman la bolsa de unión de ambos transportadores y confieren selectividad por la colina y la etanolamina a través de interacciones catión- $\pi$ . Estos hallazgos aclaran los mecanismos de transporte de colina y etanolamina por FLVCR1 y FLVCR2, mejoran nuestra comprensión de las mutaciones asociadas a enfermedades que interfieren con estos procesos vitales y arrojan luz sobre la dinámica conformacional de estas principales proteínas de la superfamilia facilitadora durante el ciclo de transporte.

La familia del receptor del subgrupo C del virus de la leucemia felina (FLVCR), miembro de la superfamilia de facilitadores principales (MFS) de transportadores activos secundarios, consta de cuatro parálogos codificados por el grupo de genes humanos *SLC491*. *FLVCR1* (también conocido como *SLC49A1* o *MFSD7B*) se identificó inicialmente como el receptor de superficie celular para el virus de la leucemia felina (FeLV). *FLVCR2* (también conocido como *SLC49A2* o *MFSD7C*) comparte un 60% de identidad de secuencia con *FLVCR1* en el dominio transmembrana, pero no se une a la proteína de la envoltura del subgrupo C del virus de la leucemia felina. Ambos transportadores exhiben una distribución tisular ubicua en humanos y tienen importantes implicaciones hematopatológicas y neuropatológicas. La disfunción de *FLVCR1* causada por mutaciones de la línea germinal se asocia con ataxia de la columna posterior con retinitis pigmentosa (PCARP) y neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias (HSAN). De manera similar, el truncamiento y las mutaciones sin sentido en *FLVCR2* se asocian con vasculopatía proliferativa cerebral autosómica recesiva (síndrome de Fowler). Además, se sugiere que ambas variantes de FLVCR tienen un papel clave en el desarrollo y la diferenciación celular, incluidas la angiogénesis y la tumorigénesis.

Estudios anteriores demostraron que FLVCR1 era necesario y suficiente para regular el contenido de hemo celular y, por lo tanto, concluyeron que FLVCR1 puede funcionar como un supuesto exportador de hemo, mientras que se sugirió que FLVCR2 actuara como un importador de hemo, pero sus funciones definitivas en esta capacidad siguen siendo difíciles de alcanzar. Para comprender sus funciones, es necesaria una validación experimental a nivel bioquímico y molecular, que conectará las funciones fisiológicas de estos transportadores y su relevancia clínica con sus acciones mecanicistas específicas. Estudios recientes indicaron que FLVCR1 participa en el transporte de colina; sin embargo, los ligandos para FLVCR2 siguen siendo difíciles de conseguir. Los autores utilizaron un enfoque integrador, que incluye ensayos de transporte de radioligandos basados en células, microscopía crioelectrónica de análisis de una sola partícula (crio-EM), mutagénesis guiada por estructura y simulaciones de dinámica molecular atomística para caracterizar la especificidad del ligando, la arquitectura molecular y la estructura conformacional. panorama de los transportadores FLVCR1 y FLVCR2.

Ri, K., Weng, TH., Claveras Cabezudo, A. et al. Molecular mechanism of choline and ethanolamine transport in humans. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07444-7>.

# Farmacogenética *versus* tratamiento convencional en esquizofrenia

---

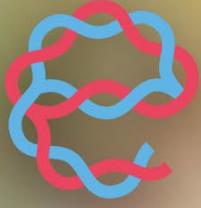
**Zhewei Kang, Ying Qin, Yutao Sun y colegas** estudiaron el impacto del tratamiento multigenético guiado por farmacogenómica (MPGT) en comparación con el tratamiento habitual de la esquizofrenia (que ignora el perfil farmacogenético del paciente). Para ello evaluaron la eficacia clínica de MPGT en un ensayo clínico aleatorizado (ECA). Este ECA se realizó de marzo de 2020 a marzo de 2022. Se incluyeron pacientes hospitalizados masculinos chinos Han de entre 18 y 60 años diagnosticados con esquizofrenia con una puntuación de 60 o más en la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) de 2 hospitales de estudio seleccionados. Los pacientes y evaluadores estaban sometidos a un patrón doble ciego en la aleatorización con MPGT o con el tratamiento habitual (TAU). Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir MPGT o TAU durante 12 semanas.

El resultado primario de eficacia fue el cambio porcentual en las puntuaciones totales de la PANSS (rango, 30 a 210) desde el inicio hasta la semana 6 analizado mediante un modelo mixto de intención de tratar modificado para medidas repetidas. El resultado secundario incluyó tasas de respuesta y remisión sintomática.

Se inscribieron y analizaron un total de 210 participantes (edad media [DE], 29.2 [8.8] años), 113 asignados a MPGT y 97 a TAU. En comparación con los asignados al azar a TAU, los participantes asignados al azar a MPGT demostraron un cambio porcentual significativamente mayor en la puntuación PANSS (74.2% frente a 64.9%; diferencia de medias ajustada, 9.2 puntos porcentuales; IC del 95%, 4.4-14.1 puntos porcentuales;  $P < 0.001$ ) y una tasa de respuesta más alta (93 de 113 [82.3%] frente a 63 de 97 [64.9%]; odds ratio ajustada, 2.48; IC del 95%, 1.28-4.80;  $P = 0.01$ ) al final de la semana 6.

En este ECA de MPGT, MPGT fue más eficaz que TAU en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Estos hallazgos sugieren que las pruebas farmacogenómicas multigenéticas podrían servir como una herramienta eficaz para guiar el tratamiento de la esquizofrenia.

*Kang Z, Qin Y, Sun Y, et al. Multigenetic Pharmacogenomics-Guided Treatment vs Treatment As Usual Among Hospitalized Men With Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2335518. Published 2023 Oct 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.35518*



euroespes  
health



# Epigenética y FarmacoEpigenética

# Genomic Imprinting

---

Algunos genes llevan una "huella" en la copia materna o paterna, que determina si esa copia se expresa o no. Este descubrimiento de 1984 cambió la forma en que los científicos piensan sobre la regulación y la herencia genética.

En los mamíferos, la expresión de ciertos genes depende de qué padre fueron heredados. Para la mayoría de los genes de una célula, ambas copias están activadas o desactivadas. Pero en un pequeño subconjunto de genes de los mamíferos, una copia está activada y la otra desactivada. Para algunos de estos genes, es la copia materna la que está activa; para otros, es la copia heredada por el padre. Este notable fenómeno, conocido como impronta genómica, fue descubierto hace 40 años en experimentos históricos de manipulación de embriones reportado por **Surani, Barton y Norris** en *Nature* y por **McGrath y Solter** en *Cell*.

Los experimentos encontraron que los embriones de ratón con dos juegos de cromosomas (diploides) no lograban completar su desarrollo si ambos juegos de cromosomas derivaban del progenitor femenino (bimaterno) o del progenitor masculino (bipaterno). Estos artículos demostraron que ambos genomas parentales son esenciales para el desarrollo normal de los mamíferos. Es importante destacar que demostraron que los cromosomas heredados por vía materna y paterna no son funcionalmente equivalentes y que cada copia del genoma lleva "huellas" distintivas que se establecen durante la formación de los óvulos o espermatozoides (gametos) de los padres. Ahora se sabe que estas huellas son cambios bioquímicos en el ADN, conocidos como modificaciones epigenéticas, que marcan que los genes están activados o desactivados después de la fertilización.

Antes de los experimentos de 1984, los científicos habían demostrado que los embriones diploides que se creaban manipulando óvulos de modo que carecían de cromosomas derivados del padre (es decir, eran partenogenéticos) no lograban desarrollarse hasta el término. Sin embargo, estos estudios no pudieron descartar otros factores que contribuyeran a la inviabilidad, incluidas deficiencias en el citoplasma del óvulo. Esto, combinado con hallazgos irreproducibles de que los embriones diploides que carecían de cromosomas paternos podían producir ratones hembra adultos viables y fértiles, significó que las investigaciones embriológicas de 1984 se llevaron a cabo en un momento de mayores preocupaciones técnicas y de resultados que permanecían abiertos a interpretación.

Los óvulos de mamíferos recién fertilizados contienen dos pronúcleos: uno con un conjunto de cromosomas del óvulo; el otro con un conjunto de espermatozoides. El descubrimiento de la impronta genómica dependió del éxito de sofisticados experimentos de "reconstitución" en los que el pronúcleo materno o paterno (o ambos) se aislaba de un embrión donante y se fusionaba con un embrión unicelular receptor al que se le extirpaban físicamente uno o ambos pronúcleos. Esta resultó ser la forma más eficaz de generar embriones diploides en los que fuera posible controlar el origen de los dos genomas parentales, el citoplasma del receptor o ambos. Luego, los embriones manipulados se transfirieron a las madres receptoras.

Los experimentos de Surani, Barton y Norris demostraron que el citoplasma partenogenético combinado con dos pronúcleos maternos no podía sustentar el desarrollo completo de un embrión, pero el citoplasma partenogenético reconstituido con un pronúcleo materno trasplantado y un pronúcleo paterno trasplantado sí podía hacerlo. Este resultado, confirmado en experimentos similares por otros, demostró que el fracaso descrito anteriormente de los embriones bimateros no se debía a una deficiencia de citoplasma sino a la composición genómica de los embriones.

McGrath y Solter adoptaron un enfoque similar; descubrieron que ni los embriones bimateros ni los bipateros completaron su desarrollo, mientras que los manipulados para contener ambos núcleos parentales dieron lugar a una descendencia normal, lo que demuestra inequívocamente que es esencial tener un genoma tanto materno como paterno. El fracaso de los embriones bipateros y la necesidad de ambos genomas parentales se confirmó en el siguiente estudio de Barton, Surani y Norris. Observaron que los embriones bimateros eran pequeños, pero normalmente estaban formados, aunque no podían producir los tejidos extraembrionarios necesarios para sustentar el crecimiento. Por el contrario, los embriones bipateros estaban extremadamente subdesarrollados, pero estaban rodeados por una cantidad sustancial de tejido extraembrionario, lo que sugiere que los dos genomas parentales tienen funciones recíprocas en el desarrollo temprano.

Al año siguiente, experimentos en ratones criados para que tuvieran ambas copias de un cromosoma o región subcromosómica particular heredada de un solo padre demostraron que la impronta abarca solo un subconjunto del genoma. Este enfoque genético permitió posteriormente mapear prácticamente todas las regiones impresas del genoma del ratón.

Pero ¿cuál era la naturaleza de los productos genómicos que bloqueaban el desarrollo de embriones monoparentales? En 1991 se identificaron los tres primeros genes impresos. El primero, *Igf2r*, codifica una proteína receptora implicada en el crecimiento y el desarrollo. Su impronta se encontró en una búsqueda específica de ratones que no lograron completar el desarrollo embrionario cuando se eliminó una parte de la copia materna (pero no paterna) del cromosoma 17. Se descubrió que el segundo, *Igf2*, se expresaba por vía paterna y se reprimía por vía materna: las mutaciones en el gen tenían efecto sólo si la copia paterna estaba mutada; y los embriones con dos copias maternas de la región subcromosómica en la que se encuentra el gen carecían de ARN para *Igf2*.

El tercero, *H19*, es un gen para un ARN largo no codificante (un transcrito de ARN grande que no se traduce en una proteína), que se sospechaba que era un gen impreso porque alterar su nivel de expresión era letal para los ratones genéticamente modificados. Esta "sensibilidad a la dosis" es un atributo clave de los genes impresos. De hecho, en cepas de ratones en las que se podían distinguir las copias materna y paterna del gen, sólo se expresaba la copia materna. Estos experimentos impulsaron enfoques más metódicos para identificar el repertorio completo de genes impresos.

Los científicos ahora reconocen entre 100 y 200 miembros de esta clase de gen inusual pero importante para el desarrollo, y se han obtenido muchos conocimientos sobre sus características. Los genes impresos suelen estar agrupados en el genoma y estos grupos a menudo contienen genes que se expresan tanto por vía materna como paterna, generalmente junto con un gen para un ARN largo no codificante: *Igf2* y *H19* son directamente adyacentes, por ejemplo. La copia impresa no varía y suele conservarse evolutivamente en los mamíferos. Y aunque algunos genes se imprimen de forma específica en cada tejido, la impronta suele conservarse durante toda la vida.

En particular, los genes impresos son responsables de un grupo de enfermedades llamadas trastornos de impronta humana, que se heredan de manera específica de los padres. Estas enfermedades están asociadas con: mutaciones específicas de los padres en genes impresos; alteraciones genéticas que hacen que la región cromosómica relevante provenga de un solo padre; o defectos en la regulación epigenética del gen o genes impresos en el grupo. Desde que se identificaron los genes implicados en este grupo de enfermedades (que incluye el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Angelman y el síndrome de Beckwith-Wiedemann), los científicos y médicos han adquirido una mejor comprensión de cómo se causan las enfermedades y cómo se pueden diagnosticar. Debido a que una copia eliminada o mutante de un gen o genes generalmente causa la enfermedad, y debido a que los genes impresos tienen una copia silenciosa disponible en el mismo núcleo, uno de los principales objetivos de este campo es reactivar la copia silenciosa como una copia silenciosa como opción terapéutica.

¿Cómo se marca el origen parental de los genes impresos de manera que sólo se exprese una copia? Los estudios mecanicistas revelaron que la mayoría de los grupos contienen un tramo de ADN de entre una y diez kilobases de largo llamado región de control de impresión (ICR). Estas ICR tienen modificaciones epigenéticas específicas de la copia original, como la adición de un grupo metilo al ADN, que influyen en la expresión o represión de los genes impresos. La metilación del ADN se establece durante la formación de los gametos de los padres. Después de que los gametos se encuentran en la fertilización, las marcas epigenéticas se borran de la mayor parte del genoma y el óvulo recién fertilizado se reprograma a un estado de totipotencia (lo que significa que puede dar lugar a cualquier tipo de célula). Curiosamente, la metilación del ADN de las ICR se mantiene específicamente mediante proteínas que se unen al ADN llamadas proteínas con dedos de zinc KRAB, y este proceso crucial permite "recordar" el origen parental de la marca a lo largo de la vida del individuo.

Las ICR son esenciales para la impresión: eliminar estas regiones o alterar la metilación de su ADN evita la impresión de los genes en el grupo. Pero quizás el aspecto más intrigante de la regulación de los genes impresos es que las ICR pueden tener varias funciones. Además de proporcionar un marcador de identidad parental, las ICR no metiladas a veces sirven para iniciar la expresión de ARN largos no codificantes que, cuando se transcriben, pueden reprimir genes adyacentes en el grupo. Alternativamente, las ICR regulan la transcripción funcionando como secuencias reguladoras

sensibles a la metilación que actúan localmente o a distancia; de esta manera, pueden determinar la expresión o represión génica en un grupo corregulado con múltiples genes. Algunos de estos reguladores involucran la proteína de unión al ADN CTCF, que es sensible a la metilación del ADN y ayuda a las interacciones físicas de largo alcance entre elementos reguladores en uno de los dos cromosomas parentales.

Uno de los aspectos más convincentes de las investigaciones sobre genes impresos es que han servido como paradigma para el estudio de la regulación genética epigenética de manera más amplia. Debido a que dos copias de la misma secuencia genética en una célula diploide pueden reprimirse o expresarse de manera estable a lo largo de múltiples generaciones celulares, los científicos pueden hacer comparaciones útiles entre los reguladores epigenéticos de activación o represión en el mismo momento y lugar, y pueden determinar relaciones regulatorias causales. Esto ha sido informativo para comprender las funciones de CTCF, los ARN largos no codificantes, los estados epigenéticos estables y dinámicos a lo largo del desarrollo y la jerarquía de eventos epigenéticos que contribuyen a la regulación del genoma.

El descubrimiento de un concepto de desarrollo inesperado hace 40 años ha tenido un impacto duradero. No sólo ha arrojado luz sobre la herencia epigenética y las diferentes contribuciones genómicas de la madre y el padre al desarrollo y las enfermedades de los mamíferos, sino que también ha proporcionado una base para una comprensión más amplia del control epigenético en todo el genoma.

*Anne C. Ferguson-Smith & Marisa S. Bartolomei. The phenomenon of genomic imprinting was discovered 40 years ago. Nature 629, 763-765 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01338-4>.*

## Reprogramación epigenética de espermatozoides y óvulos cultivados en laboratorio

---

Según **Heidi Ledford**, el día en que el espermatozoide y los óvulos humanos puedan cultivarse en el laboratorio está un paso más cerca, con el descubrimiento de una forma de recrear un paso crucial del desarrollo en un plato. El avance, descrito el 20 de mayo en *Nature*, aborda un obstáculo importante: cómo garantizar que las etiquetas químicas del ADN y las proteínas asociadas en el espermatozoide y los óvulos producidos artificialmente se coloquen correctamente. Estas etiquetas son parte del "epigenoma" de una célula y pueden influir en si los genes se activan o desactivan. El epigenoma cambia a lo largo de la vida de una persona. Durante el desarrollo de las células que eventualmente darán lugar a los espermatozoides o los óvulos, estas marcas deben limpiarse y luego restablecerse a su estado original.

"La reprogramación epigenética es clave para formar la próxima generación", dice **Mitunori Saitou**, biólogo de células madre de la Universidad de Kyoto en Japón y coautor del artículo. Él y su equipo descubrieron cómo activar esta reprogramación, algo que había sido uno de los mayores desafíos en la generación de espermatozoides y óvulos humanos en el laboratorio, dice. "Todavía queda mucho trabajo por hacer y se necesita un tiempo considerable para abordar estos desafíos", coincide **Fan Guo**, epigenetista reproductiva del Instituto de Zoología de la Academia China de Ciencias en Beijing.

Cultivar espermatozoides y óvulos humanos en el laboratorio ofrecería esperanza a algunas parejas que luchan contra la infertilidad. También proporcionaría una manera de editar secuencias de ADN que causan enfermedades en espermatozoides y óvulos, evitando algunas de las complicaciones técnicas de realizar dichas ediciones en embriones. Y comprender cómo se desarrollan los óvulos y los espermatozoides puede brindar a los investigadores información sobre algunas causas de la infertilidad.

Pero además de su dificultad técnica, cultivar óvulos y espermatozoides en una placa (lo que se denomina gametogénesis *in vitro*) plantearía importantes cuestiones sociales y éticas. La modificación genética para prevenir enfermedades, por ejemplo, podría conducir a una mejora genética para potenciar rasgos asociados con la inteligencia o el atletismo.

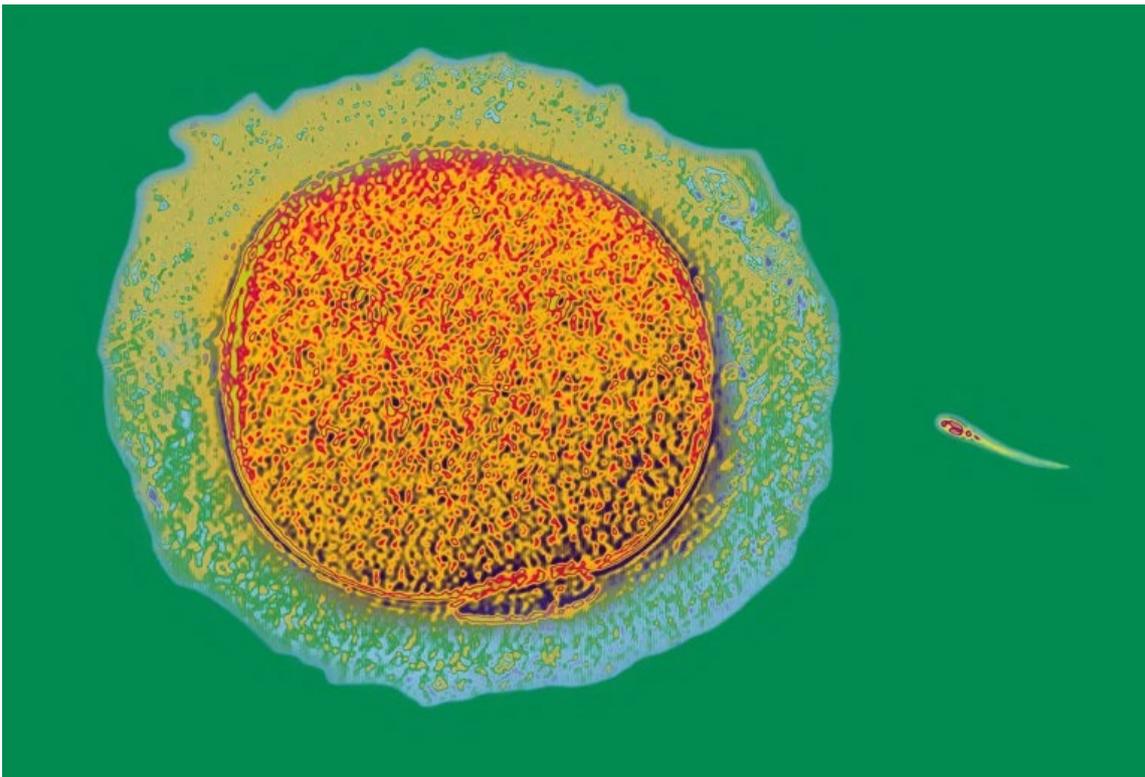
La reprogramación epigenética es clave para la formación de células reproductivas; sin ella, las células primordiales que eventualmente darían origen a los espermatozoides y los óvulos dejan de

desarrollarse. Además, el epigenoma afecta la actividad genética, ayudando a las células con secuencias de ADN idénticas a adquirir identidades únicas. El epigenoma ayuda a diferenciar una célula cerebral, por ejemplo, de una célula hepática.

Los investigadores saben cómo cultivar óvulos y espermatozoides de ratón utilizando células similares a células madre generadas a partir de la piel. Pero los protocolos utilizados no funcionan en células humanas: "Existe una gran brecha entre los ratones y los humanos", afirma Saitou. Entonces Saitou y sus colegas comenzaron una ardua búsqueda de una forma de controlar la reprogramación epigenética en las células humanas. Descubrieron que una proteína llamada BMP2 era esencial para este paso y que agregarla a sus cultivos promovía la reprogramación epigenética. Las células cultivadas en este cultivo pudieron avanzar un paso más en su desarrollo que las células en cultivos sin BMP2 añadida. Después de la reprogramación epigenética, el desarrollo de las células se detuvo nuevamente.

Los investigadores analizaron cuidadosamente las marcas epigenéticas en sus células cultivadas en laboratorio y descubrieron que, aunque muchas de estas huellas habían sido borradas, algunas permanecían. Esto significa que la reprogramación podría ser incompleta, lo que podría tener graves consecuencias si dichas células se utilizaran para la reproducción. "Si la impronta en incluso un gen es aberrante, eso podría provocar enfermedades", dice Saitou.

Es importante tener en cuenta estas advertencias, afirma: el campo de la gametogénesis *in vitro* está avanzando rápidamente, y estos resultados, junto con otros avances de los últimos años, podrían alimentar especulaciones y afirmaciones falsas de que una solución está a la vuelta de la esquina.



Micrografía de luz coloreada de un espermatozoide acercándose a un óvulo sobre un fondo verde. Crédito: AJ Photo/Science Photo Library

Ledford H. Lab-grown sperm and eggs: 'epigenetic' reset in human cells paves the way. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01404-x>

Murase, Y. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07526-6> (2024).

# Losmapimod en la distrofia muscular facioescapulohumeral

---

La distrofia muscular facioescapulohumeral es una miopatía progresiva hereditaria causada por la expresión aberrante del factor de transcripción DUX4 en el músculo esquelético. No hay tratamientos modificadores de la enfermedad aprobados disponibles para este trastorno epigenético. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de losmapimod (una pequeña molécula que inhibe p38 $\alpha$  MAPK, un regulador de la expresión de DUX4, y p38 $\beta$  MAPK) para el tratamiento de la distrofia muscular facioescapulohumeral.

Este es un ensayo de fase 2b aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 17 centros de neurología en Canadá, Francia, España y Estados Unidos. Se incluyeron adultos de 18 a 65 años con distrofia muscular facioescapulohumeral tipo 1 (es decir, con pérdida de la represión de la expresión de DUX4, según lo determinado por el genotipado), una puntuación de gravedad clínica de Ricci de 2 a 4 y al menos un músculo esquelético evaluado mediante resonancia magnética. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a losmapimod oral (15 mg dos veces al día) o a un placebo equivalente durante 48 semanas, a través de un sistema de tecnología de respuesta interactiva. El investigador, el personal del estudio, los participantes, el patrocinador, los evaluadores de resultados primarios y el monitor del estudio no conocían la asignación del tratamiento hasta el cierre del estudio. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 16 o 36 en la expresión del gen impulsado por DUX4 en muestras de biopsia de músculo esquelético, medido mediante RT-PCR cuantitativa. El análisis primario de eficacia se realizó en todos los participantes que fueron asignados al azar y que tenían datos disponibles para la evaluación, según el principio de intención de tratar modificado. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron como criterios de valoración secundarios. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT04003974. El ensayo de fase 2b está completo; se está realizando una extensión de etiqueta abierta.

Entre el 27 de agosto de 2019 y el 27 de febrero de 2020 se inscribieron 80 personas. 40 fueron asignados aleatoriamente a losmapimod y 40 a placebo. 54 (68%) participantes eran hombres y 26 (33%) eran mujeres, 70 (88%) eran blancos y la edad media fue de 45.7 (DE 12.5) años. Los cambios medios de mínimos cuadrados desde el inicio en la expresión genética impulsada por DUX4 no difirieron significativamente entre los grupos de losmapimod (0.83 [SE 0.61]) y placebo (0.40 [0.65]). Losmapimod fue bien tolerado. Se informaron 29 eventos adversos surgidos del tratamiento (nueve relacionados con el fármaco) en el grupo de losmapimod en comparación con 23 (dos relacionados con el fármaco) en el grupo de placebo. Dos participantes en el grupo de losmapimod tuvieron eventos adversos graves que los investigadores consideraron no relacionados con losmapimod (intoxicación por alcohol e intento de suicidio; infección posoperatoria de la herida) en comparación con ninguno en el grupo de placebo. No se produjeron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos y ningún participante murió durante el estudio.

Aunque losmapimod no cambió significativamente la expresión genética impulsada por DUX4, se asoció con mejoras potenciales en resultados estructurales preespecificados (infiltración de grasa muscular), resultados funcionales (espacio de trabajo accesible, una medida de la función de la cintura escapular) y la impresión global de cambio informada por el paciente. comparado con placebo. Estos hallazgos han informado el diseño y la elección de los criterios de valoración de eficacia para un estudio de fase 3 de losmapimod en adultos con distrofia muscular facioescapulohumeral.

*Tawil R et al. Safety and efficacy of losmapimod in facioscapulohumeral muscular dystrophy (ReDUX4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Neurology, May, 2024; 23, 5, P477-486. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00073-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00073-5).*

# Seguridad y eficacia de Givinostat en niños con distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne, la distrofia muscular infantil más común, es causada por una deficiencia de distrofina. Los datos de los estudios preclínicos y de fase 2 han sugerido que el givinostat, un inhibidor de la histona desacetilasa, podría ayudar a contrarrestar los efectos de esta deficiencia. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de givinostat en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

Este ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se realizó en 41 centros de atención terciaria en 11 países. Los participantes elegibles eran ambulantes, hombres y tenían al menos 6 años de edad, tenían un diagnóstico genéticamente confirmado de distrofia muscular de Duchenne, habían completado dos evaluaciones de subida de cuatro escaleras con una media de 8 segundos o menos (variación  $\leq 1$  s), tenían un tiempo de aumento de al menos 3 s pero menos de 10 s, y haber recibido corticosteroides sistémicos durante al menos 6 meses. Los niños participantes fueron asignados al azar (2:1, asignados según una lista generada por el proveedor de tecnología de respuesta interactiva) para recibir givinostat oral o un placebo equivalente dos veces al día durante 72 semanas, estratificados por el uso concomitante de esteroides. Los niños, los investigadores y el personal del sitio y del patrocinador estaban enmascarados para la asignación del tratamiento. La dosis era flexible, basada en el peso, y se reducía si no se toleraba. Los niños se dividieron en dos grupos en función de su fracción grasa del vasto lateral (VLFF, por sus siglas en inglés) basal (medida mediante espectroscopia de resonancia magnética): el grupo A estaba compuesto por niños con una VLFF de más del 5% pero no más del 30%, mientras que el grupo B estaba compuesto por niños con un VLFF del 5% o menos, o más del 30%. El criterio de valoración principal comparó los efectos de givinostat y placebo sobre el cambio en los resultados de la evaluación de subir cuatro escaleras entre el inicio y las 72 semanas, en la población del grupo A por intención de tratar. La seguridad se evaluó en todos los niños asignados al azar que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Cuando los primeros 50 niños del grupo A completaron 12 meses de tratamiento, se realizó una evaluación provisional de inutilidad, después de lo cual se adaptó el tamaño de la muestra utilizando datos enmascarados de las evaluaciones de subir cuatro escaleras. Además, la dosis inicial de givinostat se redujo tras una modificación del protocolo. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02851797.

Entre el 6 de junio de 2017 y el 22 de febrero de 2022, se evaluó la elegibilidad de 359 niños. De ellos, 179 se inscribieron en el estudio (edad media 9.8 años [RIC 8.1–11.0]), todos los cuales fueron asignados al azar (118 para recibir givinostat y 61 para recibir placebo); 170 (95%) niños completaron el estudio. De los 179 niños inscritos, 120 (67%) estaban en el grupo A (81 givinostat y 39 placebo); de estos, 114 (95%) completaron el estudio. Para los participantes del grupo A, al comparar los resultados de la evaluación de subir cuatro escaleras a las 72 semanas y el valor inicial, la proporción media de mínimos cuadrados geométricos fue 1.27 (IC del 95%: 1.17–1.37) para los niños que recibieron givinostat y 1.48 (1.32–1.66) para aquellos que recibieron placebo (proporción 0.86, IC del 95%: 0.745–0.989;  $p=0.035$ ). Los eventos adversos más comunes en el grupo de givinostat fueron diarrea (43 [36%] de 118 niños *versus* 11 [18%] de 61 que recibieron placebo) y vómitos (34 [29%] *versus* 8 [13%]); no se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento.

Entre los niños ambulantes con distrofia muscular de Duchenne, los resultados de la evaluación de subir cuatro escaleras empeoraron en ambos grupos durante el período de estudio; sin embargo, la disminución fue significativamente menor con givinostat que con placebo. La dosis de givinostat se redujo después de un análisis de seguridad provisional, pero no se informaron nuevas señales de seguridad. Un estudio de extensión en curso está evaluando la seguridad y eficacia a largo plazo de givinostat en pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

*Mercuri E et al. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurology, April, 2024; 23, 4, P393-403. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00036-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00036-X).*

## Terapia ARNm para la acidemia propiónica

---

La acidemia propiónica es una condición metabólica hereditaria causada por la falta de una enzima hepática, lo que conduce a la acumulación de compuestos tóxicos. En un primer ensayo en humanos, un fármaco terapéutico de ARN mensajero (ARNm-3927) restableció la actividad enzimática, fue bien tolerado y mostró una reducción prometedora, dependiente de la dosis, de eventos clínicos potencialmente mortales.

Diseño del estudio: estudio de fase I/II de optimización y expansión de dosis de la terapia intermitente con ARNm-3927. Población: 16 participantes con acidemia propiónica en el estudio principal, 12 en el estudio de seguimiento. Puntos finales: seguridad y eficacia preliminar, farmacocinética y farmacodinamia, búsqueda de dosis. Análisis: bien tolerado; signos de reducción dosis dependiente de las descompensaciones metabólicas. Conclusión: el ARNm-3927 merece una mayor investigación.

La acidemia propiónica (AP), una afección hereditaria causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima propionil-coenzima A (CoA) carboxilasa, que ayuda a descomponer los aminoácidos de cadena ramificada, afecta a uno de cada 100 000 a 150 000 bebés en todo el mundo. Resulta en una acumulación de compuestos tóxicos (como el amoníaco) en la sangre, lo que puede causar eventos recurrentes y potencialmente mortales llamados eventos de descompensación metabólica (EMD). Desde el nacimiento, las personas con AP pueden experimentar un deterioro bioquímico y clínico que puede provocar complicaciones a largo plazo en casi todos los órganos. Las personas tratadas de forma conservadora, mediante métodos como una dieta baja en proteínas y medicamentos que reducen los niveles de compuestos tóxicos, presentan una progresión crónica de la disfunción orgánica y tienen un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. El trasplante de hígado, aunque no es una cura, puede reemplazar la enzima deficiente y restaurar parcialmente la estabilidad metabólica, reduciendo así las complicaciones, pero tiene riesgos a corto y largo plazo y está limitado por la disponibilidad de órganos del donante. Un nuevo fármaco, mRNA-3927, codifica la propionil-CoA carboxilasa humana. La administración intravenosa e intermitente de ARNm-3927 tiene como objetivo restaurar la actividad de las enzimas hepáticas y reducir la toxicidad metabólica y sus consecuencias.

Se presentaron datos provisionales de un primer estudio abierto de optimización de dosis de fase I/II en humanos que investiga la seguridad y eficacia del ARNm-3927 para la AP ([go.nature.com/3upyt](https://go.nature.com/3upyt)). Dieciséis personas con AP (de 1.3 a 26.8 años de edad) se inscribieron en el estudio inicial y recibieron diferentes dosis de infusiones de ARNm-3927 una vez cada dos o tres semanas, según la cohorte. Doce participantes, que habían recibido diez dosis en el estudio inicial, se inscribieron en el estudio de extensión. En la mayoría de los individuos, se redujeron los niveles de biomarcadores sanguíneos relacionados con la AP.

Se administraron un total de 346 infusiones de ARNm-3927 y no se produjeron toxicidades limitantes de la dosis (efectos adversos relacionados con el fármaco lo suficientemente graves como para evitar un mayor aumento de la dosis). Nueve de 16 participantes experimentaron eventos adversos (más comúnmente fiebre, diarrea y vómitos) relacionados con la infusión.

La frecuencia de los MDE informados que los participantes habían experimentado en los 12 meses anteriores a la inscripción se comparó con la de los MDE que ocurrieron durante el ensayo. Los MDE se definieron como síntomas relacionados con la AP que requerían intervención de emergencia y anomalías en los análisis de sangre indicativas de descompensación metabólica. El riesgo de MDE se redujo en un 70 % en las ocho personas que habían experimentado MDE en los 12 meses anteriores al estudio.

Este trabajo ofrece la primera evidencia de que el ARNm-3927 es seguro y muestra signos de eficacia en humanos. Los niveles reducidos de biomarcadores relacionados con la AP y la aparición de

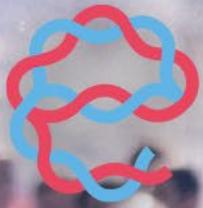
síntomas relacionados con la AP observados clínicamente sugieren que mejorar la actividad de las enzimas hepáticas tiene un efecto beneficioso.

Perspectivas para el futuro: (i) La AP es clínicamente heterogénea; se necesitarán más estudios con cohortes más grandes para confirmar estos hallazgos iniciales. (ii) El estudio actual se centra en el efecto clínico inmediato del tratamiento. Se necesitarán estudios a largo plazo e investigaciones clínicas de fase tardía para evaluar más a fondo el efecto del tratamiento con respecto a la progresión de la enfermedad y las manifestaciones crónicas. (iii) Este enfoque podría ser aplicable a otros trastornos metabólicos que implican deficiencia de una enzima expresada principalmente en el hígado, como la acidemia metilmalónica.

Este trabajo ofrece el primer uso de la terapia con nanopartículas lipídicas y ARNm para abordar un trastorno metabólico genético poco común. Los hallazgos iniciales son prometedores como terapia potencial para una población de pacientes pequeña, pero desatendida. Hay dos conclusiones principales: esta terapia tiene una alta incidencia de efectos adversos pero ningún efecto adverso que limite el tratamiento, lo que sugiere una seguridad aceptable para el paciente; y el tratamiento redujo los eventos de descompensación metabólica, una manifestación común de la enfermedad, lo que sugiere eficacia terapéutica.

*Koeberl, D. et al. Interim analyses of a first-in-human phase 1/2 mRNA trial for propionic acidaemia. Nature 628, 872–877 (2024).*

*Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01364-2>*



euroespes  
health



# Salud pública

## Mortalidad y Esperanza de Vida

---

Las estimaciones de métricas demográficas son cruciales para evaluar los niveles y tendencias de los resultados de salud de la población. El profundo impacto de la pandemia de COVID-19 en las poblaciones de todo el mundo ha subrayado la necesidad de realizar estimaciones oportunas para comprender este evento sin precedentes en el contexto de las tendencias de salud de la población a largo plazo. El estudio sobre la carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2021 proporciona nuevas estimaciones demográficas para 204 países y territorios y 811 ubicaciones subnacionales adicionales entre 1950 y 2021, con especial énfasis en los cambios en la mortalidad y la esperanza de vida que ocurrieron durante el período de pandemia de COVID-19 2020-21.

Para estimar la mortalidad se utilizaron 22 223 fuentes de datos procedentes de registros vitales, registros de muestras, encuestas, censos y otras fuentes, y un subconjunto de estas fuentes se utilizó exclusivamente para estimar el exceso de mortalidad debido a la pandemia de COVID-19. Se utilizaron fuentes de datos de 2026 para la estimación de la población. Se utilizaron fuentes adicionales para estimar la migración; los efectos de la epidemia del VIH; y discontinuidades demográficas debidas a conflictos, hambrunas, desastres naturales y pandemias, que se utilizan como insumos para estimar la mortalidad y la población. Se utilizó la regresión del proceso gaussiano espaciotemporal (ST-GPR) para generar tasas de mortalidad de menores de 5 años, que sintetizó 30 763 años-ubicación de datos de registro civil y registro de muestras, 1365 encuestas y censos, y otras 80 fuentes. ST-GPR también se utilizó para estimar la mortalidad de adultos (entre 15 y 59 años) basándose en información de 31 642 ubicaciones-año de registro civil y datos de registro de muestras, 355 encuestas y censos, y otras 24 fuentes. Luego se utilizaron estimaciones de las tasas de mortalidad infantil y adulta para generar tablas de mortalidad con un sistema de tablas de mortalidad modelo relacional. Para los países con grandes epidemias de VIH, las tablas de mortalidad se ajustaron utilizando estimaciones independientes de la mortalidad específica del VIH generadas a través de un análisis epidemiológico de encuestas de prevalencia del VIH, vigilancia serológica de clínicas prenatales y otras fuentes de datos. El exceso de mortalidad debido a la pandemia de COVID-19 en 2020 y 2021 se determinó restando la mortalidad por todas las causas observada (ajustada por registro tardío y anomalías de mortalidad) de la mortalidad esperada en ausencia de la pandemia. La mortalidad esperada se calculó basándose en tendencias históricas utilizando un conjunto de modelos. En los años de ubicación en los que no se disponía de datos de mortalidad por todas las causas, se estimaron las tasas de exceso de mortalidad utilizando un modelo de regresión con covariables relacionadas con la pandemia. El tamaño de la población se calculó utilizando un modelo de componente de cohorte jerárquico bayesiano. La esperanza de vida se calculó utilizando tasas de mortalidad específicas por edad y métodos demográficos estándar. Se calcularon intervalos de incertidumbre (UI) para cada métrica utilizando los valores ordenados 25 y 975 de una distribución posterior de 1000 sorteos.

La mortalidad global por todas las causas siguió dos patrones distintos durante el período de estudio: las tasas de mortalidad estandarizadas por edad disminuyeron entre 1950 y 2019 (una disminución del 62.8% [95% UI 60.5–65.1]) y aumentaron durante la pandemia de COVID-19 período pandémico (2020–21; aumento del 5.1% [0.9–9.6]). En contraste con el retroceso general de las tendencias de mortalidad durante el período de la pandemia, la mortalidad infantil siguió disminuyendo, con 4.66 millones (3.98–5.50) muertes mundiales de niños menores de 5 años en 2021, en comparación con 5.21 millones (4.50–6.01) en 2019. Se estima que 131 millones (126–137) de personas murieron en todo el mundo por todas las causas en 2020 y 2021 combinados, de los cuales 15.9 millones (14.7–17.2) se debieron a la pandemia de COVID-19 (medida por el exceso de mortalidad, que incluye las muertes debidas directamente a la infección por SARS-CoV-2 y aquellas debidas indirectamente a otros cambios sociales, económicos o de comportamiento asociados con la pandemia). Las tasas de exceso de mortalidad superaron las 150 muertes por 100 000 habitantes durante al menos un año de la pandemia en 80 países y territorios, mientras que 20 naciones tuvieron una tasa de exceso de mortalidad negativa en 2020 o 2021, lo que indica que la mortalidad por todas las causas en estos países fue menor durante la pandemia de lo esperado según las tendencias históricas. Entre 1950 y

2021, la esperanza de vida al nacer en todo el mundo aumentó 22.7 años (20.8–24.8), de 49.0 años (46.7–51.3) a 71.7 años (70.9– 72.5). La esperanza de vida mundial al nacer disminuyó 1.6 años (1.0–2.2) entre 2019 y 2021, invirtiendo las tendencias históricas. Solo se observó un aumento en la esperanza de vida en 32 (15.7%) de 204 países y territorios entre 2019 y 2021. La población mundial alcanzó los 7.89 mil millones (7.67–8.13) personas en 2021, momento en el que 56 de 204 países y territorios alcanzaron su punto máximo y posteriormente las poblaciones disminuyeron. La mayor proporción de crecimiento demográfico entre 2020 y 2021 se produjo en África subsahariana (39.5% [28.4–52.7]) y el sur de Asia (26.3% [9.0–44.7]). De 2000 a 2021, la proporción entre la población de 65 años o más y la población menor de 15 años aumentó en 188 (92.2%) de 204 países.

Las tasas mundiales de mortalidad adulta aumentaron notablemente durante la pandemia de COVID-19 en 2020 y 2021, revirtiendo las tendencias decrecientes anteriores, mientras que las tasas de mortalidad infantil continuaron disminuyendo, aunque más lentamente que en años anteriores. Aunque la COVID-19 tuvo un impacto sustancial en muchos indicadores demográficos durante los dos primeros años de la pandemia, el progreso general en materia de salud mundial durante los 72 años evaluados ha sido profundo, con mejoras considerables en la mortalidad y la esperanza de vida. Además, se observó una desaceleración del crecimiento de la población mundial desde 2017, a pesar del crecimiento constante o creciente en los países de bajos ingresos, combinado con un cambio global continuo de las estructuras de edad de la población hacia edades más avanzadas. Es probable que estos cambios demográficos presenten desafíos futuros para los sistemas de salud, las economías y las sociedades. Las estimaciones demográficas integrales que se presentan aquí permitirán a investigadores, formuladores de políticas, profesionales de la salud y otras partes interesadas clave comprender y abordar mejor los profundos cambios que han ocurrido en el panorama de la salud global después de los primeros dos años de la pandemia de COVID-19 y más.

*GBD 2021 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950–2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, May 18, 2024; 403, 10440, P1989-2056.*

*DOI:*[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00476-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00476-8).

## Fertilidad Mundial

---

Las evaluaciones precisas de la fertilidad actual y futura, incluidas las tendencias generales y los cambios en las estructuras de edad de la población en todos los países y regiones, son esenciales para ayudar a planificar los profundos desafíos sociales, económicos, ambientales y geopolíticos que traerán estos cambios. Las estimaciones y proyecciones de fertilidad son necesarias para informar las políticas que involucran necesidades de recursos y atención médica, oferta laboral, educación, igualdad de género y planificación y apoyo familiar. El estudio sobre la carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) de 2021 produjo evaluaciones demográficas completas y actualizadas de los indicadores clave de fertilidad a nivel mundial, regional y nacional desde 1950 hasta 2021 y pronosticó las métricas de fertilidad hasta 2100 en función de un escenario de referencia y escenarios alternativos clave dependientes de las políticas.

Para estimar los indicadores de fertilidad de 1950 a 2021, se utilizaron modelos de regresión de efectos mixtos y regresión del proceso gaussiano espaciotemporal para sintetizar datos de 8709 años-país de registros vitales y de muestra, 1455 encuestas y censos y otras 150 fuentes, y para generar indicadores de edad. Tasas específicas de fertilidad (ASFR) para grupos de edad de 5 años desde los 10 años hasta los 54 años. Los ASFR se sumaron entre grupos de edad para producir estimaciones de la tasa total de fertilidad (TFR). Los nacidos vivos se calcularon multiplicando la ASFR y la población femenina por edad específica, y luego sumando las edades de 10 a 54 años. Para pronosticar la fertilidad futura hasta 2100, el modelo de pronóstico del Instituto de Medición y Evaluación de la Salud (IHME) se basó en proyecciones de la fertilidad de cohorte completa a la edad de 50 años (CCF50; el

número promedio de niños nacidos a lo largo del tiempo de mujeres de una cohorte de nacimiento específica)), que produce medidas de fertilidad más estables y precisas que modelar directamente la TGF. CCF50 se modeló utilizando un enfoque conjunto en el que se asignaron pesos iguales a tres submodelos (con dos, tres y cuatro covariables que consisten de diversas formas en el nivel educativo femenino, la necesidad de anticonceptivos cubiertos, la densidad de población en áreas habitables y la mortalidad de menores de 5 años) y los análisis se realizaron utilizando la herramienta MR-BRT (metarregresión: bayesiana, regularizada, recortada). Para capturar tendencias de series de tiempo en CCF50 no explicadas por estas covariables, se utilizó un modelo autorregresivo de primer orden en el término residual. El CCF50 como proporción de cada ASFR de 5 años se predijo utilizando un modelo lineal de efectos mixtos con covariables de efectos fijos (logro educativo femenino y necesidad de anticonceptivos cubiertos) e interceptos aleatorios para regiones geográficas. Luego, las TFR proyectadas se calcularon para cada año calendario como la suma de las TFR de un solo año en todos los grupos de edad. El pronóstico de referencia es una estimación de la fertilidad futura más probable dado el modelo, la fertilidad pasada, los pronósticos de las covariables y las relaciones históricas entre las covariables y la fertilidad. Además, se generaron pronósticos para múltiples escenarios alternativos en cada ubicación: el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas para la educación se logra para 2030; el ODS sobre necesidad satisfecha de anticonceptivos se logra para 2030; se promulgan políticas pronatales para crear entornos de apoyo para quienes dan a luz; y los tres escenarios anteriores combinados. La incertidumbre de los datos de entrada anteriores y de la estimación del modelo se propagó a lo largo de los análisis tomando 1000 extracciones para estimaciones de fertilidad pasadas y presentes y 500 extracciones para pronósticos futuros de la distribución estimada para cada métrica, con intervalos de incertidumbre (UI) del 95%.

Durante el período de 1950 a 2021, la TGF global se redujo a más de la mitad, de 4.84 (95% UI 4.63–5.06) a 2.23 (2.09–2.38). La natalidad anual mundial alcanzó su punto máximo en 2016 con 142 millones (95% UI 137-147), disminuyendo a 129 millones (121-138) en 2021. Las tasas de fertilidad disminuyeron en todos los países y territorios desde 1950, y la TGF se mantuvo por encima de 2,1 (canónicamente). Se consideró la fertilidad a nivel de reemplazo, en 94 (46,1%) países y territorios en 2021. Esto incluyeron 44 de 46 países del África subsahariana, que fue la superregión con la mayor proporción de nacidos vivos en 2021 (29.2% [28.7–29.6]). 47 países y territorios en los que la fecundidad estimada más baja entre 1950 y 2021 estaba por debajo del reemplazo experimentaron uno o más años posteriores con una fecundidad más alta; sólo tres de estos lugares se recuperaron por encima de los niveles de reemplazo. Se proyectó que las tasas futuras de fertilidad continuarían disminuyendo en todo el mundo, alcanzando una TGF global de 1.83 (1.59–2.08) en 2050 y 1.59 (1.25–1.96) en 2100 en el escenario de referencia. Se pronosticó que el número de países y territorios con tasas de fertilidad que se mantendrían por encima del reemplazo sería de 49 (24.0%) en 2050 y solo seis (2.9%) en 2100, con tres de estos seis países incluidos en el Informe del Banco Mundial de 2021. Se pronostica que la proporción de nacidos vivos que se producirán en el África subsahariana aumentará a más de la mitad de los nacidos vivos del mundo en 2100, al 41.3% (39.6–43.1) en 2050 y al 54.3% (47.1–59.5) en 2100. Se proyectó que la proporción de nacidos vivos disminuiría entre 2021 y 2100 en la mayoría de las otras seis superregiones, disminuyendo, por ejemplo, en el sur de Asia del 24.8% (23.7–25.8) en 2021 al 16.7% (14.3–19.1) en 2050 y al 7.1% (4.4–10.1) en 2100, pero se pronostica que aumentará modestamente en el norte de África y Medio Oriente y superregiones de altos ingresos. Las estimaciones previstas para el escenario alternativo combinado sugieren que cumplir las metas de los ODS en materia de educación y satisfacer las necesidades de anticonceptivos, así como implementar políticas pronatales, daría como resultado una TGF global de 1.65 (1.40–1.92) en 2050 y 1.62 (1.35–1.95) en 2100. Los valores métricos de habilidades de pronóstico para el modelo IHME fueron positivos en todos los grupos de edad, lo que indica que el modelo es mejor que la predicción constante.

La fertilidad está disminuyendo a nivel mundial, con tasas en más de la mitad de todos los países y territorios en 2021 por debajo del nivel de reemplazo. Las tendencias desde 2000 muestran una heterogeneidad considerable en la intensidad de las caídas, y sólo un pequeño número de países experimentaron incluso un ligero repunte de la fertilidad después de su tasa más baja observada, sin

que ninguno alcanzara el nivel de reemplazo. Además, la distribución de los nacidos vivos en todo el mundo está cambiando, y una mayor proporción se produce en los países de ingresos más bajos. Las tasas de fertilidad futuras seguirán disminuyendo en todo el mundo y se mantendrán bajas incluso si se implementan con éxito políticas pronatales. Estos cambios tendrán consecuencias económicas y sociales de gran alcance debido al envejecimiento de la población y la disminución de la fuerza laboral en los países de ingresos más altos, combinados con una proporción cada vez mayor de nacidos vivos entre las regiones ya más pobres del mundo.

*GBD 2021 Fertility and Forecasting Collaborators. Global fertility in 204 countries and territories, 1950–2021, with forecasts to 2100: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, May 18, 2024; 403, ISSUE 10440, P2057-2099.*

*DOI:*[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00550-6).

## Causas de Muerte

---

La presentación de informes periódicos y detallados sobre la salud de la población por causa subyacente de muerte es fundamental para la toma de decisiones de salud pública. Las estimaciones de mortalidad por causas específicas y los efectos subsiguientes sobre la esperanza de vida en todo el mundo son métricas valiosas para medir el progreso en la reducción de las tasas de mortalidad. Estas estimaciones son particularmente importantes tras los picos de mortalidad a gran escala, como la pandemia de COVID-19. Cuando se analizan sistemáticamente, las tasas de mortalidad y la esperanza de vida permiten comparar las consecuencias de las causas de muerte a nivel mundial y a lo largo del tiempo, lo que proporciona una comprensión matizada del efecto de estas causas en las poblaciones globales.

El análisis de causas de muerte del estudio de carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) de 2021 estimó la mortalidad y los años de vida perdidos (AVP) de 288 causas de muerte por edad, sexo, ubicación y año en 204 países y territorios y 811 ubicaciones subnacionales para cada año desde 1990 hasta 2021. El análisis utilizó 56 604 fuentes de datos, incluidos datos de registros vitales y autopsias verbales, así como encuestas, censos, sistemas de vigilancia y registros de cáncer, entre otros. Al igual que en rondas anteriores del GBD, las tasas de mortalidad por causas específicas para la mayoría de las causas se estimaron utilizando el modelo *Cause of Death Ensemble*, una herramienta de modelado desarrollada para el GBD para evaluar la validez predictiva fuera de la muestra de diferentes modelos estadísticos y permutaciones de covariables para producir estimaciones de mortalidad por causas específicas, con estrategias alternativas adaptadas para modelar causas con datos insuficientes, cambios sustanciales en los informes durante el período de estudio o epidemiología inusual. Los AVP se calcularon como el producto del número de muertes por cada causa-edad-sexo-ubicación-año y la esperanza de vida estándar en cada edad.

Las principales causas de muertes estandarizadas por edad a nivel mundial fueron las mismas en 2019 que en 1990; en orden descendente, fueron cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones de las vías respiratorias inferiores. En 2021, sin embargo, la COVID-19 reemplazó al accidente cerebrovascular como la segunda causa de muerte estandarizada por edad, con 94.0 muertes (95% UI 89.2–100.0) por 100 000 habitantes. La pandemia de COVID-19 cambió la clasificación de las cinco causas principales, bajando el accidente cerebrovascular a la tercera posición y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica a la cuarta posición. En 2021, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas por COVID-19 se produjeron en África subsahariana (271.0 muertes [250.1–290.7] por 100 000 habitantes) y América Latina y el Caribe (195.4 muertes [182.1–211.4] por 100 000 habitantes). Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más bajas por COVID-19 se registraron en la superregión de altos ingresos (48.1 muertes [47.4–48.8] por 100 000 habitantes) y en el sudeste asiático, el este de Asia y Oceanía (23.2 muertes [16.3–37.2] por 100 000 habitantes). A nivel mundial, la esperanza de vida mejoró constantemente entre 1990 y 2019 por 18 de las 22 causas investigadas. La descomposición de la

esperanza de vida global y regional mostró el efecto positivo de que las reducciones en las muertes por infecciones entéricas, infecciones de las vías respiratorias inferiores, accidentes cerebrovasculares y muertes neonatales, entre otras, han contribuido a mejorar la supervivencia durante el período de estudio. Sin embargo, entre 2019 y 2021 se produjo una reducción neta de 1,6 años en la esperanza de vida mundial, principalmente debido al aumento de las tasas de mortalidad por COVID-19 y otras mortalidades relacionadas con la pandemia. La esperanza de vida fue muy variable entre las superregiones durante el período de estudio: el sudeste asiático, el este de Asia y Oceanía ganaron 8.3 años (6.7–9.9) en general, mientras que tuvieron la menor reducción en la esperanza de vida debido a la COVID-19 (0.4 años). La mayor reducción de la esperanza de vida debido a la COVID-19 se produjo en América Latina y el Caribe (3.6 años). Además, 53 de las 288 causas de muerte estaban altamente concentradas en lugares con menos del 50% de la población mundial en 2021, y estas causas de muerte se concentraron progresivamente desde 1990, cuando solo 44 causas mostraban este patrón. El fenómeno de la concentración se analiza heurísticamente con respecto a las infecciones entéricas y de las vías respiratorias inferiores, la malaria, el VIH/SIDA, los trastornos neonatales, la tuberculosis y el sarampión.

Los avances en la esperanza de vida y las reducciones en muchas de las principales causas de muerte se han visto interrumpidos por la pandemia de COVID-19, cuyos efectos adversos se distribuyeron de manera desigual entre las poblaciones. A pesar de la pandemia, ha habido avances continuos en la lucha contra varias causas notables de muerte, lo que ha llevado a una mejora de la esperanza de vida mundial durante el período del estudio. Cada una de las siete superregiones del GBD mostró una mejora general entre 1990 y 2021, oscureciendo el efecto negativo en los años de la pandemia. Además, estos hallazgos sobre la variación regional en las causas de muerte que impulsan el aumento de la esperanza de vida tienen una clara utilidad política. Los análisis de las tendencias cambiantes de la mortalidad revelan que varias causas, que alguna vez estuvieron extendidas a nivel mundial, ahora están cada vez más concentradas geográficamente. Estos cambios en la concentración de la mortalidad, junto con una mayor investigación de los riesgos cambiantes, las intervenciones y las políticas relevantes, presentan una oportunidad importante para profundizar nuestra comprensión de las estrategias de reducción de la mortalidad. El examen de los patrones de concentración de la mortalidad podría revelar áreas donde se han implementado intervenciones exitosas de salud pública.

*GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, May 18, 2024; 403, ISSUE 10440, P2100-2132. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2).*

## Discapacidad

---

La presentación de informes detallados, integrales y oportunos sobre la salud de la población por causas subyacentes de discapacidad y muerte prematura es crucial para comprender y responder a patrones complejos de carga de enfermedades y lesiones a lo largo del tiempo y en todos los grupos de edad, sexos y lugares. La disponibilidad de estimaciones de la carga de morbilidad puede promover intervenciones basadas en evidencia que permitan a los investigadores de salud pública, formuladores de políticas y otros profesionales implementar estrategias que puedan mitigar las enfermedades. También puede facilitar un seguimiento más riguroso del progreso hacia las metas de salud nacionales e internacionales, como los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Durante tres décadas, el estudio sobre la carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) ha satisfecho esa necesidad. Una red global de colaboradores contribuyó a la producción del GBD 2021 proporcionando, revisando y analizando todos los datos disponibles. Las estimaciones del GBD se actualizan periódicamente con datos adicionales y métodos analíticos refinados. El GBD 2021 presenta, por primera vez, estimaciones de pérdida de salud debido a la pandemia de COVID-19.

El análisis de la carga de enfermedades y lesiones del GBD 2021 estimó los años vividos con discapacidad (YLD), los años de vida perdidos (YLL), los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y la esperanza de vida saludable (HALE) para 371 enfermedades y lesiones utilizando 100 983 fuentes de datos. Los datos se extrajeron de sistemas de registro civil, autopsias verbales, censos, encuestas de hogares, registros de enfermedades específicas, datos de contacto de servicios de salud y otras fuentes. Los AVAD se calcularon multiplicando la prevalencia de secuelas específica de causa, edad, sexo, ubicación y año por sus respectivas ponderaciones de discapacidad, para cada enfermedad y lesión. Los AVP se calcularon multiplicando las muertes específicas por causa, edad, sexo, ubicación y año por la esperanza de vida estándar a la edad en que ocurrió la muerte. Los AVAD se calcularon sumando los AVD y los AVP. Las estimaciones de HALE se produjeron utilizando AVD per cápita y tasas de mortalidad específicas por edad por ubicación, edad, sexo, año y causa. Se generaron intervalos de incertidumbre (UI) del 95% para todas las estimaciones finales como valores de los percentiles 2.5 y 97.5 de 500 sorteos. La incertidumbre se propagó en cada paso del proceso de estimación. Los recuentos y las tasas estandarizadas por edad se calcularon a nivel mundial, para siete superregiones, 21 regiones, 204 países y territorios (incluidos 21 países con ubicaciones subnacionales) y 811 ubicaciones subnacionales, de 1990 a 2021. Se presentaron datos de 2010 a 2021 y las tendencias en la carga de morbilidad durante la última década y durante los primeros dos años de la pandemia de COVID-19.

Los AVAD globales aumentaron de 2.63 mil millones (95% UI 2.44–2.85) en 2010 a 2.88 mil millones (2.64–3.15) en 2021 por todas las causas combinadas. Gran parte de este aumento en el número de AVAD se debió al crecimiento y envejecimiento de la población, como lo indica una disminución en las tasas globales de AVAD por todas las causas estandarizadas por edad del 14.2% (95% UI 10.7–17.3) entre 2010 y 2019. Sin embargo, en particular, esta disminución en las tasas se revirtió durante los primeros dos años de la pandemia de COVID-19, con aumentos en las tasas globales de AVAD por todas las causas estandarizadas por edad desde 2019 del 4.1% (1.8–6.3) en 2020 y 7.2% (4.7–10.0) en 2021. En 2021, COVID-19 fue la principal causa de AVAD a nivel mundial (212.0 millones [198.0–234.5] AVAD), seguida de la cardiopatía isquémica (188.3 millones [176.7–198.3]), los trastornos neonatales (186.3 millones [162.3–214.9]) y los accidentes cerebrovasculares (160.4 millones [148.0–171.7]). Sin embargo, se observaron avances notables en materia de salud entre otras principales enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales (CMNN). A nivel mundial, entre 2010 y 2021, las tasas de AVAD estandarizadas por edad para el VIH/SIDA disminuyeron un 47.8% (43.3–51.7) y las de enfermedades diarreicas disminuyeron un 47.0% (39.9–52.9). Las enfermedades no transmisibles contribuyeron con 1.73 mil millones (95% UI 1.54–1.94) AVAD en 2021, con una disminución en las tasas de AVAD estandarizadas por edad desde 2010 del 6.4% (95% UI 3.5–9.5). Entre 2010 y 2021, entre las 25 causas principales de nivel 3, las tasas de AVAD estandarizadas por edad aumentaron más sustancialmente en el caso de los trastornos de ansiedad (16.7% [14.0–19.8]), los trastornos depresivos (16.4% [11.9–21.3]) y diabetes (14.0% [10.0–17.4]). Las tasas de AVAD estandarizadas por edad debidas a lesiones disminuyeron a nivel mundial un 24.0% (20.7–27.2) entre 2010 y 2021, aunque las mejoras no fueron uniformes entre lugares, edades y sexos. A nivel mundial, el HALE al nacer mejoró ligeramente, de 61.3 años (58.6–63.6) en 2010 a 62.2 años (59.4–64.7) en 2021. Sin embargo, a pesar de este aumento general, el HALE disminuyó en un 2.2% (1.6–2.9) entre 2019 y 2021.

Poner la pandemia de COVID-19 en el contexto de una lista mutuamente excluyente y colectivamente exhaustiva de causas de pérdida de salud es crucial para comprender su impacto y garantizar que la financiación y las políticas de salud aborden las necesidades tanto a nivel local como global mediante métodos rentables y basados en evidencia. Estos hallazgos sugieren que priorizar las políticas de prevención y tratamiento de enfermedades no transmisibles, así como fortalecer los sistemas de salud, sigue siendo de crucial importancia. El progreso en la reducción de la carga de enfermedades del CMNN no debe detenerse; aunque las tendencias globales están mejorando, la carga de enfermedades del CMNN sigue siendo inaceptablemente alta. Las intervenciones basadas en evidencia ayudarán a salvar las vidas de niños pequeños y madres y mejorarán la salud general y las condiciones económicas de las sociedades de todo el mundo. Los gobiernos y las organizaciones

multilaterales deberían priorizar la planificación de la preparación para una pandemia junto con los esfuerzos para reducir la carga de enfermedades y lesiones que ejercerán presión sobre los recursos en las próximas décadas.

*GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, May 18, 2024; 403, ISSUE 10440, P2133–2161. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8).*

## Factores de Riesgo Prevalentes para la Salud Poblacional

---

Es necesario comprender las consecuencias para la salud asociadas con la exposición a factores de riesgo para informar las políticas y prácticas de salud pública. Para cuantificar sistemáticamente las contribuciones de la exposición a factores de riesgo a resultados de salud específicos, el estudio de carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2021 tiene como objetivo proporcionar estimaciones integrales de los niveles de exposición, los riesgos relativos para la salud y la carga de enfermedad atribuible para 88 factores de riesgo en 204 países y territorios y 811 ubicaciones subnacionales, de 1990 a 2021.

El análisis de factores de riesgo del GBD 2021 utilizó datos de 54 561 fuentes distintas en total para producir estimaciones epidemiológicas para 88 factores de riesgo y sus resultados de salud asociados para un total de 631 pares de riesgo-resultado. Los pares se incluyeron sobre la base de la determinación basada en datos de una asociación riesgo-resultado. Se generaron estimaciones específicas por edad, sexo, ubicación y año a nivel mundial, regional y nacional. Este enfoque siguió el marco de evaluación comparativa de riesgos basado en una red causal de riesgos modificables, potencialmente combinativos y organizados jerárquicamente. Los riesgos relativos (RR) de un resultado determinado que ocurre como una función de la exposición a los factores de riesgo se estimaron por separado para cada par de riesgo-resultado, y los valores de exposición resumidos (SEV), que representan la prevalencia de exposición ponderada por riesgo, y los niveles mínimos teóricos de exposición al riesgo (TMREL), se estimaron para cada factor de riesgo. Estas estimaciones se utilizaron para calcular la fracción atribuible a la población (PAF; es decir, el cambio proporcional en el riesgo para la salud que ocurriría si la exposición a un factor de riesgo se redujera al TMREL). El producto de los PAF y la carga de enfermedad asociada con un resultado determinado, medido en años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), produjo medidas de carga atribuible (la proporción de la carga total de enfermedad atribuible a un factor de riesgo particular o a una combinación de factores de riesgo). Se aplicaron ajustes por mediación para tener en cuenta las relaciones que involucran factores de riesgo que actúan indirectamente sobre los resultados a través de riesgos intermedios. Las estimaciones de la carga atribuible se estratificaron por quintil del índice sociodemográfico (IDE) y se presentaron como recuentos, tasas estandarizadas por edad y clasificaciones. Para complementar las estimaciones del RR y la carga atribuible, se aplicaron métodos recientemente desarrollados de función de riesgo de carga de prueba (BPRF, por sus siglas en inglés) para producir interpretaciones suplementarias y conservadoras de las asociaciones riesgo-resultado basadas en la consistencia de la evidencia subyacente, teniendo en cuenta la heterogeneidad inexplicable entre los datos de entrada de diferentes estudios. Las estimaciones reportadas representan el valor medio en 500 sorteos de la distribución de la estimación, con intervalos de incertidumbre (UI) del 95 % calculados como los valores de percentil 2.5 y 97.5 en todos los sorteos.

Entre los factores de riesgo específicos analizados para este estudio, la contaminación del aire por partículas fue el principal contribuyente a la carga mundial de morbilidad en 2021, contribuyendo con el 8.0% (95% UI 6.7–9.4) del total de AVAD, seguido de los altos niveles de presión arterial sistólica (PAS; 7.8% [6.4–9.2]), tabaquismo (5.7% [4.7–6.8]), bajo peso al nacer y gestación corta (5.6% [4.8–

6.3]) y glucosa plasmática alta en ayunas (GPA; 5.4% [4.8–6.0]). Para los grupos demográficos más jóvenes (es decir, aquellos de 0 a 4 años y de 5 a 14 años), riesgos como el bajo peso al nacer y la gestación corta y el agua, el saneamiento y el lavado de manos insuficiente (WaSH) se encontraban entre los principales factores de riesgo, mientras que para los grupos de mayor edad, los riesgos metabólicos como el PAF alto, el índice de masa corporal (IMC) alto, la glucemia en ayunas alta y el colesterol LDL alto tuvieron un mayor impacto. De 2000 a 2021, hubo un cambio observable en los desafíos de salud global, marcado por una disminución en el número de AVAD en todas las edades atribuible en términos generales a riesgos conductuales (disminución del 20.7% [13.9–27.7]) y riesgos ambientales y ocupacionales (disminución del 22.0% [15.5–28.8]), junto con un aumento del 49.4% (42.3–56.9) en los AVAD atribuibles a riesgos metabólicos, todo lo cual refleja el envejecimiento de la población y cambiar los estilos de vida a escala global. Las tasas globales de AVAD estandarizadas por edad atribuibles a un IMC alto y una glucemia alta aumentaron considerablemente (15.7% [9.9–21.7] para un IMC alto y 7.9% [3.3–12.9] para una glucemia alta). Durante este período, la exposición a estos riesgos aumentó anualmente a tasas del 1.8% (1.6–1.9) para un IMC alto y del 1.3% (1.1–1.5) para una glucemia alta. Por el contrario, la carga mundial atribuible al riesgo y la exposición a muchos otros factores de riesgo disminuyeron, en particular en el caso de riesgos como el retraso en el crecimiento infantil y las fuentes de agua insalubres, y los AVAD atribuibles estandarizados por edad disminuyeron en un 71.5% (64.4–78%) por retraso en el crecimiento infantil y 66.3% (60.2–72.0) por fuentes de agua inseguras. Se separan los factores de riesgo en tres grupos según su trayectoria a lo largo del tiempo: aquellos con una carga atribuible decreciente, debido en gran medida a la disminución de la exposición al riesgo (por ejemplo, dieta rica en grasas trans y contaminación del aire en el hogar), pero también a poblaciones proporcionalmente más pequeñas de niños y jóvenes (ej., desnutrición infantil y materna); aquellos cuya carga aumentó moderadamente a pesar de una menor exposición al riesgo, debido en gran medida al envejecimiento de la población (por ejemplo, el tabaquismo); y aquellos para los cuales la carga aumentó considerablemente debido tanto a la creciente exposición al riesgo como al envejecimiento de la población (por ejemplo, contaminación del aire por partículas en el ambiente, IMC alto, FPG alto y PAF alto).

Se han logrado avances sustanciales en la reducción de la carga mundial de morbilidad atribuible a una variedad de factores de riesgo, en particular los relacionados con la salud materno-infantil, el WaSH y la contaminación del aire en los hogares. Para sostener el progreso es necesario mantener los esfuerzos para minimizar el impacto de estos factores de riesgo, especialmente en lugares con un IDE bajo. Los éxitos en moderar la carga relacionada con el tabaquismo mediante la reducción de la exposición al riesgo resaltan la necesidad de promover políticas que reduzcan la exposición a otros factores de riesgo importantes, como la contaminación del aire por partículas en el ambiente y el PAF alto. Los aumentos preocupantes en la glucemia elevada, el IMC elevado y otros factores de riesgo relacionados con la obesidad y el síndrome metabólico indican una necesidad urgente de identificar e implementar intervenciones.

*GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, May 18, 2024; 403, ISSUE 10440, P2162-2203.*

*DOI:*[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00933-4).

## Morbimortalidad Mundial

---

Las tendencias futuras en la carga de morbilidad y los factores de salud son de gran interés para los formuladores de políticas y el público en general. Esta información se puede utilizar para políticas e inversiones en salud a largo plazo, planificación y priorización. Se han ampliado y mejorado pronósticos anteriores producidos como parte del estudio de carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) y se proporciona un pronóstico de referencia (el futuro más probable) y escenarios alternativos que evalúan las trayectorias de la carga de enfermedades si se seleccionan conjuntos de los factores de riesgo se eliminaron de los niveles actuales para 2050.

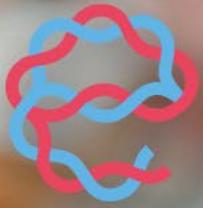
Utilizando pronósticos de los principales impulsores de la salud, como el Índice Sociodemográfico (IDE; una medida compuesta del ingreso per cápita distribuido desfasadamente, la media de años de educación y la fertilidad total menor de 25 años) y el conjunto completo de exposiciones a factores de riesgo, capturado por el GBD, se proporcionan pronósticos de mortalidad, años de vida perdidos (YLL), años vividos con discapacidad (YLD) y años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) por causa específica, por edad y sexo desde 2022 hasta 2050 para 204 países, 21 regiones del GBD, siete superregiones y el mundo. Todos los análisis se realizaron a nivel de causa específica, de modo que solo los factores de riesgo considerados causales según la evaluación de riesgo comparativo del GBD influyeron en las trayectorias futuras de mortalidad de cada enfermedad. La mortalidad por causas específicas se modeló utilizando modelos de efectos mixtos con el SDI y el tiempo como covariables principales, y el impacto combinado de los factores de riesgo causales como compensación en el modelo. En el nivel de mortalidad por todas las causas, se capturaron la variación inexplicable modelando los residuos con un modelo de promedio móvil integrado autorregresivo con atenuación de la deriva. Estos pronósticos para todas las causas limitaron los pronósticos de causas específicas a niveles sucesivamente más profundos de la jerarquía de causas del GBD utilizando modelos de mortalidad en cascada, asegurando así una estimación sólida de la mortalidad por causas específicas. Para las medidas no mortales (p. ej., dolor lumbar), la incidencia y la prevalencia se pronosticaron a partir de modelos de efectos mixtos con el SDI como covariable principal, y los AVAD se calcularon a partir de los pronósticos de prevalencia resultantes y las ponderaciones promedio de discapacidad del GBD. Se construyeron escenarios futuros alternativos reemplazando trayectorias de referencia apropiadas para los factores de riesgo con trayectorias hipotéticas de eliminación gradual de la exposición a los factores de riesgo desde los niveles actuales hasta 2050. Los escenarios se construyeron a partir de varios conjuntos de factores de riesgo: riesgos ambientales (escenario de entorno más seguro), riesgos asociados con enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales (CMNN; escenario mejorado de nutrición y vacunación infantil), riesgos asociados con enfermedades no transmisibles importantes (ENT; escenario mejorado de riesgos conductuales y metabólicos) y los efectos combinados de estos tres escenarios. Utilizando los escenarios climáticos de Caminos Socioeconómicos Compartidos SSP2-4.5 como referencia y SSP1-1.9 como una alternativa optimista en el escenario de Ambiente Más Seguro, se tuvo en cuenta el impacto del cambio climático en la salud utilizando los pronósticos de temperatura más recientes del Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático y las trayectorias publicadas de contaminación del aire ambiente para los mismos dos escenarios. La esperanza de vida y la esperanza de vida saludable se calcularon utilizando métodos estándar. El marco de pronóstico incluye calcular la población futura específica por edad y sexo para cada ubicación y por separado para cada escenario. Los intervalos de incertidumbre (UI) del 95 % para cada estimación futura individual se derivaron de los percentiles 2.5 y 97.5 de las distribuciones generadas a partir de la propagación de 500 extracciones a través del proceso computacional de múltiples etapas.

En el pronóstico del escenario de referencia, la esperanza de vida global y suprarregional aumentó de 2022 a 2050, pero la mejora fue a un ritmo más lento que en las tres décadas anteriores a la pandemia de COVID-19 (que comenzó en 2020). Se pronosticaba que los aumentos en la esperanza de vida futura serían mayores en las superregiones con una esperanza de vida comparativamente baja (como el África subsahariana) en comparación con las superregiones con una esperanza de vida más alta (como la superregión de altos ingresos), lo que llevaría a una tendencia hacia la convergencia en la esperanza de vida en todos los lugares de aquí a 2050. A nivel de superregión, los patrones de esperanza de vida saludable previstos eran similares a los de la esperanza de vida. Los pronósticos para el escenario de referencia encontraron que la salud mejorará en las próximas décadas, con tasas de AVAD estandarizadas por edad por todas las causas disminuyendo en todas las superregiones del GBD. Sin embargo, la carga total de AVAD medida en recuentos aumentará en cada superregión, en gran medida en función del envejecimiento y el crecimiento de la población. También se pronostica que tanto el recuento de AVAD como las tasas de AVAD estandarizadas por edad seguirán pasando de CMNN a ENT, y los cambios más pronunciados se producirán en África subsahariana (60.1% [95% UI 56.8–63.1] de los AVAD provinieron de CMNN en 2022, en comparación con el 35.8% [31.0–45.0] en

2050) y el sur de Asia (31.7% [29.2–34.1] a 15.5% [13.7–17.5]). Este cambio se refleja en las principales causas mundiales de AVAD, siendo las cuatro principales causas en 2050 la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en comparación con 2022, con la cardiopatía isquémica, los trastornos neonatales, los accidentes cerebrovasculares y menores tasas de mortalidad infantil, y las infecciones respiratorias. La proporción global de AVAD debidos a AVD también aumentó del 33.8% (27.4–40.3) al 41.1% (33.9–48.1) de 2022 a 2050, lo que demuestra un cambio importante en la enfermedad general, con carga hacia la morbilidad y lejos de la muerte prematura. El mayor cambio de este tipo se pronosticó para el África subsahariana, del 20.1% (15.6–25.3) de AVAD debido a los AVD en 2022 al 35.6% (26.5–43.0) en 2050. En la evaluación de escenarios futuros alternativos, los efectos combinados de los escenarios (escenarios de entorno más seguro, mejor nutrición y vacunación infantil, y mejores escenarios de riesgos conductuales y metabólicos) demostraron una disminución importante en la carga global de AVAD en 2050 de 15.4 % (13.5–17.5) en comparación con el escenario de referencia, con disminuciones en las superregiones que van desde el 10.4% (9.7–11.3) en la superregión de altos ingresos hasta el 23.9% (20.7–27.3) en el norte de África y Oriente Medio. El escenario de un entorno más seguro tuvo su mayor disminución en el África subsahariana (5.2% [3.5–6.8]), el escenario de riesgos metabólicos y de comportamiento mejorados en el norte de África y Oriente Medio (23.2% [20.2–26.5]), y el escenario de mejora de la nutrición y la vacunación en África subsahariana (2.0% [–0.6 a 3.6]).

A nivel mundial, se pronosticó que la esperanza de vida y la carga de morbilidad estandarizada por edad mejorarían entre 2022 y 2050, y que la mayor parte de la carga continuaría desplazándose de las CMNN a las ENT. Dicho esto, el progreso continuo en la reducción de la carga de enfermedades del CMNN dependerá de mantener la inversión y el énfasis político en la prevención y el tratamiento de las enfermedades del CMNN. Debido principalmente al crecimiento y envejecimiento de la población, el número de muertes y AVAD debidos a todas las causas combinadas generalmente aumentará. Al construir escenarios futuros alternativos en los que ciertas exposiciones al riesgo se eliminen para 2050, se ha demostrado que existen oportunidades para mejorar sustancialmente los resultados de salud en el futuro a través de esfuerzos concertados para prevenir la exposición a factores de riesgo bien establecidos y ampliar el acceso a intervenciones de salud clave.

*GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, May 18, 2024; 403, ISSUE 10440, P2204–2256. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8).*



euroespes  
health



**Seminario**

# Farmacogenética: Optimizar la Eficacia Terapéutica y Minimizar las Reacciones Adversas a Fármacos (II)

*Ramón Cacabelos, M.D., Ph.D., D.M.Sci.*

Catedrático de Medicina Genómica  
Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

## Fármacos antineoplásicos

La mayoría de los fármacos antineoplásicos causan reacciones adversas graves (a veces letales). Independientemente de su categoría farmacológica, la gran mayoría de los fármacos anticancerígenos presentan un perfil farmacogenético muy complejo que merece una evaluación farmacogenética previa al tratamiento con el fin de optimizar la eficacia y minimizar la toxicidad.

Los SNPs en *SYNE2* (rs2781377) y *MRPL47* (rs10513762) se asocian con un mayor riesgo de neuropatía periférica inducida por vincristina en la leucemia linfoblástica aguda infantil, y los SNPs en *BAHD1* (rs3803357) pueden proteger contra esta RAM.

Las pacientes con cáncer de mama que albergan las variantes *SLC22A16* A146G, T312C, T755C muestran menos toxicidad para el tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida, mientras que las portadoras de los alelos *SLC22A16* 1226C, *CYP2B6*\*2 y *CYP2B6*\*5 muestran una mayor incidencia de toxicidad. El peor resultado se observa en los portadores de los alelos *ABCB1* 2677A, *CYP2B6*\*2, *CYP2B6*\*8, *CYP2B6*\*9, *CYP2B6*\*4.

El irinotecán (CPT-11), un profármaco semisintético derivado de la camptotecina, inhibe la topoisomerasa I y se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. SN-38, la forma activa de irinotecán, causa RAM (es decir, neutropenia, diarrea). SN-38 se transforma en un SN-38-glucurónido no tóxico por las enzimas hepáticas uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A. Los genotipos *UGT1A1*\*6/\*28, *UGT1A7*\*3/\*3 y *UGT1A9*\*1/\*1 aumentan el riesgo de RAM debido a la reducción de la actividad catalítica enzimática. En los pacientes con cáncer de pulmón tratados con irinotecán, *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *ABCA1*, *ABCC4* y *ABCC5* influyen en las RAMs. Se observa una disminución del riesgo de neutropenia inducida por irinotecán en los portadores de *ABCB1* 2677G>T/G y un aumento del riesgo en los portadores de *ABCC2* 3972T>T. La diarrea inducida por irinotecán está muy presente en los portadores *ABCG2* 34G>A.

La hepatotoxicidad relacionada con los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (ITC-EGFR) es una de las principales causas de retirada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) positivo para la mutación *EGFR*. Puede producirse hepatotoxicidad grave en los *CYP3A5*-MP con variantes disfuncionales de *UGT1A1* tratadas con gefitinib y erlotinib. En estos casos, el afatinib podría ser una alternativa favorable. El sunitinib induce varias reacciones adversas (hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, reacciones cutáneas mano-pie, erupción cutánea, despigmentación y mielosupresión). Se ha observado mielosupresión con neutropenia grave de grado 3 y trombocitopenia en portadores heterocigotos del *CYP3A4*\*22. El cribado de las variantes de *SLCO1B* reveló que la ausencia del alelo *SLCO1B1*\*1B se asocia con las RAMs en respuesta a regorafenib.

Varios polimorfismos en *GSTP1*, *UGT1A1* (TA)<sub>6/7</sub>, *UGT1A7* y *ABCB1* son responsables de las RAMs en pacientes con tumores testiculares de células germinales tratados con la combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino. La toxicidad del cisplatino se asocia con *CYP2E1* y variantes *CYP4A11*.

La variación genética en los genes *CYP19A1*, *CYP17A1*, *CYP27B1*, *TCLA1*, *RANK/RANKL/OPG* y *ESR1/ESR2* está potencialmente relacionada con las reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa.

El polimorfismo *MTHFR* C667T se ha propuesto como un posible predictor de toxicidad en pacientes con osteosarcoma tratados con altas dosis de metotrexato.

Las fluoropirimidinas son utilizadas anualmente por dos millones de pacientes con cáncer. Estos oncofármacos inducen toxicidad en el 30% de los casos con una letalidad potencial del 0.5-1%. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), la enzima metabólica 5-fluorouracilo (5-FU), representa alrededor del 80% del catabolismo de la 5-FU. La actividad de DPD está estrechamente relacionada con la toxicidad potencialmente letal asociada a la fluoropirimidina. Las variantes *CDA*, *DPYD*, *ENOSF1*, *CES1*, *TYMS*, *MIR27A*, *SLC22A7*, *TYMP* y *UMPS* influyen en la farmacodinámica de las fluoropirimidinas. Las variantes de *DPYD* (c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1601G>A y c.1679T>G) y el genotipo del/del de la región *TYMS* 3' no traducida están altamente asociados con toxicidad; la variante homocigota *MTHFR* c.1298CC predice el síndrome mano-pie; y las variantes *CDA* c.-92A>G y *CDA* c.-451C>T predicen diarrea de grado 2-4. Alrededor de 10 SNPs en estos genes (rs1048977, rs12726436 y rs2072671 en *CDA*; rs12119882 en *DPYD*; rs2853741 en *TYMS*; rs699517 en *TYMS/ENOSF1*; rs2270860 y rs4149178 en *SLC22A7*; y rs2279199 y rs4678145 en *UMPS*) se asocian con RAMs graves a capecitabina, un profármaco de 5-FU. La transformación de capecitabina en 5-FU es activada por CES, *CDA* y *TYMP*. Las alteraciones en la capacidad metabolizadora de estas enzimas se asocian con eficacia y toxicidad. Se recomienda la reducción de la dosis de fluoropirimidinas en portadores de las variantes *DPYD*\*2A (rs3918290), \*13 (rs55886062), -2846A>T (rs67376798) y -1236G>A/HapB3 (rs56038477). En pacientes con cáncer de colon tratados con 5-fluorouracilo (5-FU), ya sea solo o en combinación con oxaliplatino (FOLFOX), se encontró que 7 SNPs (rs16857540, rs2465403, rs10876844, rs10784749, rs17626122, rs7325568 y rs4243761) estaban asociados con RAMs.

En pacientes chinos con CPNM tratados con quimioterapia basada en platino, varios SNPs en el gen de la subunidad A del factor de iniciación de la traducción eucariota 3 (eIF3a) (rs1409314, rs4752219, rs4752220 y rs7091672) se correlacionan con neutropenia, anemia, trombocitopenia, emesis y hepatotoxicidad, y rs10510050 se correlaciona con trombocitopenia, emesis y hepatotoxicidad. *MDM2* c.14 + 309T > G se asocia con toxicidades hematológicas y generales graves; las toxicidades gastrointestinales graves son más prevalentes en los portadores heterocigotos de *MDM2* c.-461C>G; y los pacientes con el haplotipo *MDM2* c.-461C > G - c.14 + 309T > G CT exhiben toxicidades con mayor frecuencia que aquellos con el haplotipo CG bajo regímenes de quimioterapia basados en platino.

Los SNPs en los genes que codifican la enzima metabolizadora de fármacos de fase II glutatión-S-transferasa (GST) se correlacionan con las reacciones adversas y la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. Los genotipos Ile/Val e Ile/Val+Val/Val del SNP GSTP1 Ile105Val (rs1695) se correlacionan con anemia; GSTM1 nulo-GSTP1 Ile/Val se asocia con la respuesta al tratamiento; y GSTM1 y GSTP1 Ile105Val, GSTM1 y GSTT1, y GSTT1 y GSTP1 Ile105Val muestran asociación con la respuesta al tratamiento, anemia y neutropenia, respectivamente.

La cardiotoxicidad es una RAM relativamente frecuente en varios regímenes con determinados agentes quimioterápicos: doxorrubicina (8-26%), trastuzumab (7-28%), paclitaxel (5-30%), inhibidores de la tirosina quinasa (2-35%). Algunos estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han identificado posibles genomarcadores relacionados con esta ADR. Estudios recientes también demuestran que la cardiotoxicidad secundaria a algunos agentes antineoplásicos puede estar asociada a fenómenos epigenéticos.

## Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios

Los anticoagulantes orales y los agentes antiplaquetarios son una causa común de RAM. El manejo experto de la interacción farmacológica es esencial para garantizar un uso seguro y eficaz de estas terapias.

Se debe prestar especial atención a los tratamientos antiagregantes plaquetarios más utilizados (aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) y anticoagulantes, como la warfarina y los agentes anticoagulantes de nueva generación (dabigatrán). Diversos SNPs son determinantes para la eficacia y seguridad de los fármacos antiplaquetarios y la terapia anticoagulante.

La **warfarina** (Coumadin) es un fármaco con un índice terapéutico estrecho que inhibe la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K y se utiliza en la prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos. Las variantes *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP3A4/5* y *CYP4F2* son determinantes genéticos de la dosificación de warfarina. La variante *VKORC1*, c.-1639G>A, se asocia con una mayor sensibilidad a la warfarina y menores requerimientos de dosis. Los alelos *CYP2C9*\*2 y *CYP2C9*\*3 también se asocian con menores requerimientos de dosis. El INR se correlaciona parcialmente con los SNPs *VKORC1* rs7294, *CYP2C9* rs1057910, *CYP4F2* rs2108622 y *ORM1* rs17650. Los portadores de *VKORC1* rs7294 y *CYP4F2* rs2108622 responden mal, y los portadores de *CYP2C9* rs1057910 y *ORM1* rs17650 son hiperrespondedores al tratamiento con warfarina. Como regla general, parece que *VKORC1* rs7294, *CYP2C9* rs1057910, *CYP4F2* rs2108622 y *ORM1* rs17650 afectan a la eficacia y seguridad de la warfarina. Los portadores AA/\*1/CC/\*S\*S, AA/\*1\*3/CC/\*S\*S requieren una dosis inicial reducida para evitar la anticoagulación excesiva, y los portadores de *VKORC1* rs7294 deben utilizar una dosis inicial mayor para optimizar el efecto anticoagulante de la warfarina. La etiqueta del medicamento aprobado por la FDA para la warfarina utiliza la información del genotipo *CYP2C9* y *VKORC1* para ayudar en la selección de la dosis de warfarina.

Las diferencias en los polimorfismos de *CYP2C19* entre mongoles y Hans afectan la toxicidad del tratamiento anticoagulante (el 60% de los mongoles son MN y el 62% de los Hans son MI y MP).

Los fármacos que modifican la expresión de *ABCB1* y *CYP3A4/5* pueden interactuar con **rivaroxabán** y **apixabán**. Las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales tienden a correlacionarse con los resultados hemorrágicos, y los niveles de rivaroxabán más altos de lo esperado son comunes en los portadores de *ABCB1* 1236C > T, 2677G > T, 3435 C > T y rs4148738.

El **clopidogrel** es un profármaco que se transforma en un metabolito activo por enzimas *CYP2C19*. El metabolito activo bloquea la activación y agregación plaquetaria dependiente de ADP. Los portadores de alelos *CYP2C19* mutantes (PM) muestran efectos terapéuticos reducidos y aumento de las RAMs.

La **aspirina** es un estándar en la terapia antiplaquetaria. La aspirina inhibe el sistema de la ciclooxygenasa plaquetaria (COX) implicado en la formación de tromboxano A2 (TXA2). Los efectos antiplaquetarios de la aspirina son ineficaces en el 5-45% de los pacientes debido a la resistencia a la aspirina, que se asocia con múltiples variantes en los genes ADME. Se identificaron 38 variantes genéticas relacionadas con la respuesta a la aspirina con significado clínico, el 26% de las cuales están relacionadas con la eficacia del fármaco y el 74% con la toxicidad del fármaco. En estudios comparativos entre poblaciones europeas y de Asia Oriental, de las 23 variantes relacionadas con la aspirina investigadas, 7 (rs1050891, rs6065, rs7862221, rs1065776, rs3818822, rs3775291 y rs1126643) mostraron frecuencias similares, 10 (rs2228079, rs1613662, rs4523, rs28360522) mostraron frecuencias similares, 10 (rs2228079, rs1613662, rs4523, rs28360522) 1, rs1131882, rs1047626, rs3856806, rs2768759, rs7572857 y rs1126510) mostraron diferencias en los europeos, y 5 (rs10279545, rs730012, rs16851030, rs1353411, rs1800469) mostraron diferencias sustanciales entre asiáticos y europeos.

## Medicamentos antituberculosos

El tratamiento con medicamentos antituberculosos puede causar reacciones adversas graves asociadas con las variantes *NAT2*, *CYP2E1* y *GSTM1*. Los acetiladores lentos *NAT2* son claros candidatos para desarrollar RAMs en respuesta a la **isoniazida**. Los pacientes con genotipo mutante homocigoto o heterocigoto en el polimorfismo *CYP2E1* RsaI tienen menos probabilidades de experimentar hepatotoxicidad que los pacientes con genotipo homocigoto de tipo salvaje. Para el SNP de delección-inserción de 96 pb del gen *CYP2E1*, los mutantes homocigotos exhiben un mayor riesgo de hepatotoxicidad. El *TNFA-308G/A* se ha asociado con la hepatitis inducida por medicamentos antituberculosos en Corea.

## Opiáceos

El dolor crónico es un problema importante para la salud. El uso excesivo de opiáceos o la administración inapropiada (a veces indiscriminada) de opiáceos a pacientes con diferentes formas de dolor está causando un aumento alarmante de las RAMs. Aproximadamente, el 15-20% de la población es hipersensible o intolerante a las dosis convencionales de opiáceos.

La **metadona** es un opioide de acción prolongada con dos enantiómeros [(R)-metadona y (S)-metadona] que muestran acciones farmacológicas específicas. La metadona se utiliza actualmente para el tratamiento de pacientes con dependencia de opiáceos. Las altas concentraciones de (R)- y (S)-metadona pueden causar efectos secundarios potencialmente mortales. La toxicidad de la metadona se debe en parte a alteraciones en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. La metadona es metabolizada (N-desmetilada) en el hígado principalmente por el *CYP2B6*, seguido del *CYP3A4*, *2C19*, *2D6*, *2C18*, *3A7*, *2C8*, *2C9*, *3A5* y *1A2*. Las variantes polimórficas en los genes *CYP2B6*, *3A4*, *2C19*, *2D6* y *3A5* son responsables de un aumento en las concentraciones plasmáticas de metadona, junto con una disminución de la N-desmetilación y una disminución del aclaramiento de metadona. Los portadores de *CYP2B6*\*6/\*6 muestran RAMs perjudiciales, con disminución del metabolismo y el aclaramiento de la metadona. Por el contrario, los portadores de *CYP2B6*\*4 exhiben una disminución de las concentraciones plasmáticas debido al aumento del aclaramiento de metadona. Son frecuentes las DDI con fármacos antivirales, alterando la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona. Los inhibidores del CYP alteran la exposición a la metadona, y los inductores del CYP disminuyen la exposición a la metadona, lo que puede causar un síndrome de abstinencia.

## Medicamentos anti-VIH

Comprender el perfil farmacogenómico de cada fármaco es particularmente importante en las terapias combinadas y en los regímenes multimodales para el tratamiento de la infección por el VIH. La Agencia Europea de Medicamentos ha aprobado una combinación de dosis fijas de darunavir (DRV), cobicistat (COBI), emtricitabina (2',3'-didesoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina [FTC]) y tenofovir alafenamida (TAF) para el tratamiento de la infección por el VIH. La farmacocinética de compuestos individuales reveló múltiples DDIs. COBI es un inhibidor selectivo del *CYP3A4* que no tiene efecto sobre otras isoenzimas inhibidas por el RTV, como el *CYP2C8* y el *CYP2C9*. Por el contrario, el RTV es un inductor de *CYP1A2*, *2C19*, *2C8*, *2C9* y *2B6*, *UGT1A4* y *ABCB1*. Las proporciones de colesterol total: CHO-LDL y CHO-T: CHO-HDL son altas en DRV-COBI-FTC-TAF frente a RTV-DRV-FTC + fumarato de tenofovir disoproxil.

15 SNPs se asociaron con intolerancia a inhibidores de la transcriptasa inversa en pacientes brasileños VIH+. Los portadores de rs2712816 en *SLCO2B1* y rs4148396 en *ABCC2* muestran una mayor intolerancia a esta categoría de medicamentos contra el VIH.

La nevirapina es un tratamiento de primera línea para la infección por el VIH. La toxicidad hepática, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son RAMs ocasionales que pueden ser causadas por nevirapina asociada con las variantes *GSTT1*, *GSTM1* y *TRAF3IP2* (rs76228616).

Efavirenz es un inhibidor eficaz de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos con una alta tasa (>50%) de RAMs neuropsiquiátricas y neurocognitivas en pacientes con VIH+. La presencia del alelo T mutante *CYP2B6* 516 se asocia con una mayor concentración plasmática de efavirenz y una mayor frecuencia de RAMs en el SNC. Los SNPs c.516G>T y c.983T>C del *CYP2B6* son los predictores más destacados de las concentraciones plasmáticas de efavirenz y las RAMs relacionadas. IL10-592 C/A, IL4-589 C/T, IFNG-+874 A/T y CTLA4-+49 A/G se asocian con hipersensibilidad a efavirenz en pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana.

## Estatinas

Las estatinas se metabolizan a través de las enzimas CYP3A4/5 y son sustratos de algunos transportadores. Los CYP3A4/5-MR muestran un efecto reducido de las estatinas debido a una rápida metabolización de las estatinas, y los CYP3A4/5-MI exhiben un aumento de los efectos hipolipemiantes, junto con un alto riesgo de RAMs, debido a una reducción del metabolismo y la tasa de eliminación. Los DDI con estatinas también se asocian con la disfunción del transportador, con la posible participación de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), específicamente OATP1B1/SLCO1B1 y OATP1B3. OATP1B1 y OATP1B3 son transportadores hepáticos que median la absorción de muchos fármacos clínicamente importantes, incluidas las estatinas de la sangre al hígado. La reducción de la función de transporte de OATP1B1 y OATP1B3 puede dar lugar a DDI clínicamente relevantes. La eficiencia de la función de transporte de OATP1B1 y OATP1B3 depende de la variación genética y de la regulación transcripcional y postraduccional. *SLCO1B1* c.388A>G y c.521T>C afectan a la farmacocinética de los fármacos sustrato; c.521T>C tiende a disminuir la actividad de captación hepática, mientras que c.388A>G tiende a aumentarla. La administración conjunta de ticagrelor, uno de los primeros antiagregantes plaquetarios orales de acción directa, con estatinas (simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) en la prevención de eventos trombóticos en pacientes con síndromes coronarios agudos puede conducir a miopatía y rhabdomiólisis. Las variantes del CYP3A4, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP), la glicoproteína P y la glucuronidación se asocian con estas reacciones adversas potencialmente mortales en poblaciones específicas. La variante LILRB5 (subfamilia B de receptores similares a inmunoglobulinas leucocitarias) rs12975366 (T > C: Asp247Gly), asociada con niveles más bajos de creatina fosfoquinasa y lactato deshidrogenasa, también se ha asociado con fenotipos de intolerancia a las estatinas (miopatía inducida por estatinas). Los posibles DDI de estatinas con anticuerpos monoclonales (es decir, inhibidores de PCSK9) también merecen atención.

En términos de eficacia, los efectos de la mayoría de las estatinas y otros fármacos hipolipemiantes están mediados por la variación en los productos de los genes patógenos implicados en el metabolismo de los lípidos (es decir, apolipoproteínas, proteína de transferencia de ésteres de colesterol, HMG-CoA reductasa).

## Otras reacciones adversas relacionadas con la farmacogenómica

- **Antifúngicos:** El voriconazol (VCZ) y el posaconazol (PCZ) son los antifúngicos más utilizados para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva en pacientes inmunocomprometidos. VCZ y PCZ son responsables de DDI y muestran una variabilidad farmacocinética que requiere monitorización terapéutica de medicamentos. Muchos antifúngicos interactúan con el SNC y los medicamentos contra el cáncer, causando RAM graves en pacientes con enzimas CYP deficientes o en casos en los que la enzima metabolizadora se neutraliza mediante la coadministración de un inhibidor fuerte.

**-Minociclina:** La lesión hepática inducida por el fármaco minociclina se asocia con el alelo *HLA-B\*35:02*.

**-Alopurinol:** El alopurinol puede inducir una amplia variedad de RAMs cutáneas graves (desde erupción cutánea hasta necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson) en pacientes susceptibles. Los portadores del alelo *HLA-B\*58:01* tienen un mayor riesgo de desarrollar RAMs cutáneas graves cuando se tratan con alopurinol. Según un metaanálisis de 21 estudios farmacogenéticos, las reacciones adversas cutáneas relacionadas con el alopurinol están fuertemente asociadas con *HLA-B\*58:01* y este genomarcador es un poderoso predictor de riesgo en asiáticos. El genotipado único de *HLA-B\*58:01* antes del inicio del alopurinol puede prevenir las reacciones adversas potencialmente mortales. Aunque las pruebas de *HLA-B\*58:01* para reducir las RAM en pacientes a los que se les prescribe alopurinol para la gota son poco probables, las pruebas prospectivas podrían ser rentables con reducciones en el costo del genotipado y con febuxostat más barato.

Las anomalías epigenéticas (alteración de la metilación del ADN) se asocian con reacciones autoinmunes en las reacciones cutáneas de las RAMs inducidas por alopurinol. Más de 40 *loci* CpG diferencialmente metilados en 26 genes muestran una alteración de la metilación del ADN entre los reactivos de alopurinol y los tolerantes a alopurinol. La hipometilación de PSORS1C1 (cg24926791) es un biomarcador epigenético potencial de la reactividad autoinmune inducida por alopurinol.

**-Antiinflamatorios no esteroideos:** Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los fármacos más utilizados. Las variantes polimórficas en los genes *CYP2C9*, *UGTs* (uridina difosfato glucuronosiltransferasas) y *COX1-2* (ciclooxigenasas) son determinantes efectivos de la eficacia y las RAMs. Aproximadamente, el 20% de los consumidores utilizan los AINEs de forma inadecuada, con un alto riesgo de RAMs.

**-Tiopurinas:** Las tiopurinas (6-mercaptopurina, azatiopurina) son fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. La tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) inactiva las tiopurinas a través de la metilación y es un predictor farmacogenético en los países occidentales donde los portadores de variantes deficientes en TPMT requieren dosis bajas de tiopurinas. En los países asiáticos existe una mayor frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la tiopurina debido a la intolerancia a las dosis convencionales de tiopurinas. La TPMT, la proteína 4 multiresistente y la inosina trifosfatasa son enzimas metabolizadoras de tiopurinas. Un estudio de asociación de todo el genoma en pacientes coreanos con enfermedad de Crohn reveló que un SNP no sinónimo en el motivo 15 (*NUDT15*) de la fracción ligada al nucleósido difosfato (*NUDT15*) que causa p.Arg139Cys se asocia con la leucopenia temprana inducida por tiopurina. Los polimorfismos *NUDT15* (rs116855232) contribuyen a la susceptibilidad a la mielotoxicidad inducida por tiopurinas con alta especificidad (>90%), particularmente en asiáticos. Alrededor del 10-15% de la población es deficiente en la actividad de TPMT debido a los SNPs en el gen *TPMT* (los alelos *TPMT* \*2, \*3A, \*3B, \*3C representan una disminución del 80-95% en la actividad enzimática). Estos sujetos son altamente susceptibles a las RAMs en respuesta a las tiopurinas (mielosupresión, intolerancia gastrointestinal, pancreatitis, hipersensibilidad).

**-Benzopironas:** Las benzopironas son sustancias químicas de origen vegetal con eficacia clínica en el linfedema y hepatotoxicidad idiosincrásica en algunos casos. *CYP2A6*, *CYP1A*, *CYP2E* y *ALDH* (acetaldehído deshidrogenasa) son importantes vías de desintoxicación hepática. Los SNPs disfuncionales de estos genes están involucrados en la vulnerabilidad más prevalente de las poblaciones de Asia oriental (poco común en los caucásicos) a la hepatotoxicidad por benzopirona.

**-Amlodipino:** Se han observado RAMs asociadas a variantes *ABCB1* en pacientes rusos con hipertensión tratados con amlodipino (35.3% en *ABCB1*-C3435C, 6.7% en T3435T y 11.3% en portadores C3435T).

**-Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:** Las variantes *CLASP1*, *PDE11A*, *KCNMB2*, *TGFA*, *SLC38A6* y *MMP16* se asocian con RAMs (tos persistente) en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, siendo la asociación más fuerte con rs62151109 en *CLASP1*. Se informó que los SNPs en la proteína de unión al ARN, el homólogo de Fox-1, la subunidad  $\gamma$ -2 del receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, la proteína adaptadora B de homología 2 (SH2) del sarcoma (Src) y el dominio O-aciltransferasa unido a la membrana que contiene 1 se asociaron con un mayor riesgo de RAMs al cambiar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina a un bloqueador del receptor de angiotensina.

**- $\beta$ -Bloqueantes:** Las RAMs a los  $\beta$ -bloqueantes están presentes en más del 10% de los casos y están relacionadas con la condición de CYP2D6-MP y DDI con fármacos administrados concomitantemente.

El metoprolol es uno de los  $\beta$ -bloqueantes más utilizados en la cardiopatía isquémica.

Los CYP2D6-MP muestran concentraciones plasmáticas más altas de metoprolol y son propensos a desarrollar más RAMs que los MN.

**-Ciclosporina A:** *IL1A*, *IL10*, *TGFB1* y variantes genéticas del receptor de andrógenos afectan la susceptibilidad al sobrecrecimiento gingival inducido por ciclosporina A en pacientes con trasplante renal.

**-Dapsona:** Se ha descrito agranulocitosis inducida por dapsona en un paciente croata que alberga el genotipo *NAT2* \*5/\*6, con baja actividad enzimática N-acetiltransferasa 2.

**-Artesunato:** El artesunato es un agente antipalúdico metabolizado por las enzimas CYP2A6. Los portadores de la variante *CYP2A6*\*1B muestran una mayor incidencia de RAMs en la población de Malasia.

**-Deferiprona:** La deferiprona es un agente quelante utilizado en la sobrecarga crónica de hierro en casos de  $\beta$ -talasemia. La respuesta terapéutica a la deferiprona es variable y las RAMs no son infrecuentes. Los estudios de los SNPs *UGT1A6* no sinónimos Thr181Ala (541 A/G), Arg184Ser (552 A/C) y Ser7Ala (19 T/G) en pacientes con  $\beta$ -talasemia mayor revelaron que las variantes de *UGT1A6* podrían influir en las RAMs.

**-Antidiabéticos orales:** La mayoría de los fármacos antidiabéticos causan RAMs de significación variable. La metformina sigue siendo el estándar de los antidiabéticos orales, seguido de los miméticos de la incretina, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptinas) y los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa 2 (gliflozinas), con una prescripción decreciente de inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, sulfonilureas, meglitinidas (glinidas) y tiazolidinedionas (glitazonas). Varios estudios ilustran el impacto de la farmacogenética en la eficacia y seguridad de los antidiabéticos orales; sin embargo, la farmacogenómica de la diabetes tipo 2 se encuentra todavía en una fase muy primitiva.

**-Asparaginasa:** La asparaginasa agota la asparagina y la glutamina y activa la respuesta al estrés de aminoácidos. La hepatotoxicidad inducida por fármacos es un evento frecuente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante el tratamiento con asparaginasa. La variante rs4880 en el gen *SOD2* (genotipo *SOD2*-C/C) se asocia con un aumento de la hepatotoxicidad inducida por la asparaginasa.

**-Finasterida:** La finasterida, un inhibidor esteroide de la 5-alfa-reductasa, ha sido aprobada para el tratamiento de la alopecia androgénica y la hiperplasia benigna de próstata. Algunas reacciones adversas relacionadas con la finasterida aparecen después de la interrupción del tratamiento, lo que causa el síndrome post-finasterida (SLP). (CAG) rs4045402 y (GGN) rs3138869 en el gen del receptor de andrógenos (*AR*) influyen en la sensibilidad a la finasterida.

## Conclusiones

Las RAMs pueden ocurrir en más del 30% de las prescripciones de medicamentos. La farmacogenómica contribuye a ≈80% en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos. La maquinaria farmacogenética está integrada por genes patogénicos, mecanísticos, metabólicos, transportadores y pleiotrópicos que codifican efectores (enzimas, proteínas) implicados en el metabolismo de los fármacos. Todos estos genes están bajo el control regulador de factores epigenéticos (metilación del ADN, remodelación de la cromatina, modificaciones de histonas, regulación de miARN). La integración de efectores genómicos y epigenéticos configura la maquinaria farmacoepigénica responsable de la eficacia y seguridad de los fármacos. Las alteraciones, ya sean genómicas o epigenéticas, en este aparato redundante y promiscuo son responsables de las RAMs graves asociadas a diferentes categorías de fármacos (agentes antineoplásicos, fármacos del SNC, fármacos cardiovasculares, fármacos anti-VIH, estatinas, antidiabéticos y muchos otros). La evaluación farmacogenómica se recomienda para reducir las RAMs y optimizar la terapéutica de forma rentable.

## Recomendaciones y sugerencias

Los datos reportados durante los últimos 50-60 años dejan clara la importante preocupación de las RAMs y las DDIs en la práctica médica, lo que indica que los recursos de información sobre medicamentos para su administración adecuada aún son deficientes. Las interacciones entre alimentos y medicamentos y las interacciones entre hierbas y medicamentos también son un problema creciente con la capacidad de modificar el metabolismo de los medicamentos. El papel de la microbiota intestinal en la biotransformación de los fármacos no debe descuidarse debido al efecto potencial de la microbiota en la eficacia y la seguridad de los fármacos. La farmacomicrobiómica y la toxicomicrobiómica muestran variaciones dentro del microbioma humano que afectan a la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos.

El creciente número de trasplantes de órganos en todo el mundo también merece una prescripción personalizada de medicamentos post-trasplante para evitar el rechazo de órganos y las RAMs. La tasa de mortalidad anual debida a la disfunción del aloinjerto y a las reacciones adversas crónicas de los medicamentos inmunosupresores es de aproximadamente el 3%-5%.

Las poblaciones vulnerables (niños, mujeres embarazadas, personas mayores) siguen teniendo un mayor riesgo de RAMs que aquellos segmentos de población utilizados actualmente en ensayos clínicos para el desarrollo de fármacos sobre los que se acumula información farmacológica. Además, se han reportado altas tasas de uso de fármacos fuera de etiqueta (9%-78.7%) y sin licencia (0.3%-35%) en pacientes pediátricos con las consiguientes RAMs.

En un mundo global con millones de personas que viajan diariamente, existe un riesgo creciente de efectos secundarios cuando los viajeros toman medicamentos recetados ocasionalmente por médicos que carecen de información clínica y/o farmacogenética de sus pacientes extranjeros. Se estima que al 3.5% de los viajeros se les recetan medicamentos relacionados con los viajes con potencial de interacciones farmacológicas peligrosas. Este problema puede obviarse si los viajeros son titulares de tarjetas farmacogenéticas con información sobre su perfil farmacogenético y especificaciones claras sobre los medicamentos y las categorías farmacológicas que son adecuados o prohibidos para ellos.

Siempre se debe tener en cuenta el origen étnico de los pacientes, asumiendo que la especificidad de los biomarcadores farmacogenómicos varía en función de la condición étnica. Por ejemplo, reacciones cutáneas graves (desde reacciones cutáneas más leves, como exantema maculopapular y urticaria, hasta reacciones sistémicas graves, como anafilaxia, eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome de hipersensibilidad o síndrome de Stevens-Johnson) se asocian con *HLA-B\*57:01* para abacavir en caucásicos, *HLA-B\*58:01* para alopurinol en asiáticos, *HLA-B\*15:02* en chinos Han y *HLA-A\*31:01* en europeos y coreanos para carbamazepina, *HLA-B\*59:01* para metazolamida en coreanos y japoneses,

y *HLA-B\*13:01* para dapsona en asiáticos. Los fármacos más frecuentes asociados a las RAMs cutáneas, susceptibles de prevención farmacogenómica, son los antiepilépticos, el alopurinol, el abacavir, la nevirapina, las sulfonamidas, la dapsona, los antiinflamatorios no esteroideos y los analgésicos. De 208 farmagenes, más de 40 variantes funcionales individuales (el 10% de las cuales son variantes raras) pueden contribuir a diferencias interindividuales inexplicables en los fenotipos del metabolismo de algunos fármacos (warfarina, simvastatina, voriconazol, olanzapina, irinotecán). Esto es importante para obtener información farmacogenómica clínicamente validada para la selección de pacientes y el ajuste de dosis en las etiquetas de los medicamentos en diferentes países. La información farmacogenómica en las etiquetas de los medicamentos debe armonizarse étnicamente en todos los países, regiones o continentes. En diferentes culturas, la tasa de prescripción incorrecta es superior al 40-50% cuando se ignora el genotipado preventivo de los fármacos.

Las diferencias relacionadas con el sexo también son cualitativamente importantes en los genes metabólicos y transportadores. Esto podría explicar algunas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre hombres y mujeres, así como las RAMs diferenciales.

Es obvio que el concepto restringido de farmacogenética como la respuesta individual a los fármacos asociados con el metabolismo y el transporte de fármacos tiene que ser sustituido por un alcance más amplio que abarque la variación genética en genes patogénicos, mecanísticos, metabólicos, transportadores y muchos genes pleiotrópicos, junto con modificaciones epigenéticas relacionadas con xenobióticos y factores ambientales que regulan la expresión génica y el resultado terapéutico. La redundancia, la promiscuidad y la pleiotropía son fenómenos comunes en farmacoepigenética, actuando a veces como un sistema de seguridad y, en otras ocasiones, como un mecanismo entrópico. Los factores endógenos y/o exógenos influyen permanentemente en la maquinaria farmacoepigenética, y las disfunciones en este sofisticado aparato pueden conducir a RAMs.

Aunque se pueden establecer algunas reglas convencionales (i.e., reducción de dosis del 25-50% en los MI, aumento de la dosis del 25-30% en los MU, evitar sustratos e inhibidores en los MP, etc.), la evaluación farmacogenómica debe ser individualizada y la prescripción del fármaco y/o el ajuste de la dosis debe adoptarse en función de cada perfil farmacogenómico personal.

Los estudios sobre la relación coste-efectividad de las pruebas para múltiples genes implicados en las reacciones adversas muestran resultados positivos en función de la relación coste-efectividad con diferentes categorías farmacológicas (agentes antirretrovirales, medicamentos para el SNC). Es probable que, en un futuro próximo, los paneles de múltiples genes se conviertan en una rutina en la aplicación práctica de los procedimientos farmacogenómicos. Sin embargo, en nuestra experiencia, al menos 4 tipos de cribado farmacogenético son útiles y rentables: (i) paneles múltiples para más del 60% de los fármacos comunes que cubren genes metabólicos (enzimas de fase I-II) y transportadores, (ii) paneles de categorías farmacológicas (fármacos cardiovasculares, oncológicos, del SNC), (iii) paneles orientados a fármacos para la toma de decisiones con un tipo específico de fármaco en un paciente concreto, y (iv) paneles orientados a la enfermedad, incluyendo los genes patogénicos, mecanísticos, metabólicos, transportadores y pleiotrópicos más informativos. Con estos paneles farmacogenéticos, se estima que podría ser posible una reducción de las RAMs (15-45%) y de los costes (25-40%).

## Perspectivas

Sería deseable que durante la próxima década se implementaran varias iniciativas por parte de las agencias reguladoras, la industria farmacéutica, la comunidad médica (y farmacéutica) y los usuarios de fármacos. Las Agencias Reguladoras y los Ministerios de Salud responsables de la aprobación de medicamentos deben hacer una recomendación firme a la industria farmacéutica para la introducción de información farmacogenómica en las etiquetas de los medicamentos con advertencias específicas

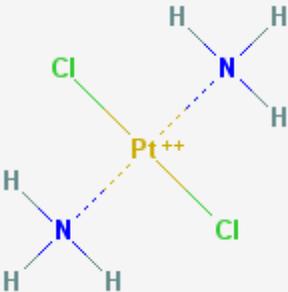
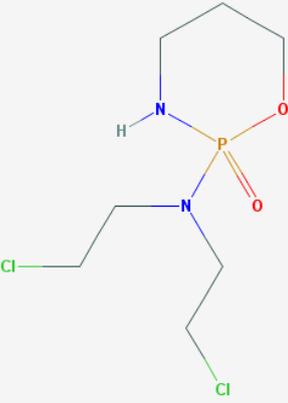
para la población de riesgo. Además, es necesario que los procedimientos farmacogenéticos se incorporen a los protocolos de farmacovigilancia. A nivel mundial, la industria farmacéutica debe proporcionar información farmacogenómica sobre los medicamentos de uso actual e incorporar los procedimientos farmacoepigénéticos a los procesos de desarrollo de medicamentos como una rutina. Los programas educativos son fundamentales para que los prescriptores de medicamentos se familiaricen con los tratamientos personalizados basados en la información farmacogenética individual. Las pruebas farmacogenéticas y la estandarización de los protocolos farmacogenómicos deben introducirse gradualmente en la práctica médica, reduciendo la burocracia y aumentando la aplicación de herramientas bioinformáticas para facilitar la interpretación de los datos. Y, por último, la educación de los usuarios de fármacos también es necesaria para optimizar el cumplimiento y facilitar la accesibilidad a la información farmacogenética con el fin de reducir las RAMs y las DDIs.

## Referencias

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

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, 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).

Drug	Properties	Pharmacogenetics
	<p><b>Name:</b> <b>Cisplatin</b>; Cisplatinum; Lederplatin; Briplatin; Cismaplat; Cisplatine; Cisplatinio</p> <p><b>IUPAC Name:</b> dichloroplatinumdiamine</p> <p><b>Molecular Formula:</b> Cl<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Pt<sup>+2</sup></p> <p><b>Molecular Weight:</b> 300.05104 g/mol</p> <p><b>Category:</b> Platinum Compounds</p> <p><b>Mechanism:</b> Forms platinum complexes that bind to specific DNA base sequences, producing intrastrand and interstrand DNA cross-links, which inhibit DNA replication, transcription, and cell division. Denatures the double helix and disrupts DNA function. May bind to proteins</p> <p><b>Effect:</b> Antineoplastic Agent; Cross-Linking Reagent; Radiation-Sensitizing Agent; Immunosuppressive effects; Antimicrobial properties</p>	<p><b>Pathogenic genes:</b> <i>BRCA2, EGFR, ERBB2, ERCC1, GSTT1, GSTP1, IL6, MGMT, NQO1, TNF, TP53, TYMS, XRCC1</i></p> <p><b>Mechanistic genes:</b> <i>ABCC5, ERBB2, ERCC1, ERCC2, FIS1, MGMT, MSH2, XPA, XRCC1</i></p> <p><b>Metabolic genes:</b></p> <p><b>Substrate:</b> <i>ACSL3, BRCA1, CES2, CYP2E1 (major), CYP3A4 (major), DPYD, ERCC1, GSTA1, GSTM1, GSTO1, GSTP1, GSTT1, NQO1, SULT1A1, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A6, XRCC1, XRCC3, XRCC4</i></p> <p><b>Inhibitor:</b> <i>BCHE, CYP2B6 (strong), CYP2C9 (weak)</i></p> <p><b>Inducer:</b> <i>ABCB1, CYP2E1, CYP3A4</i></p> <p><b>Transporter genes:</b> <i>ABCB1, ABCC2, ABCC1, ABCC3, ABCC4, ABCC5, ABCC8, ABCG2, ATP7A, TAP1, SLC15A1, SLC22A1, SLC22A2</i></p> <p><b>Pleiotropic genes:</b> <i>ABCC3, ABL1, EDNRA, ERBB2, ERCC2, GGH, FIS1, FOS, HLA-A, ICAM1, IL1B, IL6, ITPA, MMP3, NOX1, NQO1, NR1I2, PRNP, PTGS1, PTGS2, TGFB1, TNF, TNFRSF1B, TPMT, UCP2, VEGFA</i></p>
	<p><b>Name:</b> <b>Cyclophosphamide</b>; Neosar; Cyclophosphamid; Procytox; Clafen; Cytoxan</p> <p><b>IUPAC Name:</b> N,N-bis(2-chloroethyl)-2-oxo-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazaphosphinan-2-amine</p> <p><b>Molecular Formula:</b> C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P</p> <p><b>Molecular Weight:</b> 261.085962 g/mol</p> <p><b>Category:</b> Nitrogen mustard analogues</p> <p><b>Mechanism:</b> Prevents cell division by cross-linking DNA strands and decreasing DNA synthesis, also possesses potent immunosuppressive activity, has phosphorylating properties which enhance its cytotoxicity</p> <p><b>Effect:</b> Alkylating agent; Immunosuppressive agent; Phosphorylating properties; Antirheumatic agent; Myeloablative agonist; Mutagen</p>	<p><b>Pathogenic genes:</b> <i>CBR3, EGFR, ERBB2, ERBB4, ERCC1, ESR2, FOS, GSTP1, IL6, IL10, MGMT, MTHFR, MSH2, NQO1, PTGS2, SOD2, TGFB1, TNF, TP53</i></p> <p><b>Metabolic genes:</b></p> <p><b>Substrate:</b> <i>ALDH1A1, ALDH2, ALDH3A1, ABCC4, CYP2A6 (minor), CYP2B6 (minor), CYP2C9 (minor), CYP2C19 (minor), CYP3A4 (major), CYP1A2, CYP1B1, CYP2D6, GSTA1, GSTM1, GSTP1</i></p> <p><b>Inhibitor:</b> <i>CYP3A4 (weak)</i></p> <p><b>Inducer:</b> <i>ABCC4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4</i></p> <p><b>Transporter genes:</b> <i>ABCB1, ABCG2, ABCC1, ABCC4, SLC5A5</i></p> <p><b>Pleiotropic genes:</b> <i>CBR3, CRHR1, CRHR2, EGFR, ERBB2, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ESR1, HTR3B, HTR3C, ICAM1, IL1B, IL1RN, IL4, IL6, IL10, IL12B, MAOA, MMP3, MTHFR, NQO1, SOD2, TGFB1, TNF, VCAM1</i></p>

**Name:** **Docetaxel**; Taxotere; Docetaxel anhydrous; 114977-28-5; EmDOC

**IUPAC Name:** (1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4-(acetyloxy)-15-[[[(2R,3S)-3-[[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoyl]oxy]-1,9,12-trihydroxy-10,14,17,17-tetramethyl-11-oxo-6-oxatetracyclo[11.3.1.0<sup>3,10</sup>.0<sup>4,7</sup>]heptadec-13-en-2-yl benzoate

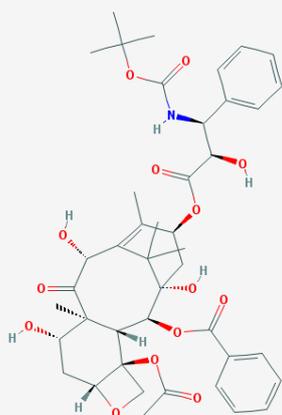
**Molecular Formula:** C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>14</sub>

**Molecular Weight:** 807.87922 g/mol

**Category:** Plant Alkaloids and Other Natural Products

**Mechanism:** Promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers, and inhibits the depolymerization of tubulin which stabilizes microtubules in the cell, resulting in inhibition of DNA, RNA, and protein synthesis. Induces apoptosis in cancer cells by binding to an apoptosis stopping protein called Bcl-2 and arresting its function

**Effect:** Tubulin modulator; Antineoplastic agent; Photosensitizing agent; Antimalarial



**Pathogenic genes:** *BRCA1, BRCA2, DPYD, ERBB2, GSTP1, IGF2, ILB1, IL6, PPARD, PPARG, PIK3CA, PTGS1, PTGS2, RASSF10, TGFB2, TGFB3, TNF, TP53, TYMS, VEGFA, XPC*

**Mechanistic genes:** *BCL2, EGFR, GHRHR, MAP2, MAP4, MAPK7, NR1I2, PTGS2, TUBB*

**Metabolic genes:**

**Substrate:** *ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC10, ABCG2, CYP1B1, CYP2C8 (major), CYP3A4/5 (major), CYP2D6, CYP3A7, CYP4B1, GSTMs, GSTP1, GSTTs, NAT2, SLC01B3, SLC22A7, SULT1C2, UGT1A1,*

**Inhibitor:** *ABCB1, CYP1B1, CYP3A4 (weak), CYP19A1*

**Inducer:** *CYP1B1*

**Transporter genes:** *ABCB1, ABCC2, ABCC6, ABCC10, ABCG2, ATP7A, ABCC1, ABCC8, SLC10A2, SLC01B3*

**Pleiotropic genes:** *ABCC6, ATP7A, EPHX1, ERCC2, HNF4A, IL1R2, IL6, MTHFR, NDUFB4, PPARD, PPARG, SPG7, TNF, TP53, TPMT, XPC, XRCC4, PTGES, VEGFA*

**Name:** **Doxorubicin**; Adriamycin; Doxil; Adriablastin; Rubex; Doxorubicine

**IUPAC Name:** (7S,9S)-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-amino-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-6,9,11-trihydroxy-9-(2-hydroxyacetyl)-4-methoxy-8,10-dihydro-7H-tetracene-5,12-dione

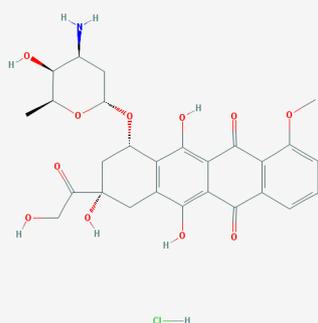
**Molecular Formula:** C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub>

**Molecular Weight:** 543.51926 g/mol

**Category:** Cytotoxic Antibiotics and Related Substances

**Mechanism:** Antineoplastic action involves free radical formation secondary to metabolic activation by electron reduction, intercalation into DNA, induction of DNA breaks and chromosomal aberrations, and alterations in cell membranes induced by the drug (apoptosis may also be involved). It binds DNA and cell membranes and produces free radicals which immediately cleave the DNA and cell membranes

**Effect:** Topoisomerase II Inhibitor; Antibiotic



**Pathogenic genes:** *BRCA1, BRCA2, CCND1, ERBB2, FCGR3A, FOS, GNAS, GSTM1, GSTP1, IL6, MET, MLH1, MSH2, MTHFR, NOS3, NQO1, TGFB1, TNF, TP53, TYMS, VEGFA*

**Mechanistic genes:** *ABCB1, CAT, CFTR, ERCC2, ESR1, ESR2, GATA4, GPX1, GSTP1, MLH1, MGMT, MMP2, MSH2, NOX1, NFKB1, SOD1, TOP2A, TP53*

**Metabolic genes:**

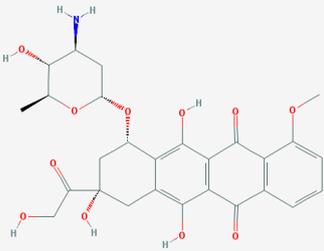
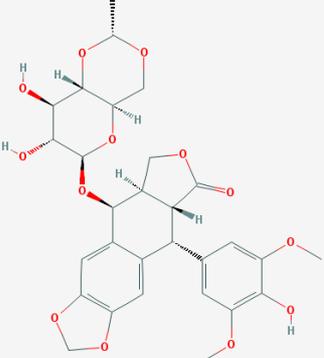
**Substrate:** *ABCB1, ABCC1, ABCG2, CBR1, CBR3, CYP2D6 (major), CYP2J2, CYP3A4 (major), CYP3A5, G6PD, GSTA1, GSTP1, NOS3, NQO1, NR1I2, SLC22A16, SOD1, XDH*

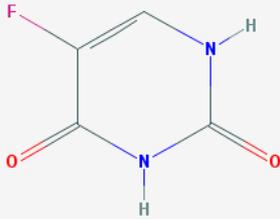
**Inhibitor:** *CYP2B6 (moderate), CYP2D6 (weak), CYP3A4 (weak), CYP2C8, NR1I2,*

**Inducer:** *CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2B2, CYP2C11, CYP2E1, CYP2J3, EPHX1*

**Transporter genes:** *ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC6, ABCG2, KCNH2, RALBP1, SCN5A, SCNN1G, SLC5A5, SLC22A16*

**Pleiotropic genes:** *ADRB1, ADRB2, AOX1, APOA1, APP, CES1, CES2, CFTR, CNR1, ERBB4, F7, FCGR3A, FKBP5, GGCX, GNAS, GSK3B, HFE, IFNA1, IL1B, IL6, MMP2, MTHFR, MT-ND6, MTR, NOS3, NPPA, NQO1, PPARA, PRNP, PROC, PTGS1, PTGS2, SULT1A, TGFB1, TIMP3, TNF, TNFRSF1B, TP53, VEGFA, XDH*

	<p><b>Name:</b> <b>Epirubicin</b>; 4'-Epiadriamycin; Ellence; Epiadriamycin; Epidoxorubicin; 4'-epidoxorubicin</p> <p><b>IUPAC Name:</b> (7S,9S)-7-[(2R,4S,5R,6S)-4-amino-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-6,9,11-trihydroxy-9-(2-hydroxyacetyl)-4-methoxy-8,10-dihydro-7H-tetracene-5,12-dione</p> <p><b>Molecular Formula:</b> C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub></p> <p><b>Molecular Weight:</b> 543.51926 g/mol</p> <p><b>Category:</b> Anthracycline Agent</p> <p><b>Mechanism:</b> Intercalates into DNA and inhibits topoisomerase II, thereby inhibiting DNA replication and ultimately, interfering with RNA and protein synthesis. This agent also produces toxic free-radical intermediates and interacts with cell membrane lipids causing lipid peroxidation</p> <p><b>Effect:</b> Topoisomerase II Inhibitor; Antibiotic; Antineoplastic agent</p>	<p><b>Pathogenic genes:</b> <i>CBR3, DPYD, EGFR, ERBB2, NQO1, MLH1, SOD2</i></p> <p><b>Mechanistic genes:</b> <i>CHD1, TOP2A</i></p> <p><b>Metabolic genes:</b></p> <p><b>Substrate:</b> <i>ABCB1, ABCC1, UGT2B7</i></p> <p><b>Inhibitor:</b> <i>PLA2G4A</i></p> <p><b>Transporter genes:</b> <i>ABCC1, ABCG2</i></p> <p><b>Pleiotropic genes:</b> <i>CAT, HTR3B, HTR3C, NQO1, SOD2</i></p>
	<p><b>Name:</b> <b>Etoposide</b>; VePesid; Lastet; Toposar; Trans-Etoposide; VP-16</p> <p><b>IUPAC Name:</b> (5S,5aR,8aR,9R)-5-[[[(2R,4aR,6R,7R,8R,8aS)-7,8-dihydroxy-2-methyl-4,4a,6,7,8,8a-hexahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxin-6-yl]oxy]-9-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5a,6,8a,9-tetrahydro-5H-[2]benzofuro[6,5-f][1,3]benzodioxol-8-one</p> <p><b>Molecular Formula:</b> C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub></p> <p><b>Molecular Weight:</b> 588.55658 g/mol</p> <p><b>Category:</b> Podophyllotoxin Derivative</p> <p><b>Mechanism:</b> Stabilizes the double-stranded DNA cleavage normally catalyzed by topoisomerase II and inhibits faithful religation of DNA breaks. Delays transit of cells through the S phase and arrests cells in late S or early G2 phase. Inhibits mitochondrial transport at the NADH dehydrogenase level or inhibits uptake of nucleosides into HeLa cells</p> <p><b>Effect:</b> Antineoplastic agent (Phytogenic); Topoisomerase II inhibitor</p>	<p><b>Pathogenic genes:</b> <i>BRCA2, ERBB2, ERBB4, FOS, GSTA1, GSTT1, GSTP1, IL6, MTHFR, NQO1, TNF, TP53, TYMS, VEGFA</i></p> <p><b>Mechanistic genes:</b> <i>NQO1, TOP2A, TOP2B</i></p> <p><b>Metabolic genes:</b></p> <p><b>Substrate:</b> <i>ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC6, ABCG2, CYP1A2 (minor), CYP2B6, CYP2E1 (minor), CYP3A4/5 (major), GSTM1, GSTP1, GSTT1, UGT1A1, VDR</i></p> <p><b>Inhibitor:</b> <i>CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9 (weak), CYP3A4 (weak), TOP2s, UGT1A3</i></p> <p><b>Inducer:</b> <i>CYP3A4, CYP3A5</i></p> <p><b>Transporter genes:</b> <i>ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC6, ABCG2, SLC19A1, TAP1</i></p> <p><b>Pleiotropic genes:</b> <i>ACSL3, ACSL5, AGPAT2, ALDH3A1, ERBB4, GSTA1, IL1B, IL6, MTHFR, NQO1, NR3C1, PRNP, TNF, TP53, TPMT, VDR, VEGFA, WNT5B</i></p>



**Name:** **Fluorouracil**; 5-Fluorouracil; 5-FU; 51-21-8; Fluoroplex; Efudex

**IUPAC Name:** 5-fluoro-1H-pyrimidine-2,4-dione

**Molecular Formula:** C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 130.077223 g/mol

**Category:** Antimetabolites

**Mechanism:** Firstly, it has to be converted to its active form, 5-fluoro-2 deoxyuridine monophosphate (5-FdUMP). This then interferes with DNA synthesis by binding to the enzyme thymidylate synthetase, causing it to be inactivated. The binding can be stabilized by the addition of folinic acid

**Effect:** Immunosuppressive agent; Antimetabolite; Antineoplastic agent; Pyrimidine antagonist

**Pathogenic genes:** *ALDH1A1, BRCA1, BRCA2, CCND1, CDA, ERBB2, ERBB4, ERCC1, FOS, GSTM1, GSTP1, GSTT1, IL6, KRAS, MGMT, MLH1, MMP2, MMP3, MSH2, MTHFR, PPARG, RB1, STAT3, TERT, TGFB1, TNF, TNFRSF1B, TP53, VEGFA*

**Mechanistic genes:** *CCND1, CDA, CDK2, DHFR, EGFR, ERCC2, FPGS, GGH, MTHFR, PTGS2, PPARG, RRM, SMUG1, TDG, TNF, TP53, TYMS, XRCC3*

**Metabolic genes:**

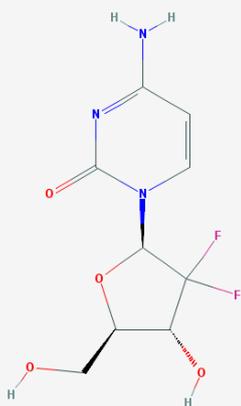
**Substrate:** *ABCG2, CYP1A1, CYP2A6 (major), DPYD, DPYS, MTHFR, TPMT, TYMS, UGT1A1*

**Inhibitor:** *CYP2C9 (strong), CYP2C19 (strong).*

**Inducer:** *CES2*

**Transporter genes:** *ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC6, SLC15A1, SLC19A1, SLC22A7, SLC22A8, TAP1*

**Pleiotropic genes:** *ADCY9, APC, BDKRB2, CBS, CDK1, CDKN2A, CES1, CHRNA4, CSNK1E, DCK, DRD5, EDNRA, EGFR, EPHX1, ERBB4, ERCC1, F2, FKBP5, GRINA, HBB, IFNA1, IFNB1, IFNG, IL1B, IL6, IL8RA, IL12B, IRF1, MAPT, MT-ATP6, MTHFR, NTRK2, POLG, PPARG, PRNP, PTGS2, RGS2, RGS4, STAT3, TGFB1, TNF, TOP1, TP53, VEGFA*



**Name:** **Gemcitabine**; 95058-81-4; Zefe; 2',2'-Difluorodeoxycytidine; Gemcitabina; Gemcitabinum

**IUPAC Name:** 4-amino-1-[(2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]-1,2-dihydropyrimidin-2-one

**Molecular Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

**Molecular Weight:** 263.198146 g/mol

**Category:** Pyrimidine Analog

**Mechanism:** Inhibits DNA synthesis by inhibition of DNA polymerase and ribonucleotide reductase, specific for S-phase of the cycle

**Effect:** Antimetabolite; Antineoplastic agent; Radiation-sensitizing agent; Enzyme inhibitor; Immunosuppressive agent; Antiviral agent

**Pathogenic genes:** *BRCA2, CCND1, CDKN2, EGFR, ERBB2, IL6, MGMT, MTHFR, PKM2, TERT, TNF, TP53, VEGFA*

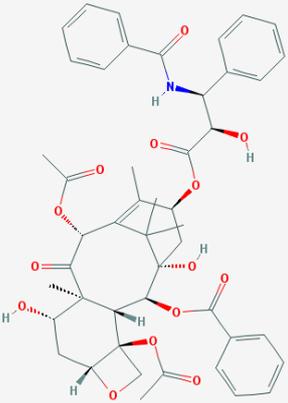
**Mechanistic genes:** *CMPK1, PKM2, POLA2, RRM1, TYMS*

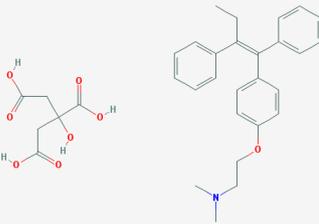
**Metabolic genes:**

**Substrate:** *ABCB1, ABCC10, CDA, DCK, DCTD, RRM1, SLC28A3, SLC29A1*

**Transporter genes:** *ABCB1, ABCC10, ABCC3, ABCC6, ABCC8, ABCG2, AGPAT2, SLC28A1, SLC28A2, SLC28A3, SLC29A1, SLC29A2*

**Pleiotropic genes:** *EGFR, ERCC2, HSPA1L, ICAM1, IL6, MTHFR, NNMT, PKM2, PTGS1, RGS2, TNF, TOP1, TP53, USF2, VEGFA, VGF*

 <p><b>Name:</b> <b>Methotrexate</b>; Amethopterin; Rheumatrex; 59-05-2; Trexall; Abitrexate</p> <p><b>IUPAC Name:</b> (2S)-2-[[4-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl-methylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid</p> <p><b>Molecular Formula:</b> C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub></p> <p><b>Molecular Weight:</b> 454.43928 g/mol</p> <p><b>Category:</b> Antimetabolites</p> <p><b>Mechanism:</b> Inhibits DNA synthesis. Irreversibly binds to dihydrofolate reductase, inhibiting formation of reduced folates, and thymidylate synthetase, resulting in inhibition of purine and thymidylic acid synthesis. It is a folic acid metabolism inhibitor</p> <p><b>Effect:</b> Antirheumatic agent; Dermatologic agent; Immunosuppressive agent; Immune modulator; Anti-inflammatory activity; Folic acid antagonist; Abortifacient agent (nonsteroidal); Nucleic acid synthesis inhibitor; Antineoplastic agent; Enzyme inhibitor.</p>	<p><b>Pathogenic genes:</b> ALOX5, DPYD, ERBB2, GSTP1, GSTT1, IL1RN, IL6, MTHFR, NQO1, RB1, TGFB1, TNFRSF1B, TNF, TP53, VDR</p> <p><b>Mechanistic genes:</b> ADA, ADORA2A, ATIC, DHFR, FPGS, GGH, IL1B, IL1RN, IL6, MTHFR, MTR, PGD, TYMS, SHMT1, SLC19A1, TNF, TP53</p> <p><b>Metabolic genes:</b></p> <p><b>Substrate:</b> ABCB1, ABCC1, ABCC3, ABCC4, ABCG2, AOX1, CYP3A4 (major), DHFR, FPGS, GGH, GSTM1, GSTP1, GSTT1, MTHFR, SLC19A1, SLC22A6, SLC22A8, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3, TYMS, XDH.</p> <p><b>Inhibitor:</b> CYP1A2, CYP7A1, DHFR, NAT2, TPMT</p> <p><b>Transporter genes:</b> ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC10, ABCG2, SLC19A1, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3</p> <p><b>Pleiotropic genes:</b> ACOX1, ALB, ALOX5, CBS, COMT, CREB1, FABP1, FMR1, G6PD, HLA-A, HLA-C, IL1B, IL6, LIPC, MTHFR, MMP3, NOS3, NQO1, NR3C1, TGFB1, TNF, TP53, UGT1A1, UGT2B15, VDR, XDH</p>
 <p><b>Name:</b> <b>Paclitaxel</b>; Taxol; 33069-62-4; Paxene; Abraxane; Onxol</p> <p><b>IUPAC Name:</b> (1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4,12-bis(acetyloxy)-1,9-dihydroxy-15-[[[(2R,3S)-2-hydroxy-3-phenyl-3-(phenylformamido)propanoyl]oxy]-10,14,17,17-tetramethyl-11-oxo-6-oxatetracyclo[11.3.1.0<sup>3,10</sup>.0<sup>4,7</sup>]heptadec-13-en-2-yl] benzoate</p> <p><b>Molecular Formula:</b> C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub></p> <p><b>Molecular Weight:</b> 853.90614 g/mol</p> <p><b>Category:</b> Taxane Derivative</p> <p><b>Mechanism:</b> Promotes microtubule assembly, and can distort mitotic spindles, resulting in breakage of chromosomes. May also suppress cell proliferation. Induces programmed cell death in cancer cells by binding to an apoptosis stopping protein called Bcl-2 and arresting its function</p> <p><b>Effect:</b> Tubulin modulator; Antineoplastic agent (phytogenic); Immune modulator</p>	<p><b>Pathogenic genes:</b> BRCA1, BRCA2, CCND1, DPYD, EGFR, ERBB2, ERCC1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, MEN1, MGMT, MLH1, MSH2, MTHFR, NQO1, PTGS2, RB1, TERT, TLR4, TNF, TP53, TYMS, VEGFA, XPA</p> <p><b>Mechanistic genes:</b> BCL2, CASP3, CASP6, CASP8, CASP10, CDA, CDK2, MAP2, MAP4, MAPT, MAPK1, MAPK14, TLR4, TP53, TUBB, TUBB3</p> <p><b>Metabolic genes:</b></p> <p><b>Substrate:</b> ABCB1, ABCB11, ABCC2, ABCC3, ABCC6, CYP1B1 (major), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 (major), CYP2C9 (major), CYP2C18, CYP2C19, CYP3A4 (major), CYP3A5, CYP7A1, CYP19A1, GSTM1, GSTT1, NR1I2, SLC22A8, SLC28A2, SLCO1B3, SLC22A7</p> <p><b>Inhibitor:</b> CYP1A2, CYP1B1, CYP2C8 (strong), CYP2D6, CYP2D6</p> <p><b>Inducer:</b> ABCB1, ABCC4, CYP2C8, CYP3A4, NR1I2</p> <p><b>Transporter genes:</b> ABCB1, ABCC1, ABCC4, ABCC5, ABCG2, ATP7A, SLC22A8, SLC28A2, SLCO1B1, SLCO1B3, SLC22A7</p> <p><b>Pleiotropic genes:</b> AOX1, ATP7A, CAT, CDK1, ERBB4, ERCC1, FGB, HSPA1L, ICAM1, IL12B, IL17RB, LDLR, MTHFR, NQO1, PTGER4, TNF, TP53, TOP1, VCAM1, VEGFA</p>

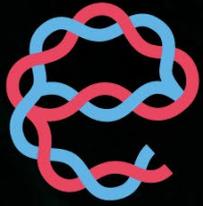
	<p><b>Name:</b> <b>Tamoxifen citrate</b>; 54965-24-1; Istubal; ICI-46474; ICI 46474; Zitazonium</p> <p><b>IUPAC Name:</b> 2-[4-[(Z)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-N,N-dimethylethanamine;2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid</p> <p><b>Molecular Formula:</b> C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub></p> <p><b>Molecular Weight:</b> 563.63808 g/mol</p> <p><b>Category:</b> Anti-estrogens</p> <p><b>Mechanism:</b> Competitively binds to estrogen receptors on tumors and other tissue targets, producing nuclear complex which decreases DNA synthesis and inhibits estrogen effects. Up-regulates the production of transforming growth factor B and down-regulates insulin-like growth factor 1 and protein kinase C expression in a dose-dependent manner, inhibiting signal transduction and producing an antiproliferative effect in tumors</p> <p><b>Effect:</b> Antineoplastic agent (hormonal); Bone density conservation agent; Estrogen antagonist; Selective estrogen receptor modulator</p>	<p><b>Pathogenic genes:</b> <i>ABL1, BCAR1, BRAF, BRCA1, BRCA2, CCND1, EGFR, EPHX1, ERBB2, FOS, GRK5, GSTM1, GSTT1, GSTP1, IL6, KRAS, MMP2, MMP3, MTHFR, NNMT, NOS, PTGS2, RRAS2, TNF, TP53, VEGFA</i></p> <p><b>Mechanistic genes:</b> <i>AR, BCAR1, ESR1, ESR2, FABP1, FOS, IGF1, GHR, MMP2, NRF1, PRKCs, PROC, TGFB1, TIMP3, SSTR2</i></p> <p><b>Metabolic genes:</b></p> <p><b>Substrate:</b> <i>ABCB1, ABCC2, ABCG2, CYP1A1 (minor), CYP1A2, CYP2A6 (minor), CYP2B6 (minor), CYP2C9 (major), CYP2C19 (major), CYP2D6 (major), CYP2E1 (minor), CYP3A4 (major), CYP4B1, FMO1, FMO3, POR, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, UGT2B15, SULT1A1, SULT1E1, NR1I2</i></p> <p><b>Inhibitor:</b> <i>ABCB1, ABCB11, CYP1B1 (moderate), CYP2B6 (weak), CYP2C8 (moderate), CYP2C9 (weak), CYP3A4 (weak), CYP19A1(weak), COMT, GSTA1</i></p> <p><b>Inducer:</b> <i>ABCB1, CYP3A4, NQO1, UGT1A6</i></p> <p><b>Transporter genes:</b> <i>ABCB1, ABCB11, ABCC1, ABCC3, SLC14A2, SLC15A2</i></p> <p><b>Pleiotropic genes:</b> <i>ACSL1, ADA, AGT, APOA1, APP, ARG1, AS3MT, CDK1, CFH, CFTR, CHRNA4, CHRN2, COL1A1, CRHR2, DTNBP1, EPHX1, F7, FABP1, FMR1, G6PD, GRK5, HOXB13, HSPA1L, HTR2A, IL4, IL6, IL17RB, ITGB3, KCNH2, LPL, MAPK7, MMP3, MTHFR, MTTP, NOS3, NOTCH3, NR3C1, PPARGC1A, PROC, PTGER2, PTGER4, PTGES, RGS4, TNF, TP53, UCP2, VEGFA</i></p>
--	---	--

**ABCB1:** ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1; **ABCB11:** ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11; **ABCC1:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1; **ABCC2:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2; **ABCC3:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3; **ABCC4:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4; **ABCC5:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 5; **ABCC6:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6; **ABCC8:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8; **ABCC10:** ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 10; **ABCG2:** ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2; **ABCs:** ATP-binding cassette family; **ABL1:** ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase; **ACOX1:** acyl-CoA oxidase 1, palmitoyl; **ACSL1:** acyl-CoA synthetase long-chain family member 1; **ACSL3:** acyl-CoA synthetase long-chain family member 3; **ACSL5:** acyl-CoA synthetase long-chain family member 5; **ADA:** adenosine deaminase; **ADCY9:** adenylate cyclase 9; **ADORA2A:** adenosine A2a receptor; **ADRB1:** adrenoceptor beta 1; **ADRB2:** adrenoceptor beta 2, Surface; **AGPAT2:** 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2; **AGT:** angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8); **ALDH1A1:** aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1; **ALDH2:** aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial); **ALDH3A1:** aldehyde dehydrogenase 3 family, member A1; **ALOX5:** arachidonate 5-lipoxygenase; **AOX1:** aldehyde oxidase 1; **APAF1:** apoptotic peptidase activating factor 1; **APC:** adenomatous polyposis coli; **APOA1:** apolipoprotein A-1; **APP:** amyloid beta (A4) precursor protein; **AR:** androgen receptor; **ARG1:** arginase 1; **AS3MT:** arsenite methyltransferase; **ATIC:** 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase; **ATP7A:** ATPase, Cu<sup>++</sup> transporting, alpha polypeptide; **BCAR1:** breast cancer anti-estrogen resistance 1; **BCHE:** butyrylcholinesterase; **BCL2:** B-cell CLL/lymphoma 2; **BDKRB2:** bradykinin receptor B2; **BRAF:** B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; **BRCA1:** breast cancer 1, early onset; **BRCA2:** breast cancer 2, early onset; **CASP3:** caspase 3, apoptosis-related cysteine peptidase; **CASP6:** caspase 6, apoptosis-related cysteine peptidase; **CASP8:** caspase 8, apoptosis-related cysteine peptidase; **CASP10:** caspase 10, apoptosis-related cysteine peptidase; **CAT:** catalase; **CBR1:** carbonyl reductase 1; **CBR3:** carbonyl reductase 3; **CBS:** cystathionine-beta-synthase; **CCND1:** cyclin D1; **CDA:** cytidine deaminase; **CDK1:**

cyclin-dependent kinase 1; **CDK2**: cyclin-dependent kinase 2; **CDKN2A**: cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; **CDKN2B**: cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4); **CEST**: carboxylesterase 1; **CES2**: carboxylesterase 2; **CFH**: complement factor H; **CFTR**: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7); **CHD1**: chromodomain helicase DNA binding protein 1; **CHRNA4**: cholinergic receptor, nicotinic, alpha 4 (neuronal); **CHRN2**: cholinergic receptor, nicotinic, beta 2 (neuronal); **CMPK1**: cytidine monophosphate (UMP-CMP) kinase 1, cytosolic; **CNR1**: cannabinoid receptor 1 (brain); **COL1A1**: collagen, type I, alpha 1; **COMT**: catechol-O-methyltransferase; **CREB1**: cAMP responsive element binding protein 1; **CRHR1**: corticotropin releasing hormone receptor 1; **CRHR2**: corticotropin releasing hormone receptor 2; **CSNK1E**: casein kinase 1, epsilon; **CYP19A1**: cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1; **CYP11A1**: cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1; **CYP11B1**: cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1; **CYP17A1**: cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1; **CYP2A6**: cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6; **CYP2B6**: cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6; **CYP2C1**: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 11; **CYP2C8**: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8; **CYP2C9**: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9; **CYP2D6**: cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6; **CYP2E1**: cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1; **CYP2J2**: cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2; **CYP2J3**: cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 3; **CYP3A4**: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4; **CYP3A4/5**: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4/5; **CYP3A5**: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5; **CYP3A7**: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 7; **CYP4B1**: cytochrome P450, family 4, subfamily B, polypeptide 1; **CYP7A1**: cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1; **DCK**: deoxycytidine kinase; **DCTD**: dCMP deaminase; **DHFR**: dihydrofolate reductase; **DNMT1**: DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1; **DNMT3A**: DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 alpha; **DNMT3B**: DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 beta; **DPYD**: dihydropyrimidine dehydrogenase; **DPYS**: dihydropyrimidinase; **DRD5**: dopamine receptor D5; **DTNBP1**: dystrobrevin binding protein 1; **EDNRA**: endothelin receptor type A; **EGFR**: epidermal growth factor receptor; **EPHX1**: epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic); **ERBB2**: erb-b2 receptor tyrosine kinase 2; **ERBB4**: erb-b2 receptor tyrosine kinase 4; **ERCC1**: excision repair cross-complementation group 1; **ERCC2**: excision repair cross-complementation group 2; **ESR1**: estrogen receptor 1; **ESR2**: estrogen receptor 2 (ER beta); **F2**: coagulation factor II (thrombin); **F7**: coagulation factor VII (serum prothrombin conversion accelerator); **FABP1**: fatty acid binding protein 1, liver; **FCGR3A**: Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor (CD16a); **FGB**: fibrinogen beta chain; **FIS1**: fission, mitochondrial 1; **FKBP5**: FK506 binding protein 5; **FMO1**: flavin containing monooxygenase 1; **FMO3**: flavin containing monooxygenase 3; **FMR1**: fragile X mental retardation 1; **FOS**: FBJ osteosarcoma oncogene; **FPGS**: folic polyglutamate synthase; **G6PD**: glucose-6-phosphate dehydrogenase; **GATA4**: GATA binding protein 4; **GFR**: Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 5; **GGCX**: gamma-glutamyl carboxylase; **GGH**: gamma-glutamyl hydrolase (conjugase, folic polyglutamyl hydrolase); **GHR**: growth hormone receptor; **GHRHR**: growth hormone releasing hormone receptor; **GNAS**: GNAS complex locus; **GPX1**: glutathione peroxidase 1; **GRINA**: glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-associated protein 1 (glutamate binding); **GRK5**: G protein-coupled receptor kinase 5; **GSK3B**: glycogen synthase kinase 3 beta; **GSTA1**: glutathione S-transferase alpha 1; **GSTM1**: glutathione S-transferase mu 1; **GSTO1**: glutathione S-transferase omega 1; **GSTP1**: glutathione S-transferase pi 1; **GSTT1**: glutathione S-transferase theta 1; **HBB**: hemoglobin, beta; **HBG1**: hemoglobin, gamma A; **HFE**: hemochromatosis; **HLA-A**: major histocompatibility complex, class I, A; **HLA-CIL1B**: major histocompatibility complex, class II, DR beta 1; **HNF4A**: hepatocyte nuclear factor 4, alpha; **HOXB13**: homeobox B13; **HSPA1L**: heat shock 70kDa protein 1-like; **HTR2A**: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, G protein-coupled; **HTR3B**: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B, ionotropic; **HTR3C**: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3C, ionotropic; **ICAM1**: intercellular adhesion molecule 1; **IFNA1**: interferon, alpha 1; **IFNB1**: interferon, beta 1, fibroblast; **IFNG**: interferon, gamma; **IGF1**: insulin-like growth factor 1; **IGF2**: insulin-like growth factor 2; **IL10**: interleukin 10; **IL12B**: interleukin 12B; **IL17RB**: interleukin 17 receptor B; **IL1B**: interleukin 1, beta; **IL1R2**: interleukin 1 receptor, type II; **IL1RN**: interleukin 1 receptor antagonist; **IL4**: interleukin 4; **IL6**: interleukin 6; **IL8RA**: chemokine (C-X-C motif) receptor 2; **IRF1**: interferon regulatory factor 1; **ITGB3**: integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61); **ITPA**: inosine triphosphatase (nucleoside triphosphate pyrophosphatase); **KCNH2**: potassium channel, voltage gated eag related subfamily H, member 2; **KRAS**: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; **LDLR**: low density lipoprotein receptor; **LIP1**: lipase, hepatic; **LPL**: lipoprotein lipase; **MAOA**: monoamine oxidase A; **MAPK1**: mitogen-activated protein kinase 1; **MAPK7**: mitogen-activated protein kinase 7; **MAPK14**: mitogen-activated protein kinase 14; **MAP2**: microtubule-associated protein 2; **MAP4**: microtubule-associated protein 4; **MAPT**: microtubule-associated protein tau; **MEN1**: multiple endocrine neoplasia I; **MET**: MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase; **MGMT**: O-6-methylguanine-DNA methyltransferase; **MLH1**: mutL homolog 1; **MMP2**: matrix metalloproteinase 2; **MMP3**: matrix metalloproteinase 3; **MMP9**: matrix metalloproteinase 9; **MSH2**: mutS homolog 2; **MT-ATP6**: mitochondrially encoded ATP synthase 6; **MTHFR**: methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H); **MT-ND6**: mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 6; **MTR**: 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase; **MTTP**: microsomal triglyceride transfer protein; **MYC**: v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog; **NAT2**: N-acetyltransferase 2 (arylamine N-acetyltransferase); **NDUFB4**: NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 4, 15kDa; **NNMT**: nicotinamide N-methyltransferase; **NOS3**: nitric oxide synthase 3 (endothelial cell); **NOTCH3**: notch 3; **NOX1**: NADPH oxidase 1; **NPPA**: natriuretic peptide A; **NQO1**: NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; **NR1H2**: nuclear receptor subfamily 1, group I, member 2; **NR3C1**: nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor); **NRF1**: nuclear respiratory factor 1; **NTRK2**: neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2; **PIK3CA**: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha; **PLA2G4A**: phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent); **PKM2**: Pyruvate kinase M2; **POLA2**: polymerase (DNA directed), alpha 2, accessory subunit; **POLG**: polymerase (DNA directed), gamma; **POR**: P450 (cytochrome) oxidoreductase; **PPARA**: peroxisome proliferator-activated receptor alpha; **PPARD**: peroxisome proliferator-activated receptor delta; **PPARG**: peroxisome proliferator-

activated receptor gamma; **PPARGC1A**: peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha; **PRDX4**: peroxiredoxin 4; **PRNP**: prion protein; **PROC**: protein C (inactivator of coagulation factors Va and VIIIa); **PTGER2**: prostaglandin E receptor 2 (subtype EP2), 53kDa; **PTGER4**: prostaglandin E receptor 4 (subtype EP4); **PTGES**: prostaglandin E synthase; **PTGS1**: prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); **PTGS2**: prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); **PRCK3**: protein kinase C family; **RASSF10**: Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) member 10; **RALBP1**: ralA binding protein 1; **RB1**: retinoblastoma 1; **RGS2**: regulator of G-protein signaling 2; **RGS4**: regulator of G-protein signaling 4; **RRAS2**: related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2; **RRM1**: ribonucleotide reductase M1; **SCN5A**: sodium channel, voltage gated, type V alpha subunit; **SCNN1G**: sodium channel, non voltage gated 1 gamma subunit; **SHMT1**: serine hydroxymethyltransferase 1 (soluble); **SLC10A2**: solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter), member 2; **SLC14A2**: solute carrier family 14 (urea transporter), member 2; **SLC15A1**: solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 1; **SLC15A2**: solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 2; **SLC15s**: solute carrier family 15 (oligopeptide transporter); **SLC19A1**: solute carrier family 19 (folate transporter), member 1; **SLC22A1**: solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 1; **SLC22A2**: solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 2; **SLC22A6**: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 6; **SLC22A7**: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 7; **SLC22A8**: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 8; **SLC22A16**: solute carrier family 22 (organic cation/carnitine transporter), member 16; **SLC22s**: solute carrier family 22; **SLC28A1**: solute carrier family 28 (concentrative nucleoside transporter), member 1; **SLC28A2**: solute carrier family 28 (concentrative nucleoside transporter), member 2; **SLC28A3**: solute carrier family 28 (concentrative nucleoside transporter), member 3; **SLC29A1**: solute carrier family 29 (equilibrative nucleoside transporter), member 1; **SLC29A2**: solute carrier family 29 (equilibrative nucleoside transporter), member 2; **SLC29As**: solute carrier family 29; **SLC5A5**: solute carrier family 5 (sodium/iodide cotransporter), member 5; **SLCO1A2**: solute carrier organic anion transporter family, member 1A2; **SLCO1B1**: solute carrier organic anion transporter family, member 1B1; **SLCO1B3**: solute carrier organic anion transporter family, member 1B3; **SMUG1**: single-strand-selective monofunctional uracil-DNA glycosylase 1; **SOD1**: superoxide dismutase 1, soluble; **SOD2**: superoxide dismutase 2, mitochondrial; **SPG7**: spastic paraplegia 7 (pure and complicated autosomal recessive); **SSTR2**: somatostatin receptor 2; **STAT3**: signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor); **SULT1A1**: sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1; **SULT1C2**: sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 2; **SULT1E1**: sulfotransferase family 1E, estrogen-preferring, member 1; **TAP1**: transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP); **TDG**: thymine DNA glycosylase; **TERT**: telomerase reverse transcriptase; **TGFB1**: transforming growth factor, beta 1; **TGFB2**: transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa); **TGFB3**: transforming growth factor, beta receptor III; **TIMP3**: TIMP metalloproteinase inhibitor 3; **TLR4**: toll-like receptor 4; **TNF**: tumor necrosis factor; **TNFRSF1B**: tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B; **TOP1**: topoisomerase (DNA) I; **TOP2A**: topoisomerase (DNA) II alpha; **TOP2B**: topoisomerase (DNA) II beta; **TOP2s**: topoisomerase (DNA) II family; **TP53**: tumor protein p53; **TPMT**: thiopurine S-methyltransferase; **TUBB**: tubulin, beta class I; **TUBB3**: tubulin, beta 3 class III; **TYMS**: thymidylate synthetase; **UCP2**: uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier); **UGT1A1**: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1; **UGT1A10**: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A10; **UGT1A3**: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3; **UGT1A4**: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A4; **UGT1A6**: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6; **UGT1A9**: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A9; **UGT2B15**: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B15; **UGT2B7**: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A7; **USF2**: upstream transcription factor 2, c-fos interacting; **VCAM1**: vascular cell adhesion molecule 1; **VDR**: vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor; **VEGFA**: vascular endothelial growth factor A; **VGF**: VGF nerve growth factor inducible; **VHL**: von Hippel-Lindau tumor suppressor, E3 ubiquitin protein ligase; **WNT5B**: wingless-type MMTV integration site family, member 5B; **XDH**: xanthine dehydrogenase; **XPA**: xeroderma pigmentosum, complementation group A; **XPC**: xeroderma pigmentosum, complementation group C; **XRCC1**: X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1; **XRCC3**: X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 3; **XRCC4**: X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 4.

Fuente: 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.



euroespes  
health



**Voces**

## Eclipse. Miguel Nieto

---

No hay eclipse que augure nada bueno. Es algo que damos por sentado desde que el tiempo es tiempo y los humanos habitamos un planeta que depende del sol, esa bola de hidrógeno en llamas que hace posible nuestra existencia. El sol siempre está arriba; y brilla e ilumina. Damos por amortizado que seguirá siendo así. Que no desaparecerá de nuestras coronillas. Si el sol se opaca, sobreviene la oscuridad, el frío y el temor a la caverna. Y la caverna está bien como refugio pero no como prisión. Si el cielo entenebrece, el ánimo sucumbe. Hace unos días tuvimos un eclipse, están al tanto. Y fue motivo de jolgorio.

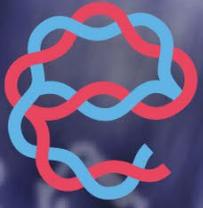
Para los antiguos un eclipse de sol siempre iba asociado a la tragedia, no tanto por el pánico que desataba que el mundo quedara a oscuras, sino por el augurio de males posteriores. Un eclipse de sol anunciaba calamidades que el hombre no podría eludir. Ni combatir. Terremotos, incendios, epidemias y toda clase de infortunios. Pavor en suma, porque la oscuridad siempre se ha asociado al mal, a los infiernos. El estudio científico de los eclipses de Kepler dulcificó la maldición. Eclipse, en griego *éklepsis*, significa 'desaparición'. También abandono.

Acabamos de vivir uno completo que ha dado mucho de que hablar. Se lo saben, pero valga una definición básica: un eclipse se produce cuando un cuerpo celeste se interpone en la trayectoria de la luz de otro, proyectando una sombra sobre él. En este caso ha sido la luna quien nos ha tapado el sol. Del todo. Por poco tiempo. Otras veces es el sol quien se interpone. El más antiguo registrado, que se conoce por la Biblia, ocurrió en el 1207 antes de Cristo. Curiosamente el relato no destaca la oscuridad sino que el sol y la luna se detuvieron. Para una venganza. Que el mundo se paró para permitir un nuevo horror.

Ahora parece que el mundo lejos de detenerse, se acelera. Y que son otros los eclipses que se avecinan. Ahora parece que el mundo va demasiado rápido hacia un futuro que nadie puede predecir. Pero que pinta mal. Si retornaran los pitonisos, nos alertarían de que son demasiados los signos de que se avecina un eclipse. ¿Cuántos más necesitamos? Nuestra civilización chorrea bilis por los cuatro costados pero andamos a otras cosas, a oscurecer las gafas para poder mirar al sol cuando más nos valdría limpiarlas para mirar la tierra. Para mirar cerca. Los eclipses astronómicos nos fascinan desde que sabemos cuándo ocurren y que en realidad nada ocurre cuando sobrevienen. Que el mundo no se acaba. No se para. Eso, con los astronómicos. Pero ¿qué pasa con los humanos? ¿Qué pasa cuando eclipsa la cordura?

Decir que vivimos en tiempos revueltos, que suenan vientos de guerra, que estamos en peligro y no nos damos cuenta, no dejan de ser frases hechas. ¿Quién de veras les presta atención? ¿Los que mandan? ¿Los mandados? ¿No les inquieta lo que viene pasando? ¿Esta escalada de locura? Parecemos empeñados en cambiar la órbita de la humanidad, y a eso nadie atiende. Las tragedias ocurren, van a más, se enconan pero no nos quitan el sueño. Hablar de la deriva de la humanidad es tremendismo: siempre hubo guerras, siempre hubo hambre, siempre hubo muerte, siempre estuvimos al filo del precipicio y no nos extinguimos ¿Por qué ahora tendría que ser diferente? Las guerras mundiales son carnicerías del pasado, que nunca se repetirán. No va a ocurrir nada porque no se atreverán. No se atreverán a tanto. Son bravatas. Nadie será el primero en apretar el botón. No el definitivo. Olvida a los agoreros. Olvida a los profetas del desastre.

Así vivimos. Ajenos a las tragedias, que siempre quedan lejos. Que son de otros. Nunca nos alcanzarán pero ¿cuántos pueblos viven ya bajo un eclipse de metralla y hambre? ¿Abocados a que el cielo se oscurezca de drones y misiles? ¿Acaso coqueteamos con el eclipse total? No les abrumo, pero quédense con otra definición: "Un eclipse se produce cuando un cuerpo humano se interpone en la trayectoria de la luz que emana otro, proyectando una sombra sobre él". Se me antoja igual de certera que la de Kepler. Y, desde luego, más actual.



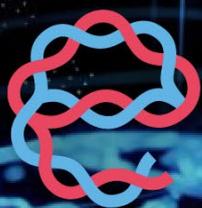
euroespes  
health



# 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 pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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 PharmacoEpiGenetics. *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. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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 pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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), *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoepigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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. Pathoepigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoepigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. 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. Pharmacoeigenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeigenetics.* 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 Rodriguez, 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>



europes  
health

**Sección Promocional**



# MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias  
y Medicina Genómica

☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience  
and Genomic Medicine

☎ (+34) 981 780 511



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

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

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



# Euroespes Internacional

**EuroEspes Health abre Delegación Médica y Comercial en Brasil**



Instituto de Neuropsiquiatria  
Genômica Cerebral

Av Giovani Gronchi 6.195 Sala 1905  
Morumbi - São Paulo-Brasil

INGeC - Cnpj 22.139.608/0001-34.  
Zip 05724-003.

Tel.: +551155115811

WhatsApp: +55 11 97697-8497

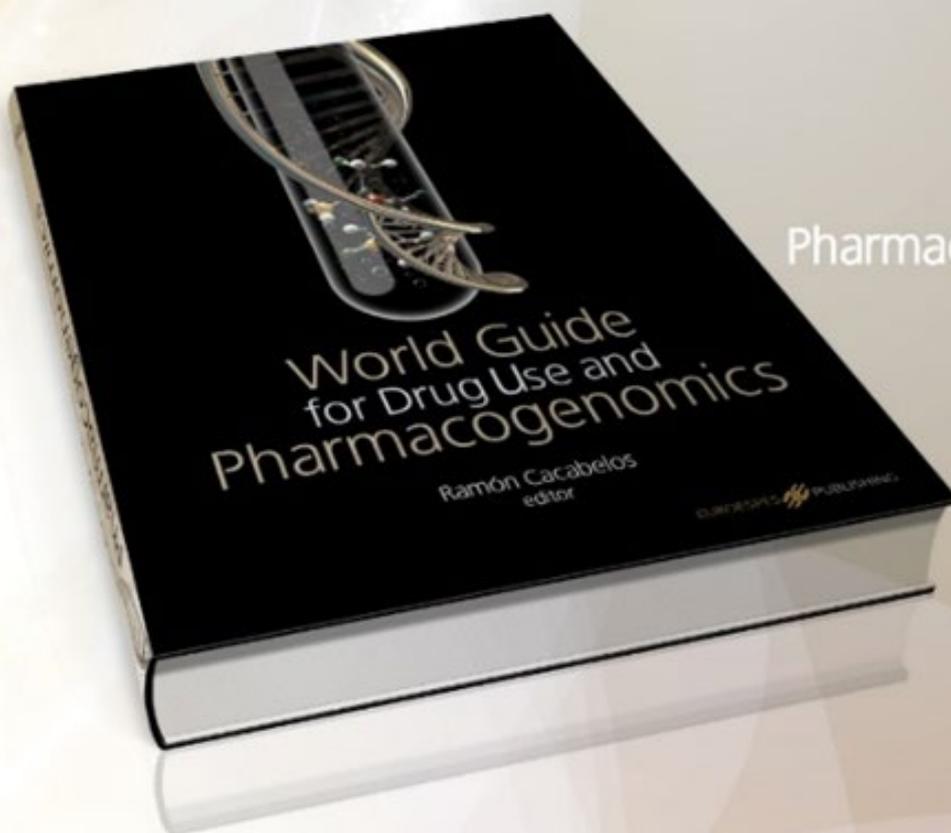
E-Mail: [r.segre@euroespes.com](mailto:r.segre@euroespes.com)



Director: Dr. Reinaldo Segre

# 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)

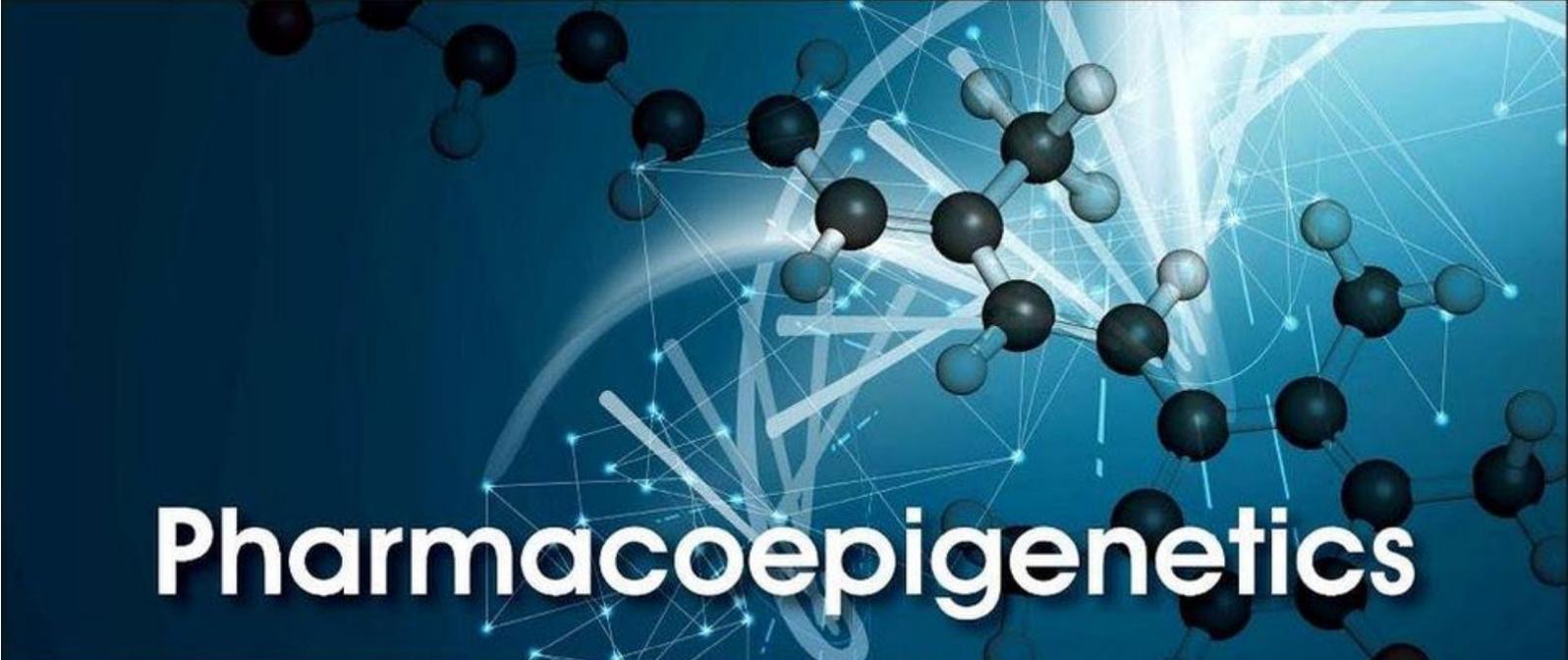
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice  
A monumental work to the scientific and medical community*

OVER 20,000 REFERENCES

More Information

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

EUROESPES  PUBLISHING

The top half of the cover features a dark blue background with several molecular models. On the left, a ball-and-stick model shows a chain of atoms. In the center and right, there are more complex molecular structures, some appearing as glowing blue spheres connected by lines, resembling a network or a protein structure. The overall aesthetic is scientific and high-tech.

# Pharmacoepiggenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by  
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: [serviciodocumentacion@eurospes.com](mailto: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. Vinograd 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](http://www.euroespes.com)

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

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