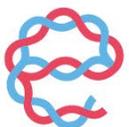


euroespes  
health

**Boletín Médico**  
***Medical Journal***  
**Vol. 41 - Agosto 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 Agosto

La crisis vocacional del negocio de cuidar enfermos

## Brevialia

La sensibilidad emocional de los perros  
Alternativas a la investigación animal  
Lesión de la médula espinal mediante ingeniería inversa  
Neuronas del tronco del encéfalo que responden a estímulos alérgicos  
Una hormona cerebral materna que fabrica hueso  
Atlas celular de la vasculatura cerebral humana  
Descubrimiento de los primeros cromosomas fósiles en piel de mamut liofilizada  
Implicaciones clínicas de la asimetría cerebral  
Repensar la investigación y la inteligencia artificial generativa  
Arquitectura genética del arroz  
Nombres ofensivos de plantas

## Enfermedades del Sistema Nervioso

### Enfermedad de Alzheimer

Rendimiento aceptable de las pruebas de biomarcadores sanguíneos de patología amiloide: recomendaciones de la *Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease*  
Estadaje de la enfermedad de Alzheimer basada en biomarcadores  
Placas y ovillos de Alzheimer a resolución microscópica tridimensional  
La senescencia microglial es una posible diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer  
Alzheimer: Un síndrome complejo que requiere soluciones múltiples

### Enfermedad de Parkinson

Hipótesis para la disfunción de la memoria en la enfermedad de Parkinson  
Vinculación del cerebelo con la enfermedad de Parkinson  
Parkinsonismo endémico

### Esclerosis Múltiple

El inhibidor de BTK fracasa en los ensayos clínicos de esclerosis múltiple  
El ADN mitocondrial marca la esclerosis múltiple

### Esclerosis Lateral Amiotrófica

Exosoma de la esclerosis lateral amiotrófica  
Deterioro neuropsicológico en la esclerosis lateral amiotrófica-trastorno del espectro frontotemporal  
Factores nutricionales y metabólicos en la esclerosis lateral amiotrófica  
Terapia de aceptación y compromiso para mejorar la calidad de vida en personas con enfermedad de neurona motora

### Esquizofrenia

Esquizofrenia: de la neuroquímica a los circuitos, síntomas y tratamientos

### Depresión

¿Realmente sabemos cómo actúan los antidepresivos?

### Trastorno de Stress Postraumático

Nuevos hallazgos genéticos relacionados con el trastorno de estrés postraumático

### Trastornos de Adicción

La psilocibina restablece las redes neuronales  
Un modulador del receptor opioide  $\mu$  funciona en cooperación con la naloxona

### Trastornos Cerebrovasculares

Disparidades en la epidemiología global del accidente cerebrovascular  
Neuroestimulación para el tratamiento de discapacidad post-ictus  
El glutamato actúa sobre los canales iónicos sensibles al ácido para empeorar la lesión cerebral isquémica

Colchicina a largo plazo para la prevención de eventos vasculares recurrentes en accidentes cerebrovasculares no cardioembólicos (CONVINCE)  
Optimización del tratamiento del hematoma subdural crónico  
Tenecteplasa en ictus  
Craniectomía descompresiva en hemorragia intracerebral profunda

### Migraña

El líquido espinal podría causar migraña

### Epilepsia

Epileptogénesis postraumática  
Cambios metabólicos en el status epiléptico  
Neurocirugía de la epilepsia del lóbulo temporal

### Cáncer

Inhibición de IDH en gliomas  
CRISPR unicelular *in vivo* descubre distintos programas de TNF en la evolución de tumores  
Radioterapia e inmunoterapia ablativa estereotáxica para el cáncer de pulmón en estadio temprano  
Quimioterapia doble, quimioterapia triple o quimioterapia doble combinada con radioterapia como tratamiento neoadyuvante para el cáncer de esófago localmente avanzado  
La Comisión Mundial sobre el Cáncer CONCORD-The Lancet  
Tratamiento del Cáncer de Pulmón  
Deprivación androgénica y radioterapia postoperatoria en cáncer de próstata

### Enfermedades Cardiovasculares

Hipertensión arterial en riesgo cardiovascular, diabetes e ictus  
Válvulas cardíacas transcáteter Myval de nueva generación  
Riesgo inflamatorio y eventos cardiovasculares en pacientes sin enfermedad coronaria obstructiva: Estudio de cohorte longitudinal multicéntrico ORFAN

### Enfermedades Metabólicas

Las náuseas de los fármacos anti-obesidad  
Beneficios de los fármacos GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) más allá de la Obesidad  
Ensayo controlado aleatorio de control glucémico intensivo en diabetes tipo 2 de 10 a 24 años  
Epidemiología y manejo de la diabetes gestacional  
Industria de la Fertilidad

### Enfermedades Infecciosas

Viejos indicadores de COVID persistente  
Pandemia de gripe aviar  
Gripe aviar en estornudo de vaca  
Un sistema de ubiquitinación en la defensa antivírica de las bacterias  
Se insiste en que las vacunas salvan vidas, pero crece la reticencia a la vacunación entre ricos y pobres  
Inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* y ATP sintasa humana por bedaquilina y TBAJ-587  
Malaria Cerebral  
Malaria resistente a Artemisinina  
Resistencia antimicrobiana

### Genómica

Extenso catálogo de variabilidad proteica en 983 578 individuos  
Fuentes de variación de la expresión génica en una cohorte humana diversa  
Errores graves en plásmidos que pueden afectar la terapia génica  
Diversidad genómica  
Estructuroma mitocondrial  
Antagonismo entre intrones codificados por transposones y ARN guía

### Farmacogenómica

Alternativas para abaratar tratamientos genéticos con precios inasequibles

## Epigenética y FarmacoEpigenética

- La lactilación de NBS1 es necesaria para la reparación eficiente del ADN y la resistencia a la quimioterapia
- La formación de dsRNA conduce a la exportación nuclear preferencial y a la expresión genética
- La inhibición de IDH1 mutante induce la detección de ADNds para activar la inmunidad tumoral

## Microbioma

- Edición de los genes de bacterias intestinales en ratones vivos
- Marcadores de microbiota intestinal para el trastorno del espectro autista
- Trasplantes Fecales

## Miscelánea Médica

- Radioterapia estereotáctica para la degeneración macular
- Eficacia de los intervalos de donación guiados por ferritina en donantes de sangre total en los Países Bajos
- Úlcera péptica
- Terapia conductual en Fibromialgia
- Problemas de comportamiento y sueño después del inicio de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en niños en edad preescolar con fibrosis quística
- Bimekizumab en pacientes con hidradenitis supurativa
- Lupus Eritematoso Sistémico
- Otitis media supurativa crónica

## Aging

- Incremento de la longevidad por bloqueo de factores inflamatorios

## Seminario

- Santiago Ramón y Cajal y el desarrollo de las Neurociencias. *Ramón Cacabelos*

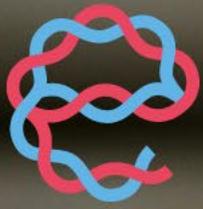
## Voces

- La hoguera de Atanasio. *Miguel Nieto*

## Publicaciones Científicas

### Sección Promocional

- Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil



euroespes  
health



**Editorial**

## La crisis vocacional del negocio de cuidar enfermos

---

Antes le llamaban vocación; ahora le llaman interés o gusto. Antes era una profesión respetable, distinguida, bien pagada; ahora gana más un fontanero. Antes prevalecía la actitud de servicio; ahora predomina la seguridad salarial y el posicionamiento curricular. Antes se concebía como una profesión liberal, autónoma, con márgenes intelectuales y sociales; ahora es una actividad atomizada, dependiente, subsidiada, dirigida y manipulada.

A pesar de las imaginarias o reales diferencias entre el antes y el ahora, la profesión médica siempre ha sido observada por la sociedad con cierta admiración, espíritu crítico, sometimiento y dependencia reactiva. La sociedad ha avanzado; la medicina, también; y los médicos no dejan de ser ciudadanos bisagra entre los avatares tecnológicos de la medicina y el servicio a una sociedad con problemas de salud derivados de la propia naturaleza humana (herencia) y de sus vicios (contaminación ambiental, mala alimentación, actividades de riesgo, consumo de tóxicos, etc.). Inherentes a esta compleja relación del médico con el mundo surgen problemas tangenciales que condicionan la relación médico-enfermo, como la falsa gratuidad de los servicios médicos que vende el sistema público de salud - como si la atención médica no tuviera coste, ni pagase nadie-, la absurda confrontación entre medicina pública y privada -como si la medicina fuese diferente cuando la paga el erario público o cuando se paga a toca-teja o a través de una compañía de seguros-, la perversa posición hegemónica de la política dirigente sobre los intereses de la población -que contamina al médico vulnerable y/o trepa-, la actitud sumisa y dependiente del que cree que recibe un servicio gratis frente al paternalismo dominante de quien es incapaz de entender lo que significa ser un *civil servant* (funcionario público), el coste de los medicamentos, la distribución irregular y poco equitativa de servicios alternativos (atención domiciliaria, asistencia a dependientes), la sobrecarga asistencial en colectivos específicos (ancianos, discapacitados), la asimetría de facilidades y servicios entre lo urbano y lo rural, y una larga lista de problemas, no menores, que minan la eficiencia del sistema público de salud.

En la escala de responsabilidades, quien opta por ser médico está sometido a exigencias especiales, desde su nivel académico en pruebas de acceso a la universidad hasta la dificultad de la carrera de medicina y la inexcusable obligación de entender que lo más importante es la vida de las personas a cuyo bienestar supuestamente se deben entregar, con independencia de su ideología, género o religión. Y esto, que parece excepcional, no debiera ser diferente de las responsabilidades y obligaciones de cualquier otro profesional.

La vida del médico va a depender de su educación, de su vocación y del género de vida que adopte ante la salud y la enfermedad, y ante sí mismo como persona, con sus defectos y virtudes. Es muy importante para el médico tener buenos maestros, que enseñen con su ejemplo, en lo estrictamente técnico y en lo moral. Uno de los párrafos más hermosos del Juramento Hipocrático se dedica a la lealtad: "...Considerar a mi maestro en este arte igual a mi propio padre; hacerlo socio de mi sustento; cuando necesite dinero, compartir el mío con él; considerar a su familia como mis propios hermanos y enseñarles este arte, si quieren aprenderlo, sin pago ni contrato para impartir preceptos..." En uno de sus aforismos se lee: "La vida es corta, el Arte largo, las oportunidades fugaces, las experiencias traicioneras, el juicio difícil. El médico debe estar dispuesto, no sólo a cumplir con su deber él mismo, sino también a conseguir la cooperación de los pacientes, de los asistentes y de los externos..." En *Epidemics*, escribe: "El Arte tiene tres factores: la enfermedad, el paciente y el médico. El médico es servidor del arte. Los pacientes deben cooperar con el médico para combatir la enfermedad..." Poco tienen que ver estas ideas de Hipócrates con lo que vive hoy la profesión médica, salpicada de intereses, desencuentros, celos, obstáculos profesionales y obscenidades políticas y morales.

Un anónimo recogido en la página 357 del *The MacMillian Dictionary of Quotations* dice: "Si tuviera que resumir las cualidades de un buen profesor de medicina, enumeraría la simpatía humana, la integridad moral e intelectual, el entusiasmo y la capacidad de hablar, además, por supuesto, del conocimiento de su materia". En *Miracle of the Fifteen Murderers*, **Ben Hecht** adoctrinaba: "Resolver

los misterios del cielo no ha dado lugar a tantos hallazgos abortivos como la búsqueda de los misterios del cuerpo humano. Cuando se consideren científicos, quiero que siempre recuerden que todo lo que aprendan de mí probablemente será considerado mañana como la ingenua confusión de un grupo de médicos aborígenes. A pesar de todo nuestro esfuerzo y progreso, el arte de la medicina todavía se encuentra en algún lugar entre la pesca de truchas y la escritura jeroglífica”.

Todos los grandes maestros cultivan la humildad, la prudencia, la sensatez, la búsqueda objetiva de lo que distingue al binomio salud-enfermedad, libre de dogmas y de inmovilismo intelectual. Pero la actividad médica está expuesta a todos los peligros que afectan a la especie; es proclive a todos los pecados que un ser humano puede cometer; y no está exenta de caer en las trampas que tiende la condición humana.

La medicina está plagada de sentencias rígidas y de dogmas que el tiempo ha ido desmontando de forma inexorable. En *Published Writings-Study of Medicine*, el médico inglés **Sir William Withney Gull**, hijo de un barquero muerto por cólera, nombrado barón en 1872 -cuando trató al príncipe de Gales de una fiebre tifoidea- y fisioterapeuta de la Reina Victoria, decía: “El fundamento del estudio de la Medicina, como de toda investigación científica, reside en la creencia de que todo fenómeno natural, por insignificante que parezca, tiene un significado fijo e invariable”, lo cual no es especialmente cierto en biología y medicina. **Haven Emerson**, primer director del Instituto DeLamar de Salud Pública de Columbia y miembro del Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York, dijo en una disertación que “la naturaleza cura, bajo los auspicios de la profesión médica”. Por su parte, el poeta y ensayista norteamericano **Ralph Waldo Emerson**, según el *Bartlett’s Unfamiliar Quotations* de **Leonard Louis Levinson**, era de la opinión de que “para un médico, cada hombre, cada mujer, es una amplificación de un órgano”. A lo que **Johann Wolfgang von Goethe** respondía: “La medicina absorbe todo el ser del médico porque se ocupa de todo el organismo humano”. Refiriéndose a los investigadores, en *Uncollected Lectures*, **Emerson** dice: “En manos del descubridor, la medicina se convierte en un arte heroico... dondequiera que la vida sea querida, él es un semidiós”.

Instruyendo sobre la formación del médico, el maestro **Sir Robert Platt**, famoso por sus discusiones sobre la hipertensión con **Sir George White Pickering** en la década de 1940-1950, decía en un artículo del *British Medical Journal* de 1965: “El primer hecho sorprendente acerca de la educación médica es que después de dos años y medio de recibir enseñanza bajo el supuesto de que todos somos iguales, el estudiante tiene que descubrir por sí mismo que todos somos diferentes, que es realmente lo que le ha enseñado su experiencia desde la infancia”. Lo que nunca debe olvidar el médico en formación es que “la educación médica no se completa en la facultad de medicina; el final de la carrera es el principio”, como decía **William H. Welch** en el *Bulletin of the Harvard Medical School* en 1892.

El médico siempre ha sido objeto de interés social, tanto por la grandeza de su actividad como por el apetito de formar parte de las estructuras de poder, hasta que cayó en la trampa del proletariado, que le garantiza el pan, pero le quita todo lo demás. Su nueva condición le hace más vulnerable a la agresión, al insulto, al litigio y al sometimiento, porque ha traspasado su autoridad a la institución que le gobierna; ha vendido su alma al diablo de la seguridad económica; ha enterrado su cuerpo en el sarcófago de la enfermedad; y ha caído en la red de la subsidiariedad y los favores, que siempre hay que pagar a costa de la libertad intelectual.

A pesar de su cambio de status social, la medicina y los médicos no causan indiferencia. La historia ha ido creando proverbios: “Un joven médico construye un cementerio lleno de jorobas”; “no habitéis en ciudad cuyo gobernador sea médico”; “Dios sana y el doctor cobra los honorarios”; “ningún hombre es buen médico si nunca ha estado enfermo”; “las faltas de los médicos están cubiertas de tierra y las de los ricos de dinero”; “la presencia del médico es el comienzo de la cura”; “el médico superior previene las enfermedades; el médico mediocre atiende enfermedades inminentes; el médico inferior trata la enfermedad real”. En la historia de la medicina siempre hubo mentes privilegiadas que abogaban por la prevención anticipándose a su tiempo. Según cuenta **K. Shiratori**, allá por el año 225

a.C., el chino **Ch'in Yueh-jen**, también conocido como **Pien Ch'üeh**, ya decía que “el médico superior trata a los que están bien, pero el médico inferior trata a los que están enfermos”.

Algunos anónimos brillantes han aparecido en cementerios, murales y revistas. En un epitafio del año 2 de nuestra era, de un médico griego, mostrado en el *Journal* de la *American Medical Association* en 1964 se leía: “Estos son los deberes de un médico: primero, curar su mente y ayudarse a sí mismo antes de dar ayuda a cualquier otra persona...” Otro anónimo de *JAMA* el mismo año decía: “Un médico te cura del cólico; dos médicos te curan de la medicina”. En 1951 había aparecido en *The Lancet* otro anónimo: “Hace cincuenta años se decía que el médico de éxito necesitaba tres cosas: un sombrero de copa que le diera autoridad, una barriga que le diera dignidad y una pila de trabajo que le diese expresión ansiosa”. Un anónimo vinculado a un dicho brahmánico dice: “En la enfermedad el médico es un padre; en la convalecencia es un amigo; cuando se restablece la salud es un guardián”.

En la literatura, el médico ha tenido que soportar todo tipo de comentarios, favorables y humillantes. Según **Plutarco** en *Moralia*, en una sección dedicada a dichos espartanos, parafraseando a un viajero griego del 479 a.C. llamado **Pausanias**, refiere: “Cuando el médico le dijo: ‘Has vivido hasta ser un anciano’, él dijo: “Eso es porque nunca te contraté como mi médico”. En el siglo I, **Petronius Arbiter** escribía en el *Satyricon*: “Un médico no es más que el consolador de la mente”. **Abū al-Hasan 'Alī ibn al-'Abbās ibn Jurayj**, conocido como **Ibn al-Rūmī** (836-896), poeta en el Bagdad del período abasí, decía: “Los errores de un médico no los sufre él mismo sino los demás”. En una carta al Papa Clemente VI, **Petrarca** escribe: “La vida en sí misma es bastante corta, pero los médicos con su arte saben, para su diversión, cómo acortarla”. En *Hieroglyphics of the Life of Man*, **Francis Quarles** (1592-1644) dice: “Entre todos los hombres, los médicos son los más felices; cualquier éxito que tienen, el mundo lo proclama, y cualquier falta que cometen, la tierra lo cubre”. El clérigo, filósofo y erudito británico, **John de Salisbury**, escribía en *Polycraticus*: “La gente común dice que los médicos son la clase de personas que matan a otros hombres de la manera más educada y cortés”. **Ambrose Bierce**, en su *The Devil's Dictionary*, definía al médico como “uno sobre quien ponemos nuestras esperanzas cuando estamos enfermos y nuestros perros cuando estamos bien”. El dramaturgo ruso **Anton Chekhov** (1860-1904) comentaba en *Ivanov*: “Los médicos son lo mismo que los abogados; la única diferencia es que los abogados simplemente te roban, mientras que los médicos te roban y también te matan”. **Johann Wolfgang Goethe** (1749-1832) se quejaba de que “es difícil que uno no pueda confiar realmente en los médicos y, sin embargo, tampoco pueda prescindir de ellos”.

Su condición otorga al médico cierta impunidad ante el error, lo cual ha generado bastantes anticuerpos en la historia de la medicina. **Leonard Louis Levinson** catalogaba al médico como “un hombre con licencia para cometer errores graves”; y **Arthur Conan Doyle** (1856-1930), el creador de Sherlock Holmes, comentaba en *The Speckled Band*: “Cuando un médico se equivoca, es el primero de los criminales. Tiene valor y tiene conocimiento”. El estadista británico **William Lamb (Lord Melbourne)** (1779-1848), en el capítulo 5 de la obra *Queen Victoria* de **Elisabeth Longford**, decía: “Los médicos ingleses te matan, los franceses te dejan morir”. En *Human, All Too Human*, **Friedrich Nietzsche** afirmaba: “Los médicos más peligrosos son aquellos que pueden actuar en perfecta imitación del médico nato”.

En países donde la medicina todavía es una profesión liberal, compitiendo en el libre mercado, los médicos han cosechado cierta reputación de peseteros, con honorarios abusivos, especialmente en cirugía. En *Doctors versus Folk*, **Robert Tuttle Morris** escribe: “No se debe contar con que todos los pacientes estén dispuestos a robar para pagar las facturas del médico”. Dentro de la clase médica también hay clases. El propio **William J. Mayo** (1861-1939), cofundador de la famosa Clínica Mayo de Rochester (Minnesota), en el capítulo 19 de la obra de **Walter B. Cannon**, *The Way of an Investigator*, relata lo siguiente: “Al acercarse al lugar donde se celebraba una reunión de médicos, vio unas elegantes limusinas y comentó: ‘Han llegado los cirujanos’. Luego vio algunos coches más baratos y dijo: ‘Los médicos también están aquí’. Algunos Ford modelo T dispersos le hicieron inferir que había

patólogos presentes. Y cuando vio una hilera de chanclas dentro, debajo del perchero, se dice que comentó: ‘Ah, veo que aquí hay hombres de laboratorio’”.

El político liberal británico **David Lloyd George** (1863-1945) se metía con los médicos en el Capítulo 36 del Diario de Guerra diciendo que “los médicos siempre están cambiando de opinión; siempre tienen alguna nueva moda”, después de que un conocido cirujano recomendara a la gente dormir boca abajo. La inconsistencia de ideas es una constante en la historia de la medicina, criticada por muchos. Las contradicciones, basadas en múltiples opiniones indocumentadas, ha hecho mucho daño a la medicina y a la credibilidad de los médicos, por excesos verbales innecesarios y por manifestaciones ególatras montadas en dogmas insostenibles. Las controversias, en las que muchos médicos son expertos, reflejan la escasa concordancia de ideas, basadas más en opiniones que en datos objetivos. La ciencia no es opinable; es medible. El problema es encontrar árbitros objetivos en los desencuentros. El poeta británico **Alexander Pope** ya planteaba el conflicto en el siglo XVIII en sus *Moral Essays*: “¿Quién decidirá cuando los médicos no estén de acuerdo?”

Todo lo que el médico hace para diagnosticar y tratar requiere de las ciencias básicas que preceden a la implementación clínica. Por lo tanto, un conocimiento profundo de los principios que guían su actividad es la joya que debe proteger con celo. **Hipócrates** decía en *Decorum* que “un médico amante de la sabiduría es igual a un dios”. El padre de la Alquimia, **Paracelso** (1493-1541), en *The Book of Tartaric Diseases*, manifestaba que “todo médico debe ser rico en conocimientos, y no sólo en los que están escritos en los libros; sus pacientes deberían ser su libro; nunca lo engañarán”.

De la propia bancada galénica también llovieron comentarios de todo tipo. El gran **Jean Marie Charcot** (1825-1893) advertía sobre vicios e ideas preconcebidas: “Si el clínico, como observador, desea ver las cosas como realmente son, debe hacer una *tabula rasa* de su mente y proceder sin ninguna noción preconcebida”. El famoso médico canadiense, **Sir William Osler**, en sus aforismos dice: “Un médico que se trata a sí mismo tiene un tonto por paciente”; otra de sus frases fue: “Uno de los primeros deberes del médico es educar a las masas para que no tomen medicamentos”. Mucho antes, **Voltaire** (1694-1778) había dicho: “Un médico es aquel que vierte medicamentos de los que sabe poco en un cuerpo del que sabe menos”. Con el tiempo, los médicos han ido renunciando a su labor educativa hasta llegar a quitarse a los pacientes de encima recetando fármacos innecesarios, por lo que la costumbre actual no es nueva.

El cirujano norteamericano **John Chalmers DaCosta** (1863–1933) hacía una llamada de atención a la ética y al coste de la cirugía en el primer capítulo de *The Trials and Triumphs of the Surgeon*: “He notado una tendencia por parte de algún hombre anciano y distinguido a pensar que las reglas de ética médica estaban destinadas a jóvenes que recién comienzan, pero no para él... Un cirujano elegante como un pelicano puede ser reconocido por el tamaño de su factura”.

El médico norteamericano, nacido en Alemania, **Martin H. Fischer**, defendía que “un médico debe trabajar dieciocho horas al día y siete días a la semana. Si no puedes consolarte con esto, abandona la profesión”. El historiador británico **Thomas Fuller** era de la idea de que “los médicos, como la cerveza, son mejores cuando son viejos”. En medicina, igual que en muchos aspectos de la vida, la experiencia es un grado, especialmente cuando el bagaje no se usa para cultivar el vicio; y cualquier actividad que valora la experiencia no desprecia lo antiguo. Así, en *Entering the World*, **M. Odent** atribuye a **Hipócrates** el comentario: “Necio el médico que desprecia los conocimientos adquiridos por los antiguos”.

El médico tolera mal la crítica y es resistente a la autocrítica. En la profesión médica hay esnobismos ideológicos, sustentados en ignorancia científica, que conducen a un paleolítico asistencial del que solo se aprovechan las políticas extremas. Como asalariado, el médico siempre será vasallo del sistema que le financia; pero, sin necesidad de hacerse dueño de ningún privilegio que no le corresponde como ciudadano, el médico debe asirse al mástil del conocimiento para saber de dónde viene el viento y

hacer que el barco de la salud navegue con seguridad en medio de las tormentas que genera la enfermedad. El médico moderno tiene que sustituir el amor que devota a la enfermedad por una auténtica pasión hacia la salud, huyendo de aspectos como los que comentaba **Michel de Montaigne** en sus *Essais*: “Ningún médico se complace en la salud, ni siquiera en la de sus amigos”. Quizá tomó la idea de **Filemón**, que en *Fabulae Incertae* dice: “No hay médico que desee la salud de sus amigos; ni soldado que desee la paz de su país”. En línea con esto, se atribuye a **Gerald Barzan** el dicho “médicos y empresarios funerarios temen epidemias de buena salud”. Aunque sea cruel y una verdad a medias, el comentario del novelista **Thornton Wilder** (1897-1975) tiene cierta parte aprovechable: “Los médicos son en su mayoría impostores. Cuanto mayor es un médico y más venerado es, más debe fingir que lo sabe todo. Por supuesto, empeoran con el tiempo. Busca siempre un médico que sea odiado por los mejores médicos. Busca siempre un médico brillante antes de que empiece a cometer errores y decir tonterías”.

El futuro de la medicina pasa por anteponer la preservación de la salud a combatir la enfermedad. El éxito de la medicina no radica en curar la enfermedad sino en evitarla; de hecho, la enfermedad es la quiebra de la salud y, consecuentemente, el fracaso de la medicina. A los médicos les toca tomar posiciones para ser adscritos al antes o al ahora.

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

OUR IN  
SS TO  
WEEN  
Editor's Office  
Telephone No. 556  
Manager's Office  
VOL. LXVII, 0. 98  
DECEMBER 10, 1947

पश्चिम का दृढ़ संकल्प  
कुचलने का दृढ़ संकल्प  
शरणार्थियों की रक्षाके लिए प्रबन्ध  
न व लड़कियों को छोटाया जायगा  
पूर्वी व पश्चिमी पंजाब की  
संयुक्त निर्णय

बाबर-सूत्र सम्मेलन  
भारत और पाकिस्तान की  
सम्मिलित होगी  
द्वितीय पंजाब संरक्षण  
समिति के अध्यक्ष  
सम्मिलित होगी  
द्वितीय पंजाब संरक्षण  
समिति के अध्यक्ष

उपद्रवों की महामारी फैलने की सूत्र में अ  
सब हत्याकाण्ड फीके पड़े जायें  
शरणार्थी अपने कटु अश्रुओं को अपने तक ही र  
"विश्रांति के प्रयत्नों के अन्त में ही शरणार्थी को शरणार्थी के रूप में

Offer By Mr. J  
CONGRESS READ  
JUST SETTLEMENT  
Photo: Our Special

# The Hindustan Times

## The Hindustan Times

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

### Partition of Assets And Liabilities

Complete Agreement Reached Between India & Pakistan  
Kashmir Issue Not Discussed  
Question To Be Decided Later

### GANDHIJI'S TALKS WITH THE VICEROY

DISCUSSION ON AMNESTY FOR POLITICAL PRISONERS  
MAHATMA PRESSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY  
INTERSESSION WITH C.-I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### Four Killed in Benares Storm

Communication System Broken Down  
MAHATMA PRESSES FOR ABOLITION OF SALT DUTY  
INTERSESSION WITH C.-I.N.C. ON BEHALF OF I.N.A. MEN

### Speedy Evacuation Both Ways Essential

7 Lakhs Evacuated From W. Punjab  
Patel on Gravity of Problem

### Big Four Ministers To Fix Dates For Peace Conference

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

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### ARDAR PATEL VISITS INFERNO WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS

PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES  
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### ARDAR PATEL VISITS INFERNO WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS

PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES  
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### ARDAR PATEL VISITS INFERNO WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS

PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES  
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### ARDAR PATEL VISITS INFERNO WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS

PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES  
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### ARDAR PATEL VISITS INFERNO WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS

PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES  
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### ARDAR PATEL VISITS INFERNO WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS

PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES  
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### ARDAR PATEL VISITS INFERNO WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS

PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES  
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

### Patel on Gravity of Problem

UNDISTURBED PASSAGE TO BE ENSURED  
PUNJAB STATES OFFER TO ABSORB REFUGEES

### ARDAR PATEL VISITS INFERNO WITH ARMY AND CIVIL OFFICIALS

PEAL TO SIKHS TO ENSURE SAFE TRANSIT OF REFUGEES  
KILLING AND RETALIATION MUST STOP

# Brevialia

## La sensibilidad emocional de los perros

---

Siglos de coevolución parecen haber llevado a que los perros sean capaces de sentir nuestros estados emocionales. Cuando los perros escuchan sonidos de personas llorando o tarareando, parecen más estresados por los sonidos tristes que por los neutros. Y no sólo están aprendiendo estando cerca de nosotros. Los cerdos domésticos, que también son criados junto a personas, pero cuyas especies desempeñan un papel muy diferente en las sociedades humanas, también entienden y responden a sonidos perturbadores.

Los perros podrían haber evolucionado para leer nuestras emociones. El contagio emocional entre humanos y caninos proviene de siglos de cría selectiva, comparable a la de los cerdos domésticos.

La capacidad de los perros para sentir dolor puede ser innata. Es el resultado de siglos de coevolución con los humanos, sugiere un estudio de ciencia comunitaria que comparó las respuestas de perros y cerdos al sonido de los humanos llorando y tarareando. Los resultados del estudio de **Fanni Lehoczki, Paula Pérez Fraga y Attila Andics**, del *Neuroethology of Communication Lab*, del *Department of Ethology*, en la *Eötvös Loránd University* de Budapest, en Hungría, se publicaron el 2 de julio en *Animal Behaviour*.

Los humanos prestan atención a cómo se sienten los animales en sus vidas, y parece que esta atención es recíproca. Los investigadores han descubierto que los caballos se detienen y escuchan durante más tiempo los gruñidos humanos que las risas. Los cerdos responden con más fuerza a los sonidos de las personas que los jabalíes.

Pero los estudios que prueban si los animales simplemente están reaccionando a extraños sonidos humanos, o si son capaces de un verdadero contagio emocional (la capacidad de interpretar y reflejar los estados emocionales de las personas) son escasos. La mayoría de los animales sólo pueden reflejar con precisión los sentimientos de otros miembros de su especie. Pero los estudios han demostrado que los perros (*Canis familiaris*) pueden reflejar las emociones de las personas que los rodean. Una pregunta es si este contagio emocional tiene sus raíces en “señales vocales universales de emoción” que pueden ser entendidas por todos los animales domesticados, o si es específico de animales de compañía como los perros. Para probar esto, los investigadores compararon la respuesta al estrés de perros y cerdos (*Sus scrofa domesticus*) con los sonidos humanos.

Al igual que los perros, los cerdos domésticos son animales sociales que desde pequeños se crían rodeados de personas. Pero a diferencia de los perros, los cerdos se han mantenido como ganado durante la mayor parte de su historia con los humanos. Entonces, si el contagio emocional se puede aprender simplemente a través de la proximidad a las personas, los cerdos domésticos deberían responder de manera similar a los perros.

El equipo reclutó a dueños de perros o cerdos de todo el mundo y les pidió que se filmaran a sí mismos en una habitación con sus mascotas mientras reproducían sonidos grabados de llantos o tarareos. Luego, los investigadores contaron la cantidad de comportamientos estresantes, como lloriqueos y bostezos en los perros, y movimientos rápidos de las orejas en los cerdos, exhibidos durante el experimento. Como era de esperar, los perros eran “muy, muy buenos para captar el contenido emocional de nuestras vocalizaciones”, dice la coautora del estudio Paula Pérez Fraga, investigadora del comportamiento animal de la Universidad Eötvös Loránd de Budapest. Los perros se estresaron cuando escucharon llorar y en gran medida no se conmovieron ante el sonido del zumbido. Sin embargo, aunque los cerdos experimentaron algo de estrés cuando se los expuso a llorar, su comportamiento sugirió que tararear era mucho más estresante. Tararear puede ser “muy extraño” para los cerdos, que “no saben cómo procesarlo”, dice **Natalia Albuquerque**, etóloga cognitiva de la Universidad de São Paulo, Brasil. Los hallazgos sugieren que, en comparación con el ganado, los animales de compañía podrían tener un contagio emocional más fuerte con los humanos.

Kreier F. *Nature*, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02320-w>.

Lehoczki, F., Pérez-Fraga, P. y Andics, A. *Anim. Comportamiento*.  
<https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2024.05.011> (2024).

## Alternativas a la investigación animal

---

Un Editorial del 16 de Julio en *Nature* postula explorar nuevas alternativas a la investigación animal. Los avances tecnológicos pueden reducir el número de animales de laboratorio utilizados en los estudios, pero es necesario validarlos cuidadosamente.

Ha pasado más de un año desde que el presidente estadounidense Joe Biden firmó una ley que permite a los investigadores probar candidatos a fármacos en tejido humano o modelos informáticos antes de pasar a ensayos en personas. Esto desafió un dogma regulatorio, aceptado desde la década de 1930, de que las vacunas y los medicamentos deben probarse en una especie de roedor y en otra no roedor, como un primate.

Investigadores como **Ofer Levy**, vacunólogo del *Boston Children's Hospital* en Massachusetts, se regocijaron. Levy ha defendido durante mucho tiempo que los estudios en tejido humano pueden, en algunos casos, ser más informativos que los realizados en animales. Pero le sorprende la cantidad de investigadores que desconocen la ley, firmada en diciembre de 2022.

Los estudios en animales siguen siendo importantes y a menudo necesarios, especialmente en las últimas etapas del desarrollo de vacunas y fármacos. Además, los investigadores y los financiadores deben ser cautelosos y establecer una manera de validar cuidadosamente modelos de enfermedades basados en tejido humano. El mandato modificado para la FDA es un recordatorio para que los investigadores reduzcan su dependencia de los animales, particularmente en las investigaciones en etapas iniciales.

Los datos globales sobre animales en investigación son incompletos, pero hay señales de que el número de procedimientos científicos realizados con animales vivos está disminuyendo en algunos países. Según datos del gobierno del Reino Unido, por ejemplo, en 2022 se realizaron 2.76 millones de procedimientos de este tipo en el país. Se trata de la cifra más baja desde 2002 y notablemente inferior al pico de 4.14 millones de 2015.

¿Cuáles son entonces las alternativas? Las células madre pluripotentes inducidas, que han sido “reprogramadas” para que puedan convertirse en cualquier tipo de célula, ofrecen una forma de generar células humanas a partir de muestras de piel o sangre. Los organoides, cultivos 3D que pueden comprender múltiples tipos de células, llevan estos sistemas de placas de Petri al siguiente nivel. Permiten a los investigadores evaluar la interacción entre los tipos de células y la importancia de su organización espacial en las respuestas a los fármacos. Los investigadores también están innovando de otras maneras. Pequeñas muestras de tejido pueden proporcionar una gran cantidad de datos, lo que significa que para tales estudios se pueden utilizar biopsias humanas tomadas con agujas muy finas, que minimizan el riesgo de daño.

Estos enfoques nunca sustituirán por completo la investigación con animales. Un organoide no es un sustituto completo de un ratón cuando se evalúa, por ejemplo, cómo se absorbe y metaboliza un fármaco experimental en todo el cuerpo. Pero estas técnicas permiten que más hipótesis iniciales se basen en las respuestas de los tejidos humanos al medio ambiente o a una enfermedad, en lugar de comenzar con observaciones del modelo animal y buscar paralelos en los humanos.

Una aplicación importante ha sido en inmunología. Aunque se ha aprendido mucho sobre el sistema inmunológico humano mediante el estudio de ratones, existen diferencias clave entre los procesos biológicos de las dos especies, por lo que una respuesta inmune particular de un ratón podría no replicarse en un humano. Por ejemplo, las diferencias en cómo los ratones responden a la infección generalmente los han convertido en malos modelos de sepsis, una condición potencialmente mortal en la que la reacción del cuerpo a la infección puede dañar órganos. Como resultado, los tratamientos para la sepsis desarrollados en roedores se han traducido mal en humanos.

Incluso entre los seres humanos, las respuestas a las vacunas pueden variar según la edad, el sexo y la región geográfica de maneras que a menudo son difíciles de modelar utilizando animales. Y es difícil descubrir la base molecular de la longevidad en un humano centenario mientras se examina el genoma de un roedor que alcanza la vejez en dos años. Alrededor del 90% de las terapias probadas en ensayos clínicos en etapa inicial no logran llegar al mercado, una tasa de fracaso que se cree que se debe en parte a una gran dependencia de modelos animales en la investigación preclínica. Las curas del cáncer en ratones rara vez se traducen en medicamentos aprobados en humanos.

Y luego están las preocupaciones por los derechos de los animales. Los investigadores deben tener una justificación sólida para utilizar animales en sus estudios y, aun así, existen reglas que limitan su uso. Por ejemplo, según las directrices de NIH, es inhumano mantener vivo a un ratón en un laboratorio después de que algunas de las consecuencias dolorosas y debilitantes del envejecimiento comienzan a afianzarse.

Los experimentos con animales también pueden afectar emocionalmente a los investigadores que llevan a cabo el trabajo. Y los estudios sobre primates en cautiverio plantean preocupaciones éticas adicionales, particularmente cuando el trabajo se subcontrata a países con relativamente pocas restricciones a la investigación con primates.

Reemplazar animales en estudios con tejido humano trae sus propios desafíos, que deben mitigarse si se quiere que la práctica se generalice. Las correlaciones encontradas en biopsias de tejido humano, por ejemplo, podrían requerir experimentos posteriores en animales para establecer la causalidad. Realizar tales estudios en humanos podría ser complejo, costoso y éticamente complicado. Y el hecho de que una técnica se base en células humanas no la hace necesariamente superior. Los financiadores y los investigadores deberán invertir en la validación de estos métodos, comparando los resultados de predicciones informáticas o pruebas que utilizan organoides con los resultados de ensayos clínicos del mismo fármaco experimental.

La política de la FDA que permite el uso de datos no animales para respaldar la aprobación de medicamentos debe ser comunicada y amplificadas mucho mejor por la agencia, los financiadores y las instituciones de investigación. Y es necesario que más investigadores adopten el cambio. El resultado será una evaluación más rigurosa de los medicamentos experimentales y resultados más significativos.



*Editorial. Nature. 631, 481 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02314-8>*

# Lesión de la médula espinal mediante ingeniería inversa

---

Una recopilación de cuatro atlas unicelulares y espaciales de lesiones de la médula espinal en ratones permite a los investigadores descubrir los principios que rigen las respuestas biológicas a tales lesiones. Estos descubrimientos se utilizan para desarrollar una terapia genética que pueda restaurar las funciones neurológicas en ratones.

Las consecuencias de una lesión de la médula espinal (LME) incluyen daños extensos a las funciones sensoriales, motoras y autónomas, con los correspondientes efectos en la vida de los individuos. Por lo tanto, cómo reparar estas lesiones es una prioridad absoluta en la investigación sanitaria. Una LME también desencadena una compleja cascada de procesos bioquímicos, que se desarrolla en un período de tiempo que va de minutos a meses después de la lesión e involucra a todos los tipos de células principales de la médula espinal. Durante el siglo pasado, muchos grupos han estudiado estos procesos. Sin embargo, nuestra comprensión de las respuestas biológicas a las LME sigue siendo demasiado fragmentada e incompleta para respaldar el desarrollo de terapias efectivas para reparar la médula espinal lesionada.

*Tabulae Paralytica* es una colección de cuatro atlas de tejidos lesionados de la médula espinal en ratones. El primero es un atlas de transcriptoma de un solo núcleo de medio millón de células, que proporciona información sobre la expresión genética en todos los tipos de células de la médula espinal. El segundo empareja mediciones transcriptómicas y epigenómicas (elementos reguladores que alteran la expresión genética) en los mismos núcleos. El tercero y el cuarto son atlas transcriptómicos que comprenden datos de expresión genética resueltos espacialmente que abarcan las cuatro dimensiones espacio-temporales después de una lesión. La construcción de estos cuatro atlas requirió superar una serie de desafíos conceptuales y tecnológicos. Hubo que perfilar cada manipulación experimental relevante para el estudio de una LME en un solo experimento. Se alineó la transcriptómica espacial con un marco de coordenadas común, integrando multiómicas de un solo núcleo con este atlas transcriptómico espacial para mapear la expresión génica y la accesibilidad a la cromatina. De este modo, se pudo ampliar los conceptos de priorización espacial y de tipo celular para interrogar los atlas y permitir descubrimientos biológicos.

Estos experimentos descubrieron varios principios que gobiernan las respuestas a las LME en la médula espinal, como la capacidad intrínseca de las neuronas que expresan *Vsx24*, para convertirse en neuronas reorganizadoras de circuitos después de una lesión. Es decir, estas neuronas están preparadas para formar nuevas conexiones en todo el sistema nervioso central, restaurando así su función. Hay tres barreras neuroprotectoras clave alrededor del área dañada: una entre la sangre y la médula espinal; uno entre el líquido cefalorraquídeo y la sangre; y un borde de astrocitos que rodea la lesión. Estas barreras deben restablecerse para maximizar la recuperación neurológica de la LME. En particular, en ratones viejos, un fallo catastrófico para restablecer esta barrera neuroprotectora tripartita anula la recuperación neurológica. Estos descubrimientos llevaron al desarrollo de una terapia dirigida a los tipos de células implicadas en la formación de la barrera tripartita. Este tratamiento revirtió la catástrofe neurológica y restableció la marcha después de la parálisis en ratones viejos.

Los avances tecnológicos y conceptuales de *Tabulae Paralytica* muestran cómo el interrogatorio de tejidos biológicos en todo el genoma utilizando tecnologías espaciales y unicelulares está preparado para transformar nuestra comprensión de los organismos sanos y enfermos. Subpoblaciones específicas de neuronas parecen estar preparadas para desempeñar un papel en la reorganización de circuitos después de una lesión. Dirigirse a estas neuronas con métodos terapéuticos mejorará la recuperación neurológica. Otro ejemplo es el desarrollo de una terapia genética que restableció fronteras neuroprotectoras cruciales en ratones viejos y restableció su capacidad para caminar. Dado

que las LME ocurren con mayor frecuencia en personas mayores, estas observaciones enfatizan la importancia de considerar estos rasgos biológicos cuando trasladamos esta terapia a la clínica.

*Nature*, 16 July, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02307-7>.

Skinnider, M. A. et al. *Single-cell and spatial atlases of spinal cord injury in the Tabulae Paralytica*. *Nature* 631, 150–163 (2024).

## Neuronas del tronco del encéfalo que responden a estímulos alérgicos

---

La constricción exagerada de las vías respiratorias provocada por la exposición repetida al alérgeno, también llamada hiperreactividad, es una característica distintiva del asma. Mientras que se sabe que las neuronas sensoriales vagales funcionan en la hiperreactividad inducida por alérgenos, la identidad de los ganglios posteriores sigue siendo poco conocida. **Yujuan Su y colegas** mapearon un circuito de alérgenos completo desde el pulmón hasta el tronco del encéfalo y de regreso al pulmón. La exposición repetida de ratones al alérgeno inhalado activó los núcleos de las neuronas del tracto solitario (nTS) de manera dependiente de los mastocitos, la interleucina-4 (IL-4) y el nervio vago. La secuenciación de ARN de un solo núcleo, seguida de un ensayo de RNAscope al inicio del estudio y provocaciones con alérgenos, mostró que una población Dbh+ nTS está preferentemente activada. La ablación o inactivación quimiogénica de las neuronas Dbh+ nTS mitigó la hiperreactividad, mientras que la activación quimiogénica la promovió. El rastreo viral indicó que las neuronas Dbh+ nTS se proyectan al núcleo ambiguo (NA) y que las neuronas NA son necesarias y suficientes para transmitir señales de alérgenos a las neuronas posganglionares que impulsan directamente la constricción de las vías respiratorias. La administración de antagonistas de noradrenalina al NA mitigó la hiperreactividad, lo que sugiere que la noradrenalina es el transmisor entre Dbh+ nTS y NA. En conjunto, estos hallazgos proporcionan definiciones moleculares, anatómicas y funcionales de nodos clave de un circuito canónico de respuesta a alérgenos. Este conocimiento informa cómo se podría utilizar la modulación neuronal para controlar la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por alérgenos.

La interocepción define un proceso biológico fundamental mediante el cual el sistema nervioso detecta y responde al estado interno del cuerpo. Quedan muchas preguntas abiertas con respecto a los circuitos multisinápticos completos que detectan señales de los órganos, las integran en el sistema nervioso y responden mediante la modulación de la función de los órganos. El pulmón es una fuente importante de señales interoceptivas. En el pulmón, la constricción de las vías respiratorias, provocada por la exposición a irritantes, incluidos los alérgenos, es una respuesta fisiológica. Después de una exposición crónica, los alérgenos desencadenarán una constricción exacerbada, también denominada hiperreactividad de las vías respiratorias, una morbilidad y mortalidad primarias del asma.

En ratones expuestos repetidamente a alérgenos, la vagotomía, la ablación o la represión de las neuronas vagales abolieron la hiperreactividad de las vías respiratorias. Una laguna de conocimiento clave son las neuronas del tronco encefálico que son importantes para transmitir la señal crónica del alérgeno. Las neuronas sensoriales vagales que inervan los pulmones se proyectan exclusivamente al núcleo de la región del tracto solitario (nTS) del tronco encefálico. Además del pulmón, el nTS integra información sensorial de muchos órganos. Los análisis sistemáticos de la diversidad y conectividad neuronal de nTS son fundamentales para interrogar la heterogeneidad y especificidad funcional. En este estudio, se delineó un circuito neuronal de interocepción completo compuesto por múltiples nodos que son necesarios y suficientes para la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por alérgenos, imitando la constricción exacerbada de las vías respiratorias en el asma.

Su, Y., Xu, J., Zhu, Z. et al. *Brainstem Dbh+ neurons control allergen-induced airway hyperreactivity*. *Nature* 631, 601–609 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07608-5>

## Una hormona cerebral materna que fabrica hueso

---

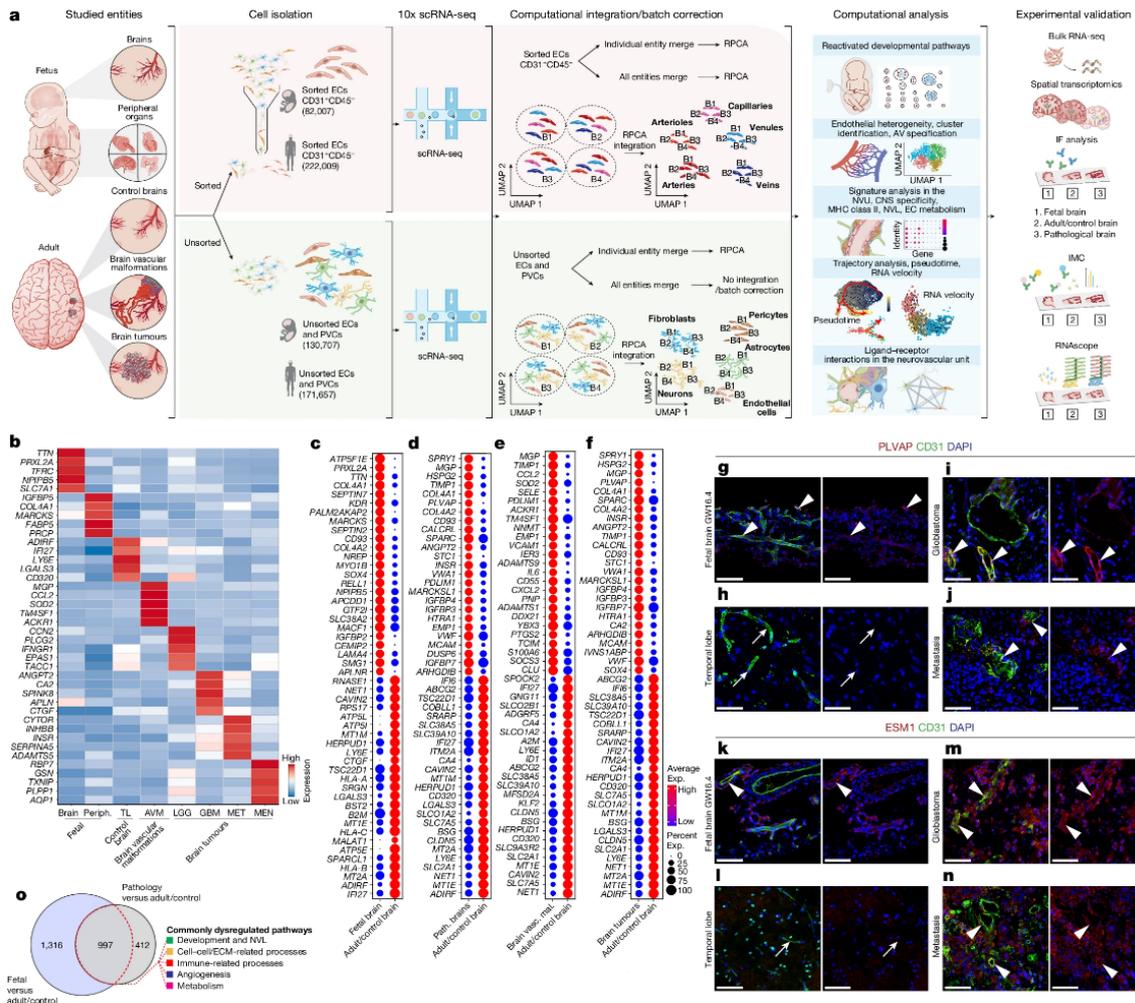
En las madres lactantes, la elevada demanda de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) para la producción de leche desencadena una pérdida ósea significativa. Aunque el estrógeno normalmente contrarresta la resorción ósea excesiva al promover la formación ósea, este esteroide sexual cae precipitadamente durante este período posparto. **Muriel E. Babey y colegas** muestran que el factor 3 de la red de comunicación celular derivado del cerebro (CCN3) secretado por las neuronas KISS1 del núcleo arqueado (ARCKISS1) llena este vacío y funciona como un potente factor osteoanabólico para formar hueso en mujeres lactantes. El fenotipo 2 óseo denso, específico de la mujer se origina a partir de un factor humoral que promueve la masa ósea y actúa sobre las células madre esqueléticas para aumentar su frecuencia y potencial osteocondrogénico. Este factor circulatorio se identificó como CCN3, una hormona derivada del cerebro de las neuronas ARCKISS1 que es capaz de estimular la actividad de las células madre esqueléticas de ratones y humanos, aumentar la remodelación ósea y acelerar la reparación de fracturas en ratones jóvenes y viejos de ambos sexos. El papel de CCN3 en la fisiología femenina normal se reveló después de detectar un estallido de expresión de CCN3 en las neuronas ARCKISS1 coincidente con la lactancia. Después de reducir el CCN3 en las neuronas ARCKISS1, las madres lactantes perdieron hueso y no lograron sustentar a su descendencia cuando se les impuso una dieta baja en calcio. Estos hallazgos establecen a CCN3 como una hormona osteoanabólica terapéutica potencialmente nueva para ambos sexos y definen una nueva hormona cerebral materna para garantizar la supervivencia de las especies en los mamíferos.

*Babey, M.E., Krause, W.C., Chen, K. et al. A maternal brain hormone that builds bone. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07634-3>*

## Atlas celular de la vasculatura cerebral humana

---

Una amplia gama de patologías cerebrales depende fundamentalmente de la vasculatura, y la enfermedad cerebrovascular es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Sin embargo, la arquitectura celular y molecular de la vasculatura del cerebro humano aún no se comprende completamente. **Thomas Wälchli y colegas** realizaron un análisis de secuenciación de ARN unicelular de 606 380 células endoteliales, células perivasculares y otras células derivadas de tejidos recién aisladas de 117 muestras, de 68 fetos humanos y pacientes adultos para construir un atlas molecular del feto en desarrollo, del control adulto y del ser humano enfermo. Identificaron una amplia heterogeneidad molecular de la vasculatura de cerebros humanos fetales y adultos sanos y en cinco patologías del sistema nervioso central (SNC) dependientes de vasos sanguíneos, incluidos tumores cerebrales y malformaciones vasculares cerebrales. Identificaron alteraciones de la diferenciación arteriovenosa y reactivaciones fetales, así como genes y vías desreguladas conservadas en la vasculatura enferma. Las células endoteliales patológicas muestran una pérdida de propiedades específicas del SNC y revelan una regulación positiva de las moléculas del MHC de clase II, lo que indica características atípicas de las células endoteliales del SNC. Los análisis de interacción célula-célula predicen una importante interferencia entre el ligando y el receptor de las células endoteliales y perivasculares, incluidas las vías angiogénicas y relacionadas con el sistema inmunitario, lo que revela un papel central del endotelio dentro de las redes de señalización de las unidades neurovasculares del cerebro. Este atlas cerebral unicelular proporciona información sobre la arquitectura molecular y la heterogeneidad de la vasculatura cerebral humana en desarrollo, adulta/control y enferma y sirve como una poderosa referencia para futuros estudios.



Wälchli, T., Ghobrial, M., Schwab, M. et al. Single-cell atlas of the human brain vasculature across development, adulthood and disease. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07493-y>

## Descubrimiento de los primeros cromosomas fósiles en piel de mamut liofilizada

En la tundra helada de Siberia hace unos 50 000 años, un mamut lanudo encontró su fin en circunstancias misteriosas. En muestras de la piel del animal, los investigadores han descubierto cromosomas conservados en su configuración 3D original, una hazaña que antes se consideraba imposible en la investigación del ADN antiguo. El equipo también reveló la organización espacial de las moléculas de ADN del mamut y los genes activos en su piel, incluido uno responsable de darle al animal su apariencia borrosa.

El estudio es el primero en informar sobre la estructura tridimensional de un genoma antiguo, dice **Ludovic Orlando**, arqueólogo molecular de la Universidad Paul Sabatier en Toulouse, Francia. Debido a que la estructura espacial de un genoma (el conjunto completo del material genético de un organismo) contiene pistas sobre su actividad genética, comprender esa estructura podría ofrecer conocimientos más profundos sobre la biología celular de la piel del mamut que examinar únicamente la secuencia de ADN.

Hace unos 40 años, los científicos descubrieron que fragmentos de ADN podían sobrevivir en especímenes del pasado lejano, incluidas momias egipcias milenarias. Desde entonces se ha hecho evidente que en muchos restos antiguos se conserva el ADN. Pero a medida que pasa el tiempo, el ADN se degrada y sufre daños químicos, por lo que hasta ahora los investigadores sólo habían recuperado fragmentos de ADN que carecían de una estructura coherente, dice el coautor del estudio **Erez Lieberman Aiden**, genetista del *Baylor College of Medicine* en Houston, Texas. Reconstruir un genoma 3D a partir de esas piezas es casi imposible: el genoma de un mamífero tiene 30 millones de veces el tamaño de un típico fragmento de ADN antiguo. Y un cromosoma intacto (la única y larga molécula de ADN que contiene parte del material genético de un organismo) es aproximadamente un millón de veces más largo que la mayoría de los fragmentos de ADN antiguos. Debido a la suposición de que la estructura tridimensional del ADN desaparecería con el tiempo, nadie había intentado estudiar la organización cromosómica en los núcleos de células antiguas.

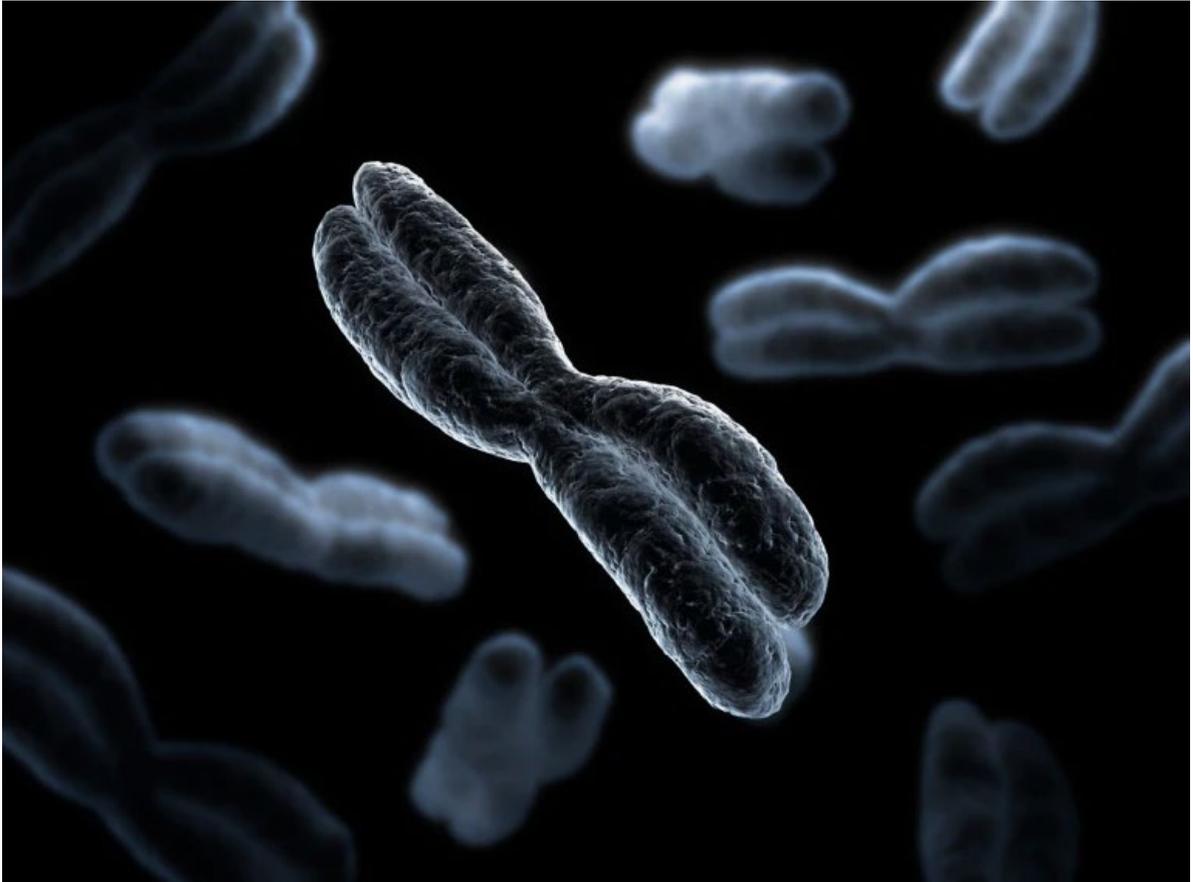
Desafiando esa suposición, Lieberman Aiden y sus colegas se embarcaron en una búsqueda de nueve años de muestras antiguas bien conservadas, y finalmente encontraron cromosomas casi intactos en muestras de piel de 52 000 años de antigüedad de un mamut lanudo (*Mammuthus primigenius*) desenterrado del permafrost siberiano.

Los investigadores analizaron la estructura de los cromosomas del mamut y revelaron el plegamiento de la molécula de ADN y su organización espacial en el núcleo, dos características cruciales para determinar qué genes están activados y durante cuánto tiempo. Las comparaciones con los elefantes modernos, los parientes vivos más cercanos del mamut, mostraron no sólo similitudes en el número y la estructura de los cromosomas, sino también diferencias en la actividad de los genes implicados en el crecimiento del cabello y la adaptación al frío. Los investigadores propusieron que los cromosomas de mamut se habían conservado en un estado similar al vidrio mediante un proceso de deshidratación similar al utilizado para producir cecina de res. Esa técnica da como resultado un tejido en el que las moléculas de ADN están densamente empaquetadas e inmóviles.

Los experimentos del equipo con cecina de res liofilizada, que fue sometida a pruebas extremas, incluidos disparos con una pistola y atropello de un automóvil, confirmaron la teoría de los investigadores: la cecina se hizo añicos como vidrio pero sus cromosomas permanecieron intactos.

“De ninguna manera se podría pensar que el ADN [antiguo] mantiene su forma”, afirma **Víctor Moreno Mayar**, especialista en genómica de poblaciones antiguas de la Universidad de Copenhague. Los hallazgos sugieren que el potencial para recuperar ADN antiguo se extiende más allá de lo que antes se creía posible, siempre y cuando las condiciones sean ideales.

El enfoque del artículo también podría ayudar a los investigadores a ensamblar un genoma completo de mamut, dice **Eriona Hysolli**, jefa de ciencias biológicas de *Colossal Biosciences*, una empresa de biotecnología en Dallas, Texas, que está trabajando para resucitar al mamut lanudo. Hysolli dice que un genoma completo de mamut podría ayudar a revelar características que podrían ser relevantes para el audaz plan de la compañía: producir un híbrido elefante-mamut que se parezca a la criatura extinta y que podría reintroducirse en su hábitat natural.



Guglielmi G. *Nature* 631, 719-720 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02253-4>

Sandoval-Velasco, M. et al. *Celular* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.002> (2024).

## Implicaciones clínicas de la asimetría cerebral

---

No hay dos cerebros humanos iguales y, con el auge de la medicina de precisión en neurología, estamos viendo un mayor énfasis en comprender la variabilidad individual en la estructura y función del cerebro que hace que cada cerebro sea único. Las asimetrías cerebrales funcionales y estructurales son un principio fundamental de la organización del cerebro, y investigaciones recientes sugieren una variabilidad individual sustancial en estas asimetrías que debe considerarse en la práctica clínica. **Sebastian Ocklenburg, Annakarina Mundorf, Robin Gerrits, Emma M. Karlsson, Marietta Papadatou-Pastou y Guy Vingerhoets** proporcionan una descripción general de las asimetrías cerebrales, las variaciones en dichas asimetrías y su relevancia en el contexto clínico. Revisan hallazgos recientes sobre asimetrías cerebrales en trastornos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo, así como en discapacidades de aprendizaje específicas, con énfasis en metanálisis y estudios de bases de datos a gran escala. También destacan la relevancia de las asimetrías en la aparición de síntomas de enfermedades neurodegenerativas y sus implicaciones para los tratamientos lateralizados, incluida la estimulación cerebral. Concluyen que las alteraciones en la asimetría cerebral no son lo suficientemente específicas para actuar como biomarcadores de diagnóstico, pero pueden servir como biomarcadores significativos de síntomas o respuestas al tratamiento en ciertos contextos.

Las asimetrías cerebrales, es decir, las diferencias estructurales y funcionales entre los hemisferios izquierdo y derecho, son una fuente importante de variabilidad cerebral interindividual. La sustancial variabilidad interindividual en la asimetría cerebral impide actualmente su uso como biomarcador de diagnóstico. Es necesario considerar la variabilidad individual en la asimetría cerebral en la evaluación de los síntomas y el tratamiento de diversos trastornos. Se observan asimetrías cerebrales alteradas en una serie de trastornos neurológicos, neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo. Las asimetrías

cerebrales pueden actuar como biomarcadores significativos de síntomas o respuestas al tratamiento en una variedad de contextos neurológicos. El avance de la medicina adaptada al paciente requerirá ensayos clínicos para dilucidar cómo la asimetría cerebral individual influye en la eficacia de las intervenciones lateralizadas.

Ocklenburg, S., Mundorf, A., Gerrits, R. et al. *Clinical implications of brain asymmetries*. *Nat Rev Neurol* 20, 383–394 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00974-8>

## Repensar la investigación y la inteligencia artificial generativa

---

La integridad de la ciencia y la investigación se ha enfrentado a una crisis creciente. Las retractaciones masivas, la revisión por pares manipulada, la autoría en venta y los editores invitados cómplices han sacudido el sistema editorial y corren el riesgo de socavar la confianza del público en el registro científico. Mientras tanto, se han producido enormes avances en el desarrollo de la inteligencia artificial generativa (IA). ¿Qué podría pasar cuando los dos se unan? Los peligros de que la IA haga que las fábricas de papel sean aún menos detectables y más ubicuas se destacaron en la 8ª Conferencia Mundial sobre Integridad de la Investigación, celebrada en Atenas, Grecia, del 2 al 5 de junio, al igual que una advertencia de que los modelos de IA todavía son propensos a producir resultados inexactos o análisis de texto, códigos y datos engañosos; generar interpretaciones demasiado simplificadas; y perpetuar prejuicios y estereotipos. Estamos en una coyuntura que podría traer cambios fundamentales a la investigación. ¿Cuán preocupada debería estar la comunidad científica?

Sin lugar a dudas, la IA generativa es muy prometedora, particularmente para ayudar a los humanos a planificar, realizar e informar mejor las investigaciones. Los grandes modelos de lenguaje, como ChatGPT, pueden revisar y resumir grandes cantidades de información, aunque todavía no con la evaluación crítica y el pensamiento original de un ser humano. Su capacidad para refinar el lenguaje y la gramática puede ayudar a nivelar el campo de juego para los investigadores, especialmente aquellos que tienen el inglés como segunda lengua. La IA se puede utilizar para identificar nuevos objetivos farmacológicos prometedores y podría facilitar el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos al hacer coincidir a los pacientes con los ensayos adecuados, lo que podría mejorar la representación de grupos marginados, como personas con enfermedades raras, mujeres embarazadas y personas mayores.

Sin embargo, surgen riesgos si la IA reemplaza la responsabilidad humana.

Los avances en IA superan los avances en gobernanza. Además, el desarrollo de sistemas de inteligencia artificial por parte de empresas que poseen toda la información sobre cómo se entrenaron los modelos dificulta la evaluación de algunos resultados. Los derechos de propiedad intelectual y los derechos de autor son motivo de preocupación.

La educación de muchos científicos en este campo en rápida evolución está seriamente rezagada. Los investigadores deben comprender las limitaciones y los peligros potenciales de la IA generativa, como la posibilidad de alucinaciones: la producción de resultados falsos pero aparentemente plausibles. Una preocupación fundamental es que la IA generativa impulse la producción de un número cada vez mayor de artículos de dudoso valor, contribuyendo a perpetuar un sistema defectuoso de evaluación académica en el que se prioriza la cantidad de publicaciones sobre la calidad. Un sistema cada vez más homogeneizado e insular, en el que la IA ayuda a la publicación de material cada vez más mediocre, que luego alimenta más datos de entrenamiento de la IA, corre el riesgo de llevar a una utilidad cada vez menor de la investigación, obstaculizando el progreso científico.

En muchos sentidos, lo que significa ser científico no cambiará. La investigación es algo más que completar una serie de tareas discretas de la manera más eficiente posible. Es un esfuerzo cultural y una práctica social. El sentido común, la empatía, la intuición, la experiencia, la formación adquirida a lo largo de la vida, el pensamiento crítico y la creatividad nos hacen humanos. Los investigadores se desarrollan a través del intercambio de ideas y la reflexión colectiva. La investigación puede reunir a personas de diversas experiencias y antecedentes, estimular el debate crítico o fomentar el intercambio diplomático y formar la base para la acción y la promoción políticas. Es un foro para los logros humanos más allá de las impresionantes, pero aún reduccionistas, capacidades de la IA.

La IA generativa no es inherentemente buena ni mala. Está claro que llegó para quedarse, presenta nuevas oportunidades y plantea nuevos desafíos para la investigación. Si se utiliza con prudencia, la IA generativa podría ayudarnos a liberarnos de la burocracia que consume mucho tiempo y permitirnos tener más tiempo para el pensamiento creativo y la interacción social. Sin embargo, es una invención humana y sus efectos reflejarán los sistemas y entornos en los que se diseña y utiliza.

Los investigadores ya trabajan en un campo enormemente competitivo, con presiones para publicar o morir, incentivos para manipular o tomar atajos y sesgos profundamente arraigados en gran parte de su trabajo. La IA no crea estos problemas de nuevo, pero podría amplificarlos y acelerarlos. Cuando se buscan salvaguardas contra los riesgos de la IA generativa para la investigación, un buen punto de partida es un análisis largamente esperado sobre cómo se evalúa, recompensa y valora a los investigadores.

*Editorial. Rethinking research and generative artificial intelligence. Lancet 2024; 404 (10447):1. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01394-1)*

## Arquitectura genética del arroz

---

El arroz es fundamental para la dieta de los seres humanos en todo el mundo. Como muchos cultivos, es difícil desentrañar los fundamentos genéticos de los rasgos entre líneas altamente endogámicas. **Wei y col.** generaron un conjunto de más de 18 000 líneas de arroz de 16 muestras originales de diversos orígenes geográficos. Plantaron estas líneas en tres entornos diferentes, midieron 16 fenotipos agronómicos y realizaron estudios de asociación de todo el genoma. Los autores descubrieron que la base genética de muchos rasgos es altamente poligénica, identificaron genes causales potenciales y estimaron que los efectos epistáticos eran bastante pequeños. Este estudio proporcionará un gran recurso genético para el futuro estudio y mejora de este cultivo básico.

La base molecular de la variación fenotípica ha sido durante mucho tiempo uno de los esfuerzos centrales de la genética. En las plantas, la mayoría de los rasgos están controlados cooperativamente por múltiples genes. Además de los efectos aditivos de cada gen individual, a menudo existen interacciones genéticas entre genes que conducen a efectos epistáticos complejos. Aunque se han identificado funcionalmente muchos genes, en la mayoría de las plantas sigue faltando una visión global de la arquitectura genética, incluido el número de genes que afectan a un rasgo, así como los efectos genéticos y sus interacciones entre sí.

La llegada de nuevas tecnologías genómicas y métodos de genética cuantitativa ha facilitado enormemente la caracterización de la arquitectura genética. No obstante, el poder se ve fuertemente afectado por el tamaño, la diversidad y la estructura de la población genética utilizada. Las frecuencias alélicas de la mayoría de los genes y sus combinaciones digénicas están muy sesgadas en las poblaciones naturales. Las poblaciones experimentales menos estructuradas pueden dar lugar a combinaciones alélicas más informativas y son más adecuadas para el mapeo genético, la detección de interacciones epistáticas y la evaluación de efectos genéticos. Sin embargo, hasta la fecha, tanto la diversidad genética como el tamaño de la muestra de las poblaciones experimentales en la mayoría de las plantas son relativamente limitados y no suficientes para realizar una caracterización poderosa y fiable.

Los autores desarrollaron una gran población permanente de arroz [18 421 líneas (arroz 18K)], utilizando un enfoque diseñado para reducir la estructura de la población. Generaron conjuntos de genomas de nivel de referencia para los fundadores y obtuvieron genotipos de alta densidad de todas las líneas de arroz 18K mediante la secuenciación del genoma completo. En total, mapearon 1207 *loci* de rasgos cuantitativos (QTL) para 16 rasgos agronómicos y desarrollaron un método de genómica integrada [estudio de asociación de todo el genoma del arroz con el gen (*RiceG2G*)] para priorizar los genes causales. De 1207 QTL, el 28.0% contenía genes conocidos. Para el número de panícula y la fecha del encabezado, validaron experimentalmente dos genes causales recientemente identificados, *OsMADS22* y *OsFTL1*. Además, construyeron un interactoma genético utilizando arroz 18K en el que 170 genes enmascarantes estaban implicados en la causa de los efectos genéticos de fondo. Estimaron que los efectos aditivos y epistáticos del QTL identificado explicaron colectivamente el 49.9 y el 2.2% de la variación fenotípica, respectivamente. Por el contrario, se estimó que la heredabilidad genómica que explica los efectos aditivos y epistáticos era del 56.2 y el 8.8%, respectivamente.

El trabajo de mapeo genético sugiere que los genes de rasgos cuantitativos previamente identificados son una pequeña proporción del conjunto total del arroz. Aún se necesitan amplios estudios genómicos cuantitativos y funcionales para diversos rasgos para ampliar aún más la lista de genes. En cuanto a la arquitectura genética general, los efectos aditivos son la fuerza principal en la configuración de los rasgos del arroz y la relación genotipo-fenotipo se vuelve compleja en presencia de numerosas interacciones genéticas. Especialmente, los alelos enmascarantes en pares de epistasis prevalecen en el arroz, lo que genera un efecto de fondo genético significativo. Estos hallazgos mejoran nuestra comprensión de la genética del arroz y de las plantas en general.

*Wei X et al. Genomic investigation of 18,421 lines reveals the genetic architecture of rice. Science 2024; Vol 385, Issue 6704. DOI: [10.1126/science.adm8762](https://doi.org/10.1126/science.adm8762).*

## Nombres ofensivos de plantas

---

Muchos nombres de plantas son ofensivos: los botánicos votarán si cambiarlos.

Los investigadores en una reunión internacional también considerarán cómo monitorizar nombres que tienen raíces problemáticas.

El 18 de julio, el Congreso Botánico Internacional votó para cambiar el nombre de las plantas que contienen *caffra* y sus derivados, y para crear un comité que abordará las designaciones taxonómicas problemáticas. Este mes, el grupo que establece las reglas para nombrar especies de plantas votará si cambiar el nombre de docenas de organismos cuyas designaciones científicas contienen un insulto racial, así como reconsiderar otros nombres ofensivos, como aquellos que reconocen a los colonialistas o a personas que abogaron por la esclavitud.

Cientos de nombres de plantas racistas cambiarán después de una histórica votación de los botánicos. Las votaciones en el Congreso Botánico Internacional en Madrid marcan la primera vez que los taxónomos consideran oficialmente cambios en las reglas para abordar los nombres de especies que muchas personas consideran ofensivas.

Los defensores de las propuestas argumentan que, a medida que la sociedad en general aborda la veneración de las personas responsables de injusticias históricas, la ciencia también debería hacerlo. Pero a algunos en el mundo de la taxonomía les preocupa que cambiar nombres en masa pueda sembrar confusión en la literatura científica, además de crear una "pendiente resbaladiza" que podría amenazar cualquier nombre de especie que reconozca a una persona. "Es muy desafortunado que muchos de estos nombres sean ofensivos", dice **Alina Freire-Fierro**, botánica de la Universidad Técnica de Cotopaxi en Latacunga, Ecuador. "Cambiar los nombres que ya se han publicado causaría mucha confusión".

Los defensores de los cambios señalan que los nombres de las especies y las reglas de la taxonomía cambian constantemente: la reunión de esta semana considerará cientos de propuestas para alterar las reglas de los nombres de las plantas. Eliminar nombres especialmente atroces es una gota en el océano en comparación con los cambios que ya ocurren cuando, por ejemplo, un análisis genético divide una sola especie en múltiples especies o revela nuevas relaciones entre especies, dicen los científicos que apoyan las medidas. "Sería fantástico contar con algún mecanismo para eliminar algunos de los nombres más ofensivos", añade **Lennard Gillman**, biogeógrafo evolutivo jubilado y consultor independiente en Auckland, Nueva Zelanda.

Cada seis o siete años, los taxónomos se reúnen en una conferencia llamada Congreso Botánico Internacional para considerar cambios en las reglas para nombrar plantas, así como hongos y algas (un grupo separado es responsable de los nombres de los animales). A finales de esta semana, los miembros de la Sección de Nomenclatura votarán dos propuestas que tratan de nombres culturalmente sensibles.

Las nuevas especies de plantas suelen ser nombradas por los científicos que las descubren, con el requisito clave de que una descripción aparezca en la literatura científica. Durante el siglo XIX e incluso hasta bien entrado el XX, los científicos, en su mayoría europeos, que daban nombres formales a las especies encontradas en el mundo no occidental, a menudo reconocían a los gobernantes coloniales, como el político Cecil Rhodes, y a sus mecenas.

Una de las propuestas tiene como objetivo cambiar el nombre de unas 218 especies cuyos nombres científicos se basan en la palabra *caffra* y varios derivados (que son insultos étnicos utilizados a menudo contra los negros en el sur de África) y reemplazarlo con derivados de 'afr' para reconocer en su lugar África. La segunda propuesta, de ser aprobada, crearía un comité para reconsiderar nombres ofensivos y culturalmente inapropiados.

En una votación realizada antes del congreso para evaluar cuánto apoyo hay para los cientos de propuestas, casi el 50% de los votantes apoyó cambiar los nombres científicos de plantas como *Erythrina caffra*, comúnmente conocida como árbol de coral costero, a *Erythrina affra*. La propuesta para crear el comité superó un umbral (recibiendo menos del 75% de votos "no") para ser votada esta semana en persona.

**Gideon Smith**, taxónomo de plantas de la Universidad Nelson Mandela (NMU) en Gqeberha, Sudáfrica, espera una votación extremadamente reñida a favor de la enmienda 'caffra', que él y su colega taxónomo de la NMU Estrela Figueiredo presentaron. Para aprobarse, la votación requiere una supermayoría del 60%, pero el resultado dependerá de quién asista al congreso, así como de los "votos institucionales" que permiten a herbarios como el Real Jardín Botánico de Kew, en Londres, asignar votos por poder a un asistente.

"Existe resistencia contra estas propuestas por el temor de provocar un caos en la nomenclatura de las plantas", dice Smith. Pero añade que el resultado de no exigir más a los científicos que utilicen un

término que consideran enormemente ofensivo supera con creces las mínimas consecuencias prácticas de los cambios. "No se me ocurre ninguna forma más sencilla de deshacerme de este insulto racial".

**Kevin Thiele**, taxónomo de plantas de la Universidad Nacional de Australia en Canberra, espera que, si se aprueba su propuesta de crear un mecanismo para eliminar nombres ofensivos, un número relativamente pequeño de nombres de especies cambiaría. Es probable que el argumento a favor de la estabilidad en los nombres de las especies se vea superado sólo en los casos en que las plantas llevan el nombre de individuos "suficientemente atroces".

Un cambio que a Thiele le gustaría ver es un género de arbustos en flor, la mayoría de los cuales tienen flores amarillas y se encuentran en Australia, llamado *Hibbertia*, con nuevas especies descubiertas rutinariamente. Llevan el nombre de George Hibbert, un comerciante inglés del siglo XVIII que se benefició de la trata de esclavos y luchó contra la abolición.

**Alexandre Antonelli**, científico brasileño y director científico de Kew, simpatiza con estas preocupaciones y le gustaría ver un debate más amplio sobre cómo aumentar la equidad, la diversidad y la inclusión en este campo. Pero le preocupan los aspectos prácticos y las consecuencias no deseadas de los cambios en las reglas de denominación, como quién juzgaría los cambios o cómo se arbitrarían los desacuerdos. Además, Antonelli sostiene que es mejor centrar los recursos limitados en catalogar, estudiar y proteger la biodiversidad.

Algunos investigadores han pedido cambios aún mayores: el fin de la práctica de nombrar especies con nombres de personas. Pero eso no parece justo, dice Freire-Fierro, y podría privar a los investigadores del sur global de la oportunidad de nombrar las especies que descubren con el nombre de científicos locales y líderes indígenas, o de recaudar fondos para la conservación.

Incluso si las dos propuestas que se están considerando no se aprueban, Thiele y otros dicen que los problemas que intentan abordar no desaparecerán. A Gillman, por ejemplo, le gustaría que futuros congresos botánicos consideraran reemplazar algunos nombres de plantas existentes con nombres antiguos utilizados por grupos indígenas.

Es inimaginable lo que **Carl Nilsson Linnæus (Carolus Linnæus)** podría pensar, si saliera de su tumba en Uppsala (Suecia) y viese lo que los delicados botanistas, de fina piel y emocionalidad extrasensorial, están haciendo con su legado.



Carl Nilsson Linnæus (Carolus Linnæus) (1707-1778)

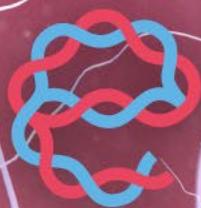


Retrato de George Hibbert pintado por John Hoppner.

George Hibbert, un comerciante inglés del siglo XVIII que se benefició de la trata de esclavos y luchó contra la abolición, presta su nombre a un género de arbustos en flor. Crédito: Llyfrgell Genedlaethol Cymru – Biblioteca Nacional de Gales

Callaway E. *Nature*. 16 July, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02337-1>.

Guedes, P. et al. *Nature Ecol. Evol.* 7, 1157–1160 (2023).



euroespes  
health



# Enfermedades del Sistema Nervioso

# Enfermedad de Alzheimer

## Rendimiento aceptable de las pruebas de biomarcadores sanguíneos de patología amiloide: recomendaciones de la *Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease*

---

Recientemente, los tratamientos anti-amiloide para la enfermedad de Alzheimer sintomática temprana están disponibles clínicamente en algunos países, lo que ha aumentado considerablemente la necesidad de confirmación con biomarcadores de la patología amiloide. Las pruebas de biomarcadores sanguíneos (BBM) para la patología amiloide son más aceptables, accesibles y escalables que las pruebas PET de amiloide o las pruebas de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero tienen niveles de rendimiento muy variables. La Iniciativa Global de CEO sobre la Enfermedad de Alzheimer convocó a un grupo de trabajo de BBM para considerar el rendimiento mínimo aceptable de las pruebas de BBM para uso clínico. El estado de amiloide en la PET se identificó como estándar de referencia. Para su uso como prueba de clasificación antes de pruebas de confirmación posteriores, como las pruebas de PET o LCR de amiloide, el grupo de trabajo BBM recomienda que una prueba de BBM tenga una sensibilidad de  $\geq 90\%$  con una especificidad de  $\geq 85\%$  en atención primaria y  $\geq 75\text{--}85\%$  en atención secundaria dependiendo de la disponibilidad de pruebas de seguimiento. Para su uso como prueba de confirmación sin pruebas de seguimiento, una prueba de BBM debe tener un rendimiento equivalente al de las pruebas de LCR: una sensibilidad y especificidad de  $\sim 90\%$ . Es importante destacar que los valores predictivos de todas las pruebas de biomarcadores varían según la probabilidad previa a la prueba de patología amiloide y deben interpretarse en el contexto clínico completo. El uso de pruebas BBM que cumplan con estos estándares de desempeño podría permitir que más personas reciban un diagnóstico preciso y oportuno de la enfermedad de Alzheimer y potencialmente se beneficien de nuevos tratamientos.

Schindler, S.E., Galasko, D., Pereira, A.C. et al. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology — recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease. *Nat Rev Neurol* 20, 426–439 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00977-5>

## Estadía de la enfermedad de Alzheimer basada en biomarcadores

---

La estadificación de la enfermedad, mediante la cual la extensión espacial y la carga de la patología cerebral se utilizan para estimar la gravedad de la enfermedad de Alzheimer (EA), es fundamental para el diagnóstico neuropatológico estándar de la EA. Los marcos de diagnóstico *in vivo* actuales para la EA se basan en concentraciones anormales de  $\beta$ -amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo o en exploraciones por TEP, y los avances en imágenes moleculares han abierto la posibilidad de estadificación *in vivo* de la EA. Centrándose en los principios clave de la estadificación de la enfermedad compartidos en varias áreas de la medicina, **Joseph Therriault, Suzanne E. Schindler y colegas** destacan el potencial de la estadificación *in vivo* de la EA para transformar nuestra comprensión de la EA preclínica, perfeccionar los criterios de inscripción para ensayos de terapias modificadoras de la enfermedad y ayudar en la toma de decisiones clínicas en la era de la terapéutica anti-amiloide. Proporcionan una revisión de última generación de los sistemas recientes de estadificación de la EA basados en biomarcadores y destacan sus contribuciones a la comprensión de la historia natural de la EA. Además, describen marcos hipotéticos para estadificar la gravedad de la EA utilizando biomarcadores de líquidos más accesibles. Además, al aplicar la estadificación basada en PET con amiloide a ensayos terapéuticos anti-amiloide publicados recientemente, señalan cómo los marcos de estadificación de la enfermedad basados en biomarcadores podrían ilustrar los numerosos cambios patológicos que ya han tenido lugar en personas con EA levemente sintomática. Finalmente, discuten los desafíos relacionados con la validación y estandarización de la estadificación de la enfermedad y brindan una perspectiva prospectiva sobre posibles aplicaciones clínicas.

Therriault, J., Schindler, S.E., Salvadó, G. et al. Biomarker-based staging of Alzheimer disease: rationale and clinical applications. *Nat Rev Neurol* 20, 232–244 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00942-2>

## Placas y ovillos de Alzheimer a resolución microscópica tridimensional

---

Los péptidos  $\beta$ -amiloide y las proteínas tau forman filamentos en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer. Utilizando un enfoque de microscopía electrónica para visualizar finas rodajas de tejido cerebral en 3D, estos filamentos se pueden ver en su entorno nativo.

En la enfermedad de Alzheimer, los péptidos  $\beta$ -amiloide y las proteínas tau se ensamblan en filamentos que se cree que son dañinos para el cerebro. Los filamentos de  $\beta$ -amiloide se agrupan en el espacio entre las células cerebrales y forman placas, mientras que los filamentos de tau forman ovillos e hilos dentro de las células cerebrales. Estos conjuntos son visibles bajo un microscopio óptico y han sido las características definitorias de la enfermedad de Alzheimer desde que se describió por primera vez en 1907. Sin embargo, no está claro cómo los filamentos individuales hechos de  $\beta$ -amiloide y tau se organizan en placas, ovillos e hilos. En un artículo publicado en *Nature*, **Gilbert et al.** proporcionan imágenes detalladas en 3D del tejido cerebral, adquiridas mediante una técnica llamada tomografía crioelectrónica, que por primera vez aporta claridad a la organización *in situ* de los filamentos de  $\beta$ -amiloide y tau.

Los autores tuvieron que superar tres obstáculos principales para lograr que las muestras de tejido cerebral fueran adecuadas para la obtención de imágenes mediante un microscopio electrónico de transmisión. Primero, sus muestras debían ser lo suficientemente delgadas para que los electrones pudieran atravesarlas. En segundo lugar, debido a que el hielo cristalino interfiere con la obtención de imágenes, sus muestras hidratadas debían congelarse lo suficientemente rápido como para que el agua no tuviera tiempo de cristalizar. En tercer lugar, debido a que las placas de  $\beta$ -amiloide y los ovillos de tau ocupan sólo una pequeña fracción del cerebro, los autores necesitaban una forma de encontrar las áreas relevantes para obtener imágenes.

Gilbert et al. comenzaron preparando tejido cerebral (específicamente, corteza cerebral de la región temporal) de un individuo que tenía la enfermedad de Alzheimer. El tejido se congeló unas seis horas después de la muerte del individuo mediante inmersión en nitrógeno líquido. Como esta forma de congelación conduce a la formación de cristales de hielo, los autores primero tuvieron que descongelar sus muestras antes de cortar el tejido en rodajas de entre 100 y 200 micrómetros de espesor. Luego agregaron un tinte fluorescente que se une a los filamentos para que las regiones que contienen estos filamentos puedan identificarse más adelante. Para evitar que se formaran nuevos cristales de hielo, congelaron estas rodajas rápidamente a  $-188^{\circ}\text{C}$ , bajo alta presión. Adelgazaron aún más las rodajas a 70-200 nanómetros utilizando un cuchillo de diamante o un haz de iones enfocado. En ambos casos, la fluorescencia del tinte se visualizó bajo un microscopio óptico y se utilizó para identificar las áreas de interés. Finalmente, tomaron varias imágenes de los cortes de tejido desde diferentes ángulos utilizando un microscopio electrónico y las combinaron para reconstruir imágenes en 3D de regiones del cerebro que contenían placas de  $\beta$ -amiloide y ovillos e hilos de tau. Aunque las resoluciones logradas en este estudio son inferiores a las que se pueden obtener observando muestras purificadas bajo un microscopio electrónico, dichas tomografías electrónicas proporcionan información sobre la disposición de los componentes celulares en su estado hidratado nativo.

¿Qué encontraron los autores? Observaron que los filamentos de  $\beta$ -amiloide dentro de las placas pueden ramificarse y que su orientación no depende de la de los filamentos vecinos. También observaron que regiones de filamentos de  $\beta$ -amiloide en las placas se intercalan con otros materiales del cerebro, como pequeñas vesículas, fragmentos de membranas lipídicas e incluso algunas misteriosas partículas cúbicas que permanecen sin identificar. Por el contrario, los filamentos de tau enredados o en hilos no están ramificados y tienden a alinearse entre sí.

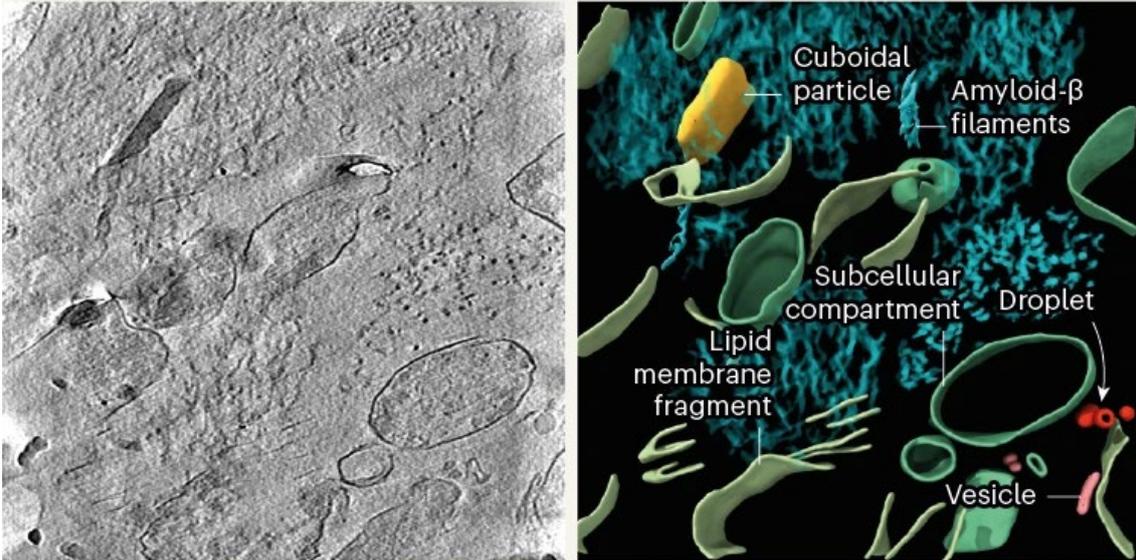
Utilizando un método de procesamiento de imágenes que alinea imágenes de características similares y crea un "promedio" compuesto de ellas, los autores también obtuvieron imágenes de filamentos de tau con mayor detalle. Un estudio anterior, en el que se purificaron filamentos del cerebro de personas con la enfermedad de Alzheimer, identificó dos tipos de filamento tau: filamentos helicoidales emparejados y filamentos rectos. Gilbert et al. confirman la presencia de ambos tipos en el tejido cerebral, excluyendo así la posibilidad de que las estructuras identificadas en los experimentos anteriores hayan sido alteradas por purificación. En un nuevo hallazgo, también observaron que los filamentos helicoidales emparejados y los filamentos rectos no se mezclan al azar, sino que tienden a estar cerca de filamentos del mismo tipo y, a menudo, están dispuestos con la misma polaridad. Los autores plantean la posibilidad de que esta disposición no aleatoria de los filamentos de tau pueda deberse a interacciones entre ellos. Alternativamente, los haces de filamentos podrían crecer en paralelo desde puntos focales vecinos.

Desafortunadamente, debido a que los filamentos de  $\beta$ -amiloide son más pequeños que los filamentos de tau, sus imágenes no contenían suficiente información para realizar procedimientos de promedio similares. Los avances en curso en microscopía electrónica deberían mejorar la calidad de las imágenes en el futuro.

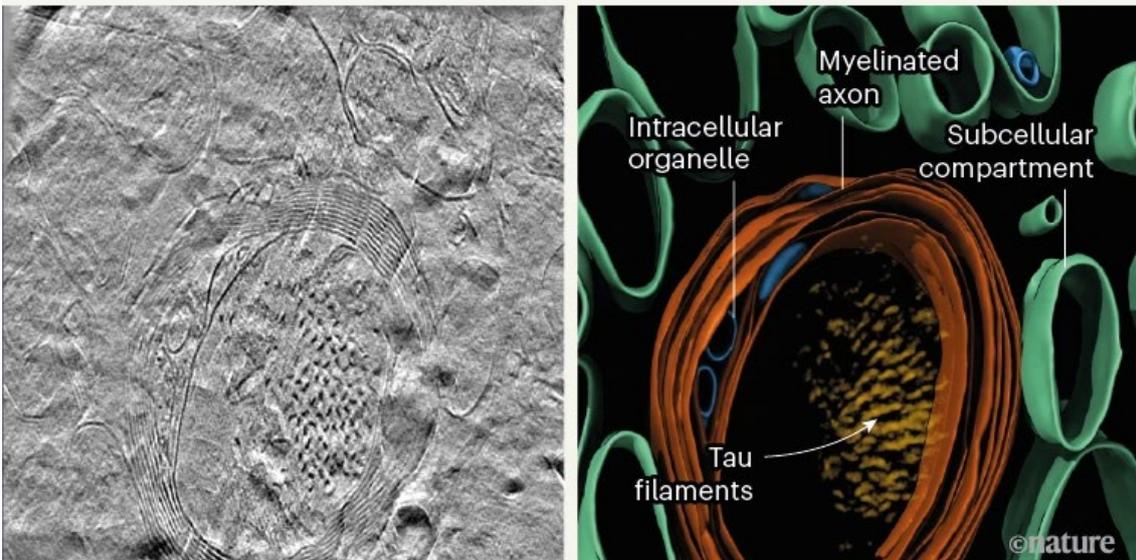
Al igual que lo que sucede si uno coloca una lechuga en el congelador de casa, los cristales de hielo que se forman cuando el tejido cerebral se sumerge en nitrógeno líquido causan daño a las células. Posiblemente esta sea la razón por la que los autores observaron fragmentos de membrana lipídica dentro de las placas. Los autores realizaron experimentos de control con cerebros de ratones, que mostraron fragmentos de membrana similares en características similares a placas cuando el tejido se congeló por primera vez mediante inmersión en nitrógeno líquido. Pero estos fragmentos estaban ausentes cuando los cortes de cerebro de ratón se congelaron directamente usando alta presión. Por lo tanto, equipar los laboratorios de neuropatología con las máquinas y la experiencia para realizar la congelación de cortes de cerebro a alta presión, con un retraso mínimo después de la muerte, será valioso para futuros estudios sobre el cerebro humano.

También podrían utilizarse técnicas similares a las descritas en este estudio para estudiar ensamblajes filamentosos que se encuentran en otras enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, tau forma filamentos en varias enfermedades, incluida la degeneración corticobasal, la encefalopatía traumática crónica y la parálisis supranuclear progresiva. En 2021, un estudio de microscopía electrónica de filamentos aislados del tejido cerebral de varios individuos reveló que estructuras específicas de filamentos tau definen diferentes enfermedades. Imágenes detalladas en 3D de los entornos celulares en los que se forman podrían arrojar luz sobre por qué las estructuras de los filamentos son específicas de cada enfermedad. Además, el mapeo de los entornos celulares de los filamentos en cerebros enfermos contribuirá al desarrollo de mejores modelos de enfermedades basados en laboratorio, proporcionando así las herramientas para mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes y, en última instancia, desarrollar nuevas terapias.

### a Amyloid- $\beta$ plaque



### b Tau tangle



Tejido cerebral de Alzheimer capturado mediante tomografía crioelectrónica. Para examinar la disposición de las placas de  $\beta$ -amiloide y los ovillos de tau que se encuentran en los cerebros de personas con enfermedad de Alzheimer, Gilbert et al. congelaron tejido cerebral humano a alta presión y visualizaron cortes finos utilizando microscopía de fluorescencia combinada con tomografía electrónica. A) Un corte tomográfico (izquierda) y una interpretación segmentada en 3D de la tomografía (derecha) muestran filamentos de  $\beta$ -amiloide ramificados dispuestos en placas, rodeados por compartimentos subcelulares unidos a membranas y materia extracelular que incluye vesículas, gotitas, fragmentos de membrana lipídica y sustancias no identificadas. B) a diferencia de los filamentos de  $\beta$ -amiloide, los filamentos de tau no están ramificados y están alineados en la misma orientación y polaridad que sus vecinos. Los filamentos tau del mismo tipo están agrupados y estos grupos pueden ser extracelulares o intracelulares (por ejemplo, dentro del axón de una neurona rodeada por una vaina de mielina).

Scheres AHW. *Nature* 631, 747-748 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02119-9>.

Gilbert, M. A. G. et al. *Nature* 631, 913-919 (2024).

## La senescencia microglial es una posible diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer

---

Un nuevo estudio publicado en *Acta Neuropathologica* ha identificado microglía senescente prematuramente en las proximidades de placas de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en el cerebro de personas con enfermedad de Alzheimer (EA). Se cree que estas células disfuncionales son una consecuencia de la patología  $A\beta$  y podrían representar un objetivo para los fármacos senolíticos, que inducen la apoptosis de las células senescentes.

"Investigaciones anteriores han sugerido que la EA puede inducir la senescencia celular, pero no se entendía la gama de tipos de células afectadas y las relaciones con factores estresantes específicos", explica el autor principal **Nurun Fancy**. "Buscamos describir exhaustivamente las células afectadas e identificar los factores específicos responsables de inducir la senescencia".

Wood, H. *Microglial senescence is a potential therapeutic target for Alzheimer disease. Nat Rev Neurol* 20, 379 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00979-3>

## Alzheimer: Un síndrome complejo que requiere soluciones múltiples

---

Dos vacas sagradas de la neurología clásica, **Amos D. Korczyn** y **Lea T. Grinberg**, discuten sobre la complejidad de la enfermedad de Alzheimer. La demencia, una afección frecuente entre las personas mayores, tiene profundas implicaciones sociales. Una extensa investigación no ha dado como resultado ninguna cura para lo que se percibe como la enfermedad demencial más común: la enfermedad de Alzheimer (EA). La EA se define por anomalías cerebrales específicas (placas de  $\beta$ -amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau) que se propone influyen activamente en el proceso neurodegenerativo. Sin embargo, faltan pruebas concluyentes de la toxicidad del  $\beta$ -amiloide, se desconocen los mecanismos que conducen a la acumulación de placas y ovillos y la eliminación del  $\beta$ -amiloide no ha detenido la neurodegeneración. Entonces, la pregunta sigue siendo: ¿estamos avanzando hacia una solución? La complejidad de la EA se ve subrayada por numerosos factores de riesgo genéticos y ambientales, y diversas presentaciones clínicas, lo que sugiere que la EA es más parecida a un síndrome que a una enfermedad tradicional, y su manifestación patológica representa una convergencia de vías patogénicas. Por lo tanto, una solución requiere un enfoque multifacético en lugar de una única "solución milagrosa". Un mejor reconocimiento y clasificación de las condiciones que convergen en placas y acumulación de ovillos y su tratamiento requiere el uso de múltiples estrategias simultáneamente.

Korczyn, A.D., Grinberg, L.T. *Is Alzheimer disease a disease?. Nat Rev Neurol* 20, 245–251 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00940-4>

# Enfermedad de Parkinson

## Hipótesis para la disfunción de la memoria en la enfermedad de Parkinson

---

Los trastornos cognitivos son cada vez más reconocidos en la enfermedad de Parkinson (EP), incluso en las primeras etapas de la enfermedad, y la memoria es uno de los dominios cognitivos más afectados. Clásicamente, la disfunción del sistema colinérgico del hipocampo se asociaba con trastornos de la memoria, mientras que el deterioro del sistema dopaminérgico nigroestriatal se consideraba responsable de los déficits ejecutivos. La evidencia de los estudios sobre la EP ahora respalda la participación de la amígdala, que modula la atribución emocional a las experiencias. **Salvatore Citro, Giulia Di Lazzaro, Angelo Tiziano Cimmino, Guido Maria Giuffrè, Camillo Marra y Paolo Calabresi** proponen un modelo tripartito que incluye el hipocampo, el cuerpo estriado y la amígdala como estructuras clave para los trastornos cognitivos en la EP. Primero, exploran las relaciones anatomofuncionales de estas estructuras y se resume la evidencia experimental que respalda su papel en la disfunción cognitiva en la EP. Luego discuten el papel potencial de la  $\alpha$ -sinucleína, una característica patológica de la EP, en el sistema de memoria tripartito como mecanismo clave en la patogénesis de los trastornos de la memoria en la enfermedad.

*Citro, S., Lazzaro, G.D., Cimmino, A.T. et al. A multiple hits hypothesis for memory dysfunction in Parkinson disease. Nat Rev Neurol 20, 50–61 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00905-z>.*

## Vinculación del cerebelo con la enfermedad de Parkinson

---

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por síntomas motores y no motores heterogéneos, resultantes de una neurodegeneración que afecta a varias partes del sistema nervioso central. Aunque la patología de la EP afecta predominantemente al sistema nigral-estriatal, cada vez hay más evidencia que sugiere que los cambios patológicos se extienden más allá de los ganglios basales hacia otras partes del cerebro, incluido el cerebelo. Además de su participación primaria en el control motor, ahora se sabe que el cerebelo también desempeña un papel importante en los procesos cognitivos, del sueño y afectivos. Durante la última década, un creciente conjunto de investigaciones ha proporcionado hallazgos de neuroimagen clínica, patológica, neurofisiológica, estructural y funcional que establecen claramente un vínculo entre el cerebelo y la EP. **Tianbai Li, Weidong Le y Joseph Jankovic** presentan una visión general y una actualización sobre la participación del cerebelo en las características clínicas y la patogénesis de la EP, lo que podría proporcionar un marco novedoso para una mejor comprensión de la heterogeneidad de la enfermedad.

*Li, T., Le, W. & Jankovic, J. Linking the cerebellum to Parkinson disease: an update. Nat Rev Neurol 19, 645–654 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00874-3>.*

## Parkinsonismo endémico

---

El término "parkinsonismo endémico" se refiere a enfermedades que se manifiestan con un síndrome parkinsoniano dominante, que puede ser típico o atípico, y que están presentes sólo en una población o lugar geográficamente definido en particular. Actualmente se conocen diez fenotipos de parkinsonismo endémico: tres en la región del Pacífico occidental; dos en la región de Asia y Oceanía; uno en las islas caribeñas de Guadalupe y Martinica; y cuatro en Europa. Algunas de estas enfermedades parecen estar desapareciendo con el tiempo y, por lo tanto, probablemente sean provocadas por factores ambientales únicos. Por el contrario, otros tipos persisten porque están determinados exclusivamente genéticamente. Dada la agrupación geográfica y la posible superposición de las características biológicas y clínicas de estas enfermedades excepcionalmente

interesantes, **Katerina Menšíková, John C. Steele, Raymond Rosales, Carlo Colosimo, Peter Spencer** y otros proporcionan un texto de referencia histórica y ofrecen perspectivas actuales sobre cada uno de los 10 fenotipos del parkinsonismo endémico. El conocimiento obtenido del estudio de estas entidades patológicas apoya la hipótesis de que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, no sólo en el parkinsonismo endémico sino también en general. Al mismo tiempo, esta comprensión sugiere direcciones útiles para futuras investigaciones en esta área.

*Menšíková, K., Steele, J.C., Rosales, R. et al. Endemic parkinsonism: clusters, biology and clinical features. Nat Rev Neurol 19, 599–616 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00866-3>.*

## Esclerosis Múltiple

### El inhibidor de BTK fracasa en los ensayos clínicos de esclerosis múltiple

---

Los inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton han demostrado potencial terapéutico en modelos preclínicos de esclerosis múltiple (EM), pero los resultados de los ensayos presentados recientemente en el Foro ACTRIMS (West Palm Beach, FL, EE. UU., del 29 de febrero al 2 de marzo de 2024) indican que la traducción a clínica sea sencilla. **Xavier Montalbán** presentó los resultados de los ensayos de fase III EvolutionRMS 1 y 2 del inhibidor de BTK evobrutinib en pacientes con EM recurrente (EMR). Los ensayos incluyeron a 2290 participantes, que fueron asignados al azar para recibir evobrutinib (n = 1143) o teriflunomida (n = 1147), un fármaco que ya se utiliza para tratar la EMR.

*Wood, H. BTK inhibitor falters in multiple sclerosis trials. Nat Rev Neurol 20, 255 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00958-8>*

### El ADN mitocondrial marca la esclerosis múltiple

---

El ADN mitocondrial (ADNmt) se ha identificado como un biomarcador potencial de esclerosis múltiple (EM) y la respuesta al tratamiento. Se midieron los niveles de ADNmt en el líquido cefalorraquídeo de 48 personas con EM antes y después del autotrasplante de células madre hematopoyéticas (aHSCT; una terapia agresiva de reconstitución inmune para la enfermedad) y 32 individuos sanos. Los niveles de ADNmt fueron más altos entre las personas con EM que entre los participantes de control sanos y se correlacionaron con varias medidas clínicas de la enfermedad. Después de un HSCT, los niveles de ADNmt en el grupo con EM no difirieron significativamente de los de los individuos de control sanos.

*Fyfe, I. Mitochondrial DNA marks multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 20, 203 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00948-w>*

# Esclerosis Lateral Amiotrófica

## Exposoma de la esclerosis lateral amiotrófica

---

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad mortal de degeneración de la neurona motora con una supervivencia típica de sólo 2 a 5 años desde el diagnóstico. Las causas de la ELA son multifactoriales: las mutaciones genéticas conocidas representan sólo alrededor del 70% de los casos de ELA familiar y el 15% de los casos esporádicos, y las estimaciones de heredabilidad oscilan entre el 8% y el 61%, lo que indica causas adicionales más allá de la genética. En consecuencia, ha aumentado el interés en las contribuciones ambientales al riesgo y la progresión de la ELA. La hipótesis gen-tiempo-ambiente postula que la aparición de la ELA se produce mediante una interacción de genes con exposiciones ambientales durante el envejecimiento. Una hipótesis alternativa, el modelo de múltiples pasos de la ELA, sugiere que se requieren varios impactos, al menos algunos de los cuales podrían ser ambientales, para desencadenar la aparición de la enfermedad, incluso en presencia de mutaciones asociadas a la ELA altamente penetrantes. Los estudios han tratado de caracterizar el exposoma de la ELA: la acumulación de exposiciones ambientales a lo largo de la vida que aumentan el riesgo de enfermedad y afectan la progresión. Identificar el alcance completo de los tóxicos ambientales que aumentan el riesgo de ELA aumenta la posibilidad de prevenir enfermedades eliminando o mitigando las exposiciones. **Stephen A. Goutman, Masha G. Savelieff, Dae-Gyu Jang, Junguk Hur y Eva L. Feldman** resumen la evidencia de un exposoma de ELA y discuten las fortalezas y limitaciones de los estudios epidemiológicos que han identificado contribuciones de diversas fuentes. También consideran los mecanismos potenciales de toxicidad mediada por la exposición y sugieren direcciones futuras para la investigación del exposoma de ELA.

*Goutman, S.A., Savelieff, M.G., Jang, DG. et al. The amyotrophic lateral sclerosis exposome: recent advances and future directions. Nat Rev Neurol 19, 617–634 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00867-2>*

## Deterioro neuropsicológico en la esclerosis lateral amiotrófica-trastorno del espectro frontotemporal

---

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa de curso rápido, caracterizada por disfunción de las neuronas motoras, que conduce a una discapacidad progresiva y la muerte. **Sharon Abrahams** examina las evidencias neuropsicológicas que han impulsado la reconceptualización de la ELA como un trastorno de espectro que va desde un trastorno motor puro fenotipo a ELA-DFT. Se centra en los cambios en la cognición y el comportamiento, cuya gravedad varía en todo el espectro: alrededor del 50% de las personas con ELA se encuentran dentro del rango normal, el 15% cumple los criterios de ELA-DFT y el 35% restante se encuentra en el espectro medio, en un rango con deterioros más leves y más focales. Los deterioros cognitivos incluyen déficits en la fluidez verbal, funciones ejecutivas, cognición social y lenguaje, y la apatía es el cambio de comportamiento más frecuente. El patrón y la gravedad del cambio cognitivo y conductual predicen la disfunción cerebral regional subyacente a partir de imágenes cerebrales y patología post-mortem. Nuestro mayor reconocimiento de la cognición y el comportamiento como parte del fenotipo de ELA ha llevado al desarrollo y estandarización de herramientas de evaluación, que se han incorporado a la investigación y la atención clínica. Medir los cambios a lo largo del curso de la enfermedad es vital para los ensayos clínicos, y la neuropsicología está demostrando ser un biomarcador de los primeros cambios preclínicos.

*Abrahams, S. Neuropsychological impairment in amyotrophic lateral sclerosis–frontotemporal spectrum disorder. Nat Rev Neurol 19, 655–667 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00878-z>*

## Factores nutricionales y metabólicos en la esclerosis lateral amiotrófica

---

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa compleja que clásicamente se cree que afecta el sistema motor. En los últimos 20 años, la investigación ha comenzado a considerar la contribución de los síntomas y características no motores de la enfermedad, y cómo podrían afectar el pronóstico de la ELA. De las características no motoras de la enfermedad, se ha demostrado consistentemente que el estado nutricional (por ejemplo, desnutrición) y el equilibrio metabólico (por ejemplo, pérdida de peso e hipermetabolismo) contribuyen a una progresión más rápida de la enfermedad y/o una muerte más temprana. También se está empezando a demostrar que varios cambios celulares complejos observados en la ELA, incluida la disfunción mitocondrial, contribuyen al fallo bioenergético. El agotamiento de energía resultante en las neuronas que requieren mucha energía las hace sensibles a la apoptosis. Dado que los factores estresantes nutricionales y metabólicos a nivel celular y de todo el cuerpo pueden afectar la capacidad de mantener una función óptima, estos factores presentan vías a través de las cuales podemos identificar nuevos objetivos para el tratamiento de la ELA. Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia de modificar el equilibrio energético en la ELA. **Albert Ludolph, Luc Dupuis, Edward Kasarskis, Frederik Steyn, Shyuan Ngo y Christopher McDermott** revisan la base de evidencia para las intervenciones metabólicas y nutricionales en la ELA.

*Ludolph, A., Dupuis, L., Kasarskis, E. et al. Nutritional and metabolic factors in amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol 19, 511–524 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00845-8>.*

## Terapia de aceptación y compromiso para mejorar la calidad de vida en personas con enfermedad de neurona motora

---

La enfermedad de la neurona motora es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y mortal para la que no existe cura. La Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) es una terapia psicológica que incorpora técnicas de aceptación, atención plena y cambio de comportamiento. El objetivo fue evaluar la efectividad de la ACT más la atención habitual, en comparación con la atención habitual sola, para mejorar la calidad de vida en personas con enfermedad de la neurona motora.

**Rebecca L. Gould y colegas** realizaron un ensayo controlado aleatorio paralelo, multicéntrico, de dos brazos en 16 centros o clínicas de atención de enfermedades de las neuronas motoras del Reino Unido. Los participantes elegibles tenían 18 años o más con un diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica familiar o esporádica, probable, clínicamente probable o posible, definitiva o respaldada por laboratorio; atrofia muscular progresiva; o esclerosis lateral primaria; que cumplieron los criterios diagnósticos de El Escorial de la Federación Mundial de Neurología. Los participantes fueron asignados al azar (1:1) para recibir hasta ocho sesiones de ACT adaptadas para personas con enfermedad de la neurona motora más la atención habitual o la atención habitual sola mediante un sistema basado en la web, estratificado por sitio. Los participantes fueron seguidos a los 6 y 9 meses después de la aleatorización. El resultado primario fue la calidad de vida utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida Revisado de McGill (MQOL-R) 6 meses después de la aleatorización. Los análisis primarios fueron modelos multinivel e intención de tratar modificada entre los participantes con datos disponibles. Este ensayo se registró previamente en el Registro ISRCTN (ISRCTN12655391).

Entre el 18 de septiembre de 2019 y el 31 de agosto de 2022, se contactó a 435 personas con enfermedad de la neurona motora para el estudio, de las cuales se evaluó la elegibilidad de 206 (47%) y se reclutó a 191. 97 (51%) participantes fueron asignados aleatoriamente a ACT más atención habitual y 94 (49%) fueron asignados a atención habitual sola. 80 (42%) de 191 participantes eran mujeres y 111 (58%) eran hombres, y la edad media fue de 63.1 años (DE 11.0). 155 (81%) participantes

tenían datos de resultados primarios 6 meses después de la aleatorización. Después de controlar las puntuaciones iniciales, la edad, el sexo y el agrupamiento de terapeutas, ACT más la atención habitual fue superior a la atención habitual sola en cuanto a la calidad de vida a los 6 meses (diferencia de medias ajustada en el MQOL-R de 0.66 [IC del 95%: 0.0; 22–1.10];  $d=0.46$  [0.16–0.77]). Los tamaños del efecto moderados fueron clínicamente significativos. Se informaron 75 eventos adversos, 38 de los cuales fueron graves, pero no se consideró que ningún evento adverso estuviera asociado con la intervención.

ACT más la atención habitual es clínicamente eficaz para mantener o mejorar la calidad de vida en personas con enfermedad de la neurona motora. A medida que surjan más evidencias que confirmen estos hallazgos, los proveedores de atención médica deberían considerar cómo se podría brindar acceso a la ACT, adaptado a las necesidades específicas de las personas con enfermedad de la neurona motora, dentro de los servicios clínicos de esta enfermedad.

*Gould RL 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; 403 (10442): P2381-2394. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00533-6).*

## Esquizofrenia

### Esquizofrenia: de la neuroquímica a los circuitos, síntomas y tratamientos

---

La esquizofrenia es una de las principales causas de discapacidad global. La farmacoterapia actual para la enfermedad utiliza predominantemente un mecanismo: el bloqueo del receptor D2 de dopamina, pero a menudo muestra una eficacia limitada y una tolerabilidad deficiente. Estas limitaciones resaltan la necesidad de comprender mejor la etiología de la enfermedad para ayudar al desarrollo de enfoques terapéuticos alternativos. **Oliver D. Howes, Bernard R. Bukala y Katherine Beck** revisan los últimos metanálisis y otros hallazgos sobre la neurobiología de la esquizofrenia prodrómica, de primer episodio y crónica, y el vínculo con los síntomas psicóticos, centrándonos en la evidencia de imágenes de personas con el trastorno. Esta evidencia demuestra alteraciones de neurotransmisores regionales específicas, incluidas medidas más altas de glutamato y dopamina en los ganglios basales, y niveles más bajos de glutamato, dopamina y ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en las regiones corticales, particularmente la corteza frontal, en relación con individuos sanos. Consideran cómo la disfunción en los circuitos cortico-tálamo-estriatal-mesencéfalo podría alterar el procesamiento de la información cerebral para subyacer a los síntomas psicóticos. Finalmente, discuten las implicaciones de estos hallazgos para el desarrollo de nuevos tratamientos mecanicistas y medicina de precisión para los síntomas psicóticos, así como para los síntomas negativos y cognitivos.

*Howes, O.D., Bukala, B.R. & Beck, K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. Nat Rev Neurol 20, 22–35 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00904-0>*

# Depresión

## ¿Realmente sabemos cómo actúan los antidepresivos?

En los laboratorios del *Imperial College* de Londres, Reino Unido, los investigadores están estudiando cómo pequeños grupos de neuronas y otras células apenas visibles a simple vista responden a los antidepresivos. El equipo de **Parastoo Hashemi** espera que estos organoides "minicerebros" finalmente nos ayuden a comprender cómo funcionan fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en cerebros de tamaño completo.

En 2024 se cumplen 50 años desde que los investigadores publicaron el primer artículo sobre el primer ISRS, la fluoxetina, que llegó al mercado como Prozac en 1988. Hoy en día, los ISRS se utilizan ampliamente para tratar la depresión: en Inglaterra, en 2022, se dispensaron 46 millones de recetas de ISRS, con 21 millones de ellos para el ISRS sertralina, lo que lo convierte en el décimo medicamento más recetado ese año. Eso se compara con 57 millones de recetas del medicamento más recetado, la atorvastatina, en el mismo año.

Como tal, puede parecer extraño que investigadores como Hashemi todavía no comprendan completamente cómo funcionan los ISRS y por qué funcionan mejor en algunos pacientes que en otros. De hecho, los investigadores han luchado durante décadas por equilibrar los beneficios de los medicamentos con sus deficiencias. En 2004, *Chemistry World* informó que solo funcionan ligeramente mejor que tomar un placebo inactivo. Al mismo tiempo, cobró importancia la preocupación por el mayor riesgo de suicidio entre los pacientes, especialmente los niños, que tomaban ISRS. Los ISRS también tienen otros efectos secundarios potencialmente graves.

Experimentos con ratones han sugerido que algunas moléculas de señalización marcan la depresión y se relacionan con lo bien que funcionan los medicamentos antidepresivos, específicamente los ISRS. Por lo tanto, los experimentos con minicerebros de Hashemi se centran en monitorizar los niveles de estas moléculas, incluida la histamina, mediadora de la inflamación, y el neurotransmisor serotonina, que afecta el estado de ánimo.

El grupo de Hashemi produce organoides a partir de las propias células de una persona. Luego, los científicos los integran con chips que monitorizan cómo cambian las pequeñas corrientes eléctricas en las células a medida que los investigadores lavan los organoides con una solución de un medicamento. Las fluctuaciones se relacionan con los niveles de histamina y serotonina. "Creemos que esas señales químicas pueden dar una indicación de si el fármaco va a ser eficaz", dice Hashemi a *Chemistry World*. Espera que las mediciones de su equipo ayuden a identificar diferencias entre las personas, mostrando "a qué medicamentos van a responder, qué combinaciones, qué dosis".

A pesar de las lagunas en nuestro conocimiento sobre los ISRS, estos fármacos todavía desempeñan un papel importante, comenta **Eero Castrén** de la Universidad de Helsinki, Finlandia. "Es cierto que aún queda mucho por mejorar en la eficacia de los antidepresivos", afirma. «Pero también es ampliamente aceptado que funcionan en muchos pacientes. No todos los pacientes, no todo el tiempo, no todas las condiciones. Pero para muchos, muchísimos pacientes, sí tienen un efecto». Sin embargo, los ISRS siguen siendo controvertidos, ya que las opiniones bioquímicas y sociales sobre la depresión chocan. Los investigadores bioquímicos quieren saber qué sucede en nuestro cerebro durante la depresión y si podemos utilizar esos procesos para ayudar a quienes la padecen. Mientras tanto, los investigadores sociales señalan que las drogas sólo tratan los síntomas de la depresión, lo que puede enmascarar o distraer la atención de la cuestión más fundamental de abordar sus causas sociales. La incertidumbre sobre cómo funcionan los ISRS es un área clave de conflicto. Pero ¿por qué persiste esa incertidumbre?

Un motivo de incertidumbre es que los ISRS aparecieron poco después de los medicamentos vendidos en la década de 1950 que mejoraban accidentalmente el estado de ánimo de los pacientes. Uno de ellos fue el medicamento contra la tuberculosis iproniazida, que según los investigadores detuvo la enzima monoaminoxidasa que degrada los neurotransmisores noradrenalina, serotonina y dopamina. "Hizo [a los pacientes] más felices", dice Hashemi.

La imipramina, inventada como un tratamiento antihistamínico para la alergia, sin darse cuenta se convirtió en el primero de la clase de antidepresivos tricíclicos. Los científicos no entienden exactamente cómo funcionan estos antidepresivos, pero sabemos que interactúan con proteínas receptoras que ayudan a transmitir señales a través de las células neuronales de nuestro cerebro. Los tricíclicos afectan a muchos de estos receptores, incluidos aquellos que envían señales cuando la noradrenalina, la serotonina y la dopamina se unen a ellos. Las neuronas liberan estos neurotransmisores en estructuras llamadas sinapsis para cerrar brechas con las neuronas adyacentes y enviar señales a sus vecinas.

En la década de 1960, los investigadores que buscaban minimizar los efectos secundarios se centraron en una proteína específica: la proteína transportadora de serotonina. Esta proteína absorbe las moléculas de serotonina que las neuronas han liberado en el espacio sináptico y las transporta de regreso al lugar de donde vinieron. Los medicamentos como la fluoxetina están diseñados para bloquear este proceso de recaptación y elevar los niveles de serotonina en la sinapsis, lo que da nombre a los ISRS. Pero desde entonces la evidencia ha demostrado que el bloqueo del transportador de serotonina probablemente no sea la acción más importante de los afortunados hallazgos originales sobre los antidepresivos.

Por ejemplo, varios estudios han demostrado que los niveles de serotonina no se correlacionan directamente con la depresión. En 1994, los investigadores impidieron que las personas deprimidas no tratadas comieran triptófano, el aminoácido del que nuestro cuerpo produce serotonina. La depresión de los pacientes no empeoró rápidamente. Para algunos, empeoró, pero más lentamente de lo que los científicos hubieran esperado si la serotonina fuera directamente responsable. La diferencia entre estos pacientes puede estar relacionada con por qué los ISRS funcionan mejor para algunas personas que para otras.

La controversia sobre los ISRS se convirtió en una conmoción generalizada en 2022, gracias a un artículo de revisión de la psiquiatra **Joanna Moncrieff** del *University College London* y sus colegas. Nos hemos acostumbrado tanto a la idea de que la depresión está relacionada con un desequilibrio de la serotonina que su conclusión de que no hay evidencia de que los niveles bajos de serotonina causen depresión sorprendió al mundo. "Nunca supimos cómo funcionan [los ISRS]", dice Moncrieff. Si bien pueden aumentar los niveles de serotonina a corto plazo, Moncrieff sostiene que esto está cambiando la química básica de nuestro cerebro. Ella compara el efecto con el de beber alcohol.

La gente vincula la serotonina y la depresión más estrechamente de lo que debería, enfatiza Moncrieff, y tiene una sugerencia de por qué. "Existe un fuerte deseo entre la profesión médica de ver la depresión como una condición biológica y de creer que tenemos un tratamiento que ayudará". "La gente espera y desea un tratamiento químico para su mal humor". Moncrieff sostiene que las compañías farmacéuticas, los médicos y los psiquiatras se benefician de esta situación porque es rentable. También sugiere que es conveniente que los responsables políticos apoyen su uso para evitar abordar el "descontento social endémico" de otras maneras. Entonces, tal vez lo que Moncrieff llama la "utilidad percibida" de los antidepresivos nos haya impedido cuestionar más a fondo cómo funcionan.

"Si eres político, puedes dejarlo en manos de los expertos, en lugar de tener que pensar: "¿Por qué tanta gente en nuestra sociedad es infeliz?", dice. "¿Podría tener que ver con la inseguridad financiera, la pobreza y la desigualdad? Estamos medicalizando las consecuencias de las políticas sociales y

económicas que dejan a algunas personas inactivas, desempleadas e inseguras en materia de vivienda y finanzas”.

Hashemi se centra en las bases bioquímicas de la depresión. "Si experimentas algo que te causa estrés, cambia permanentemente la estructura y la química de tu cerebro", dice. "Avanzando, cambias tu comportamiento. Los químicos determinan cómo cambias tu comportamiento”.

Mucha gente ha tomado el artículo de Moncrieff de 2022 como una razón para atacar a los ISRS y a la psiquiatría en general, señala Hashemi. "Sabemos que [los ISRS] no son perfectos", dice. "Nadie los ama. Pero funcionan, y funcionan bastante bien para un subconjunto de pacientes. El público se está volviendo susceptible a una retórica anti-ISRS bastante peligrosa que puede ser realmente perjudicial para las personas que los necesitan. Creo que tenemos que dejar muy claro que eso no se basa en la ciencia”.

Sin embargo, Hashemi acepta que no comprender completamente las razones químicas y fisiológicas hace que sea difícil explicar algunas peculiaridades de los ISRS, como las diferencias entre individuos. Sin embargo, señala que algunas personas que no responden a los ISRS tienen una versión específica, o polimorfismo, del gen que lleva instrucciones sobre cómo producir la proteína transportadora de serotonina. Este es un tema que su equipo pretende estudiar con sus minicerebros.

Si bien Castrén señala que a la mayoría de los pacientes no les importa exactamente cómo funcionan los ISRS, su equipo ha ayudado a encontrar una nueva y prometedora explicación potencial. Los científicos se han centrado en el papel de la proteína del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). BDNF ayuda a mantener vivas las neuronas y permite la plasticidad, el proceso en el que las neuronas crecen y cambian sus conexiones. En la década de 1990, los investigadores descubrieron que en pruebas con animales que simulaban la depresión, la reducción de la secreción de BDNF daba lugar a menos sinapsis. Inyectar BDNF directamente en sus cerebros podría aumentar el número de sinapsis y revertir un comportamiento similar a la depresión.

A principios de la década de 2000, los investigadores descubrieron que los ISRS promueven el crecimiento de neuronas en áreas del cerebro como la corteza prefrontal, destaca Castrén. "Pensábamos que se trataba de un efecto indirecto de la serotonina propiamente dicha", afirma. En los últimos años, el equipo de Castrén ha descubierto que los antidepresivos se unen directamente a la proteína receptora de las neuronas que reconoce el BDNF, llamada TrkB. «Para la plasticidad, y en ratones para las respuestas conductuales similares a los antidepresivos, la unión a TrkB parece ser necesaria», afirma Castrén. "En nuestra opinión, lo fundamental que hacen los antidepresivos es unirse a TrkB”.

Castrén espera que los efectos de los ISRS sobre la plasticidad puedan conciliar ideas sobre factores sociales y bioquímicos. El entorno social de una persona, incluida potencialmente la psicoterapia, debe ayudar a mejorar la salud mental, mientras que las drogas desencadenan la plasticidad. "Necesitas ambos", comenta Castrén. Sin embargo, señala que los ISRS "son más baratos que los dulces", mientras que el apoyo en forma de psicoterapia es muy caro. "Con la cantidad de personas que sufren depresión, es casi imposible pensar siquiera en tener un psicoterapeuta para todas estas personas”.

La reciente atención prestada a los ISRS ha impulsado la financiación de la investigación en esta área, dice Hashemi, "porque hay una gran necesidad de ello". Ella cree que esto podría conducir a avances importantes, especialmente en el uso de pruebas preclínicas y de inteligencia artificial para desarrollar mejores antidepresivos. "Tenemos por delante entre cinco y diez años de desarrollos interesantes", afirma.

En última instancia, Hashemi confía en que los científicos puedan resolver el enigma de los ISRS, citando los 80 años que llevó descubrir cómo funcionaba la aspirina. "La gente ha perdido la paciencia con el proceso con los ISRS", afirma. "Pero eso no significa que la comunidad no esté trabajando a tiempo completo tratando de entender cómo funcionan. No tenemos la tecnología que necesitamos en este momento. Pero lo haremos, es sólo cuestión de tiempo”.

*Extance A. Why don't we know how antidepressants work yet? Chemistry World. 24 June, 2024.*

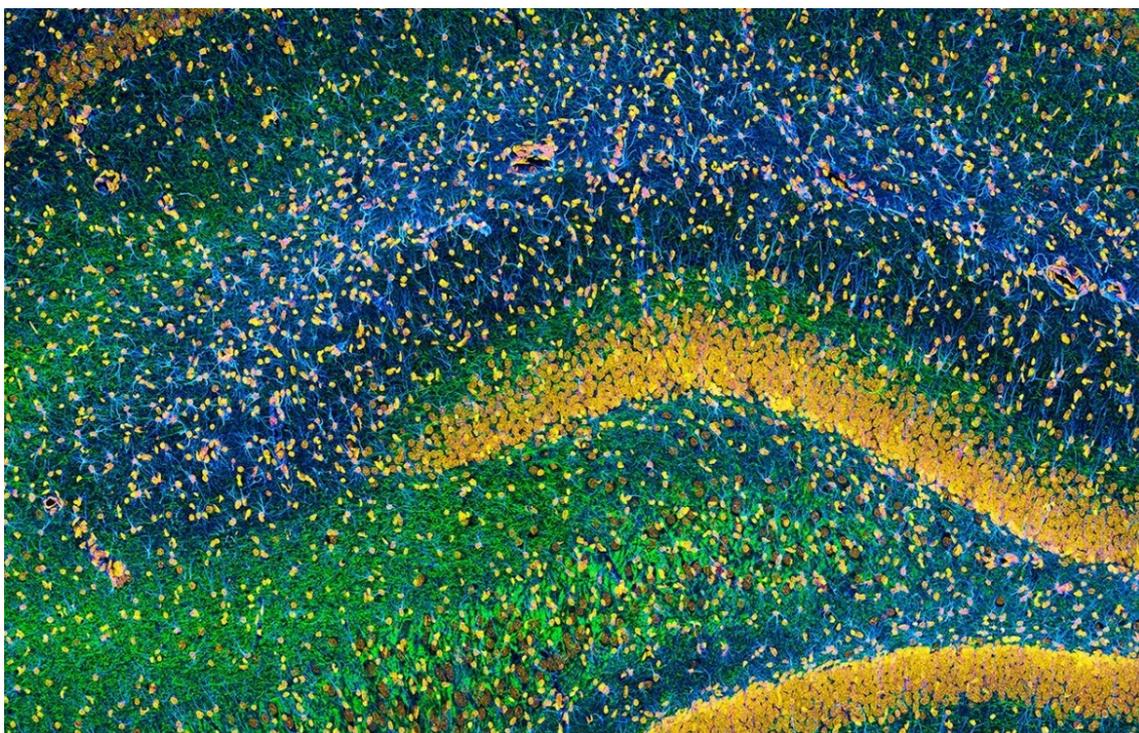
## Trastorno de Stress Postraumático

### Nuevos hallazgos genéticos relacionados con el trastorno de estrés postraumático

Los hallazgos subrayan que los factores genéticos contribuyen al desarrollo de la afección después de un incidente traumático. Sólo una pequeña fracción de las personas que sobreviven a un evento traumático desarrollan un trastorno de estrés postraumático (TEPT). Un estudio de datos genéticos de más de un millón de personas, el conjunto de datos más grande utilizado hasta ahora para investigar los fundamentos del trastorno de estrés postraumático, revela 80 nuevos sitios en el genoma relacionados con el trastorno y 43 genes que podrían ayudar a explicar su causa.

En todo el mundo, el trastorno de estrés postraumático afecta aproximadamente al 6% de los adultos que han experimentado un trauma. Los síntomas van desde sensibilidad al ruido hasta flashbacks vívidos e inquietantes. Muchas personas experimentan los efectos durante años, lo que significa que los costes psicológicos y económicos son elevados.

**Caroline Nievergelt** de la Universidad de California en San Diego y sus colegas recopilaron datos de 88 estudios previos de asociación del genoma, que permiten a los científicos escanear datos genómicos de un gran número de personas en busca de asociaciones con mayor riesgo de un rasgo en particular. Los datos se combinaron y analizaron, revelando 95 sitios vinculados al trastorno de estrés postraumático, 80 de los cuales no habían sido identificados antes. Muchos de los 43 genes causales están implicados en las respuestas al estrés y al miedo, pero algunos no.



*Tejido cerebral del hipocampo. Micrografía de una sección sagital (vista lateral) a través del hipocampo del cerebro de una rata que muestra las células nerviosas. Entre los genes que causan el trastorno de estrés postraumático se encuentran algunos que afectan a las neuronas del cerebro (en la foto, coloreados artificialmente). Crédito: Thomas Deerinck, NCMIR/SPL.*

*Nature*, 629, 11 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01147-9>

Nievergelt, CM et al. *Genet de la naturaleza*. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01707-9> (2024).

# Trastornos de Adicción

## La psilocibina restablece las redes neuronales

---

Esta droga psicodélica provoca algunos cambios duraderos en las vías de comunicación que conectan las regiones del cerebro. Tomar psilocibina, el compuesto alucinógeno que se encuentra en los hongos mágicos, restablece temporalmente redes enteras de neuronas en el cerebro que son responsables de controlar el sentido del tiempo y de sí mismo de una persona, según un estudio que tomó imágenes repetidas de los cerebros de siete voluntarios antes, durante y después de tomar una dosis masiva de la droga.

Los hallazgos, publicados en *Nature* el 17 de julio, podrían ofrecer información sobre por qué el compuesto podría tener un efecto terapéutico contra algunas afecciones neurológicas.

Los investigadores vieron cambios tan masivos inducidos por la psilocibina que los patrones de la red cerebral de algunos participantes del estudio se parecían completamente a los de una persona diferente, dice **Shan Siddiqi**, neurocientífico psiquiátrico de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts. La mayoría de estos cambios duraron unas pocas horas, pero un vínculo clave entre diferentes partes del cerebro permaneció interrumpido durante semanas.

La psilocibina es una de varias drogas psicodélicas, incluidas el LSD, la ketamina y la MDMA (también conocida como éxtasis), que se están investigando como terapias para afecciones como la depresión y el trastorno de estrés posttraumático. A pesar de los datos prometedores que han acelerado la aprobación de los tratamientos, los investigadores aún no comprenden completamente el mecanismo que subyace a sus efectos terapéuticos.

Muchos estudios han investigado cómo los psicodélicos afectan a las células individuales, pero **Joshua Siegel**, neurocientífico de sistemas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis, Missouri, adoptó un enfoque más amplio para observar cómo la psilocibina afecta a las redes de neuronas en todo el cerebro. Siegel y sus colegas rastrearon la actividad en el cerebro de siete adultos sanos antes, durante y después de tomar una dosis alta de psilocibina. Los investigadores utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) para obtener imágenes de los cambios en el flujo sanguíneo en diferentes partes del cerebro, un indicador de cómo los grupos de neuronas del cerebro se comunican entre sí. Los investigadores compararon estas exploraciones por resonancia magnética funcional con imágenes de los cerebros de los mismos participantes cuando no tomaban ningún medicamento o cuando tomaban un estimulante. Descubrieron que la psilocibina provocaba que grupos de neuronas que normalmente se activan juntas se desincronizaran. Estos efectos se localizaron en un grupo de regiones del cerebro llamado red de modo predeterminado, que generalmente está activa cuando el cerebro está en "descanso despierto" (por ejemplo, durante el sueño) en lugar de concentrarse en una tarea. Aunque la mayoría de las neuronas en esta red parecieron volver a sincronizarse una vez que los efectos agudos de la droga desaparecieron, la comunicación entre la red en modo predeterminado y una región del cerebro llamada hipocampo anterior, que participa en la creación de nuestros sentidos del espacio, el tiempo y uno mismo – se redujo durante semanas.

Los investigadores también descubrieron que un ejercicio mental llamado "conexión a tierra", que se usa comúnmente en la terapia psicodélica para amortiguar los efectos desagradables de una droga al desviar la atención del receptor hacia su entorno, disminuía los efectos de la psilocibina en el cerebro. Esto sugiere que podría haber una señal neurológica en la que las técnicas de conexión a tierra pueden influir.

Aunque experimentos anteriores también han descubierto que la psilocibina altera las redes cerebrales, este estudio "proporciona una resolución y una comprensión más profundas de la

naturaleza de esa alteración”, afirma **Brian Mathur**, neurocientífico de sistemas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland en Baltimore.

El enfoque fue inusual: los investigadores se centraron en un número menor de participantes que los que normalmente se reclutan para estudios de imágenes cerebrales, y en lugar de ello optaron por escanear a cada participante unas 18 veces, creando una montaña de datos que los autores podrían utilizar para respaldar sus conclusiones. Mathur advierte que estos datos no pueden mostrar qué causa exactamente el beneficio terapéutico potencial de la *psilocibina*, pero ofrecen pistas tentadoras. Es posible que la *psilocibina* esté causando directamente los cambios en la red cerebral o tal vez esté creando una experiencia psicodélica que a su vez hace que partes del cerebro se comporten de manera diferente.

Siddiqi está de acuerdo y añade que será útil desentrañar si los cambios en el flujo sanguíneo de la *psilocibina* en el cerebro, que se miden mediante resonancia magnética funcional, o sus efectos directos sobre las neuronas (o ambos) son responsables de las alteraciones de la red cerebral. Siegel espera realizar más experimentos para investigar los efectos de la *psilocibina* en el cerebro de personas con enfermedades como la depresión.

Los tratamientos psicodélicos avanzan rápidamente hacia su aprobación, pero nadie sabe cómo funcionan. Australia recetará MDMA y *psilocibina* para el trastorno de estrés postraumático y la depresión por primera vez en el mundo.

*Nature*. 17 July, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02275-y>.

Siegel, JS et al. *Naturaleza* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07624-5> (2024).

## Un modulador del receptor opioide $\mu$ funciona en cooperación con la naloxona

---

El receptor opioide  $\mu$  (OR) es un objetivo bien establecido para la analgesia, pero los agonistas de los receptores opioides convencionales causan efectos adversos graves, en particular adicción y depresión respiratoria. Estos factores han contribuido a la actual epidemia de sobredosis de opioides provocada por el fentanilo, un opioide sintético muy potente. Los moduladores alostéricos negativos (NAM)  $\mu$ OR pueden servir como herramientas útiles para prevenir las muertes por sobredosis de opioides, pero los soportes químicos prometedores siguen siendo difíciles de alcanzar. **Evan S. O'Brien y colegas** analizaron una gran biblioteca química codificada en ADN contra  $\mu$ OR inactivo, contra detección con proteína G activa y receptor unido a agonista para "dirigir" los impactos hacia moduladores conformacionalmente selectivos. Descubrieron un compuesto NAM con enriquecimiento alto y selectivo para  $\mu$ OR inactivo que mejora la afinidad de la molécula clave para revertir las sobredosis de opioides, la naloxona. El NAM trabaja en cooperación con la naloxona para bloquear potentemente la señalización de los agonistas opioides. Usando microscopía electrónica criogénica, demostraron que el NAM logra este efecto uniendo un sitio en el vestíbulo extracelular en contacto directo con naloxona mientras estabiliza una conformación inactiva distinta de las porciones extracelulares de las hélices transmembrana segunda y séptima. El NAM altera la cinética del ligando ortostérico de maneras terapéuticamente deseables y trabaja en cooperación con dosis bajas de naloxona para inhibir eficazmente diversos efectos conductuales inducidos por la morfina y el fentanilo *in vivo*, al tiempo que minimiza las conductas de abstinencia. Estos resultados proporcionan información estructural detallada sobre el mecanismo de modulación alostérica negativa del  $\mu$ OR y demuestran cómo esto puede explotarse *in vivo*.

O'Brien, E.S., Rangari, V.A., El Daibani, A. et al. A  $\mu$ -opioid receptor modulator that works cooperatively with naloxone. *Nature* 631, 686–693 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07587-7>

# Trastornos Cerebrovasculares

## Disparidades en la epidemiología global del accidente cerebrovascular

---

El accidente cerebrovascular es la segunda causa de muerte y la tercera causa de discapacidad en todo el mundo. Aunque la carga de accidentes cerebrovasculares en todo el mundo parece haber disminuido en las últimas tres décadas, gran parte de este efecto refleja disminuciones en los países de altos ingresos (PIA). Por el contrario, la carga de los accidentes cerebrovasculares ha aumentado rápidamente en los países de ingresos bajos y medios (PIBM), donde los cambios epidemiológicos, socioeconómicos y demográficos han aumentado la incidencia de los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades no transmisibles. Además, incluso en los países de ingresos altos, existen disparidades en la epidemiología de los accidentes cerebrovasculares según criterios raciales, étnicos, socioeconómicos y geográficos. **Morgan L. Prust, Rachel Forman y Bruce Ovbiagele** destacan las disparidades poco reconocidas en la carga del accidente cerebrovascular. Hacen hincapié en el panorama global cambiante de los factores de riesgo de accidente cerebrovascular, las brechas críticas en la prestación de servicios de accidente cerebrovascular y la necesidad de un análisis más granular de la carga del accidente cerebrovascular dentro y entre los países de ingresos bajos y medianos y los de ingresos altos para guiar el desarrollo de capacidades apropiado al contexto. Finalmente, revisan estrategias para abordar desigualdades clave en la epidemiología del accidente cerebrovascular, incluidas mejoras en la vigilancia epidemiológica y esfuerzos de investigación específicos del contexto en regiones de escasos recursos, el desarrollo de la fuerza laboral global de proveedores de atención del accidente cerebrovascular, la expansión del acceso a servicios preventivos y de tratamiento a través de dispositivos móviles y plataformas de telesalud, y la ampliación de estrategias y políticas basadas en evidencias que abordan las disparidades locales, nacionales, regionales y globales en materia de accidentes cerebrovasculares.

*Prust, M.L., Forman, R. & Ovbiagele, B. Addressing disparities in the global epidemiology of stroke. Nat Rev Neurol 20, 207–221 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00921-z>.*

## Neuroestimulación para el tratamiento de discapacidad post-ictus

---

La neuroestimulación, el uso de estimulación eléctrica para modular la actividad del sistema nervioso, ahora se usa comúnmente para el tratamiento del dolor crónico, los trastornos del movimiento y la epilepsia. Muchas técnicas de neuroestimulación se han mostrado prometedoras para el tratamiento de discapacidades físicas en personas con accidente cerebrovascular. En 2021, la FDA aprobó la estimulación del nervio vago como complemento de la terapia de rehabilitación intensiva para el tratamiento de los déficits crónicos de las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular isquémico. En 2024, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia en la Atención del Reino Unido aprobó condicionalmente la estimulación eléctrica faríngea para la disfagia neurogénica en personas con accidente cerebrovascular que tienen una traqueotomía. También se han probado muchos otros enfoques en ensayos de dispositivos fundamentales y varios enfoques se encuentran en la fase inicial de estudio. Normalmente, las técnicas de neuroestimulación tienen como objetivo aumentar la neuroplasticidad en respuesta al entrenamiento y la rehabilitación, aunque los supuestos mecanismos de acción difieren y no se comprenden completamente. Las técnicas de neuroestimulación ofrecen una serie de ventajas prácticas para su uso después de un accidente cerebrovascular, como una dosificación y un momento precisos, pero pueden ser invasivas y costosas de implementar. **Jesse Dawson, Azmil H. Abdul-Rahim y Teresa J. Kimberley** revisan las técnicas de neuroestimulación que actualmente se encuentran en uso clínico o que han alcanzado la etapa de ensayos fundamentales y muestran considerables promesas para el tratamiento de las deficiencias posteriores a un accidente cerebrovascular.

Las técnicas de neuroestimulación son ideales para su uso durante la recuperación de un accidente cerebrovascular debido a su capacidad para apuntar a estructuras anatómicas o redes neuronales, además de una sincronización y dosificación precisas. Se ha demostrado que la estimulación invasiva emparejada del nervio vago aumenta el número de personas que logran mejoras clínicamente importantes en el deterioro de las extremidades superiores y el desempeño de tareas funcionales después de un accidente cerebrovascular. El tratamiento ya se encuentra en uso clínico en los EE.UU. Varias otras técnicas de neuroestimulación son prometedoras para las alteraciones posteriores a un accidente cerebrovascular, pero faltan datos definitivos de ensayos con el poder estadístico adecuado. La estimulación eléctrica faríngea aumenta las probabilidades de decanulación después de una traqueostomía y está bajo investigación como tratamiento para la disfagia post-ictus.

*Dawson, J., Abdul-Rahim, A.H. & Kimberley, T.J. Neurostimulation for treatment of post-stroke impairments. Nat Rev Neurol 20, 259–268 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00953-z>*

## El glutamato actúa sobre los canales iónicos sensibles al ácido para empeorar la lesión cerebral isquémica

---

El glutamato se considera tradicionalmente como el primer mensajero que activa las vías de muerte celular dependientes de NMDAR (receptor de N-metil-D-aspartato) en el accidente cerebrovascular, pero los ensayos clínicos fallidos con antagonistas de NMDAR implican la participación de otros mecanismos. **Ke Lai y colegas** muestran que el glutamato y sus análogos estructurales, incluido el antagonista de NMDAR L-AP5 (también conocido como APV), potencian fuertemente las corrientes mediadas por canales iónicos sensibles al ácido (ASIC) asociados con la neurotoxicidad inducida por acidosis en el accidente cerebrovascular. El glutamato aumenta la afinidad de los ASIC por los protones y su probabilidad abierta, agravando la neurotoxicidad isquémica tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. La mutagénesis dirigida al sitio, el modelado basado en estructuras y los ensayos funcionales revelan una cavidad genuina de unión a glutamato en el dominio extracelular de ASIC1a. La detección computacional de fármacos identificó una pequeña molécula, LK-2, que se une a esta cavidad y suprime la potenciación de las corrientes ASIC dependiente del glutamato, pero evita los NMDAR. LK-2 reduce el volumen del infarto y mejora la recuperación sensoriomotora en un modelo de ratón con accidente cerebrovascular isquémico, similar a lo observado en ratones con desactivación de *Asic1a* o eliminación de otros canales catiónicos. El glutamato funciona como un modulador alostérico positivo para que los ASIC exacerben la neurotoxicidad, y se puede diseñar una estrategia para desarrollar terapias para el accidente cerebrovascular que carezcan de los efectos secundarios psicóticos de los antagonistas de NMDAR.

*Lai, K., Pritišanac, I., Liu, ZQ. et al. Glutamate acts on acid-sensing ion channels to worsen ischaemic brain injury. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07684-7>.*

## Colchicina a largo plazo para la prevención de eventos vasculares recurrentes en accidentes cerebrovasculares no cardioembólicos (CONVINCE)

---

La terapia antiinflamatoria con colchicina a largo plazo previno la recurrencia vascular en la enfermedad coronaria. A diferencia de la enfermedad coronaria, que típicamente es causada por la aterosclerosis, el accidente cerebrovascular isquémico es causado por diversos mecanismos que incluyen la aterosclerosis y la enfermedad de los vasos pequeños o frecuentemente se debe a una causa desconocida. El **Prof. Peter Kelly**, del *Mater Misericordiae University Hospital*, de Dublín, Irlanda, y colaboradores investigaron la hipótesis de que la colchicina a largo plazo reduciría los eventos recurrentes después de un accidente cerebrovascular isquémico.

Realizaron un ensayo aleatorizado, de grupos paralelos, abierto y ciego con evaluación de criterios de valoración que comparaba la colchicina a largo plazo (0.5 mg por vía oral al día) más la atención habitual basada en guías con la atención habitual únicamente. Fueron elegibles los pacientes hospitalizados con accidente cerebrovascular isquémico no grave, no cardioembólico o ataque isquémico transitorio de alto riesgo. El criterio de valoración principal fue una combinación de primer accidente cerebrovascular isquémico recurrente fatal o no fatal, infarto de miocardio, paro cardíaco u hospitalización (definida como un ingreso a una unidad de hospitalización o una visita a un departamento de emergencias que resultó en una estadía de al menos 24 h). El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov (NCT02898610) y se completó.

Se asignaron aleatoriamente 3154 pacientes entre el 19 de diciembre de 2016 y el 21 de noviembre de 2022, con el último seguimiento el 31 de enero de 2024. El ensayo finalizó antes de que se acumulara el número previsto de resultados (367 resultados planificados) debido a restricciones presupuestarias atribuibles a la pandemia de COVID-19. Diez pacientes retiraron su consentimiento para el análisis de sus datos, dejando 3144 pacientes en el análisis por intención de tratar: 1569 (colchicina y atención habitual) y 1575 (atención habitual sola). Se produjo un criterio de valoración principal en 338 pacientes, 153 (9.8%) de 1569 pacientes asignados a colchicina y atención habitual y 185 (11.7%) de 1575 pacientes asignados a atención habitual sola (tasas de incidencia 3.32 frente a 3.92). por 100 personas-año, índice de riesgo 0.84; IC del 95%: 0.68–1.05,  $p = 0.12$ ). Aunque no se observaron diferencias entre los grupos en la proteína C reactiva (PCR) al inicio del estudio, los pacientes tratados con colchicina tuvieron una PCR más baja a los 28 días y a los 1, 2 y 3 años ( $p < 0.05$  para todos los puntos temporales). Las tasas de eventos adversos graves fueron similares en ambos grupos.

Aunque no se observó ningún beneficio estadísticamente significativo en el análisis primario por intención de tratar, los hallazgos proporcionan nueva evidencia que respalda la justificación de la terapia antiinflamatoria en ensayos aleatorios adicionales.

*Kelly P et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. Lancet 2024; 404 (10448): 125-133. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00968-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00968-1).*

## Optimización del tratamiento del hematoma subdural crónico

---

El hematoma subdural crónico es una afección neuroquirúrgica común, que se observa principalmente en personas mayores (>60 años), con una incidencia anual de 1.7 a 20.6 casos por 100 000 personas. A medida que la población mundial continúa envejeciendo, se anticipa una prevalencia cada vez mayor del hematoma subdural crónico. La fisiopatología del hematoma subdural crónico implica varios procesos inflamatorios que resultan en membranas vascularizadas con fugas. Aunque se han realizado investigaciones sobre terapias farmacológicas (p. ej., atorvastatina, ácido tranexámico e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) dirigidas a diversas vías involucradas en este ciclo, la intervención quirúrgica sigue siendo el tratamiento primario. Aunque los resultados quirúrgicos son generalmente favorables, algunos pacientes tienen recurrencia postoperatoria, deterioro neurológico y, en ocasiones, resultados fatales, presentando así un notable desafío de salud pública.

El hematoma subdural crónico es una emergencia intracraneal común tratada quirúrgicamente. La cirugía de drenaje por trépano, para evacuar el hematoma subdural crónico, implica tres elementos: creación de un trépano para el acceso, irrigación del espacio subdural e inserción de un drenaje subdural. Aunque se ha establecido que el drenaje subdural es beneficioso, no se ha abordado el efecto terapéutico de la irrigación subdural.

El ensayo FINISH fue un ensayo de no inferioridad, pragmático, multicéntrico, a nivel nacional, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, iniciado por un investigador en cinco unidades de neurocirugía en Finlandia que inscribió a adultos de 18 años o más con un hematoma subdural crónico que requería trépano y drenaje. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) mediante asignación al azar en bloques generada por computadora con tamaños de bloques de cuatro, seis u ocho, estratificados por sitio, para drenaje por orificios con o sin irrigación subdural. Todos los pacientes y el personal estaban enmascarados para la asignación del tratamiento, excepto el neurocirujano y el personal del quirófano. Se perforó un orificio en el sitio de máximo espesor del hematoma en ambos grupos, y el espacio subdural se irrigó o no antes de insertar un drenaje subdural, que permaneció en su lugar durante 48 h. Se registraron las reoperaciones, el resultado funcional, la mortalidad y los eventos adversos durante los 6 meses posteriores a la cirugía. El resultado primario fue la tasa de reoperación dentro de los 6 meses. El margen de no inferioridad se fijó en el 7.5%. Los resultados secundarios clave que también fueron necesarios para concluir la no inferioridad fueron la proporción de participantes con resultados funcionales desfavorables (es decir, puntuación en la escala de Rankin modificada de 4 a 6, donde 0 indica ausencia de síntomas y 6 indica muerte) y la tasa de mortalidad a los 6 meses. Los análisis primario y secundario clave se realizaron tanto en la población por intención de tratar como por protocolo. El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov (NCT04203550).

Desde el 1 de enero de 2020 hasta el 17 de agosto de 2022, se evaluó la elegibilidad de 1644 pacientes y 589 (36%) pacientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento y tratados (294 asignados a drenaje con irrigación y 295 asignados a drenaje sin irrigación; 165 [28%] mujeres y 424 [72%] hombres). El período de seguimiento de 6 meses se extendió hasta el 14 de febrero de 2023. En el análisis por intención de tratar, 54 (18.3%) de 295 participantes requirieron reoperación en el grupo asignado a no recibir irrigación *versus* 37 (12.6 %) de 294 en el grupo asignado a recibir irrigación (diferencia de 6.0 puntos porcentuales, IC del 95%: 0.2 a 11.7; p = 0.30; ajustado por sitio de estudio). No hubo diferencias significativas entre los grupos en la proporción de personas con una puntuación en la escala de Rankin modificada de 4 a 6 (37 [13.1%] de 283 en el grupo sin irrigación frente a 36 [12.6%] de 285 en el grupo sin irrigación). grupo de riego; p=0.89) o tasa de mortalidad (18 [6.1%] de 295 en el grupo sin riego *versus* 21 [7.1%] de 294 en el grupo de riego; p=0.58). Los hallazgos del análisis primario por intención de tratar no se alteraron materialmente en el análisis por protocolo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el número de eventos adversos, y los eventos adversos graves más frecuentes fueron infecciones sistémicas (26 [8.8%] de 295 participantes que no recibieron irrigación *versus* 22 [7.5%] de 294 participantes que recibieron irrigación), hemorragia intracraneal (13 [4.4%] frente a siete [2.4%]) y ataques epilépticos (cinco [1.7%] frente a nueve [3.1%]).

No se pudo concluir la no inferioridad del drenaje por trépano sin irrigación. La tasa de reoperación fue 6.0 puntos porcentuales mayor después del drenaje por trépano sin irrigación subdural que con irrigación subdural. Considerando que no hubo diferencias en el resultado funcional o la mortalidad entre los grupos, el ensayo favorece el uso de irrigación subdural.

Shibahashi K. *Optimising treatment for chronic subdural haematoma. Lancet* 2024; 403 (10446):2757-2759. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00879-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00879-1).

Rahul Raj R et al. *Burr-hole drainage with or without irrigation for chronic subdural haematoma (FINISH): a Finnish, nationwide, parallel-group, multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet* 2024; 403 (10446):P2798-2806. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00686-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00686-X)

## Tenecteplasa en ictus

---

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 del estudio de **Shelagh B Coutts** del *Department of Clinical*

Neurosciences, University of Calgary, en Canadá, 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 (cinco 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 S 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* 2024; 403 (10444):P2597-2605. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00921-8).

## Craniectomía descompresiva en hemorragia intracerebral profunda

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, 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.

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 del 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, RD -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 evidencias débiles 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.

*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 2024; 403 (10442):P2395-2404. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00702-5).*

## Migraña

### El líquido espinal podría causar migraña

---

¿Qué causa las migrañas? El estudio del "apagón cerebral" ofrece pistas. Los dolores de cabeza que causan ceguera no se conocen bien: un estudio con ratones sugiere que el contenido del líquido cefalorraquídeo es un desencadenante del dolor.

Para mil millones de personas en todo el mundo, los síntomas pueden ser debilitantes: dolor de cabeza punzante, náuseas, visión borrosa y fatiga que puede durar días. Pero cómo la actividad cerebral desencadena estos dolores de cabeza más severos, las migrañas, ha desconcertado a los científicos durante mucho tiempo.

Un estudio en ratones, publicado en *Science* el 4 de julio, ofrece ahora pistas sobre los acontecimientos neurológicos que provocan las migrañas. Sugiere que un breve "apagón cerebral" (cuando la actividad neuronal se apaga) cambia temporalmente el contenido del líquido cefalorraquídeo, el líquido transparente que rodea el cerebro y la médula espinal. Los investigadores sugieren que este líquido alterado viaja a través de una brecha en la anatomía previamente desconocida hasta los nervios del cráneo, donde activa los receptores del dolor y la inflamación, causando dolores de cabeza.

"Este trabajo supone un cambio en cómo pensamos que se originan los dolores de cabeza", afirma **Gregory Dussor**, neurocientífico de la Universidad de Texas en Dallas, en Richardson. "Un dolor de cabeza podría ser simplemente una señal de advertencia general de que suceden muchas cosas dentro del cerebro que no son normales". "La migraña es realmente protectora en ese sentido. El dolor

es protector porque le dice a la persona que descanse, se recupere y duerma”, dice la coautora del estudio **Maiken Nedergaard**, neurocientífica de la Universidad de Copenhague.

El cerebro en sí no tiene receptores del dolor. La sensación de dolor de cabeza proviene de áreas fuera del cerebro que se encuentran en el sistema nervioso periférico. Pero no se comprende bien cómo el cerebro, que no está directamente relacionado con el sistema nervioso periférico, activa los nervios para causar dolores de cabeza, lo que hace que sean difíciles de tratar.

Los científicos que trabajan con un modelo de ratón de un tipo particular de dolor de cabeza llamado migraña auditiva se propusieron explorar esto. Un tercio de las personas que padecen migrañas experimentan una fase previa al dolor de cabeza conocida como aura, que provoca síntomas como náuseas, vómitos, sensibilidad a la luz y entumecimiento. Puede durar entre cinco minutos y una hora. Durante el aura, el cerebro experimenta un apagón llamado depresión cortical propagada (CSD), cuando la actividad neuronal se apaga por un corto tiempo.

Los estudios sobre las migrañas han sugerido que los dolores de cabeza ocurren cuando las moléculas del líquido cefalorraquídeo drenan del cerebro y activan los nervios en las meninges, las capas que protegen el cerebro y la médula espinal.

El equipo de Nedergaard quería explorar si existen fugas similares en el líquido cefalorraquídeo que activa el nervio trigémino, que recorre la cara y el cráneo. Las ramas nerviosas se unen en los ganglios del trigémino en la base del cráneo. Este es un centro para transmitir información sensorial entre la cara y la mandíbula al cerebro, y contiene receptores del dolor y proteínas inflamatorias.

Los autores criaron ratones que experimentaron CSD y analizaron el movimiento y el contenido de su líquido cefalorraquídeo. Durante una CSD, descubrieron que las concentraciones de algunas proteínas en el líquido caían a menos de la mitad de sus niveles habituales. Los niveles de otras proteínas se duplicaron con creces, incluida la de la proteína transmisora del dolor CGRP, que es uno de los objetivos de los medicamentos para la migraña.

Los investigadores también descubrieron una brecha en las capas protectoras alrededor del ganglio trigémino, lo que permite que el líquido cefalorraquídeo inunde estas células nerviosas. Entonces probaron si los fluidos espinales con diferentes concentraciones de proteínas activaban los nervios trigéminos en ratones de control. El líquido recolectado poco después de una CSD aumentó la actividad de las células nerviosas del trigémino, lo que indica que los dolores de cabeza podrían desencadenarse a partir de señales de dolor enviadas desde estas células activadas. Pero el líquido recolectado 2.5 horas después de las bebidas carbonatadas no tuvo el mismo efecto. “Todo lo que se libera en el líquido cefalorraquídeo se degrada. Por tanto, es un fenómeno de corta duración”, afirma Nedergaard. “Realmente muestra esta agradable interacción potencial entre cómo algo que cambia en el cerebro podría afectar la periferia. Puede haber una interacción entre estos dos componentes del sistema nervioso y deberíamos ser más conscientes de ello”, afirma **Philip Holland**, neurocientífico del *King's College* de Londres.

Dussor sugiere que los estudios futuros deberían explorar por qué las proteínas del líquido cefalorraquídeo que afectan al ganglio trigémino provocan dolores de cabeza y ningún otro tipo de dolor. “Esto generará muchas preguntas interesantes en el campo y probablemente será la fuente de muchos nuevos proyectos de investigación”.

*Naddaf M. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02222-x>.*

*Rasmussen, MK y col. Science 385, 80–86 (2024).*

# Epilepsia

## Epileptogénesis postraumática

---

La epilepsia postraumática (PTE) representa el 5% de todas las epilepsias. La incidencia de TEP después de una lesión cerebral traumática (TBI) depende de la gravedad de la lesión, acercándose a uno de cada tres en los grupos con las lesiones más graves. Las convulsiones repetidas que caracterizan el PTE perjudican la recuperación neurológica y aumentan el riesgo de malos resultados después de una lesión cerebral traumática. Dado este alto riesgo de convulsiones recurrentes y el período de latencia relativamente corto para su desarrollo después de la lesión, la PTE sirve como enfermedad modelo para comprender la epileptogénesis humana y probar nuevas terapias antiepileptogénicas. La epileptogénesis es el proceso por el cual el tejido cerebral previamente normal se vuelve propenso a una actividad eléctrica anormal recurrente, lo que finalmente resulta en convulsiones. **Matthew Pease y colegas** describen el curso clínico de la PTE y destacan investigaciones prometedoras sobre la epileptogénesis y el tratamiento utilizando modelos animales de PTE. Se están desarrollando biomarcadores clínicos, de imágenes, de EEG y de fluidos para ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de TEP que podrían beneficiarse de las terapias antiepileptogénicas. Los estudios en modelos preclínicos de PTE han identificado vías manejables y estrategias terapéuticas novedosas que potencialmente pueden prevenir la epilepsia, que aún no se han validado en humanos. Además de mejorar los resultados después de una lesión cerebral traumática, es probable que los avances en la investigación de la PTE proporcionen conocimientos terapéuticos relevantes para todas las epilepsias.

*Pease, M., Gupta, K., Moshé, S.L. et al. Insights into epileptogenesis from post-traumatic epilepsy. Nat Rev Neurol 20, 298–312 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00954-y>.*

## Cambios metabólicos en el status epiléptico

---

El status epiléptico se asocia con cambios en las vías metabólicas, según ha demostrado un nuevo estudio. Se analizaron muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma de 78 personas con estado epiléptico y 107 personas sin estado para identificar metabolitos que diferían en abundancia entre los grupos. Un total de 76 metabolitos en el plasma y 37 en el LCR estaban alterados en personas con estado epiléptico. Estos metabolitos indicaron la participación de múltiples vías, en particular la vía del triptófano quinurenina.

*Fyfe, I. Metabolic changes in status epilepticus. Nat Rev Neurol 20, 203 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00946-y>*

## Neurocirugía de la epilepsia del lóbulo temporal

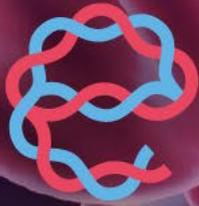
---

Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (TLE) a menudo no responden a los medicamentos anticonvulsivos tradicionales. La resección quirúrgica del hipocampo o la amígdala, los objetivos más comunes, puede ser eficaz para controlar la actividad convulsiva. Sin embargo, un tercio de las cirugías son ineficaces. **Jamiolkowski et al.** muestran que la *fascicola cinereum* (FC) podría ser un centro de convulsiones no reconocido previamente en TLE. La inhibición optogenética de las neuronas FC acortó las convulsiones espontáneas en un modelo de ratón de TLE. En un paciente con TLE resistente a los medicamentos, la lesión dirigida del FC redujo las convulsiones en un 83%, lo que sugiere que la FC podría ser un objetivo terapéutico eficaz.

La ablación de tejido dirigido que afecta el hipocampo anterior es el estándar de atención para pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial resistente a los medicamentos. Sin embargo, una proporción sustancial sigue sufriendo convulsiones incluso después de la cirugía. Ryan M. Jamiolkowski y colegas, del Departamento de Neurocirugía de la Universidad de Stanford en

California, identificaron las neuronas fasciola cinereum (FC) de la cola posterior del hipocampo como un importante nódulo convulsivo tanto en ratones como en humanos con epilepsia. Las neuronas FC genéticamente definidas fueron muy activas durante las convulsiones espontáneas en ratones epilépticos, y la inhibición optogenética de circuito cerrado de estas neuronas redujo potentemente la duración de las convulsiones. Además, detectaron la participación prominente de FC durante las convulsiones en una cohorte de seis pacientes con epilepsia. En particular, la lesión dirigida de la FC en un paciente redujo la carga de convulsiones presentes después de la ablación de las estructuras temporales mesiales anteriores.

*Jamiolkowski, R.M., Nguyen, Q.A., Farrell, J.S. et al. The fasciola cinereum of the hippocampal tail as an interventional target in epilepsy. Nat Med 30, 1292–1299 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02924-9>.*



euroespes  
health

**Cáncer**

## Inhibición de IDH en gliomas

---

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios malignos más comunes en adultos y, por lo general, no se pueden curar con tratamientos estándar contra el cáncer. Los gliomas muestran heterogeneidad intratumoral e intertumoral a nivel histológico y molecular, y frecuentemente contienen mutaciones en el gen isocitrato deshidrogenasa 1 (*IDH1*) o *IDH2*. Los gliomas difusos de tipo adulto con mutación *IDH* se subdividen en astrocitomas con mutación *IDH* de grado 2, 3 o 4 y oligodendrogliomas con codeleción 1p19q y mutación *IDH* de grado 2 o 3. El producto de los genes *IDH* mutados, el D-2-hidroxiglutarato (D-2-HG), induce la hipermetilación global del ADN e interfiere con la inmunidad, lo que conduce a la estimulación del crecimiento tumoral. Se ha demostrado que los inhibidores selectivos de *IDH* mutante, como ivosidenib y vorasidenib, reducen los niveles de D-2-HG e inducen la diferenciación celular en modelos preclínicos e inducen respuestas detectables por resonancia magnética en los primeros ensayos clínicos. El ensayo de fase III INDIGO ha demostrado la superioridad de vorasidenib, un inhibidor de *IDH* panmutante que penetra en el cerebro, sobre el placebo en personas con gliomas con mutaciones de *IDH* de grado 2 que no mejoran después de una cirugía. **Roberta Rudà, Craig Horbinski, Martin van den Bent, Matthias Preusser y Riccardo Soffietti** describen la vía de desarrollo de inhibidores de *IDH* en gliomas de bajo grado con mutaciones de *IDH* desde modelos preclínicos hasta ensayos clínicos, lo que aumenta la posibilidad de retrasar la quimiorradioterapia. Los estudios futuros deberían evaluar el vorasidenib para mejorar tumores de diferentes grados de malignidad, investigar nuevos inhibidores de *IDH* y combinaciones de fármacos, y desarrollar herramientas avanzadas para monitorear la respuesta y las recaídas.

Rudà, R., Horbinski, C., van den Bent, M. et al. *IDH inhibition in gliomas: from preclinical models to clinical trials*. *Nat Rev Neurol* 20, 395–407 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00967-7>

## CRISPR unicelular *in vivo* descubre distintos programas de TNF en la evolución de tumores

---

El modelo de evolución tumoral postula que la transformación maligna está precedida por mutaciones conductoras distribuidas aleatoriamente en los genes del cáncer, que provocan expansiones clonales en tejidos fenotípicamente normales. Aunque las expansiones clonales pueden remodelar tejidos completos, los mecanismos que dan como resultado que sólo un pequeño número de clones se transformen en tumores malignos siguen siendo desconocidos. **Peter F. Renz y colegas** desarrollaron una estrategia CRISPR unicelular *in vivo* para investigar sistemáticamente la dinámica clonal en todo el tejido de los 150 genes del carcinoma de células escamosas mutados con mayor frecuencia. Combinaron microinyecciones lentivirales intrauterinas guiadas por ultrasonido, secuenciación de ARN unicelular y captura de guías para monitorizar longitudinalmente las expansiones clonales y documentar sus programas genéticos subyacentes con resolución transcriptómica unicelular. Descubrieron un módulo de señalización del factor de necrosis tumoral (TNF), que depende del receptor 1 de TNF e involucra macrófagos, que actúa como un controlador generalizable de expansiones clonales en tejidos epiteliales. Por el contrario, durante la tumorigénesis, el módulo de señalización de TNF se regula negativamente. En cambio, identificaron una subpoblación de células cancerosas invasivas que cambian a un programa de gen *TNF* autocrino asociado con la transición epitelial-mesenquimatosa. Finalmente, mostraron evidencias *in vivo* de que el programa del gen *TNF* autocrino es suficiente para mediar propiedades invasivas y mostraron que la firma de TNF se correlaciona con una supervivencia general más corta de los pacientes con carcinoma de células escamosas. En conjunto, este estudio demuestra el poder de aplicar la detección CRISPR unicelular *in vivo* a tejidos de mamíferos, revela distintos programas de TNF en la evolución de tumores y resalta la importancia de comprender la relación entre las expansiones clonales en los epitelios y la tumorigénesis.

Renz, P.F., Ghoshdastider, U., Baghai Sain, S. et al. *In vivo single-cell CRISPR uncovers distinct TNF programmes in tumour evolution*. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07663-y>.

## Radioterapia e inmunoterapia ablativa estereotáxica para el cáncer de pulmón en estadio temprano

---

La radioterapia ablativa estereotáxica (SABR) se muestra prometedora en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa temprana, ya que ofrece un mejor control local y una toxicidad reducida en comparación con la radioterapia estándar. La combinación de SABR con inmunoterapia (I-SABR) presenta una estrategia sinérgica que potencialmente mejora los resultados. **Joe Y Chang y sus colegas** demostraron que I-SABR con nivolumab redujo el riesgo de recurrencia en un 62% en comparación con SABR solo, lo que resultó en una notable tasa de supervivencia a 4 años del 77%. En particular, los pacientes con tumores negativos al ligando de muerte programada 1 (PD-L1) también se beneficiaron. Sin embargo, surgen dudas sobre el tamaño del tumor, la duración de nivolumab y la baja expresión de PD-L1.

El estudio incluyó tumores de 5 a 7 cm de tamaño, pero no existen datos sobre estos tumores. Es esencial comprender por qué se excluyeron estos casos o si las características de los pacientes influyeron en esta omisión.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tratados con I-SABR no completaron los ciclos de nivolumab, lo que afectó los resultados generales. El análisis de los motivos de la finalización y la interrupción del tratamiento puede guiar la optimización del tratamiento.

El 23% de los pacientes del estudio I-SABR tenían tumores PD-L1 positivos, una proporción menor que en otros ensayos. Esta diferencia podría deberse al pequeño tamaño de la muestra o a la proporción de tumores con PD-L1 desconocido. Estado L1 (36%): por ejemplo, los tumores podrían haber sido positivos para PD-L1 en más pacientes. La investigación de variaciones en los métodos de inmunohistoquímica y el uso de biomarcadores alternativos, como la carga mutacional del tumor, son cruciales para una interpretación precisa.

El estudio destaca la necesidad de biomarcadores predictivos adicionales, ya que PD-L1 por sí solo es insuficiente. Explorar la enfermedad residual mínima después de SABR como predictor de inmunoterapia adyuvante podría abordar esta brecha.

En conclusión, el estudio de Chang y sus colegas subraya el potencial de I-SABR en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa temprana, pero se justifica considerar sus limitaciones. Este estudio contribuye a la comprensión de la inmunoterapia para tratar el cáncer de pulmón en etapa temprana y sienta las bases para futuras investigaciones.

*Liyang Jiang L et al. Stereotactic ablative radiotherapy and immunotherapy for early-stage lung cancer. Lancet 404 (10449): 240-241. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00855-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00855-9)*

*Chang JY Lin SH Dong W et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2023; 402: 871-881*

## Quimioterapia doble, quimioterapia triple o quimioterapia doble combinada con radioterapia como tratamiento neoadyuvante para el cáncer de esófago localmente avanzado

La terapia neoadyuvante es el tratamiento estándar para pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago (CEOC) localmente avanzado. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo y podría ser necesario un tratamiento neoadyuvante más intensivo para mejorar los resultados de los pacientes. Por lo tanto, el objetivo de **Ken Katon y colegas** en Japón fue comparar la eficacia y seguridad de la quimioterapia doble neoadyuvante, la quimioterapia triple y la quimioterapia doble más radioterapia en pacientes con OSCC localmente avanzado no tratado previamente.

En este ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto, se reclutaron pacientes de 20 a 75 años con OSCC localmente avanzado no tratado previamente y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 o 1 en 44 centros de todo Japón. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) de forma centralizada a través de un sistema basado en la web para recibir quimioterapia neoadyuvante doble (dos ciclos de fluorouracilo [800 mg/m<sup>2</sup> por día por vía intravenosa los días 1 a 5] y cisplatino [80 mg/m<sup>2</sup> por día] día 1] separados por un intervalo de 3 semanas [NeoCF]), quimioterapia triplete (tres ciclos de fluorouracilo [750 mg/m<sup>2</sup> por día los días 1 a 5], cisplatino [70 mg/m<sup>2</sup> por día el día 1] y docetaxel [70 mg/m<sup>2</sup> por día el día 1] repetido cada 3 semanas [NeoCF+D]), o quimioterapia doble (dos ciclos de fluorouracilo [1000 mg/m<sup>2</sup> por día los días 1 a 4] y cisplatino [75 mg/m<sup>2</sup> por día el día 1] separados por un intervalo de 4 semanas) más radioterapia de 41.4 Gy [NeoCF+RT]) seguida de esofagectomía con disección de ganglios linfáticos regionales. La aleatorización se estratificó por estadio T e institución. El criterio de valoración principal fue la supervivencia general, analizada por intención de tratar. El análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos un ciclo de quimioterapia y el análisis de complicaciones quirúrgicas incluyó a aquellos que también se sometieron a cirugía. Este estudio está registrado en el Registro de Ensayos Clínicos de Japón, jRCTs031180202).

Un total de 601 pacientes (529 hombres y 72 mujeres) fueron asignados al azar entre el 5 de diciembre de 2012 y el 20 de julio de 2018, con 199 pacientes en el grupo NeoCF, 202 pacientes en el grupo NeoCF+D y 200 pacientes en el grupo NeoCF+RT. En comparación con el grupo NeoCF, durante una media de seguimiento de 50.7 meses (RIC 23.8–70.7), la tasa de supervivencia general a 3 años fue significativamente mayor en el grupo NeoCF+D (72.1% [IC 95% 65.4–77.8] vs 62.6% [55.5–68.9]; índice de riesgo [HR] 0.68, IC 95% 0.50–0.92; 006) pero no en el grupo NeoCF+RT (68.3% [61.3–74.3]; HR 0.84, 0.63–1.12; p=0.12). Se produjo neutropenia febril de grado 3 o superior en dos (1%) de 193 pacientes en el grupo NeoCF, 32 (16%) de 196 pacientes en el grupo NeoCF+D y nueve (5%) de 191 pacientes en NeoCF+RT. grupo. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción de la terapia neoadyuvante fueron más comunes en el grupo NeoCF+D (18 [9%] de 202 participantes) que en el grupo NeoCF+RT (12 [6%] de 200) y el grupo NeoCF (ocho [4%] de 199). Hubo tres (2%) muertes relacionadas con el tratamiento durante la terapia neoadyuvante en el grupo NeoCF, cuatro (2%) muertes en el grupo NeoCF+D y dos (1%) muertes en el grupo NeoCF+RT. Se produjeron casos de neumonía postoperatoria de grado 2 o superior, fuga anastomótica y parálisis del nervio laríngeo recurrente en 19 (10%), 19 (10%) y 28 (15%) de 185 pacientes, respectivamente, en el grupo NeoCF; 18 (10%), 16 (9%) y 19 (10%) de 183 pacientes, respectivamente, en el grupo NeoCF+D; y 23 (13%), 23 (13%) y 17 (10%) de 178 pacientes, respectivamente, en el grupo NeoCF+RT. Las muertes hospitalarias después de la cirugía incluyeron tres muertes en el grupo NeoCF, dos muertes en el grupo NeoCF+D y una en el grupo NeoCF+RT.

La quimioterapia triple neoadyuvante seguida de esofagectomía dio como resultado un beneficio de supervivencia general estadísticamente significativo en comparación con la quimioterapia doble y podría ser el nuevo estándar de atención para los OSCC localmente avanzados que se encuentran en buenas condiciones en Japón. La quimioterapia doble neoadyuvante más radioterapia no mostró una mejora significativa de la supervivencia en comparación con la quimioterapia doble.

*Kato K et al. Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2024; 404 (10447):P55-66. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00745-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00745-1).*

## La Comisión Mundial sobre el Cáncer CONCORD-The Lancet

---

La carga mundial del cáncer es inmensa, está aumentando y afecta a los países de ingresos bajos y medios con mayor gravedad que a los países de ingresos altos. En algunos países, el gasto nacional total en salud ha caído en términos reales, lo que ha reducido la capacidad de gestionar los retrasos en la atención de los pacientes que surgieron durante la pandemia de COVID-19. Los datos del mundo real procedentes de registros poblacionales de cáncer mostrarán el impacto total de los retrasos en el acceso a la atención en el estadio del diagnóstico, la supervivencia específica del estadio y, en última instancia, en la mortalidad.

En 2020, se estima que 18 millones de personas en todo el mundo fueron diagnosticadas con cáncer y casi 10 millones de personas murieron de cáncer. Las proyecciones sugieren que más de 30 millones de personas podrían ser diagnosticadas con cáncer en 2040, un aumento del 67 % en 20 años, con casi 16 millones de muertes, un aumento del 60%. La OMS estima que la pandemia causó 7 millones de muertes entre 2020 y 2023. El desafío para la salud pública que plantea el cáncer es mayor que el de la COVID-19, y será a mucho más largo plazo. La respuesta mundial de salud pública al cáncer debería ser proporcionalmente ambiciosa. Los políticos deberían reconocer que la magnitud de cualquier problema de salud pública es al menos tan importante como su urgencia.

La Comisión Global sobre el Cáncer de CONCORD-Lancet tiene como objetivo ilustrar el valor de la ciencia colaborativa, global y a largo plazo para la formulación de políticas efectivas, y cómo los registros de cáncer basados en la población pueden continuar proporcionando evidencia procesable para dar forma a la estrategia de control del cáncer en diferentes entornos.

En colaboración con científicos, sobrevivientes de cáncer y formuladores de políticas, esta Comisión mostrará cómo la interpretación apropiada de indicadores epidemiológicos como la incidencia y supervivencia del cáncer, estimados con datos del mundo real provenientes de registros poblacionales de cáncer, puede proporcionar evidencia oportuna para tomar medidas. La Comisión sugerirá cómo se puede mejorar el valor de los registros de cáncer y la comprensión pública de su papel en el control del cáncer.

Describirá cómo las barreras al acceso a los datos que surgen de la mala interpretación de las regulaciones de protección de datos, de la subestimación del valor de los registros de cáncer o de la mala comprensión del potencial de la inteligencia artificial están retrasando o impidiendo la investigación relevante para las políticas. Hará recomendaciones sobre cómo podrían abordarse estas amenazas a la epidemiología del cáncer basada en la población para permitir un seguimiento más oportuno del progreso en el control del cáncer.

Principales objetivos de la Comisión Mundial sobre el Cáncer CONCORD-Lancet: (i) Resaltar que el cáncer representa un conjunto único de enfermedades de enorme importancia para la salud pública, que requiere objetivos de políticas globales específicos, independientes de otras enfermedades no

transmisibles importantes y que abarquen todas las edades. (ii) Revisar los planes nacionales contra el cáncer existentes y la actual estrategia contra el cáncer de la OMS. (iii) Mostrar cómo los resultados del programa CONCORD podrían aprovecharse plenamente para desarrollar políticas de control del cáncer basadas en evidencia del mundo real, no solo en predicciones o proyecciones basadas en modelos. (iv) Defender la importancia del registro legal del cáncer, junto con la notificación legal de enfermedades infecciosas, para el mantenimiento de registros de cáncer de larga data basados en la población y el establecimiento de nuevos registros en países donde el registro aún no existe. (v) Destacar la rentabilidad del registro del cáncer y la investigación basada en la población y su valor económico para monitorear las tendencias y, cuando sea posible, prevenir o reducir los enormes costos del tratamiento de los pacientes con cáncer. (vi) Desenmarañar las dificultades legislativas y administrativas en el acceso a los datos derivadas de una mala interpretación del Reglamento General de Protección de Datos y afrontar los malentendidos sobre la identificabilidad inversa. (vii) Desarrollar recomendaciones sobre el control del cáncer y la calidad de vida (supervivencia) que reflejen la voz de los sobrevivientes del cáncer.

Los estudios globales pueden proporcionar información regional y nacional sobre el control del cáncer. CONCORD es un ambicioso programa de investigación para la vigilancia a largo plazo de la supervivencia del cáncer en todo el mundo. Se ha desarrollado desde el año 2000 para informar las políticas regionales, nacionales y globales para el control del cáncer. El primer estudio CONCORD reunió datos de 101 registros poblacionales de cáncer en 31 países sobre 1.9 millones de pacientes diagnosticados entre 1990 y 1994. En 2015, CONCORD-2 estableció por primera vez una vigilancia global de las tendencias temporales de la supervivencia del cáncer, con datos proporcionados por 279 registros en 67 países sobre 25,7 millones de pacientes diagnosticados entre 1995 y 2009. En 2018, CONCORD-3 actualizó la vigilancia global de la supervivencia del cáncer. El programa CONCORD involucra ahora a 600 colaboradores.

Las estimaciones de supervivencia al cáncer del programa CONCORD son ahora el estándar de facto para las comparaciones de supervivencia global, como medida del desempeño de los sistemas de salud, las políticas contra el cáncer y la mejora de los resultados. La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico ha estado asociada con CONCORD desde 2017 y ha incluido estimaciones de supervivencia de 48 países en sus publicaciones periódicas de un vistazo a la salud. CONCORD-4, actualmente en curso, examinará las tendencias a largo plazo en la supervivencia de adultos diagnosticados con uno de 22 cánceres entre 1990 y 2021 y supervisará el progreso hacia el objetivo establecido por la Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil de la OMS, de aumentar la supervivencia a cinco años de todos los niños con cáncer al 60% para 2030.

El programa CONCORD ha puesto de relieve enormes y persistentes disparidades en la supervivencia al cáncer entre los países de ingresos altos y los de ingresos bajos o medios y dentro de los países de ingresos altos. El seguimiento continuo de las tendencias de supervivencia del cáncer será crucial para que los responsables de las políticas mejoren el control del cáncer.

El Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas es “Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las edades”. Una meta clave para 2030 es “reducir en un tercio [la] mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles [ENT] mediante la prevención y el tratamiento”. Esta meta se fijó en relación con la “mortalidad prematura” por cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades crónicas enfermedades respiratorias y diabetes en 2015. Desafortunadamente, la mortalidad prematura se definió como la probabilidad de morir en el rango de edad de 30 a 69 años en lugar de todas las edades. El progreso hacia esta meta no proporcionará información sobre las muertes por cáncer en niños, adolescentes y adultos jóvenes (0 a 29 años), ni en personas de 70 años o más; sin embargo, en 2020, el 45% de las muertes por cáncer ocurrieron entre personas mayores.

El cáncer debería haberse considerado por separado de los otros tres grupos de ENT en los ODS. Las tendencias en la mortalidad por cáncer reflejan inevitablemente el impacto conjunto de las tendencias pasadas en la incidencia y la supervivencia del cáncer; no pueden interpretarse con seguridad como el único indicador de progreso en el control del cáncer. En 2018, menos del 20% de los países estaban en camino de cumplir la meta de 2030 para la mortalidad prematura por ENT. La mayoría de las muertes por cáncer entre ahora y 2030 ocurrirán en personas que ya han sido diagnosticadas y tratadas, o que actualmente albergan una neoplasia maligna subclínica que será diagnosticada antes de 2030. Para esas personas, la prevención del cáncer no es aplicable. La aceleración de las tendencias a la baja en la mortalidad por cáncer requerirá no sólo reducciones en la incidencia, sino también mejoras en la supervivencia, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos.

La supervivencia poblacional es una medida clave de la eficacia general de los sistemas de salud en el manejo del cáncer, porque se estima a partir de datos individuales del mundo real sobre todos los pacientes con cáncer diagnosticados en el área cubierta por los registros de cáncer. Refleja hasta qué punto todos los pacientes con cáncer tienen acceso a un diagnóstico rápido, un tratamiento óptimo y el mejor resultado posible.

Los gobiernos que sólo tienen acceso a datos inadecuados y poco fiables, o que no tienen ningún registro de cáncer, no estarán bien equipados para diseñar y ejecutar planes contra el cáncer que produzcan reducciones en la incidencia del cáncer y mejoras en la supervivencia. Sorprendentemente, en los últimos cinco años se han cerrado algunos registros de cáncer bien establecidos, y otros han sido amenazados con el cierre, sobre la base de que la recopilación, curación, análisis e interpretación de datos por parte de epidemiólogos experimentados pueden ser reemplazados por sistemas de inteligencia artificial no probados. Algunos países han abandonado las estrategias nacionales planificadas contra el cáncer.

Los políticos y los responsables de formular políticas deben reconocer que los registros de cáncer basados en la población son instrumentos de salud pública eficientes y rentables. Los registros necesitan apoyo político, legislativo y financiero a largo plazo. El costo anual del registro del cáncer en Europa, incluidas las instalaciones, el personal y la investigación, puede ser inferior a 50 euros (55 dólares estadounidenses, 43 libras esterlinas) por paciente registrado. Por el contrario, en Europa en 2015, el coste económico del cáncer colorrectal por sí solo se estimó en 19.1 mil millones de euros (20.9 mil millones de dólares, £16.4 mil millones). Sin la información que solo los registros de cáncer pueden proporcionar, los ministerios de salud que planifican los programas de control del cáncer van a ciegas.

*Allemani C et al. The CONCORD–Lancet Global Commission on Cancer. Lancet 2024.*  
*DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01345-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01345-X).*

## Tratamiento del Cáncer de Pulmón

---

Hasta el año 2000, el cáncer de pulmón era una enfermedad muy letal. Las opciones de tratamiento eran extremadamente limitadas, solo había disponibles agentes quimioterapéuticos a base de platino, lo que daba como resultado una tasa de supervivencia a 1 año del 33% en pacientes con enfermedad avanzada. La aprobación de la primera terapia innovadora dirigida al EGFR en 2003 y la identificación de mutaciones conductoras somáticas específicas en el gen EGFR en 2004, que permitieron la selección de pacientes, mejoraron drásticamente los resultados. Este descubrimiento motivó la búsqueda de otras mutaciones impulsoras en el cáncer de pulmón, y en los 20 años siguientes se han observado avances increíbles para los pacientes. Por ejemplo, en los EE. UU., la media de supervivencia general de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado pasó de alrededor de 8 a 10 meses antes de las terapias dirigidas a más de 50 meses en algunos casos. Las pruebas de biomarcadores para pacientes con cáncer de pulmón se han convertido en una parte generalizada del tratamiento oncológico de rutina (hasta ahora, la FDA de EE. UU. ha aprobado terapias dirigidas a nueve alteraciones oncológicas). Este progreso continúa hoy, con dos estudios de

referencia, los ensayos CROWN y LAURA, presentados en la Reunión Anual de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) de 2024, que prometen avances importantes para pacientes con enfermedad metastásica difícil de tratar.

Un análisis provisional del ensayo CROWN condujo a la aprobación de lorlatinib (un ALK de tercera generación) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico en 2021. Los nuevos datos a largo plazo presentados en ASCO no tienen precedentes: Tras un seguimiento medio de 60.2 meses, todavía no se ha alcanzado la media de supervivencia libre de progresión y el 60% de los pacientes siguen vivos. Estos impresionantes resultados se combinan con una eficacia intracraneal sustancial (el 71% de los pacientes tuvieron una respuesta intracraneal completa). El ensayo LAURA es el primer estudio de fase 3 que evalúa un agente dirigido en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III irresecable. En este estudio, osimertinib, un inhibidor dirigido de la tirosina quinasa EGFR, superó significativamente la supervivencia libre de progresión lograda por el placebo (39.1 meses frente a 5.6 meses) y mostró un efecto protector contra la progresión del SNC. Hay algunos motivos para ser cautelosos: los estudios se basan en criterios de valoración sustitutos mal validados (una mejor supervivencia libre de progresión no siempre equivale a una mejor supervivencia general) y el uso de placebo tiende a sesgar los resultados hacia resultados favorables. Sin embargo, los datos son sorprendentes y ambos ensayos elevan el nivel de lo que las terapias dirigidas podrían lograr en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, lo que genera nuevas esperanzas.

Ahora es esencial comprender cómo estas nuevas estrategias de tratamiento podrían afectar la calidad de vida, la supervivencia general y la terapia posterior. Los fármacos con actividad intracraneal vienen con un nuevo perfil de toxicidad sustancial (por ejemplo, en el ensayo CROWN, el aumento de peso, la neuropatía periférica y los efectos cognitivos fueron comunes), lo que requiere familiaridad no sólo con los efectos secundarios sino también con el enfoque óptimo para controlarlos. La incertidumbre en torno a la toxicidad acumulativa de varias líneas de tratamiento, o de varios años de administración continua, dificulta evaluar la tolerabilidad. Al mismo tiempo, el desarrollo de resistencia al tratamiento es una preocupación constante para los pacientes y todavía se necesitan biomarcadores para mejorar la selección de pacientes para identificar quiénes podrían tener una respuesta refractaria. El vasto panorama de enfoques específicos ha introducido complejidad en la selección del tratamiento más eficaz. La toma de decisiones compartida es más importante que nunca para seleccionar el mejor enfoque para el paciente y su familia, y es necesario estudiar más estas cuestiones.

Para muchos pacientes en todo el mundo, estos avances no supondrán ninguna diferencia en su pronóstico. Muchos de estos nuevos medicamentos son enormemente caros, lo que los hace inasequibles en gran parte del mundo, y el acceso a los diagnósticos y a la elaboración de perfiles tumorales suele ser todavía limitado. La necesidad de un mejor enfoque de salud pública para el cáncer de pulmón sigue siendo primordial. El tabaquismo sigue siendo el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón y las tasas de tabaquismo siguen aumentando entre los jóvenes en países como China. La prevención primaria, en particular mediante un fuerte control del tabaco, es crucial. El cáncer de pulmón a menudo se diagnostica sólo en una etapa tardía de la enfermedad, y también se necesitan medios eficaces para una detección más temprana, pero la detección del cáncer de pulmón es controvertida y necesita más estudios.

Para aquellos que pueden acceder a los estándares de atención más recientes, los ensayos CROWN y LAURA son los últimos de una larga serie de impresionantes avances clínicos en el tratamiento del cáncer de pulmón. El resultado de estos logros significa que las perspectivas para los pacientes son más positivas que nunca.

*Editorial. Lung cancer treatment: 20 years of progress. Lancet 2024; 403 (10445):P2663.*

*DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01299-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01299-6)*

## Deprivación androgénica y radioterapia postoperatoria en cáncer de próstata

---

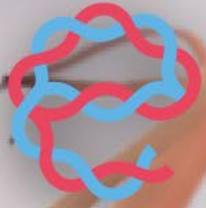
Evidencias previas indican que la terapia adyuvante de privación de andrógenos (ADT) de corta duración mejora la supervivencia libre de metástasis cuando se administra con radioterapia primaria para el cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto. Sin embargo, el valor de la ADT con radioterapia 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.

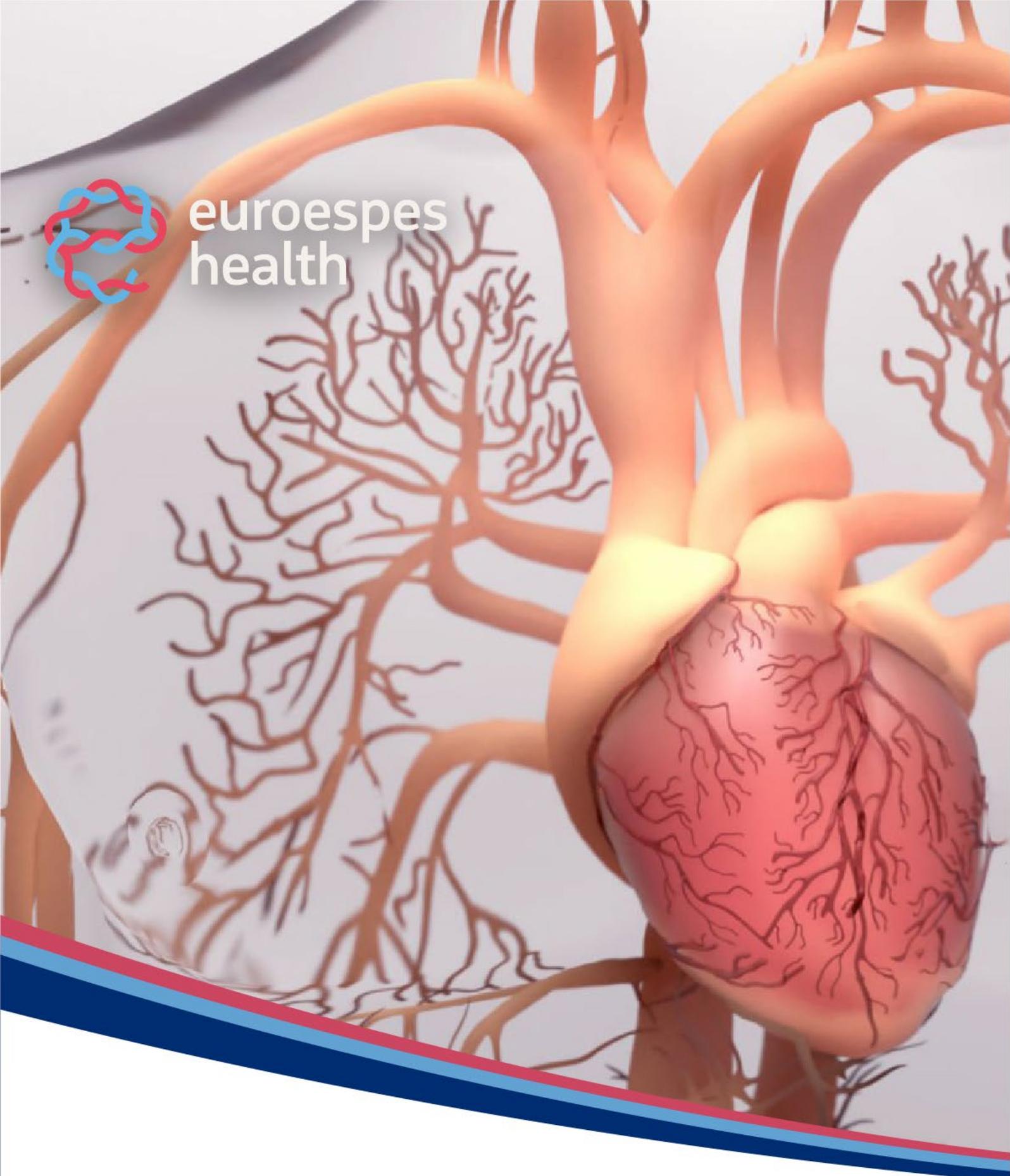
Entre el 22 de noviembre de 2007 y el 29 de junio de 2015, 1480 pacientes (media de edad 66 años [RIC 61-69]) fueron asignados aleatoriamente a no recibir ADT (n=737) o ADT de corta duración (n=743) además a radioterapia posoperatoria en 121 centros en Canadá, Dinamarca, Irlanda y el Reino Unido. Con una media de seguimiento de 9.0 años (RIC 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 en cama 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 2024; 403 (10442): P2405-2415. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00548-8).*



euroespes  
health



# Enfermedades Cardiovasculares

## Hipertensión arterial en riesgo cardiovascular, diabetes e ictus

---

Existe incertidumbre sobre si reducir la presión arterial sistólica a menos de 120 mm Hg es mejor que a menos de 140 mm Hg, particularmente en pacientes con diabetes y pacientes con accidente cerebrovascular previo.

En este ensayo controlado aleatorio, abierto y con resultados ciegos, se inscribieron participantes con alto riesgo cardiovascular de 116 hospitales o comunidades de China. Se utilizó la asignación al azar minimizada para asignar a los participantes a un tratamiento intensivo dirigido a una presión arterial sistólica estándar en el consultorio de menos de 120 mm Hg o a un tratamiento estándar dirigido a menos de 140 mm Hg. El resultado primario fue una combinación de infarto de miocardio, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares, evaluado según el principio de intención de tratar. Este ensayo se registró en ClinicalTrials.gov, NCT04030234.

Entre el 17 de septiembre de 2019 y el 13 de julio de 2020, 11 255 participantes (4359 con diabetes y 3022 con accidente cerebrovascular previo) fueron asignados a tratamiento intensivo (n = 5624) o tratamiento estándar (n = 5631). Su edad media fue de 64.6 años (DE 7.1). La presión arterial sistólica media durante todo el seguimiento (excepto los primeros 3 meses de titulación) fue de 119.1 mm Hg (DE 11.1) en el grupo de tratamiento intensivo y de 134.8 mm Hg (10.5) en el grupo de tratamiento estándar. Durante una media de 3.4 años de seguimiento, el evento de resultado primario ocurrió en 547 (9.7%) participantes en el grupo de tratamiento intensivo y 623 (11.1%) en el grupo de tratamiento estándar (índice de riesgo [HR] 0.88, IC 95% 0.78–0.99 p=0.028). No hubo heterogeneidad de los efectos según el estado de la diabetes, la duración de la diabetes o los antecedentes de accidente cerebrovascular. Los eventos adversos graves de síncope ocurrieron con más frecuencia en el grupo de tratamiento intensivo (24 [0.4%] de 5624) que en el grupo de tratamiento estándar (ocho [0.1%] de 5631; HR 3.00, IC 95% 1.35–6.68). No hubo diferencias significativas entre los grupos en los eventos adversos graves de hipotensión, anomalía electrolítica, caída perjudicial o lesión renal aguda.

Para los pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular, independientemente del estado de diabetes o los antecedentes de accidente cerebrovascular, la estrategia de tratamiento de alcanzar una presión arterial sistólica de menos de 120 mm Hg, en comparación con la de menos de 140 mm Hg, previene eventos vasculares importantes, con menor exceso de riesgo.

*Liu J et al. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial, Lancet 2024; 404 (10449): 245-255. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01028-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01028-6)*

## Válvulas cardíacas transcáteter Myval de nueva generación

---

El implante transcáteter de válvula aórtica es un tratamiento establecido y respaldado por guías para la estenosis aórtica grave. El dimensionamiento preciso de la serie de válvulas cardíacas transcáteter (THV) Myval con balón expandible con anillo aórtico se facilita aumentando su diámetro en incrementos de 1.5 mm, en comparación con los incrementos habituales de 3 mm en el tamaño de la válvula. El ensayo LANDMARK tuvo como objetivo demostrar la no inferioridad de la serie Myval THV en comparación con los THV contemporáneos Sapien Series (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EE. UU.) o Evolut Series (Medtronic, Minneapolis, MN, EE. UU.).

En este ensayo prospectivo, multinacional, aleatorizado, abierto y de no inferioridad en 31 hospitales en 16 países (Alemania, Francia, Suecia, Países Bajos, Italia, España, Nueva Zelanda, Portugal, Grecia, Hungría, Polonia, Eslovaquia, Eslovenia, Croacia, Estonia y Brasil), 768 participantes con estenosis aórtica nativa sintomática grave fueron asignados aleatoriamente (1:1) a Myval THV o a un THV contemporáneo. La elegibilidad la decidió principalmente el equipo cardíaco de acuerdo con las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021. Según los criterios del tercer Consorcio de Investigación Académica de Válvulas, el criterio de valoración principal a los 30 días fue una combinación de mortalidad por todas las causas, accidentes cerebrovasculares, hemorragias (tipos 3 y 4), lesión renal aguda (etapas 2 a 4), enfermedades vasculares importantes, complicaciones, regurgitación valvular protésica moderada o grave y alteraciones del sistema de conducción que resultan en la implantación de un marcapasos permanente. La no inferioridad del dispositivo del estudio se probó en la población por intención de tratar utilizando un margen de no inferioridad del 10.44% y suponiendo una tasa de eventos del 26.10%. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04275726 y EudraCT, 2020-000137-40.

Entre el 6 de enero de 2021 y el 5 de diciembre de 2023, se asignaron al azar 768 participantes con estenosis aórtica nativa sintomática grave, 384 a Myval THV y 384 a un THV contemporáneo. Se registró el sexo de 369 (48%) participantes como femenino y de 399 (52%) como masculino. La edad media de los participantes fue de 80.0 años (DE 5.7) para los tratados con Myval THV y de 80.4 años (5.4) para los tratados con un THV contemporáneo. Las puntuaciones medianas de la Sociedad de Cirujanos Torácicos fueron las mismas en ambos grupos (Myval 2.6% [RIC 1.7–4.0] *versus* contemporáneo 2.6% [1.7–4.0]). El criterio de valoración principal mostró la no inferioridad del Myval (25%) en comparación con el THV contemporáneo (27%), con una diferencia de riesgo de -2.3% (IC superior unilateral del 95%: 3.8, <0.0001). No se observaron diferencias significativas en los componentes individuales del criterio de valoración compuesto primario. En individuos con estenosis aórtica nativa sintomática grave, Myval THV alcanzó su criterio de valoración principal a los 30 días.

*Prof Andreas Baumbach A et al. LANDMARK comparison of early outcomes of newer-generation Myval transcatheter heart valve series with contemporary valves (Sapien and Evolut) in real-world individuals with severe symptomatic native aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2024; 403 (10445): P2695-2708. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00821-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00821-)*

## Riesgo inflamatorio y eventos cardiovasculares en pacientes sin enfermedad coronaria obstructiva: Estudio de cohorte longitudinal multicéntrico ORFAN

La angiografía por tomografía computarizada coronaria (CCTA) es la investigación de primera línea para el dolor torácico y se utiliza para guiar la revascularización. Sin embargo, la adopción generalizada de CCTA ha revelado un gran grupo de personas sin enfermedad arterial coronaria obstructiva (EAC), con pronóstico y tratamiento poco claros. La medición de la inflamación coronaria a partir de CCTA utilizando la puntuación del índice de atenuación de la grasa perivasculare (FAI) podría permitir la predicción del riesgo cardiovascular y guiar el tratamiento de personas sin EAC obstructiva. El estudio *Oxford Risk Factors And Non-Invasive Imaging* (ORFAN) tuvo como objetivo evaluar el perfil de riesgo y las tasas de eventos entre pacientes sometidos a CCTA como parte de la atención clínica de rutina en el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido; probar la hipótesis de que la inflamación de las arterias coronarias impulsa la mortalidad cardíaca o los eventos cardíacos adversos mayores (MACE) en pacientes con o sin EAC; y validar externamente el rendimiento del algoritmo de pronóstico de riesgos de inteligencia artificial (IA) previamente entrenado y el sistema de clasificación de riesgos de IA relacionado en una población del Reino Unido.

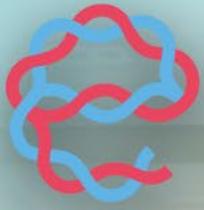
Este estudio de cohorte longitudinal multicéntrico incluyó a 40 091 pacientes consecutivos sometidos a CCTA clínicamente indicada en ocho hospitales del Reino Unido, que fueron seguidos por MACE (es

decir, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca de nueva aparición o muerte cardíaca) durante una mediana de 2.7 años ( RIQ 1.4–5.3). El valor pronóstico de la puntuación FAI en presencia y ausencia de EAC obstructiva se evaluó en 3393 pacientes consecutivos de los dos hospitales con el seguimiento más largo (7.7 años [6.4–9.1]). Luego se evaluó en esta población un algoritmo de predicción de riesgo cardíaco mejorado por IA, que integra la puntuación FAI, métricas de placa coronaria y factores de riesgo clínico.

En la media del período de seguimiento de 2.7 años, los pacientes sin EAC obstructiva (32 533 [81.1%] de 40 091) representaron 2857 (66.3%) del total de 4307 MACE y 1118 (63.7%) del total de 1754 muertes cardíacas en toda la cohorte A. El aumento de la puntuación FAI en las tres arterias coronarias tuvo un impacto aditivo en el riesgo de mortalidad cardíaca (índice de riesgo [HR] 29.8 [IC 95% 13.9–63.9],  $p < 0.001$ ) o MACE (12.6 [8.5–18.6],  $p < 0.001$ ) comparando tres vasos con una puntuación FAI en el cuartil superior versus el inferior para cada arteria. La puntuación FAI en cualquier arteria coronaria predijo la mortalidad cardíaca y MACE independientemente de los factores de riesgo cardiovascular y la presencia o extensión de CAD. La clasificación AI-Risk se asoció positivamente con la mortalidad cardíaca (6.75 [5.17–8.82],  $p < 0.001$ , para riesgo muy alto *versus* riesgo bajo o medio) y MACE (4.68 [3.93–5.57],  $p < 0.001$  para riesgo muy alto *versus* riesgo bajo o medio). Finalmente, el modelo AI-Risk estaba bien calibrado frente a eventos reales.

La puntuación FAI captura el riesgo inflamatorio más allá de la estratificación del riesgo clínico actual y la interpretación de CCTA, particularmente entre pacientes sin EAC obstructiva. AI-Risk integra esta información en un algoritmo de pronóstico, que podría usarse como alternativa a las calculadoras de riesgo tradicionales basadas en factores de riesgo.

*Chan K et al. Inflammatory risk and cardiovascular events in patients without obstructive coronary artery disease: the ORFAN multicentre, longitudinal cohort study. Lancet 2024; 403 (10444):P2606-2618. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00596-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00596-8)*



euroesper  
health

# Enfermedades Metabólicas

## Las náuseas de los fármacos anti-obesidad

---

Los medicamentos contra la obesidad causan náuseas. Las neuronas que producen sensación de malestar y aversión a la comida son distintas de las que inducen una sensación de saciedad.

Los medicamentos contra la obesidad de próxima generación, como Wegovy, pueden hacer perder peso, pero también pueden provocar náuseas intolerables. Ahora los científicos han identificado una vía cerebral que está involucrada en este efecto secundario común, lo que aumenta la posibilidad de encontrar medicamentos eficaces para bajar de peso que no enfermen a las personas. Los científicos descubrieron que el circuito cerebral que induce las náuseas, que también desencadena la aversión a la comida, está separado del circuito que ayuda a los medicamentos a producir saciedad, la sensación de plenitud que impide a las personas comer más. "La implicación es que, si ahora podemos apuntar selectivamente a los circuitos de saciedad sin apuntar a los circuitos de aversión, potencialmente podríamos desarrollar mejores medicamentos con menos efectos secundarios", dice **Amber Alhadeff**, neurocientífica del *Monell Chemical Senses Center* en Filadelfia, Pensilvania.

Los medicamentos como Wegovy imitan una hormona llamada péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), que controla los niveles de azúcar en sangre y actúa sobre el cerebro para reducir el apetito. (Wegovy y el medicamento para la diabetes Ozempic son marcas comerciales de semaglutida, fabricada por Novo Nordisk, con sede en Bagsværd, Dinamarca). Múltiples regiones del cerebro tienen receptores GLP-1, pero qué poblaciones de receptores específicos están involucradas en los efectos de los medicamentos no se entiende del todo. Para resolver esa incertidumbre, Alhadeff y sus colegas primero mataron neuronas con receptores GLP-1 en regiones específicas del cerebro de ratones. Luego, los investigadores administraron a los ratones un fármaco que imitaba el GLP-1: semaglutida o exenatida, que también tiene efectos de pérdida de peso. Estas células cerebrales podrían influir en la rapidez con la que se come y en el momento en que se deja de comer. Los ratones que carecían de neuronas GLP-1 en una región llamada rombencéfalo comían normalmente. Esto demostró que el efecto de los medicamentos había sido completamente bloqueado. Pero los medicamentos aún funcionaron después de que los investigadores mataron las neuronas GLP-1 en la región del cerebro llamada hipotálamo, que se sabe que desempeña un papel importante en la regulación del apetito y se pensaba que era importante para la acción de los medicamentos GLP-1. El rombencéfalo es realmente el principal lugar de acción de los fármacos. Luego, los investigadores examinaron dos subregiones del rombencéfalo, llamadas área postrema (AP) y núcleo del tracto solitario (NTS). Cuando los científicos activaron las neuronas AP de los animales, los ratones mostraron náuseas y aversión a la comida y redujeron su ingesta de alimentos. Por el contrario, cuando activaron las neuronas NTS en ratones, los animales redujeron su consumo de comida, pero no mostraron signos de náuseas. Eso significa que las náuseas no son necesarias para que los medicamentos GLP-1 supriman la ingesta de alimentos. Éste es uno de los puntos clave del estudio, afirma **Martin Myers**, neurocientífico de la Universidad de Michigan en Ann Arbor. "Si hubiera una manera de activar sólo las neuronas del receptor NTS GLP-1, o todas las demás neuronas del receptor GLP-1, evitando sólo las del AP, ese sería sin duda un fármaco mucho mejor". El asunto es cómo hacerlo.

*Mariana Lenharo M. Nature, 631, 493-494 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02254-3>.*

*Huang, K.-P. et al. Nature. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07685-6> (2024).*

## Beneficios de los fármacos GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) más allá de la Obesidad

---

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es secretado por las células endocrinas intestinales en respuesta a la ingestión de alimentos y actúa como una hormona incretina para potenciar la secreción de insulina dependiente de la glucosa. La activación farmacológica del receptor GLP-1 (GLP-1R) reduce la secreción de glucagón (que aumenta la glucosa en sangre) y el vaciamiento gástrico, lo que llevó al

desarrollo de terapias con GLP-1 para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2). GLP-1R se expresa en varios tipos de células de los islotes pancreáticos y en múltiples regiones del sistema nervioso central. Estudios posteriores revelaron que la administración exógena de GLP-1 inhibía la ingesta de alimentos a través de la activación cerebral del GLP-1R en animales y humanos, lo que llevaba a la pérdida de peso. El uso durante décadas de medicamentos GLP-1, principalmente péptidos acilados como liraglutida y semaglutida, para el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2 ha revelado que también ejercen acciones pleiotrópicas más allá del control de la glucosa y el peso, como la reducción de la frecuencia cardíaca y enfermedades renales. Existen varios mecanismos potenciales subyacentes a estos beneficios, como la reducción de la inflamación sistémica, que tienen implicaciones para futuras aplicaciones clínicas y desarrollo de fármacos.

Los primeros medicamentos GLP-1 aprobados, como exenatida y liraglutida, requerían administración una o dos veces al día y fueron seguidos por versiones de acción más prolongada como dulaglutida, exenatida una vez a la semana, semaglutida y tirzepatida [un polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIPR) y coagonista GLP-1R] que son adecuados para la administración una vez a la semana. Un importante beneficio no metabólico de las terapias con GLP-1 se hizo evidente en el sistema cardiovascular. Una serie de estudios preclínicos demostró que los agonistas de GLP-1R protegen el miocardio isquémico y preservan la función cardíaca después de una lesión cardíaca isquémica, acciones que son independientes del control de la glucosa o la pérdida de peso. Los medicamentos GLP-1 se estudiaron en ocho ensayos distintos de resultados cardiovasculares en personas con diabetes tipo 2 y un ensayo en personas con obesidad. Los medicamentos GLP-1 de acción prolongada que están continuamente presentes en la circulación redujeron las tasas de accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal y muerte cardiovascular en personas con diabetes tipo 2 y/u obesidad. Ensayos posteriores demostraron un beneficio de la semaglutida en personas con insuficiencia cardíaca con fracción inyectable conservada, con o sin diabetes tipo 2 (NCT04788511).

Las funciones indirectas para el beneficio cardiovascular de los fármacos GLP-1 incluyen la reducción de la presión arterial y la atenuación de las lipoproteínas aterogénicas secretadas por el intestino, un mejor control de la glucosa en sangre y la pérdida de peso. Sin embargo, los estudios preclínicos demuestran que el GLP-1 protege el corazón isquémico en animales normotensos no diabéticos en mayor medida que lo que se logra con la pérdida de peso. Además, una terapia con GLP-1 de acción prolongada, la albiglutida, retirada del mercado debido a su modesta eficacia para reducir la glucosa y el peso corporal en personas con diabetes tipo 2, redujo las tasas de eventos cardiovasculares adversos importantes en un 22% (NCT02465515).

Desde el punto de vista mecánico, la distribución de la expresión de GLP-1R difiere en el corazón del ratón frente al corazón humano, lo que pone en duda la utilidad de los estudios preclínicos para inferir los mecanismos subyacentes en los seres humanos. Las terapias con GLP-1 también reducen el desarrollo de aterosclerosis en modelos de ratones sensibilizados y se están realizando ensayos clínicos en personas con enfermedad arterial periférica (NCT04560998). Los mecanismos que vinculan la activación de GLP-1R con la reducción de la aterosclerosis y/o la mejora del flujo sanguíneo no se comprenden bien, pero pueden ser independientes de la pérdida de peso y, en cambio, están asociados con una reducción de la inflamación. Curiosamente, el efecto cardioprotector de la semaglutida observado en personas con obesidad se desarrolló a los pocos meses de iniciar el fármaco, mucho antes de que se lograra una pérdida de peso significativa en la mayoría de los participantes del ensayo. Además, en el ensayo de resultados cardiovasculares SELECT (NCT03574597) que estudió semaglutida en personas con obesidad, el grado de pérdida de peso no se correlacionó con los efectos del fármaco para reducir los ataques cardíacos, los accidentes cerebrovasculares y la muerte cardiovascular. No se ha estudiado si los medicamentos GLP-1 podrían ser cardioprotectores en personas con diabetes tipo 1 o en personas no diabéticas con alto riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.

GLP-1 ejerce acciones directas e indirectas para reducir la glucosa y el peso corporal. El GLP-1 atenúa la inflamación indirectamente mediante la pérdida de peso y la activación neuronal del GLP-1R y directamente mediante la activación del GLP-1R en las células T, al tiempo que reduce las complicaciones al apuntar al GLP-1R en múltiples órganos. Aunque originalmente se demostró que reducían la glucosa en sangre y el peso corporal, ensayos posteriores demostraron que los medicamentos GLP-1 reducen las complicaciones cardiorenales de las enfermedades metabólicas. Actualmente se están explorando medicamentos GLP-1 en una amplia gama de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Los ensayos clínicos y los estudios en animales también respaldan el papel de los medicamentos GLP-1 en el tratamiento de personas con enfermedad metabólica del hígado, y se está llevando a cabo un ensayo de fase 3 con semaglutida (NCT04822181). El GLP-1R no se expresa en los hepatocitos, lo que desafía la comprensión de cómo el GLP-1 mejora la salud del hígado. Aunque la pérdida de peso se asocia con una reducción de la esteatosis hepática y la inflamación, los experimentos preclínicos implican que poblaciones raras de células intrahepáticas que expresan GLP-1R, principalmente células endoteliales y células T, contribuyen a los beneficios terapéuticos del GLP-1 en el metabolismo. Curiosamente, la semaglutida reduce la tasa de enfermedad renal y muerte cardiovascular en un 24% en personas con diabetes tipo 2 (NCT03819153), y la ganancia y pérdida de señalización de GLP-1R mejora o deteriora la función renal, respectivamente, en modelos animales de lesión renal. La comprensión de los mecanismos renales de acción del GLP-1 es incompleta. Aunque el agonismo sostenido de GLP-1R revierte la desregulación de la expresión génica inducida por la diabetes en múltiples tipos de células renales, la expresión de GLP-1R en el riñón se localiza en un subconjunto de células del músculo liso vascular, pero no en las células epiteliales o tubulares glomerulares, en roedores y animales. Por lo tanto, sigue siendo incierto si los efectos de los medicamentos GLP-1 en el riñón reflejan efectos renales directos o contribuciones indirectas de poblaciones de células GLP-1R+ extrarrenales.

El corazón, los vasos sanguíneos, el hígado y los riñones contienen poblaciones de células GLP-1R+ que podrían contribuir a la protección de los órganos. Otro mecanismo de acción potencialmente unificador para el agonismo de GLP-1R es la reducción de la inflamación. Las células L enteroendocrinas dentro de la mucosa del intestino delgado y grueso funcionan como sensores de patógenos y secretan GLP-1 en respuesta a una infección o lesión de tejido estéril. El GLP-1, a su vez, reduce de forma aguda la inflamación intestinal y sistémica en animales y humanos. Las poblaciones de linfocitos intraepiteliales intestinales (IEL) y algunas células T agotadas son los sitios celulares predominantes de expresión de GLP-1R en el sistema inmunológico. El IEL GLP-1R es necesario para transducir las acciones antiinflamatorias locales y sistémicas del GLP-1 cuando se induce inflamación mediante la activación de células T, por ejemplo, utilizando anticuerpos dirigidos al correceptor CD3 de células T. Sin embargo, el IEL GLP-1R es prescindible para las acciones antiinflamatorias del GLP-1 cuando la inflamación es inducida por múltiples ligandos del receptor tipo peaje (TLR), ejemplificados por el lipopolisacárido (LPS). Inesperadamente, las acciones antiinflamatorias sistémicas del GLP-1 que atenúan la inflamación activada por TLR requieren señalización de GLP-1R en el cerebro, dentro de las neuronas. Además, la señalización de los receptores opioides  $\alpha$ 1-adrenérgicos y  $\delta$  y  $\kappa$  son fundamentales para la transducción de las acciones antiinflamatorias sistémicas de los medicamentos GLP-1. El GLP-1R cerebral también es necesario para que los medicamentos GLP-1 atenúen la inflamación sistémica en los pulmones y las células mieloides de ratones con sepsis polimicrobiana.

La ganancia y pérdida de señalización de GLP-1R atenúa o exacerba, respectivamente, el grado de neurodegeneración y neuroinflamación en modelos experimentales de lesión cerebral, accidente cerebrovascular o neurodegeneración en ratones. Varios ensayos clínicos han examinado el potencial terapéutico de exenatida en personas con enfermedad de Parkinson, con resultados mixtos. Un ensayo de fase 3 más amplio está examinando la eficacia potencial de exenatida una vez a la semana en la enfermedad de Parkinson (NCT04232969). El interrogatorio de bases de datos de atención

médica del mundo real y datos de ensayos clínicos vinculan el uso de medicamentos GLP-1 con tasas reducidas de disfunción cognitiva en personas con diabetes tipo 2, y dos ensayos de fase 3, EVOKE (NCT04777396) y EVOKE Plus (NCT04777409), están evaluando el impacto de la semaglutida oral en personas con riesgo de disfunción cognitiva progresiva.

El uso cada vez mayor de medicamentos GLP-1 más potentes, como la semaglutida y la tirzepatida, que producen mayores reducciones de la glucosa en sangre y una mayor pérdida de peso en personas con diabetes tipo 2 u obesidad, ha fomentado el examen de si estos medicamentos podrían modificar los resultados de múltiples trastornos del sistema nervioso central, incluyendo depresión, conductas compulsivas, uso excesivo de alcohol o narcóticos e ideación suicida. Los informes de trastornos psiquiátricos en el ensayo de resultados cardiovasculares SELECT no fueron diferentes durante más de 3 años de exposición en personas con sobrepeso u obesidad y antecedentes de enfermedad cardiovascular aleatorizadas a semaglutida (n = 8803) *versus* placebo (n = 8801). El análisis de las tasas de ideación suicida nueva o recurrente en dos cohortes diferentes del mundo real dentro de grandes bases de datos de atención médica de personas con sobrepeso u obesidad, con o sin diabetes tipo 2, reveló tasas más bajas de ideación suicida en aquellos que recibieron semaglutida, en comparación con los usuarios de otros medicamentos agentes reductores o adelgazantes. Los índices de riesgo (que cuantifican la probabilidad relativa de que ocurra un evento) fueron de 0.27 y 0.44 para informes nuevos o recurrentes de ideación suicida, lo que refleja tasas reducidas en individuos tratados con semaglutida. Además, el análisis de los registros médicos electrónicos en la red TriNetx reveló tasas más bajas de trastorno por uso de cannabinoides nuevos o recurrentes, en personas con diabetes tipo 2 o sobrepeso u obesidad, en relación con el uso de medicamentos para reducir la glucosa o el peso sin GLP-1.

Aunque son comunes los informes anecdóticos sobre la reducción del consumo de alcohol con medicamentos GLP-1, los resultados de los ensayos aleatorios no son concluyentes. Las personas tratadas con dulaglutida durante 12 semanas con el objetivo principal de examinar cómo dejar de fumar informaron una reducción en el consumo de alcohol, mientras que las personas con trastorno por consumo de alcohol asignadas al azar a exenatida una vez a la semana durante 26 semanas no redujeron el número total de días de consumo excesivo de alcohol, a pesar de exhibiendo una reactividad atenuada a las señales de alcohol en las regiones septal y ventral del cuerpo estriado del cerebro, según lo determinado por imágenes de resonancia magnética funcional. Los informes anecdóticos de mejoras en una amplia gama de conductas relacionadas con la dependencia han impulsado el inicio de múltiples ensayos controlados aleatorios para determinar si los medicamentos GLP-1 podrían tener utilidad terapéutica en estos trastornos.

El éxito de los medicamentos GLP-1 para la diabetes tipo 2 y la obesidad ha fomentado el interés en desarrollar terapias de próxima generación que sean aún más efectivas y produzcan una mayor pérdida de peso que los agonistas actuales del GLP-1R. La tirzepatida se dirige simultáneamente a GIPR y GLP-1R, lo que da como resultado un control glucémico y una pérdida de peso sin precedentes. Al igual que el GLP-1, el GIP también es un péptido intestinal importante para el control fisiológico de la glucosa en sangre, y la activación farmacológica de GIPR con un agonista de GIPR de acción prolongada también produce pérdida de peso en humanos (NCT04586907). Como GIP y GLP-1 ejercen acciones complementarias a través de distintos receptores, la activación simultánea de ambos receptores brinda la oportunidad de maximizar los beneficios metabólicos más allá de apuntar a un solo receptor. Otros medicamentos GLP-1 en desarrollo clínico incluyen aquellos que se combinan con antagonistas de GIPR, agonistas del receptor de glucagón o GLP-2R, o agonistas del receptor de amilina. El objetivo es lograr una mayor pérdida de peso preservando o, idealmente, mejorando las acciones cardiorrenal y hepática de los agonistas actuales del GLP-1R. Estos nuevos medicamentos suelen diseñarse como péptidos para administración parenteral y, en algunos casos, se desarrollan como pequeñas moléculas o péptidos formulados para administración oral.

¿Cómo podrían estas combinaciones emergentes mejorar los resultados en personas con diabetes tipo 2 u obesidad, con riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas o neurodegenerativas? Los receptores de glucagón, GIP y amilina se expresan en el sistema nervioso central, pero se sabe mucho menos sobre su potencial de neuroprotección, en relación con el agonismo de GLP-1R. Estos receptores no se expresan en gran medida en el corazón humano y no se ha examinado cuidadosamente su probabilidad de modificar la cardioprotección mediada por GLP-1. Los receptores de glucagón se expresan en hepatocitos y células renales, y los datos disponibles sugieren que la activación del receptor de glucagón puede conferir beneficios adicionales, tal vez reduciendo las tasas de enfermedad hepática metabólica y enfermedad renal diabética más allá de lo posible con GLP-1 solo. Aunque un análogo de amilina de acción corta, la pramlintida, ha sido aprobado para el tratamiento de la diabetes en los Estados Unidos durante 19 años, los receptores de amilina se expresan predominantemente en el sistema nervioso y no hay estudios definitivos que examinen si el agonismo del receptor de amilina mejora la diabetes a largo plazo. resultados de salud a largo plazo. Un análogo del GLP-2, la teduglutida, se ha utilizado durante más de una década para tratar la insuficiencia intestinal, y el agonismo del GLP-2R puede mejorar la función de la barrera intestinal y reducir la inflamación del hígado. Sin embargo, la experiencia clínica con agonistas de GLP-2R en personas con diabetes tipo 2 u obesidad, solos o en combinación con agonistas de GLP-1R, es limitada.

El capítulo inicial de la innovación GLP-1 se centró en el control de la glucosa y, más tarde, en la pérdida de peso. Es probable que las oleadas posteriores mejoren los resultados de salud en personas con una variedad de trastornos crónicos. En la clínica se están investigando docenas de nuevas moléculas, algunas de las cuales probablemente se dirijan a nuevos mecanismos y logren mayores beneficios en múltiples trastornos más allá de simplemente un control más eficaz de la glucosa y la pérdida de peso. Se está llevando a cabo una amplia gama de ensayos clínicos, cuyos resultados probablemente respalden la ampliación de la gama de indicaciones clínicas que se benefician de las terapias con GLP-1. Por lo tanto, después de casi dos décadas de uso clínico de GLP-1 para la diabetes tipo 2 y 10 años después de que se aprobara el primer medicamento con GLP-1, la liraglutida, para la pérdida de peso en personas con obesidad, la próxima década puede traer consigo un progreso aún mayor, introduciendo más potentes medicamentos GLP-1 y al mismo tiempo ampliar la utilidad de las terapias GLP-1 más allá de los trastornos cardiometabólicos actualmente establecidos.

*Drucker DJ. The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity. Science 2024; Vol 385, Issue 6706*

## Ensayo controlado aleatorio de control glucémico intensivo en diabetes tipo 2 de 10 a 24 años

---

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 intervencionista de 20 años, 3277 participantes supervivientes ingresaron en 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. **Amanda I Adler y su equipo**

examinaron siete resultados clínicos agregados preespecificados (es decir, 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 aleatoria de control de la glucemia. 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 de 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 normoglucemia 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 A 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 2024; 404 (10448): 145-155. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00537-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00537-3).*

## Epidemiología y manejo de la diabetes gestacional

---

La diabetes gestacional se define como la hiperglucemia detectada por primera vez durante el embarazo con concentraciones de glucosa inferiores a las de la diabetes manifiesta. Alrededor del 14% de los embarazos a nivel mundial se ven afectados por diabetes gestacional; su prevalencia varía según las diferencias en los factores de riesgo y los enfoques de detección y diagnóstico; y está aumentando en paralelo con la obesidad y la diabetes tipo 2. Los costes directos de la diabetes gestacional ascienden a 1.6 mil millones de dólares sólo en los EE. UU., en gran medida debido a complicaciones que incluyen trastornos hipertensivos, parto prematuro y consecuencias metabólicas y respiratorias neonatales. Entre el 30% y el 70% de la diabetes gestacional se diagnostica al principio del embarazo (es decir, diabetes gestacional temprana definida por hiperglucemia antes de las 20 semanas de gestación). La diabetes gestacional temprana se asocia con peores resultados del embarazo en comparación con las mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional tardía (hiperglucemia entre las 24 y 28 semanas de gestación). Los ensayos controlados aleatorios muestran los beneficios del tratamiento de la diabetes gestacional desde las 24 hasta las 28 semanas de gestación. Las recomendaciones de la OMS de 2013 para el diagnóstico de diabetes gestacional (prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g durante 2 horas en un solo paso entre las semanas 24

y 28 de gestación) se basan en gran medida en el estudio de hiperglucemia y resultados adversos del embarazo, que confirmó la asociación lineal entre las complicaciones del embarazo y Glucemia materna al final del embarazo: un fenómeno que ahora también se ha demostrado al principio del embarazo. Recientemente, el ensayo *Treatment of Booking Gestational Diabetes Mellitus (TOBOGM)* mostró beneficios en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional temprana en mujeres con factores de riesgo. Dada la epidemia de diabetes, la evidencia de la heterogeneidad de la diabetes gestacional por momento y subtipo, y los avances en la tecnología, se necesita urgentemente un enfoque de medicina de precisión durante el curso de la vida, utilizando estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento basadas en evidencias.

*Sweeting A et al. Epidemiology and management of gestational diabetes, Lancet 2024; 404 (10448): 175-192. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00825-0).*

## Industria de la Fertilidad

---

A pesar de los importantes avances en la garantía de los derechos sexuales y reproductivos a nivel mundial, un aspecto se descuida continuamente: la infertilidad. La evolución de las normas de género y la precariedad financiera han provocado retrasos en la maternidad, lo que aumenta la infertilidad tanto en hombres como en mujeres. Se estima que una de cada seis personas se ve afectada. Sin embargo, no hay suficiente conciencia sobre la disminución de la fertilidad, los factores de riesgo y los tratamientos viables para la infertilidad. Las tecnologías de reproducción asistida (ART), en particular la fertilización *in vitro* (FIV), ayudan a muchos. Casi 50 años después de que *The Lancet* informara sobre el nacimiento del primer bebé concebido mediante FIV, este método se utiliza en el 9% de los nacimientos en algunos países de altos ingresos. Estos avances han permitido que millones de personas tengan hijos. Sin embargo, el sector de la fertilidad ha generado ahora toda una industria que corre el riesgo de exacerbar en lugar de aliviar el coste psicológico de la infertilidad y hace poco para ayudar a reducir las desigualdades en el acceso a una atención de calidad.

Los avances médicos han ayudado a aumentar la eficacia de la FIV. En mujeres de entre 35 y 37 años en el Reino Unido, la tasa de nacidos vivos por embrión transferido aumentó del 6% en 1991 al 25% en 2019. Algunos procedimientos generan un debate continuo. Un ensayo en este número no mostró diferencias en la efectividad de diferentes protocolos de preparación endometrial para la transferencia de embriones congelados, aunque no tenía el poder estadístico suficiente para evaluar la seguridad. A muchos pacientes también se les ofrecen procedimientos no esenciales relacionados con la FIV, los llamados complementos, que incluyen imágenes de lapso de tiempo para la selección de embriones, pruebas genéticas previas a la implantación para la detección de aneuploidias (PGT-A) y raspado endometrial. Estos procedimientos son ampliamente publicitados y promovidos por clínicas privadas de fertilidad. Sin embargo, a menudo faltan pruebas sólidas de su eficacia. Un ensayo publicado muestra que las imágenes de lapso de tiempo para la selección de embriones en la FIV no mejoran los resultados del parto en comparación con la atención de rutina. Otro ensayo publicado a principios de este año demostró que la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (un procedimiento invasivo) no mejora la tasa de nacidos vivos, al tiempo que aumenta los costes y potencialmente pone en riesgo la salud de la descendencia. Las revisiones científicas y la Autoridad de Embriología y Fertilización Humana han evaluado la evidencia sobre varios complementos y no respaldan su uso en la práctica habitual. ¿Por qué entonces se ofrecen a los pacientes?

En países como los Países Bajos, donde el tratamiento de la infertilidad se financia en gran medida con fondos públicos, los complementos son relativamente poco comunes. Pero en la mayoría de los países, la infertilidad es atendida por un sector privado con fines de lucro. En el Reino Unido, más del 60% de la FIV se financia con fondos privados y un ciclo puede costar £5000 o más. La financiación y la regulación públicas insuficientes, junto con la gran demanda de tratamientos de fertilidad, han impulsado la comercialización y financiación de las ART. En Estados Unidos, alrededor de un tercio de los ciclos de FIV se realizan a través de clínicas afiliadas a empresas de capital privado y es más

probable que PGT-A forme parte del tratamiento de FIV en una clínica afiliada a un capital privado que en otros lugares. El dinero que se puede ganar es asombroso. El mercado mundial de fertilidad estaba valorado en 34.7 mil millones de dólares en 2023 y se prevé que crezca a 62.8 mil millones en solo 10 años.

Para las personas y familias que se someten a estos tratamientos, el coste físico y mental puede ser agotador. El deseo de tener un hijo puede ser extremadamente fuerte y la infertilidad puede afectar en gran medida la salud mental, provocando ansiedad, depresión y disfunción en las relaciones. Muchas mujeres se someten a ciclos repetidos y sin éxito de FIV. Hay pérdida y dolor. El estigma en torno a la infertilidad y la FIV también puede generar vergüenza y aislamiento. Las mujeres pueden sentirse fallidas por el sistema de atención de salud y la sociedad, debido a la falta de compasión, información y apoyo psicológico y financiero. La evolución de la industria de la fertilidad conlleva el riesgo de cambiar el enfoque de la práctica basada en evidencia y centrada en el paciente a los ingresos de los accionistas y el crecimiento empresarial.

Los altos costes de los tratamientos ART para los pacientes también han creado asombrosas desigualdades globales en el acceso, a pesar de niveles similares de infertilidad en todo el mundo. En más de la mitad de los países de ingresos bajos y medios evaluados en una revisión sistemática, el coste directo de un ciclo de TAR fue mayor que el producto interno bruto anual promedio per cápita. También se observan desigualdades dentro de los países según la geografía, el nivel socioeconómico y el origen étnico. Estas desigualdades se cruzan con una mayor carga de factores de riesgo de infertilidad.

Esta situación no puede continuar. Se debe dotar a las personas de conocimientos sobre los factores de riesgo de infertilidad y sus tratamientos. Es necesario un mejor acceso a tratamientos eficaces y seguros, centrados en el paciente y basados en evidencia. Una industria de la fertilidad impulsada por las ganancias no puede seguir aprovechándose de las vulnerabilidades de las personas que esperan desesperadamente tener hijos.

*EDITORIAL. The fertility industry: profiting from vulnerability. Lancet 2024; 404 (10449): P215.)*  
*DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01484-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01484-3)*



eurospes  
health

# Enfermedades Infecciosas

## Viejos indicadores de COVID persistente

---

Una molécula de señalización que ayuda a iniciar la inflamación en los pulmones podría desempeñar un papel clave en el agravamiento de algunos síntomas prolongados de COVID. Investigaciones anteriores han demostrado que las personas con COVID prolongado tienen niveles elevados de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Al inhibir el IFN- $\gamma$  en ratones con COVID-19, se pudo amortiguar las condiciones crónicas después de la infección, según reportan **Jie Sun y colegas** del *Beirne B. Carter Center for Immunology Research, University of Virginia*, en Charlottesville.

El término “Long Covid” cubre una gran variedad de síntomas que una persona puede experimentar después de una infección aguda por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y también se conoce como secuelas posaguda del SARS-CoV-2 (PASC)). Los impulsores específicos de estos síntomas no están claros, lo que complica el desarrollo de terapias para quienes padecen esta afección. **Li et al.** utilizaron un análisis comparativo para interrogar a un posible impulsor del PASC respiratorio, uno de los tipos de PASC más debilitantes. Los autores encontraron que los humanos con PASC respiratorias tenían evidencia de una respuesta mejorada de macrófagos derivados de monocitos en su líquido de lavado broncoalveolar. Se observó un fenotipo similar en ratones C57BL/6 de edad avanzada infectados con SARS-CoV-2 adaptado al ratón. Este fenotipo en ratones podría reducirse mediante un tratamiento antiinterferón- $\gamma$  (anti-IFN- $\gamma$ ) iniciado después de la resolución de la enfermedad aguda, lo que sugiere que la vía de señalización del IFN- $\gamma$  puede representar un objetivo terapéutico potencial para los seres humanos.

Las secuelas posagudas de la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo (PASC) representan un desafío urgente de salud pública y se estima que afectan a más de 60 millones de personas en todo el mundo. Aunque un creciente conjunto de evidencias sugiere que las reacciones inmunes desreguladas pueden estar relacionadas con los síntomas de PASC, la mayoría de las investigaciones se han centrado principalmente en estudios basados en sangre, y pocos se han centrado en muestras derivadas de tejidos afectados. Además, los estudios clínicos por sí solos suelen proporcionar conocimientos correlativos en lugar de mecanismos causales. Por tanto, es esencial comparar muestras clínicas con modelos animales relevantes y realizar experimentos funcionales para comprender la etiología de PASC. En este estudio, los autores compararon los datos de secuenciación de ARN unicelular del líquido de lavado broncoalveolar derivados de muestras clínicas de PASC y un modelo de ratón de PASC. Esto reveló una respuesta de macrófagos profibrótica derivada de monocitos en las PASC respiratorias, así como interacciones anormales entre los macrófagos pulmonares y las células T residentes respiratorias, tanto en humanos como en ratones. El interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) surgió como un nodo clave que media las anomalías inmunitarias en las PASC respiratorias. La neutralización del IFN- $\gamma$  después de la resolución de la infección aguda por SARS-CoV-2 redujo la inflamación pulmonar y la fibrosis tisular en ratones.

*Li C et al. Comparative single-cell analysis reveals IFN- $\gamma$  as a driver of respiratory sequelae after acute COVID-19. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, 17 Jul 2024, Vol 16, Issue 756.*

*DOI: [10.1126/scitranslmed.adn0136](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adn0136).*

## Pandemia de gripe aviar

---

A medida que los casos de influenza aviar continúan aumentando en el ganado en los Estados Unidos, los países se están preparando para la posibilidad de que el virus comience a propagarse entre las personas. Muchas naciones están intensificando la vigilancia, además de comprar vacunas o desarrollar otras nuevas.

“Este virus en su estado actual no parece que tenga las características de causar una pandemia. Pero con los virus de la influenza, esa ecuación podría cambiar por completo con una sola mutación”, dice **Scott Hensley**, inmunólogo de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia.

Hasta ahora se ha detectado la influenza aviar altamente patógena H5N1 en 145 rebaños de ganado y 4 trabajadores agrícolas en una docena de estados de los Estados Unidos. Los investigadores dicen que es probable que muchos más casos en vacas y personas hayan pasado desapercibidos. Las posibilidades de sofocar el brote son “cada día más escasas”, dice **Angela Rasmussen**, viróloga de la Universidad de Saskatchewan en Saskatoon, Canadá.

Los estudios sugieren que el virus se propaga entre las vacas a través de equipos de ordeño contaminados, en lugar de partículas en el aire. El mayor riesgo es que podría evolucionar para infectar a los mamíferos de manera más efectiva, incluso a través del sistema respiratorio, lo que haría más difícil su contención. Dado el contacto estrecho y regular que tienen las vacas con las personas, la transmisión aérea podría provocar una pandemia.

Los esfuerzos para prepararse para esa posibilidad incluyen evaluaciones de riesgos, modelos y predicciones de brotes. "Hay mucha planificación y preparación a nivel internacional", dice **Michelle Wille**, ecologista de virus de la Universidad de Melbourne en Australia.

Un foco clave de los esfuerzos de preparación para una pandemia son las vacunas, que protegerían a las personas de enfermarse en caso de que el virus se propague más ampliamente. Vacunar a las personas también reduciría el riesgo de que el H5N1 se mezcle con los virus de la influenza estacional que ya están bien adaptados para propagarse en humanos.

En mayo, la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, Suiza, inició una revisión de las vacunas candidatas contra la influenza disponibles y confirmó que funcionarían contra el virus H5N1 que circula en el ganado. "Aunque el riesgo actual para la salud pública es bajo, la OMS está operando en un estado constante de preparación para una posible pandemia de influenza", dice **Maria Van Kerkhove**, quien dirige la preparación y prevención de epidemias y pandemias en la OMS.

El mes pasado, la Comisión Europea compró aproximadamente 700 000 dosis de una vacuna contra la gripe fabricada por CSL Seqirus, en Maidenhead, Reino Unido, con la opción de comprar otros 40 millones. La vacuna protege contra las cepas H5 de la influenza A. También en junio, Finlandia comenzó a vacunar a la gente contra la influenza aviar, centrándose en los trabajadores de alto riesgo en las granjas peleteras y avícolas.

Otros países, especialmente Estados Unidos, también deberían considerar la posibilidad de vacunar a los trabajadores de alto riesgo, afirma Rasmussen. En mayo, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. (HHS) compró casi cinco millones de dosis más de la vacuna contra la influenza CSL Seqirus para su reserva.

La mayoría de las vacunas disponibles se basan en cepas inactivadas de virus cultivadas en huevos de gallina, que son baratas, pero lentas de producir. Los investigadores también están desarrollando vacunas utilizando tecnología de ARNm; estos son más caros pero más rápidos de fabricar, y su formulación se puede actualizar para abordar cepas emergentes. "Realmente cambia las reglas del juego", dice Hensley, quien desarrolló una candidata a vacuna de ARNm H5 y la probó en hurones. "En caso de una pandemia, se puede esperar que estas vacunas se utilicen ampliamente".

En julio, el HHS anunció que había proporcionado a la empresa farmacéutica Moderna, con sede en Cambridge, Massachusetts, 176 millones de dólares para desarrollar una vacuna basada en ARNm contra la gripe H5.

CEPI está trabajando para garantizar que la respuesta sea equitativa en todo el mundo. La mitad de los suministros de vacunas existentes ya están sujetos a contratos o controles de exportación, dice Lurie, y es importante asegurarse de que las dosis restantes lleguen a las personas que las necesitan. "Como vimos durante la pandemia de COVID-19, los países de ingresos bajos y medianos podrían volver a quedar al final de la cola".

Algunos países, incluido Estados Unidos, están investigando la posibilidad de vacunar al ganado para reducir la transmisión. "Esto podría ser un esfuerzo de mitigación fenomenal" y sería práctico implementarlo como parte de las campañas existentes para vacunar al ganado, dice **Jenna Guthmiller**, inmunóloga del Campus Médico Anschutz de la Universidad de Colorado en Aurora.

Varios equipos de investigación se encuentran en las primeras etapas del desarrollo de vacunas para el ganado. Pero hay desafíos que superar. Los estudios sugieren que el virus que se propaga en el ganado encuentra un refugio seguro en las glándulas mamarias y las células epiteliales de la ubre. Este podría ser un sitio desafiante para provocar una respuesta inmune protectora, dice Diego Diehl, virólogo de la Universidad de Cornell en Ithaca, Nueva York, que está desarrollando vacunas candidatas contra la influenza aviar altamente patógena que utilizan virus de ADN inofensivos para entregar material genético. Hensley está probando actualmente su vacuna de ARNm en ganado vacuno y porcino.

Pero una preocupación es que las vacunas podrían encubrir los síntomas en animales que aún son infecciosos, lo que aumentaría el riesgo para las personas, dice **Thomas Peacock**, virólogo del *Imperial College* de Londres.

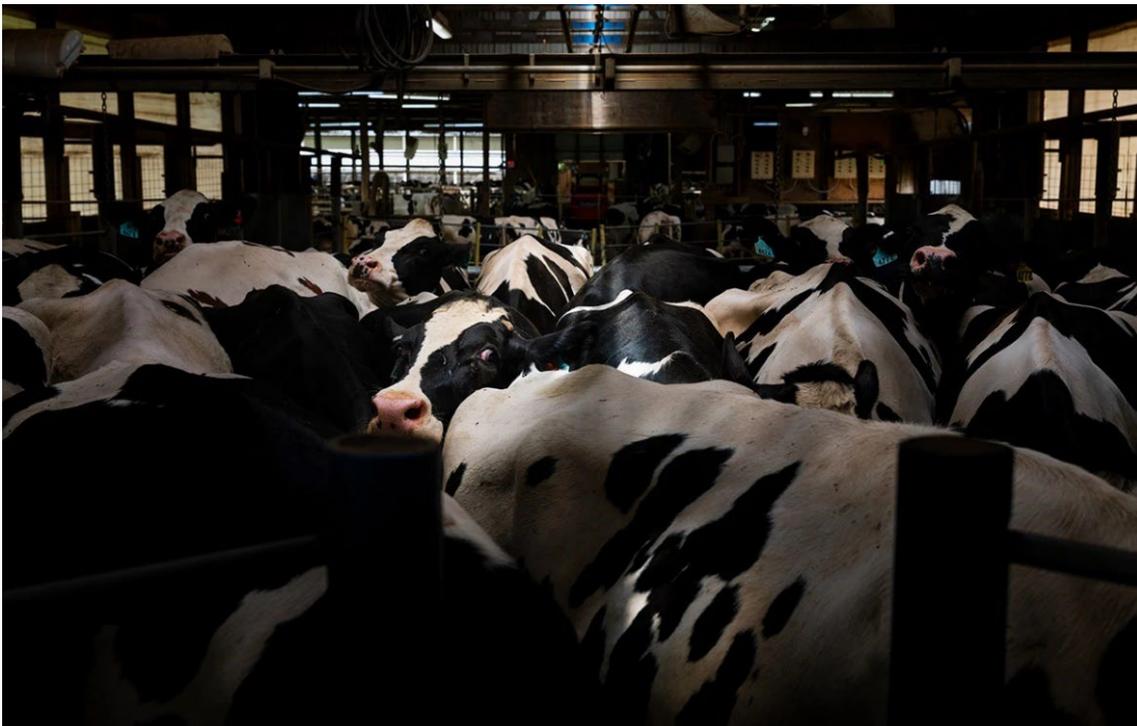
Las vacunas deben verse como una medida de último recurso, después de implementar todas las demás medidas de contención, dice **Martin Beer**, virólogo del Instituto Federal de Investigación de Salud Animal en Greifswald, Alemania. Protegen contra "el peor de los casos".

Para adelantarse al virus, los países también están rastreando su propagación mediante un aumento de las pruebas en personas y animales. Antes del brote en Estados Unidos, los investigadores no creían que el ganado pudiera infectarse con la influenza aviar. Ahora están luchando por desarrollar pruebas específicas para este huésped.

**Isabella Monne**, que estudia la epidemiología molecular de los virus animales en el Instituto Zooprofiláctico Experimental de Venecia en Legnaro, Italia, está desarrollando y evaluando herramientas para ayudar a los laboratorios de toda Europa a detectar partículas virales y anticuerpos, que son evidencia de infecciones pasadas, en la sangre y leche de las vacas. Grupos de Europa, Canadá y Estados Unidos han comenzado a analizar muestras de sangre de vaca o de leche a granel.

Los investigadores también están monitorizando secuencias del genoma del virus en busca de cambios que mejorarían su capacidad para infectar las células que se encuentran en las vías respiratorias superiores. Estas mutaciones aumentarían el riesgo para las personas.

Un grupo ha creado una biblioteca de todas las posibles mutaciones de aminoácidos en la proteína hemaglutinina, que el virus utiliza para ingresar a las células. Los investigadores probaron en células humanas qué tan bien las proteínas mutadas se unen a los receptores de las vías respiratorias superiores y su estabilidad en ambientes ácidos, rasgos "que se sabe que se correlacionan con los virus que pasan de huéspedes aviares a mamíferos y se convierten en pandemias", dice Peacock, coautor del estudio. La búsqueda de esas mutaciones podría permitir la predicción de riesgos en tiempo real.



*Se ha detectado influenza aviar altamente patógena en 145 rebaños de ganado en los Estados Unidos. Crédito: Matthew Ludak para The Washington Post vía Getty*

Smriti Mallapaty S. *Nature*. 12 July, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02237-4>

Le Sage, V. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2024.05.22.595317> (2024).

## Gripe aviar en estornudo de vaca

---

Las vacas pueden infectarse con la influenza aviar H5N1 a través del aire, pero es probable que este modo de transmisión no esté provocando el brote actual en los Estados Unidos. Las vacas expuestas a una niebla cargada de virus a través de una máscara produjeron anticuerpos neutralizantes contra el virus, lo que confirma que estaban infectadas. Pero los animales infectados no expulsaron altos niveles del virus en sus vías respiratorias, por lo que los expertos no creen que sea una fuente importante de propagación. La transmisión de ubre a ubre todavía parece ser la ruta principal en la actualidad.

La influenza aviar altamente patógena (IAAP) H5N1 del clado de hemaglutinina 2.3.4.4b se detectó en los Estados Unidos a finales de 2021 y continúa circulando en las cuatro rutas migratorias de América del Norte hasta la fecha. Además de afectar a las aves de corral, estos virus HPAI causaron eventos de mortalidad en especies de aves y mamíferos silvestres. La transmisión en múltiples especies hospedadoras plantea la preocupación por la adaptación de los mamíferos. El 25 de marzo de 2024, se confirmó la HPAI H5N1 clado 2.3.4.4b en una vaca lechera en Texas en respuesta a una investigación multiestatal sobre pérdidas de producción de leche. Rápidamente se identificaron más de cien rebaños positivos en Texas y otros once estados de EE. UU. La descripción del caso incluyó una reducción del consumo de alimento y de la motilidad del rumen en vacas lactantes, disminución de la producción de leche y leche espesa de color amarillo. La investigación diagnóstica reveló detecciones de ARN viral en leche y tejido mamario con degeneración y necrosis del epitelio alveolar, e inmunorreactividad positiva del epitelio glandular mediante inmunohistoquímica. Un único evento de transmisión, probablemente de especies aviarias al ganado lechero, seguido de una transmisión local limitada, precedió a la transmisión lateral del H5N1 clado 2.3.4.4b genotipo B3.13. Los autores intentaron reproducir experimentalmente la infección con el genotipo B3.13 en novillas Holstein de un año y vacas lactantes. Las novillas fueron inoculadas por vía respiratoria en aerosol y las vacas por vía intramamaria. La enfermedad clínica fue leve en las novillas, pero la infección se confirmó mediante la detección del virus, las lesiones y la seroconversión. La enfermedad clínica en vacas lactantes incluyó disminución de la motilidad del rumen, cambios en la apariencia de la leche y pérdidas de producción consistentes con informes de campo de mastitis viral. La infección fue confirmada por altos niveles de ARN viral detectados en la leche, aislamiento del virus, lesiones en el tejido mamario y seroconversión. Este estudio proporciona la base para investigar rutas adicionales de infección, transmisión y estrategias de intervención.

*Baker AL et al. Experimental reproduction of viral replication and disease in dairy calves and lactating cows inoculated with highly pathogenic avian influenza H5N1 clade 2.3.4.4b. bioRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.07.12.603337>*

## Un sistema de ubiquitinación en la defensa antivírica de las bacterias

---

Las vías de ubiquitinación desempeñan funciones cruciales en la homeostasis de las proteínas, la señalización y la inmunidad innata. En estas vías, una cascada enzimática de proteínas E1, E2 y E3 conjuga la ubiquitina o una proteína similar a la ubiquitina (Ubl) con residuos de lisina de la proteína diana. Las bacterias codifican parientes antiguos de las proteínas E1 y Ubl implicadas en el metabolismo del azufre, pero estas proteínas no median en la conjugación Ubl-objetivo, dejando abierta la cuestión de si las bacterias pueden realizar una conjugación de proteínas similar a la ubiquitinación. **Lydia R. Chambers y colegas** demuestran en una publicación del 16 de julio en *Nature* que un operón bacteriano asociado con islas de defensa de fagos codifica una vía de ubiquitinación completa. Dos estructuras de un complejo bacteriano E1-E2-Ubl revelan sorprendentes paralelismos arquitectónicos con la maquinaria de ubiquitinación eucariota canónica. La E1 bacteriana posee un dominio de adenilación inactivo amino-terminal y un dominio de adenilación activo carboxi-terminal

con una inserción  $\alpha$ -helicoidal móvil que contiene la cisteína catalítica (dominio CYS). Una estructura revela un estado previo a la reacción con el extremo C terminal Ubl bacteriano colocado para la adenilación, y una segunda estructura imita un estado de transtioesterificación de E1 a E2 con el dominio E1 CYS adyacente al E2 unido. Las bacterias E1 y E2 colaboran para conjugar Ubl con residuos de lisina de proteína diana. En conjunto, estos datos revelan que las bacterias poseen sistemas de ubiquitinación auténticos con fuertes paralelismos mecánicos y arquitectónicos con las vías de ubiquitinación canónicas eucariotas, lo que sugiere que estas vías surgieron primero en las bacterias.

Chambers, L.R., Ye, Q., Cai, J. et al. *A eukaryotic-like ubiquitination system in bacterial antiviral defence. Nature (2024).* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07730-4>.

## Se insiste en que las vacunas salvan vidas, pero crece la reticencia a la vacunación entre ricos y pobres

---

Las vacunas salvan vidas. Se estima que solo la vacuna contra el sarampión evitó 23 millones de muertes entre 2000 y 2018, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los datos de un subconjunto de países donde se vacuna a las niñas contra el virus del papiloma humano muestran que las lesiones precancerosas de cuello uterino en niñas de 15 a 19 años se redujeron en un 51 % a los pocos años de la implementación de la vacuna. A nivel mundial, las tasas de vacunación están aumentando para muchas enfermedades. Sin embargo, en 2022 (el último año del que se dispone de datos), todavía había 14.3 millones de niños con “dosis cero”, es decir, aquellos que no habían recibido ninguna vacuna de rutina.

La falta de acceso a las vacunas y los altos costes de producirlas y comprarlas se encuentran entre las principales razones de la baja aceptación, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. En los países de altos ingresos, la reticencia a vacunarse es un factor importante. Esto se debe, en parte, a la desinformación, que es un problema a nivel mundial.

Todos deberían estudiar el trabajo de los investigadores que han estado evaluando la efectividad de diferentes intervenciones. La floreciente ciencia sobre la eficacia de la adopción de vacunas está arrojando algunos resultados inesperados que podrían ayudar a las autoridades de salud pública a perfeccionar sus políticas y salvar más vidas.

Tomemos como ejemplo a los Estados Unidos. En octubre de 2022, casi dos años después de que se implementaran las primeras vacunas contra la COVID-19, el 80% de las personas del país de seis meses o más habían recibido al menos una dosis. Sin embargo, sólo el 33% había recibido una dosis de refuerzo de seguimiento, que ofrece el mayor nivel posible de protección contra el virus SARS-CoV-2.

Las bajas cifras de refuerzo llevaron a algunos estados a investigar cómo se podría aumentar la aceptación. Los investigadores y las autoridades sanitarias han destacado la “entrega de vacunación en el último kilómetro” como una barrera importante para la aceptación. En 2021, a la Casa Blanca se le ocurrió la idea de animar a las personas a recibir sus dosis de refuerzo ofreciéndoles transporte gratuito a las clínicas a través de las empresas de transporte Lyft y Uber. Pero un estudio publicado en *Nature* el mes pasado muestra que esto podría haber hecho poco para aumentar la absorción de refuerzo.

La economista Katherine Milkman de la Universidad de Pensilvania (UPenn) en Filadelfia y sus colegas compararon la oferta de viaje gratuito con otras intervenciones en un estudio en el que participaron 3.66 millones de pacientes de CVS Pharmacy, un minorista que ofrece servicios de vacunación. Los pacientes, que habían sido vacunados previamente contra el COVID-19, se dividieron en ocho grupos. Un grupo recibió un mensaje de texto ofreciendo transporte gratuito a la farmacia; a los otros siete se les enviaron diferentes recordatorios por mensajes de texto para recibir sus refuerzos.

Las personas a las que se les ofreció transporte gratuito no tenían más probabilidades de vacunarse que las que recibieron otros tipos de mensajes de texto. Los mensajes que tuvieron un efecto más positivo incluyeron uno que proponía una cita para un día de la semana y una hora del día similar a la de la vacunación anterior del paciente, y otro que informaba al destinatario que las tasas de infección eran altas en su condado.

"Nuestro artículo realmente destaca la importancia de la política de pruebas", dice el coautor del estudio Sean Ellis, también de UPenn. "Cualquiera que sea la política que implementemos, debemos evaluar exhaustivamente si realmente funciona, de modo que, si funciona, podamos ampliarla o continuar haciéndolo. Y si no es así, podemos dejarlo e intentar otra cosa". En otras palabras, se necesitan estudios para evaluar si las intervenciones de "sentido común" realmente funcionan en la práctica.

Los investigadores también están ayudando a evaluar la eficacia general de los mensajes de texto sobre la aceptación de la vacuna. En un estudio publicado en mayo, **Hongyu Guan** de la Universidad Normal de Shaanxi en Xi'an, China, y sus colegas utilizaron la Encuesta Social General China de 2021, una encuesta nacional periódica de hogares, para examinar las acciones de 7281 personas. Descubrieron que quienes recibieron notificaciones de su gobierno local o de los comités de residentes de la comunidad aconsejándoles que se vacunaran tenían el doble de probabilidades de recibir la vacuna contra la COVID-19 que quienes no lo hicieron.

El mismo estudio demostró que la práctica también aumentó la aceptación de la vacuna contra la influenza, aunque desde una base mucho menor. La aceptación fue más de un 40% mayor entre aquellos notificados en comparación con aquellos que no recibieron un mensaje de texto. Este hallazgo se basa en el trabajo de estudios anteriores. Sin embargo, los investigadores no están tan seguros de si estos enfoques son efectivos para las personas que se muestran reacias a vacunarse.

En los países de bajos ingresos, las investigaciones muestran que la aceptación aumenta cuando las vacunas llegan a las comunidades. En Sierra Leona, por ejemplo, la persona promedio vive a 3.5 horas de un centro de vacunación y el coste de viajar hasta allí excede su salario semanal. Un estudio publicado en marzo encontró que un número significativamente mayor de personas en el país recibieron sus vacunas contra la COVID-19 cuando se desplegaron equipos móviles de vacunadores en 150 comunidades rurales.

Aumentar el acceso y la accesibilidad a las vacunas salva vidas, pero es sólo una parte de la ecuación. Se necesitan otras intervenciones para maximizar la aceptación, y éstas deben someterse a pruebas rigurosas en diferentes regiones y contextos para ayudar a las autoridades sanitarias a determinar qué funciona. La respuesta obvia no siempre es la correcta y los caprichos del comportamiento humano pueden frustrar soluciones aparentemente lógicas.

*Editorial. Naturaleza* 631, 255 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02224-9>.

## Inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* y ATP sintasa humana por bedaquilina y TBAJ-587

---

La bedaquilina (BDQ), un fármaco antituberculoso de diarilquinolina de primera clase, y su análogo, TBAJ-587, previenen el crecimiento y la proliferación de *Mycobacterium tuberculosis* al inhibir la ATP sintasa. Sin embargo, BDQ también inhibe la ATP sintasa humana. En la actualidad, no está claro cómo interactúan estos compuestos con la ATP sintasa de *M. tuberculosis* o con la ATP sintasa humana. **Yuying Zhang y colaboradores** muestran estructuras de microscopía electrónica criogénica de ATP sintasa de *M. tuberculosis* con y sin BDQ y TBAJ-587 unidos, y ATP sintasa humana unida a BDQ. Los dos inhibidores interactúan con la subunidad a y el anillo c en el sitio principal, los sitios c-solo y el sitio retrasado en la ATP sintasa de *M. tuberculosis*, lo que muestra que BDQ y TBAJ-587 tienen

modos de acción similares. Las unidades quinolinilo y dimetilamino de los compuestos establecen amplios contactos con la proteína. La estructura de la ATP sintasa humana en complejo con BDQ revela que el sitio de unión de BDQ es similar al observado para el sitio principal en la ATP sintasa de *M. tuberculosis*, y que la unidad de quinolinilo también interactúa ampliamente con la enzima humana. Este estudio mejorará la comprensión de los investigadores sobre las similitudes y diferencias entre la ATP sintasa humana y la ATP sintasa de *M. tuberculosis* en términos del modo de unión de BDQ, y permitirá el diseño racional de nuevas diarilquinolinas como fármacos antituberculosos.

Zhang, Y., Lai, Y., Zhou, S. et al. *Inhibition of M. tuberculosis and human ATP synthase by BDQ and TBAJ-587*. *Nature* 631, 409–414 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07605-8>

## Malaria Cerebral

---

La malaria, la enfermedad infecciosa transmitida por mosquitos más prevalente en todo el mundo, ha acompañado a la humanidad durante milenios y sigue siendo un importante problema de salud pública a pesar de los avances en su prevención y tratamiento. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero un pequeño porcentaje de personas con una gran carga parasitaria desarrollan malaria grave, un grupo de síndromes clínicos atribuibles a la disfunción orgánica. La malaria cerebral es una complicación infrecuente pero potencialmente mortal de la malaria grave que se presenta como una encefalopatía cerebrovascular aguda caracterizada por un coma que no despierta. A pesar del tratamiento farmacológico antiparasitario eficaz, el 20% de los pacientes con malaria cerebral mueren a causa de esta enfermedad y muchos supervivientes de la malaria cerebral tienen deterioro neurocognitivo. Por lo tanto, una importante necesidad clínica no satisfecha es identificar rápidamente a las personas con malaria que están en riesgo de desarrollar malaria cerebral y desarrollar tratamientos preventivos, complementarios y neuroprotectores para la malaria cerebral. **Alexandros Hadjilaou, Johannes Brandi, Mathias Riehn, Manuel A. Friese y Thomas Jacobs** describen avances importantes en la comprensión de la malaria cerebral durante las últimas dos décadas y analizan cómo estos conocimientos mecanicistas podrían traducirse en nuevas terapias.

Hadjilaou, A., Brandi, J., Riehn, M. et al. *Pathogenetic mechanisms and treatment targets in cerebral malaria*. *Nat Rev Neurol* 19, 688–709 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00881-4>.

## Malaria resistente a Artemisinina

---

Los derivados de la artemisinina son la piedra angular del tratamiento antipalúdico actual, tanto para la malaria grave (artesunato inyectable) como para la malaria no complicada [terapia combinada con artemisinina (ACT)]. Aunque una proporción grande pero mal definida de infecciones por malaria sigue sin diagnosticarse, en 2022 se estimaron alrededor de 249 millones de casos no complicados en todo el mundo, de los cuales aproximadamente el 65% fueron tratados con ACT. De estos casos, 233 millones (94%) ocurrieron en África, donde >70% de los casos de malaria falciparum no complicados ahora se tratan con ACT arteméter-lumefantrina (AL). Desafortunadamente, la resistencia a la artemisinina (ART-R) ha surgido en múltiples lugares de África, comprometiendo la eficacia de los TCA. En el pasado, la propagación de la resistencia a los antipalúdicos provocó millones de muertes evitables. Sin una acción radical, esta historia se repetirá. El éxito en la contención de la ART-R en la subregión del Gran Mekong en Asia, donde la ART-R se informó por primera vez en 2008, sugiere que se necesita un enfoque múltiple en África Oriental para reducir e interrumpir permanentemente la transmisión de la malaria.

Dhorda M et al. *Artemisinin-resistant malaria in Africa demands urgent action*. *Science* 2024; Vol 385, Issue 6706, pp. 252-254. DOI: [10.1126/science.adp5137](https://doi.org/10.1126/science.adp5137)

## Resistencia antimicrobiana

---

Cada año, se estima que 7.7 millones de muertes se atribuyen a infecciones bacterianas, de las cuales 4.95 millones están asociadas con patógenos resistentes a los medicamentos y 1.27 millones son causadas por patógenos bacterianos resistentes a los antibióticos disponibles. El acceso a antibióticos eficaces cuando está indicado prolonga la vida, reduce la discapacidad, reduce los gastos de atención médica y permite el acceso a otras innovaciones médicas que salvan vidas. La resistencia a los antimicrobianos anula estos beneficios y es una barrera importante para el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, incluidas las metas para la supervivencia de los recién nacidos, el progreso en el envejecimiento saludable y el alivio de la pobreza. Las consecuencias adversas de la resistencia a los antimicrobianos se observan a lo largo de la vida humana, tanto en las infecciones asociadas a la atención sanitaria como en las comunitarias, así como en los animales y la cadena alimentaria. El pequeño conjunto de antibióticos eficaces se ha reducido, especialmente en entornos de escasos recursos, y las personas muy jóvenes, muy ancianas y gravemente enfermas son particularmente susceptibles a infecciones resistentes. Se necesitan datos sólidos y procesables para impulsar cambios e informar intervenciones efectivas para contener la resistencia. La vigilancia debe abarcar todas las regiones geográficas, minimizar los sesgos hacia los datos derivados de hospitales e incluir nichos no humanos.

Hasta 1.27 millones de los 7.7 millones de muertes estimadas atribuibles a infecciones bacterianas podrían ser causadas por patógenos bacterianos resistentes a los antibióticos disponibles para tratarlos. Esta carga insosteniblemente alta de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) sigue creciendo. Sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos suele presentarse como un problema discreto y, por tanto, invisible para muchas partes interesadas. Actualmente, la resistencia a los antimicrobianos afecta la salud, el bienestar y el potencial de la mayoría de los seres humanos y otras especies que habitan el mundo. Hoy en día, los seres humanos comienzan y terminan su vida con una probabilidad sustancial de contraer una infección resistente a los antimicrobianos y una probabilidad cada vez menor de poder acceder a tratamientos eficaces. Las infecciones por bacterias resistentes son un problema de salud comparable, si no potencialmente mayor, al VIH y la malaria y afectan a todas las regiones del mundo. La RAM amenaza el manejo de enfermedades infecciosas en todas las edades y limita el progreso médico.

Los análisis de tendencias de la resistencia a los antimicrobianos apuntan a un aumento de las infecciones resistentes, especialmente en organismos gramnegativos, en la última década. En Europa, en 2019-21, se informaron tasas crecientes de resistencia, en particular *Acinetobacter spp* resistente a los carbapenémicos, que causó infecciones del torrente sanguíneo en 2017. La importante carga estimada de infecciones resistentes en Europa aumentó entre 2007 y 2015. En 2015, las 426 277 IAAS resistentes a los antimicrobianos representaron aproximadamente 33 110 muertes atribuibles y 874 541 AVAD. Las proyecciones de los países de altos ingresos predicen una para 2035, la resistencia a los antimicrobianos de tercera línea (los fármacos de último recurso) aumentará en comparación con 2005.

El estudio de Investigación Global sobre Resistencia a los Antimicrobianos estimó que 4,95 millones (IC del 95%: 3.62–6.57 millones) de muertes se asociaron con RAM bacteriana en 2019 (es decir, el paciente murió con una infección bacteriana por RAM que podría o no han sido la causa de la muerte), incluyendo 1.27 millones (0.91–1.71 millones) de muertes atribuibles a la RAM bacteriana (es decir, el paciente probablemente murió de una infección bacteriana por RAM). El límite superior ubicaría a la RAM en las tres principales causas de muerte, después de la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además de las tasas absolutas de RAM, la carga de la resistencia está determinada por la carga general de enfermedades infecciosas y el acceso a antimicrobianos de segunda línea y de reserva que pueden usarse para tratar infecciones resistentes. Por lo tanto, la tasa de mortalidad estimada para todas las edades atribuible a la resistencia fue más alta en África occidental (27.3 muertes por 100 000 personas) y más baja en

Australasia (6.5 muertes por 100 000 personas). Estas estimaciones tienen varias limitaciones: los datos provienen de un pequeño número de países. Los AVAD no tuvieron en cuenta los efectos prolongados del tratamiento, la discapacidad u otras secuelas; y las estimaciones de la carga incluyeron pacientes no hospitalizados, pero las distribuciones de patógenos y las tasas de letalidad se derivaron de datos hospitalarios. Además, debido a la escasez de datos, se asumió que las proporciones de resistencia y los riesgos relativos eran iguales en todas las subpoblaciones, sitios de infección y ubicaciones, lo que afectó la confiabilidad de las clasificaciones.

Mensajes clave: (i) La resistencia a los antimicrobianos, específicamente la resistencia a los antibióticos, está comprometiendo los objetivos de salud y desarrollo, incluidos los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas. Esto pone en riesgo no sólo a las personas vulnerables, como los recién nacidos, las personas mayores y los enfermos crónicos, sino también a sistemas de salud enteros. (ii) En las últimas dos décadas se han documentado aumentos en la resistencia entre bacterias patógenas en humanos, animales, la cadena alimentaria y el medio ambiente. (iii) Los avances en el tratamiento de enfermedades no transmisibles, incluidos la diabetes y el cáncer, en personas de todas las edades se ven amenazados por la resistencia a los antimicrobianos. (iv) El uso de antibióticos en medicina y agricultura, la fuerza selectiva de la resistencia, no está suficientemente documentado, al igual que las tasas, tendencias y carga de la resistencia. (v) Los diagnósticos que determinan cuándo y qué antibióticos se necesitan mejorarán la atención al paciente e informarán la respuesta de salud pública. (vi) Las bacterias resistentes son diseminadas por humanos e intermediarios no humanos e inanimados, incluidos los aparatos sanitarios. Los linajes microbianos resistentes pueden arraigarse en los centros de atención sanitaria, en la comunidad y en las cadenas alimentarias. A menos que se detecten rápidamente y se detengan mediante la prevención y el control de infecciones, estos linajes pueden propagarse en instalaciones de todo el mundo, poniendo en peligro a millones de personas. (vii) Cada país necesita un sistema de vigilancia para rastrear el uso y la resistencia a los antibióticos y evaluar las intervenciones.

En niños menores de 5 años, se logró una disminución drástica de las muertes (hasta un 50% entre 2000 y 2013) mediante mejoras en el agua y el saneamiento, la vacunación y otras intervenciones de salud pública. Sin embargo, el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (es decir, garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades y reducir la mortalidad neonatal a menos de 12 muertes por cada 1000 nacidos vivos para 2030) se ve amenazada cuando los antibióticos no funcionan, se diseminan organismos resistentes o los pacientes no pueden acceder a los medicamentos que necesitan. Un tercio de las muertes de recién nacidos son atribuibles a infecciones y la mitad de ellas a sepsis y, cada vez más, los patógenos ya no responden a los antibióticos más fácilmente disponibles.

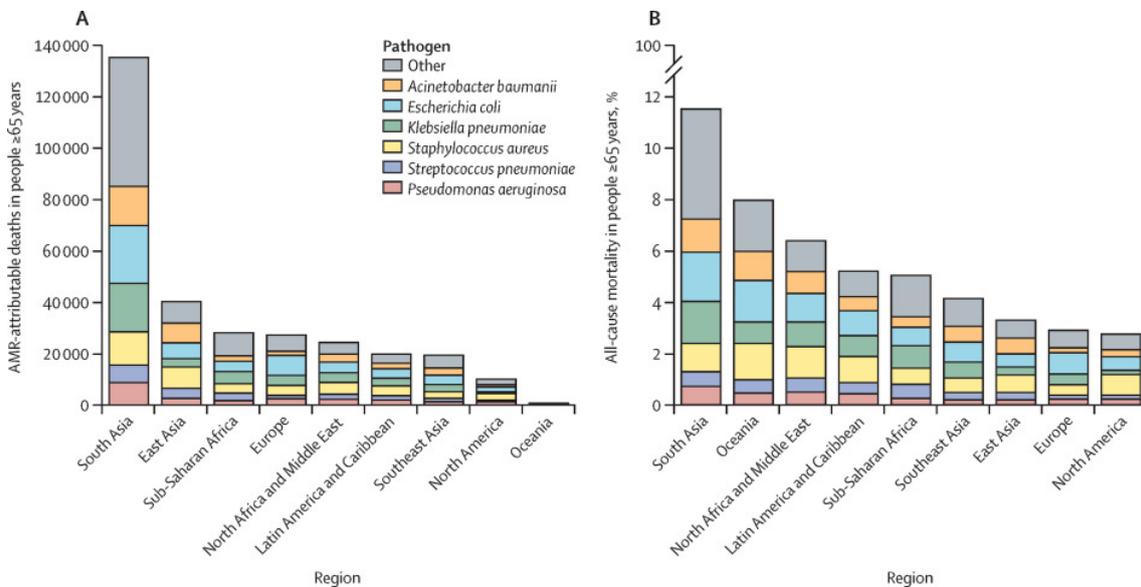
En el otro extremo de la vida, las comorbilidades y la inmunosenescencia que pueden acompañar al envejecimiento agravan la propensión a las infecciones, cada vez más resistentes a los antimicrobianos. Aproximadamente una décima parte de la población mundial tiene más de 65 años, proporción que probablemente se duplicará para 2050. Además, los avances en el tratamiento de enfermedades no transmisibles (ENT), incluidas la diabetes y el cáncer, en personas de todas las edades se ven limitados por la resistencia a los antimicrobianos. Por ejemplo, el 26.8% de los patógenos que causan infecciones en pacientes con leucemia y sometidos a quimioterapia son resistentes a los antimicrobianos utilizados para la profilaxis de infecciones. Las infecciones adquiridas en la atención sanitaria (IRAS) resistentes a los medicamentos en estos pacientes complican el tratamiento y la supervivencia, alargan las estancias hospitalarias y aumentan el coste de la atención.

La resistencia a los antimicrobianos también amenaza la salud mundial a través de la inseguridad alimentaria, ya que restringe nuestra capacidad para tratar al ganado enfermo. El uso excesivo de antibióticos en las granjas y la descarga de antimicrobianos activos al medio ambiente seleccionan linajes bacterianos resistentes en esos entornos y colocan a humanos y animales en riesgo de una futura pandemia debido a una infección bacteriana intratable. La resistencia a los antimicrobianos es,

por lo tanto, un desafío de Salud que requiere vigilancia e intervenciones en los ámbitos humano, animal y ambiental.

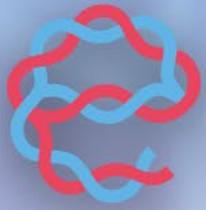
Los factores que impulsan la resistencia tanto en humanos como en animales incluyen el uso de antibióticos y la aplicación insuficiente de medidas preventivas (por ejemplo, acceso deficiente al agua y al saneamiento, vacunación insuficiente y fallas en la prevención de infecciones en los centros de atención médica).

En la última década, muchos países han creado planes de acción nacionales (PAN) sobre cómo planean abordar la resistencia a los antimicrobianos. La mayoría de estos PAN se basan en el Plan de Acción Mundial de la OMS y enfatizan la importancia de aumentar la conciencia sobre la resistencia a los antimicrobianos entre los trabajadores de la salud y el público en general, llevar a cabo vigilancia para cuantificar el problema, prevenir infecciones y la diseminación de bacterias resistentes a los antimicrobianos, investigar y desarrollar nuevos antimicrobianos y otras estrategias para superar o evitar la resistencia, así como resaltar los beneficios económicos de las estrategias para abordar la resistencia a los antimicrobianos. Según una hoja informativa de la OMS, 178 países han desarrollado PAN sobre la resistencia a los antimicrobianos hasta noviembre de 2023, y de ellos, solo el 25% están implementando y monitoreando efectivamente sus PAN.



Las infecciones resistentes a los medicamentos representan una carga sustancial para las poblaciones que envejecen.

Okeke IN et al. The scope of the antimicrobial resistance challenge. Lancet 2024; 403 (10442): P2426-2438. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00876-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00876-6).



euroespes  
health

**Genómica**

## Extenso catálogo de variabilidad proteica en 983 578 individuos

---

Variantes de codificación raras que afectan sustancialmente la función proporcionan información sobre la biología de un gen. Sin embargo, determinar la frecuencia de tales variantes requiere tamaños de muestra grandes. **Kathie Y. Sun y colegas** presentan un catálogo de variación de codificación de proteínas humanas, derivado de la secuenciación del exoma de 983 578 individuos en diversas poblaciones. En total, el 23% de los datos del Millón de Exomas del *Regeneron Genetics Center* (RGC-ME) provienen de individuos de ascendencia africana, asiática oriental, indígena americana, de Oriente Medio y del sur de Asia. El catálogo incluye más de 10.4 millones de variantes de sentido erróneo y 1.1 millones de variantes de pérdida de función prevista (pLOF). Identificaron individuos con variantes bialélicas raras de pLOF en 4848 genes, 1751 de los cuales no se han informado previamente. A partir de estimaciones cuantitativas precisas de selección contra la pérdida de función (LOF) heterocigótica, identificaron 3988 genes intolerantes a LOF, incluidos 86 que fueron evaluados previamente como tolerantes y 1153 que carecen de anotación de enfermedad establecida. También definieron regiones de agotamiento de sentido erróneo en alta resolución. En particular, 1482 genes tienen regiones que carecen de variantes sin sentido a pesar de ser tolerantes a las variantes pLOF. Finalmente, estimaron que el 3% de los individuos tienen una variante genética clínicamente procesable, y que 11 773 variantes reportadas en ClinVar con significado desconocido probablemente sean sitios de empalme crípticos nocivos. Para facilitar la interpretación de variantes y la medicina de precisión basada en la genética, han hecho que este recurso de codificación de variación del conjunto de datos RGC-ME sea de acceso público a través de un navegador de frecuencia de alelos variantes.

GATK-gCNV permite el descubrimiento de variantes raras del número de copias a partir de datos de secuenciación del exoma.

La secuenciación del exoma ha permitido el descubrimiento de variantes de codificación raras y, por lo tanto, ha proporcionado información sobre la función genética que ha acelerado el ritmo del descubrimiento de genes asociados a enfermedades en trastornos mendelianos y comunes. Además, la secuenciación del exoma ha identificado alelos protectores que resaltan objetivos farmacológicos que podrían ser susceptibles de intervención farmacológica. Por ejemplo, la terapia con fármacos anti-PCSK9 se basa en la observación de que una pérdida de la función de PCSK9 se asocia con niveles reducidos de colesterol.

Catalogar variaciones raras de codificación puede ayudar con la implementación de la medicina de precisión. Grandes conjuntos de datos de variación genética que sean representativos de la población humana son esenciales para el descubrimiento y la interpretación integrales de variantes raras. Se han propuesto hojas de ruta para numerosos estudios de secuenciación a gran escala. Las iniciativas *Genome Aggregation Database* (gnomAD) y *Trans-Omics for Precision Medicine* (TOPMed) han desarrollado grandes bases de datos públicas de variación genética derivadas de aproximadamente 200 000 individuos y 132 000 individuos, respectivamente. El estudio actual ofrece una colección armonizada de datos exómicos derivados de 983 578 individuos que representan una amplia gama de ascendencias. Los datos están a disposición del público a través del navegador de investigación del RGC: <https://rgc-research.regeneron.com/me>.

Sun, K.Y., Bai, X., Chen, S. et al. A deep catalogue of protein-coding variation in 983,578 individuals. *Nature* 631, 583–592 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07556-0>.

## Fuentes de variación de la expresión génica en una cohorte humana diversa

---

La variación genética que influye en la expresión génica y el empalme es una fuente clave de diversidad fenotípica. Aunque son invaluable, los estudios que investigan estos vínculos en humanos han estado fuertemente sesgados hacia participantes de ascendencia europea, lo que limita la generalización y obstaculiza la investigación evolutiva. Para abordar estas limitaciones, **Dylan J. Taylor y colegas** desarrollaron MAGE, un conjunto de datos de secuenciación de ARN de acceso abierto de líneas celulares linfoblastoides de 731 individuos del Proyecto 1000 Genomas, distribuidos en 5 grupos continentales y 26 poblaciones. La mayor variación en la expresión genética (92%) y el empalme (95%) se distribuyó dentro de las poblaciones y entre ellas, lo que reflejó la variación en la secuencia del ADN. Mapearon asociaciones entre variantes genéticas y la expresión y empalme de genes cercanos (*loci* de rasgos cuantitativos de expresión *cis* (eQTL) y QTL de empalme *cis* (sQTL), respectivamente). Identificaron más de 15 000 eQTL supuestamente causales y más de 16 000 sQTL supuestamente causales que están enriquecidos con firmas epigenómicas relevantes. Estos incluyen 1310 eQTL y 1657 sQTL que son en gran medida privados para poblaciones subrepresentadas. Estos datos indican además que la magnitud y la dirección de los efectos causales de eQTL son muy consistentes en todas las poblaciones. Los aparentes efectos "específicos de la población" observados en estudios anteriores se debieron en gran medida a la baja resolución o a eQTL independientes adicionales de los mismos genes que no se detectaron. Este estudio amplía nuestra comprensión de la diversidad de la expresión genética humana y proporciona un recurso inclusivo para estudiar la evolución y función de los genomas humanos.

*Taylor, D.J., Chhetri, S.B., Tassia, M.G. et al. Sources of gene expression variation in a globally diverse human cohort. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07708-2>.*

## Errores graves en plásmidos que pueden afectar la terapia génica

---

Los investigadores analizaron miles de plásmidos fabricados en laboratorio y descubrieron que casi la mitad de ellos tenían defectos, lo que plantea dudas sobre la reproducibilidad experimental.

Los plásmidos fabricados en laboratorio, un caballo de batalla de la biología moderna, tienen problemas. Los investigadores realizaron una evaluación sistemática de las estructuras circulares del ADN analizando más de 2.500 plásmidos producidos en laboratorios y enviados a una empresa que brinda servicios como empaquetar las estructuras dentro de virus para que puedan usarse como terapias genéticas. El equipo descubrió que casi la mitad de los plásmidos tenían defectos de diseño, incluidos errores en secuencias cruciales para expresar un gen terapéutico. Los investigadores publicaron sus hallazgos en el servidor de bioRxiv el mes pasado.

El estudio arroja luz sobre "la falta de conocimiento" sobre cómo realizar un control de calidad adecuado de los plásmidos en el laboratorio, dice **Hiroyuki Nakai**, genetista de la Universidad de Ciencias y Salud de Oregón en Portland. Ya estaba al tanto de los problemas con los plásmidos fabricados en laboratorio, pero le sorprendió la frecuencia de los errores descubiertos por el estudio. Probablemente se han publicado muchos artículos científicos cuyos resultados no son reproducibles debido a errores en el diseño del plásmido.

Los plásmidos son herramientas populares en los laboratorios de biología porque las bacterias, incluido el organismo modelo ampliamente utilizado *Escherichia coli*, utilizan las estructuras para almacenar e intercambiar genes. Esto significa que los biólogos pueden crear plásmidos de diseño que contengan varios genes de interés y luego convencer a *E. coli* para que los adopte y haga muchas copias.

**Bruce Lahn**, científico jefe de VectorBuilder, una empresa con sede en Chicago, Illinois, que proporciona herramientas de entrega de genes, dice que él y otros biólogos han estado notando problemas con la calidad de los plásmidos durante años. Por ejemplo, cuando Lahn era profesor en la Universidad de Chicago, un estudiante de posgrado pasó seis meses en su laboratorio intentando reproducir dos plásmidos que habían aparecido en la literatura científica. "No pensamos dos veces en la calidad de los plásmidos, pero el experimento no funcionó" porque los plásmidos contenían errores.

Ahora en VectorBuilder, Lahn dice que se enfrenta al problema todo el tiempo, por lo que decidió evaluarlo sistemáticamente. Cuando los clientes envían plásmidos llenos de errores, "terminas perdiendo mucho tiempo", y los pasos adicionales involucrados en el control de calidad aumentan el coste de producir los plásmidos y empaquetarlos en virus.

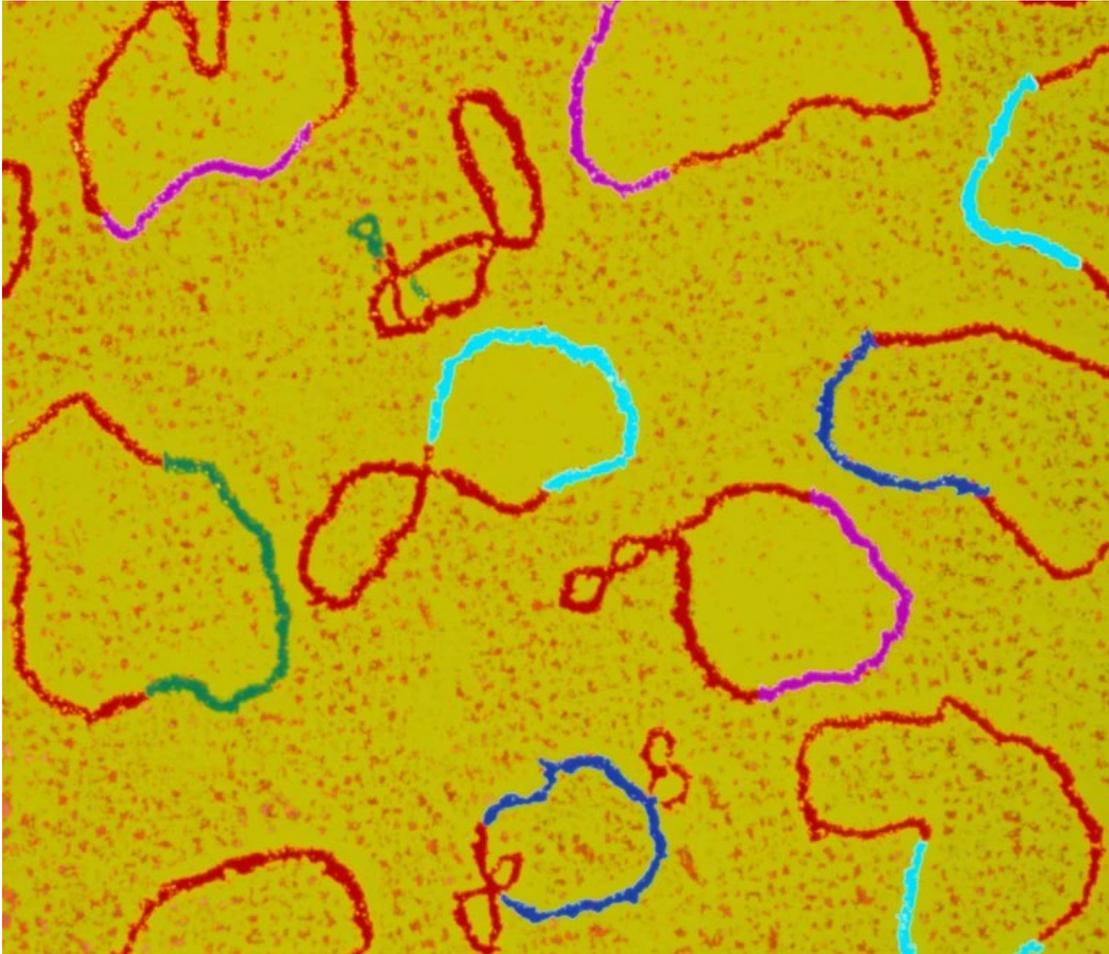
El análisis del equipo de VectorBuilder encontró una mezcla de errores en los más de 2500 plásmidos que evaluó. Algunos contenían genes que codificaban proteínas tóxicas para *E. coli*, lo que significa que podrían ralentizar o detener el crecimiento de los organismos en los que confían los biólogos para replicar sus plásmidos. Otros, destinados a ser empaquetados en virus, codificaban proteínas tóxicas para esos virus. Y algunos contenían secuencias de ADN repetitivas que pueden acumular mutaciones dentro de los plásmidos.

Los errores más comunes que encontraron Lahn y sus colegas estaban relacionados con una herramienta clave de terapia genética. Las terapias suelen estar empaquetadas en virus adenoasociados (AAV), que en su mayoría son inofensivos y pueden transportar tratamientos a las células. Al crear los plásmidos para estos AAV, los investigadores intercalan un gen terapéutico entre secuencias llamadas ITR, que desempeñan un papel crucial para garantizar que el gen se empaquete en el virus para su entrega. En esencia, estas secuencias envían una señal biológica a las células que dice "pertenezco a este virus". Pero el equipo descubrió que alrededor del 40% de los plásmidos AAV en el estudio tenían mutaciones en las regiones ITR que podrían distorsionar este importante mensaje. Si los investigadores utilizaran estos plásmidos mal diseñados, su terapia genética podría no funcionar, y a los científicos les podría llevar mucho tiempo descubrir por qué.

**Mark Kay**, especialista en pediatría y genética de la Facultad de Medicina de Stanford en California, también ha visto de primera mano que los errores en los plásmidos pueden retrasar los proyectos de laboratorio. Pero confía en que los científicos puedan detectar y corregir estos errores. Dice que los investigadores de terapia génica están familiarizados con los posibles problemas de ITR y que es poco probable que los errores conduzcan a problemas en entornos clínicos. Esto se debe a que las agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. tienen estándares estrictos que exigen que los investigadores analicen cuidadosamente sus plásmidos antes de usarlos en la clínica.

Nakai dice que comprobar los plásmidos en busca de errores mediante su secuenciación podría alertar a los investigadores sobre los problemas destacados en el estudio. Algunas empresas, incluidas Plasmidsaurus en Eugene, Oregón, y Elim Biopharmaceuticals en Hayward, California, ofrecen secuenciación de plásmidos por unos 15 dólares estadounidenses por muestra, dice Nakai, que no tiene ningún interés financiero en ninguna de las empresas. También recomienda que los nuevos miembros del laboratorio dediquen tiempo a aprender de constructores de plásmidos experimentados. Es un proceso artesanal tedioso, pero si se hace mal, puede desperdiciar una enorme cantidad de tiempo y dinero.

Otra forma que tienen los laboratorios de evitar problemas es compartir públicamente sus secuencias de plásmidos en repositorios de acceso abierto, dice **Melina Fan**, directora científica de la organización sin fines de lucro Addgene en Watertown, Massachusetts. Addgene proporciona uno de esos repositorios y secuencia los plásmidos depositados y comparte los datos de la secuencia a través de su sitio web para uso comunitario.



Los plásmidos son estructuras circulares de ADN utilizadas en laboratorios de biología. Crédito: Dr. Gopal Murti/SPL

Bourzac K. *Nature*; 631, 487-488 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02280-1>

Bai, X. y col. Preimpresión en bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2024.06.17.596931> (2024).

## Diversidad genómica

---

La investigación genómica que represente a la población mundial es esencial para garantizar que los descubrimientos sean aplicables a la más amplia gama de personas. A pesar del crecimiento de los análisis genómicos humanos en los últimos 15 años, la información de individuos de ascendencia europea todavía domina los estudios genéticos. Por lo tanto, todavía falta representación en todo el espectro de la diversidad genética. Por ejemplo, solo el 13.44% de los participantes en los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), que comparan los genomas de muchas personas para identificar variantes genéticas asociadas con enfermedades o rasgos, que se encuentran en el Catálogo GWAS 2023 son de origen no europeo. **Verma et al.** muestran un análisis de GWAS de cientos de miles de personas en el Programa del Millón de Veteranos de EE. UU. La amplitud de genotipos y fenotipos (rasgos) en esta cohorte revela nuevas conexiones genéticas con condiciones de salud y diversifica los GWAS disponibles para estudios posteriores.

Un enfoque que abarque todo el genoma y el fenómeno para estudiar enfermedades complejas permite interrogar los efectos pleiotrópicos en todo el genoma, en los que una variante genética determinada está relacionada con más de un resultado. Esto proporciona información sobre la especificidad de los *loci* genéticos asociados con rasgos específicos y, por lo tanto, la viabilidad de traducir los hallazgos genéticos en posibles objetivos farmacológicos para beneficiar a la población en general. Es bien sabido que los medicamentos con una fuerte evidencia genética de sus objetivos tienen mayores posibilidades de progresar en los ensayos clínicos. La inclusión de poblaciones

diversas en los estudios GWAS debería cerrar las disparidades en la representación de la ascendencia genética.

El estudio de Verma et al. proporciona una mejora en la representación de ascendencia no europea en las bases de datos del genoma. De las 625 989 personas de la cohorte, el 29% eran de ascendencia no europea, lo que representa aproximadamente el doble de la representación proporcional observada en el Catálogo GWAS de 2023. Estos incluían ascendencia asiática, africana y americana mixta. Sin embargo, debido a que el Programa Millón de Veteranos se limita a una población muy específica de individuos en los Estados Unidos, se necesitan esfuerzos adicionales más allá de este estudio para ampliar la representación genómica en los datos disponibles en el futuro. Para cerrar esta brecha son esenciales nuevas iniciativas de biobancos en países de ingresos bajos y medianos y en poblaciones indígenas, que están particularmente subrepresentadas en la investigación genómica.

El genoma humano es mayoritariamente similar entre las personas, y sólo alrededor del 0.1% de la variabilidad del ADN explica las diferencias fisiológicas. Además, los individuos existen en un continuo de ascendencia genética, es decir, el ADN heredado de un individuo puede rastrearse hasta múltiples grupos de ascendencia genética en lugar de un único grupo de ascendencia homogéneo. Las definiciones estandarizadas actuales de grupos de ascendencia amplia agrupan a los individuos para permitir la evaluación de similitudes y diferencias entre grupos de ascendencia genética. Esta agrupación es una simplificación en muchos casos y pasará por alto toda la gama de diversidad genética dentro de las poblaciones, pero permite comprender los efectos compartidos y específicos de una variante genética en estos amplios grupos de población. Por ejemplo, las poblaciones africanas tienen los niveles más altos de diversidad genética entre todos los humanos. La diversidad genética de los africanos en la diáspora, como los afroamericanos, no captura la gama de diversidad genética que se encuentra en las diferentes regiones de África.

Verma et al. resaltan más similitudes que diferencias en las asociaciones de genes y rasgos entre grupos de ascendencia, lo que demuestra similitudes sustanciales en las señales genéticas identificadas. Las diferencias, o hallazgos específicos de la población, se explicaron por variaciones en la frecuencia de los alelos o variantes indetectables en algunos grupos. Por ejemplo, rs72725854, una variante cercana a PCAR3 que se asocia con el cáncer de próstata, tenía frecuencias alélicas marcadamente diferentes entre los grupos de ascendencia. Los autores también identificaron asociaciones específicas de alelos en diferentes *loci* en grupos de ascendencia específicos. Por ejemplo, una variante de codificación no identificada previamente en ABCG2 (rs35965584) se asoció con la gota en grupos de ascendencia africana, pero no en otros. Estas diferencias en el desequilibrio de ligamiento entre poblaciones permiten un refinamiento más preciso de las señales de asociación gen-rasgo.

Una fortaleza adicional del estudio de Verma et al. es la vinculación de datos genómicos con registros sanitarios electrónicos. Esto permitió analizar casi 2000 rasgos, resultados de enfermedades y medidas cuantitativas, como el recuento de glóbulos blancos y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. La amplitud de los fenotipos evaluados debería permitir el estudio futuro de los efectos cruzados de los *loci* genéticos en las enfermedades y, por lo tanto, de la pleiotropía y, por lo tanto, de la especificidad de los rasgos de los *loci* genéticos. La vinculación de los registros médicos electrónicos con los datos genómicos también debería minimizar el sesgo de selección en los estudios de genofenomas, específicamente en lo que respecta a las evaluaciones de seguimiento en las que hay una pérdida de personas que están demasiado enfermas para continuar con la participación directa. La asociación con estos registros de salud puede permitir además la investigación de cambios longitudinales, diferencias en la edad de diagnóstico y multimorbilidad (la presencia simultánea de dos o más enfermedades crónicas en una persona). Sin embargo, los datos de salud en los registros electrónicos adolecen de información, sesgos en la presentación de informes y están sujetos a diferencias en los sistemas de atención de salud entre países, lo que plantea un desafío importante para su uso en análisis genómicos.

Es probable que las evaluaciones amplias que incluyen datos genéticos y miles de fenotipos todavía pasen por alto algunas asociaciones genéticas verdaderamente positivas. Por lo tanto, todavía es necesario un seguimiento con enfoques personalizados que utilicen definiciones fenotípicas refinadas (que tengan en cuenta otros diagnósticos de enfermedades o el uso de medicamentos, por ejemplo), como excluir a las personas que toman medicamentos para la diabetes o con trastornos de los glóbulos rojos al evaluar la cantidad de hemoglobina A1c presente. Además, la integración de rasgos moleculares, como la proteómica, de diversas poblaciones aumentará la comprensión de los mecanismos subyacentes a las asociaciones entre genes y enfermedades.

La comunidad científica global tiene el deber de garantizar una mayor representación global en los estudios genómicos y, por lo tanto, equidad en los beneficios de los avances genómicos. Más allá de una mejor representación de la ascendencia genética, se debe considerar la representación de otros datos demográficos como el sexo, el género y la edad. Verma et al. informan que los participantes del Programa Millón de Veteranos son mayores en comparación con la población general, y solo el 8% son mujeres. Por lo tanto, los datos limitan los estudios a condiciones que son específicas o más prevalentes en mujeres o en individuos más jóvenes. Sin embargo, estos datos proporcionan un complemento valioso a otros esfuerzos de biobancos a gran escala y resaltan el beneficio de incluir poblaciones más diversas en el descubrimiento genómico.

Verma A et al. *Genomic diversity improves disease discovery for all. Science* 2024; Vol 385, Issue 6706: pp. 255-256. DOI: [10.1126/science.adq7784](https://doi.org/10.1126/science.adq7784).

Verma et al., *Science* 385, eadj1182 (2024).

## Estructuroma mitocondrial

---

La estructura secundaria del ARNm desempeña un papel crucial en la expresión genética. **Morán et al.** desarrollaron un enfoque de etiquetado químico (mitoDMS-MaPseq) y utilizaron un algoritmo de agrupamiento para revelar los patrones de plegamiento del ARNm mitocondrial (mt-mRNA) en células de tipo salvaje y con deficiencia de LRPPRC. LRPPRC es una proteína crucial para el mantenimiento y la traducción del mt-mRNA y actúa como una holasa de mtRNA, influyendo en el plegamiento del mRNA. Los análisis de las características de plegamiento de todo el genoma y específicas del ARNm de mt revelaron una pausa de traducción programada por el ARNm y un desplazamiento del marco ribosómico programado. Estos hallazgos establecen una capa fundamental en la expresión de genes mitocondriales, proporcionando mapas de plegamiento de ARNm para diversos estudios fisiológicos y patológicos.

La expresión del genoma mitocondrial humano (ADNmt) proporciona 13 subunidades proteicas esenciales de los complejos enzimáticos de fosforilación oxidativa (OXPHOS) que catalizan la transducción de energía aeróbica y sustentan la vida. El ADNmt es una molécula bicatenaria de 16 569 Kb con hebras pesadas (H) y ligeras complementarias (L). La transcripción abarca casi toda su longitud, produciendo dos transcripciones policistrónicas largas que se procesan para producir 11 ARNm maduros, ya que dos unidades de transcripción permanecen sin procesar como elementos bicistrónicos que contienen marcos de lectura abiertos (ORF) superpuestos y desplazados -1 que codifican ATP8 y ATP6 o ND4L y ND4. El ADNmt también codifica los dos ARN ribosómicos (ARNr 12S y 16S) y 22 ARN de transferencia necesarios para sintetizar estas proteínas en los ribosomas mitocondriales. Durante las últimas cinco décadas, las maquinarias moleculares y los mecanismos que gobiernan la transcripción del ADNmt y la estabilidad, el procesamiento, la modificación y la traducción del ARN mensajero mitocondrial (ARNmt) se han caracterizado progresivamente y siguen siendo objeto de intensas investigaciones. Sin embargo, nuestro conocimiento del paisaje de plegamiento o estructurama del mt-mRNA es muy limitado, lo que ha dificultado nuestra comprensión mecanicista de la expresión del gen mtDNA y su regulación.

Obtener datos de la estructura del ARNm dentro de mitocondrias intactas es fundamental para comprender su contexto biológico. Para este objetivo, los autores han adaptado un enfoque para el sondeo químico de estructuras de ARNm utilizando sulfato de dimetilo (DMS), que metila las caras de emparejamiento de bases de adeninas y citosinas que no están apareadas y son accesibles. El perfil mutacional de DMS mitocondrial con secuenciación (mitoDMS-MaPseq) es una estrategia de sondeo de la estructura del ARN de todo el genoma de alto rendimiento que aprovecha una enzima transcriptasa inversa termoestable del grupo II (TGIRT) procesiva y de alta fidelidad que convierte las modificaciones de DMS en el ARN. Luego, la información de reactividad del DMS se utiliza como restricción en los algoritmos de plegamiento del ARN basados en la termodinámica para obtener modelos de estructura secundaria de alta precisión.

Habiendo establecido un enfoque mitoDMS-MaPseq reproducible y preciso, los autores investigaron la estructura de los ARNm de mt dentro de las mitocondrias humanas funcionales. Utilizaron mitocondrias aisladas de células de tipo salvaje y células que carecen de la proteína que contiene repeticiones pentatricopeptídicas ricas en leucina (LRPPRC), un regulador fundamental de la estabilidad, poliadenilación y traducción del ARNm de mt. Este análisis comparativo se extendió a ARNm sintetizados y plegados *in vitro*. Estos hallazgos aclaran el papel de LRPPRC como una bolsa que contribuye a mantener el plegamiento del ARNm y la traducción eficiente. Los conocimientos

estructurales del ARNmt en las mitocondrias de tipo salvaje y el etiquetado metabólico han revelado mecanismos potenciales de expresión genética. Incluyen una pausa de traducción programada por ARNm para respaldar la síntesis de COX1, una proteína hidrófoba con múltiples dominios transmembrana, y un caso específico de cambio de marco de ribosoma (PRF) programado por ARNm seguido de eventos de terminación-reinicio para coordinar la traducción de los dos ORF en el Transcripción bicistrónica de ATP8/6. Además, mediante el uso del algoritmo de agrupamiento DREEM (detección de conjuntos de plegamiento de ARN mediante maximización de expectativas), se identificaron conformaciones alternativas coexistentes adoptadas por cada transcripción, capturando la naturaleza dinámica del plegamiento de ARNmt en conjuntos estructurales.

Estos hallazgos definen el panorama del plegamiento del ARNmt-mt y ofrecen información sobre la regulación postranscripcional de la expresión de genes mitocondriales. Además, los autores presentan una estrategia que permite la investigación del plegamiento del ARNmt en células y tejidos y su papel en la regulación de la expresión de genes mitocondriales durante el desarrollo, las enfermedades y el envejecimiento.

*Moran JC et al. The human mitochondrial mRNA structurome reveals mechanisms of gene expression. Science 2024; Vol 385, Issue 6706, DOI: 10.1126/science.adm9238.*

## Antagonismo entre intrones codificados por transposones y ARN guía

---

Los transposones son elementos genéticos móviles que utilizan diversos mecanismos para catalizar su proliferación dentro del genoma. **Žedaveinytė et al.** descubrieron una intrincada estrategia molecular aprovechada por transposones bacterianos conocidos como IStrons para propagarse silenciosamente y al mismo tiempo mitigar los costes adversos de aptitud física en el huésped. Los elementos codifican ARN complejos no codificantes que tienen la capacidad de autoempalmarse, restaurando así los genes interrumpidos por la transposición de ADN, y de sufrir una escisión directa del ADN guiada por ARN mediante una nucleasa TnpB, preservando así el número de copias del transposón. Las nucleasas TnpB son ancestros de las enzimas CRISPR-Cas12 y, por lo tanto, son un trampolín evolutivo clave en el surgimiento de la inmunidad adaptativa bacteriana, que ahora es de gran interés para la tecnología de ingeniería genómica.

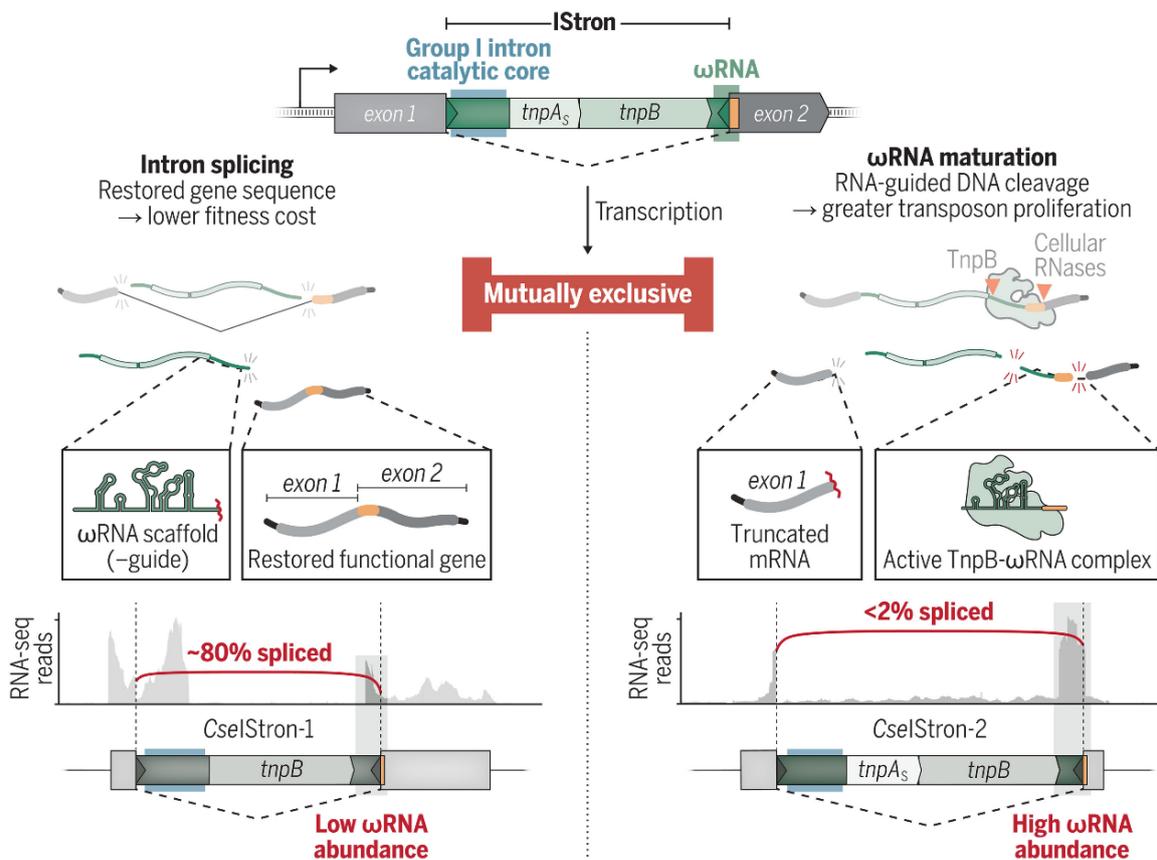
Las nucleasas TnpB representan los precursores evolutivos de CRISPR-Cas12 y están muy extendidas en todos los ámbitos de la vida, presumiblemente debido a su papel clave en la proliferación de transposones. Recientemente se demostró que los homólogos de TnpB de la familia IS605 funcionan como endonucleasas de localización programables al explotar los ARN guía codificados por transposones ( $\omega$ RNA) para escindir el ADN genómico, impulsando así el mantenimiento de los transposones a través de la recombinación homóloga estimulada por la rotura de la doble hebra del ADN. Se desconoce si esta vía se conserva en otros contextos genéticos y en asociación con otras transposasas. En este estudio, los autores se centraron en los transposones de la familia IS607, cuyos estilos de vida de transposición no se conocen bien y que con frecuencia codifican intrones del grupo I autoempalmados junto con TnpB y  $\omega$ RNA.

Los IStrons (elementos transponibles complejos que codifican intrones del grupo I) presentan secuencias límite que deben ser reconocidas fielmente por una transposasa TnpAS de la familia de las serinas, y también codifican ARN de intrones catalíticos y ARN $\omega$  asociados a TnpB. El empalme potencialmente hace que la inserción del ADN del transposón sea fenotípicamente silenciosa al volver a unir los segmentos de genes interrumpidos a nivel de ARN. Sin embargo, esta reacción entra en conflicto con la maduración normal del  $\omega$ RNA al cortar el andamio y las secuencias guía en el sitio de empalme 3'. La hipótesis es que las secuencias de IStron convergieron para satisfacer estos requisitos moleculares mutuamente excluyentes y, por lo tanto, equilibrar las necesidades de retención y propagación de transposones al tiempo que limitamos su coste de aptitud.

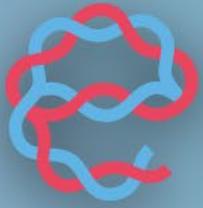
Después de aplicar un enfoque bioinformático sistemático para analizar diversos IStrons bacterianos, los autores seleccionaron un elemento candidato de *Clostridium botulinum* (CbolStron) y reconstituyeron la transposición de ADN, el empalme de ARN y la escisión de ADN guiada por ARN en un huésped heterólogo de *Escherichia coli*. Los datos revelaron que la transposasa TnpAS y el

intrón del grupo I median la unión sin cicatrices de las mismas secuencias de nucleótidos a nivel de ADN y ARN, respectivamente, destacando el reconocimiento convergente de las secuencias de los extremos izquierdo y derecho. La transposición se produce a través de un intermedio circular y se dirige a los sitios objetivo del dinucleótido GG para la integración del ADN, que coincide con el motivo adyacente al transposón que reconoce TnpB durante la escisión del ADN guiada por ARN. Cuando monitorizaron los cambios en el número de copias de transposones en presencia de TnpA y TnpB, encontraron que las nucleasas TnpB codificadas por IS607, al igual que sus contrapartes en los elementos IS605, se dirigen a la articulación donante sin cicatrices para la escisión del ADN e impulsan la retención de transposones a través de la recombinación homóloga dependiente de recA. Las perturbaciones genéticas dirigidas identificaron regiones que son críticas tanto para la función del ARN $\omega$  como del intrón del grupo I, al tiempo que demuestran que el empalme y la actividad de TnpB están en conflicto entre sí. En particular, las características estructurales del ARN $\omega$  por sí solas suprimen el empalme, y este efecto aumenta en presencia de TnpB. Estas características antagonicas fueron ejemplificadas por dos IStrons nativos de *Clostridium senegalense* (CselStron-1 y CselStron-2), que alternativamente eran muy activos para el empalme o para guiar la maduración del ARN, pero no para ambos.

Este trabajo revela que los IStrons han desarrollado un equilibrio sensible para equilibrar actividades competitivas y mutuamente excluyentes dentro de la misma transcripción codificada por transposones. La actividad de autoempalme conferida por el intrón del grupo I tiene el potencial de mitigar uno de los rasgos más nocivos de los transposones (eventos de mutagénesis insercional que imponen un costo severo de aptitud física) al restaurar la función del gen interrumpido. Sin embargo, esta propiedad tiene el coste de truncar e inactivar una posible molécula de ARN guía, privando así a TnpB de su mecanismo de retención y colocando al transposón en mayor riesgo de extinción. En conjunto, estos hallazgos sobre IStrons resaltan las diversas actividades enzimáticas que surgieron durante la propagación egoísta de transposones y el potencial multifuncional de los ARN no codificantes codificados por transposones.



ŽEDA VEINYTĚ R et al. Antagonistic conflict between transposon-encoded introns and guide RNAs. *Science* 2024; Vol 385, Issue 6705. DOI: 10.1126/science.adm8189.



euroesper  
health



# Farmacogenómica

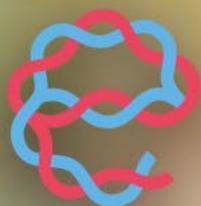
## Alternativas para abaratar tratamientos genéticos con precios inasequibles

---

Hasta la fecha, la FDA ha aprobado diecinueve terapias genéticas, una cifra que ahora incluye la primera terapia de edición del genoma CRISPR para la anemia de células falciformes, CASGEVY (exagamglogene autotemcel). Este hito extraordinario se celebra ampliamente debido a la promesa de futuros tratamientos de edición del genoma de trastornos genéticos y cánceres que antes eran intratables. Al mismo tiempo, estas terapias genéticas son los medicamentos más caros del mercado, con precios de lista que superan los 4 millones de dólares por paciente. Aunque todas las terapias celulares y genéticas aprobadas tienen su origen en instituciones de investigación académicas o gubernamentales, la dependencia de compañías farmacéuticas con fines de lucro para su posterior desarrollo y comercialización da como resultado precios que priorizan la recuperación de inversiones, el pago por fallos de productos candidatos y la satisfacción de las expectativas de inversionistas y accionistas. Para aumentar la asequibilidad y el acceso, se necesitan alternativas sostenibles de descubrimiento al mercado que aborden las deficiencias de todo el sistema. **Kliegman y colegas** presentan las recomendaciones de un grupo de trabajo multidisciplinario reunido para trazar ese camino. Describen una estructura de precios que, una vez implementada, podría reducir diez veces el coste por paciente y proponen un modelo de negocio que distribuye responsabilidades y al mismo tiempo aprovecha diversas fuentes de financiación. También describen cómo las disposiciones sobre licencias académicas, la innovación en la fabricación y las regulaciones de apoyo pueden reducir los costes y permitir un tratamiento más amplio para los pacientes.

En la situación actual, muy pocas personas pueden tener acceso a este tipo de terapias. Casgevy, por ejemplo, cuesta 2.2 millones de dólares por paciente.

*Kliegman, M., Zaghlula, M., Abrahamson, S. et al. A roadmap for affordable genetic medicines. Nature (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07800-7>*



euroespes  
health



# Epigenética

## La lactilación de NBS1 es necesaria para la reparación eficiente del ADN y la resistencia a la quimioterapia

---

El efecto Warburg es un sello distintivo del cáncer que se refiere a la preferencia de las células cancerosas por metabolizar la glucosa de forma anaeróbica en lugar de aeróbica. Esto da como resultado una acumulación sustancial de lactato, el producto final de la glucólisis anaeróbica, en las células cancerosas. Sin embargo, aún no se comprende completamente cómo el metabolismo del cáncer afecta la respuesta a la quimioterapia y la reparación del ADN en general. **Hengxing Chen y colegas** muestran que la lactilación de NBS1 impulsada por lactato promueve la reparación del ADN mediada por recombinación homóloga (HR). La lactilación de NBS1 en la lisina 388 (K388) es esencial para la formación del complejo MRE11-RAD50-NBS1 (MRN) y la acumulación de proteínas reparadoras de HR en los sitios de rotura de la doble hebra del ADN. Además, identificaron a TIP60 como la lisina lactiltransferasa NBS1 y el "escritor" de la lactilación NBS1 K388, y HDAC3 como la deslactilasa NBS1. Los altos niveles de lactilación de NBS1 K388 predicen un mal resultado del paciente con la quimioterapia neoadyuvante y la reducción del lactato mediante el agotamiento genético de la lactato deshidrogenasa A (LDHA) o el estiripentol, un inhibidor de la lactato deshidrogenasa A utilizado clínicamente para el tratamiento antiepiléptico, que inhibe la lactilación de NBS1 K388. Este trabajo identifica la lactilación de NBS1 como un mecanismo crítico para la estabilidad del genoma que contribuye a la resistencia a la quimioterapia e identifica la inhibición de la producción de lactato como una estrategia terapéutica prometedora contra el cáncer.

El metabolismo alterado y la inestabilidad del genoma son dos características distintivas de las células cancerosas. Las células cancerosas alteran su absorción y utilización de nutrientes para satisfacer su necesidad de supervivencia celular sostenida. El objetivo principal de la radioterapia y de la mayoría de los fármacos quimioterapéuticos es causar directa o indirectamente daño al ADN, lo que lleva a la muerte celular. Las células cancerosas deben reparar rápidamente el ADN dañado para garantizar la supervivencia celular. Los metabolitos acumulados como el 2-hidroxiglutarato, el fumarato y el succinato inhiben la reparación del ADN y promueven la inestabilidad del genoma. Sin embargo, se sabe poco sobre los metabolitos que promueven la reparación del ADN. Por lo tanto, es esencial descubrir mecanismos de reparación del ADN impulsados por el metabolismo que puedan promover la supervivencia del tumor, ya que pueden resaltar nuevas vulnerabilidades al cáncer.

El lactato promueve la reparación del ADN mediada por HR. Para investigar los perfiles metabólicos de las respuestas al daño del ADN, los autores combinaron análisis proteómicos y metabolómicos no dirigidos en muestras de cáncer gástrico posoperatorio de pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante (NAC) a base de platino. Nueve de los pacientes inscritos eran sensibles a la NAC a base de platino y 15 eran resistentes. Se cuantificaron un total de 2347 proteínas mediante proteómica. La lactato deshidrogenasa (LDHA), la enzima glicolítica que cataliza la conversión de piruvato en lactato, fue una de las proteínas con mayor regulación positiva en los tumores resistentes. La metabolómica no dirigida identificó 327 metabolitos, y el lactato fue uno de los metabolitos más abundantes en los tumores resistentes. El análisis combinado de proteómica y metabolómica mostró que la vía de la glucólisis anaeróbica se activó en tumores resistentes. En comparación con las células parentales sensibles al cisplatino (A549-P, AGS-P, HCT116-P, HGC27-P y MGC803-P), las células resistentes al cisplatino (A549-R, AGS-R, HCT116-R, HGC27-R y MGC803-R, respectivamente) exhibieron una tasa de acidificación extracelular (ECAR) significativamente mayor y producción de lactato.

*Chen, H., Li, Y., Li, H. et al. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance. Nature 631, 663–669 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07620-9>*

## La formación de dsRNA conduce a la exportación nuclear preferencial y a la expresión genética

---

Cuando los ARNm se transcriben y procesan en el núcleo, se exportan al citoplasma para su traducción. Esta exportación está mediada por el heterodímero del receptor de exportación Mex67-Mtr2 en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (TAP-p15 en humanos). Curiosamente, muchos ARN largos no codificantes (lncRNA) también abandonan el núcleo, pero actualmente no está claro por qué se trasladan al citoplasma. **Ivo Coban y colegas** muestran que los ARN antisentido (ARNas) aceleran la exportación de ARNm mediante el recocido con sus homólogos sentido a través de la helicasa Dbp2. Estos ARN bicatenarios (ARNds) dominan la exportación en comparación con los ARN monocatenarios (ARNss) porque tienen una mayor capacidad y afinidad por el receptor de exportación Mex67. De esta manera, los asRNA estimulan la expresión genética, lo que resulta beneficioso para las células. Esto es particularmente importante cuando cambia el programa de expresión. En consecuencia, la degradación del ARNbc, o la prevención de su formación, es tóxica para las células. Este mecanismo ilumina la aparición celular general de los ARNas y explica su exportación nuclear.

*Coban, I., Lamping, JP., Hirsch, A.G. et al. dsRNA formation leads to preferential nuclear export and gene expression. Nature 631, 432–438 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07576-w>*

## La inhibición de IDH1 mutante induce la detección de ADNds para activar la inmunidad tumoral

---

Los elementos transponibles (TE) son reliquias de antiguas infecciones virales diseminadas por los genomas de los mamíferos. La reactivación y detección de TE mediante sensores de ácido nucleico citosólico actúa como una alarma celular, provocando inmunidad antiviral (mimetismo viral). **Wu et al.** informan de una nueva vía para el mimetismo viral subyacente al mecanismo anticancerígeno de los inhibidores mutantes de la isocitrato deshidrogenasa (mIDH1). mIDH1 afecta el cáncer al producir el oncometabolito 2-hidroxi-glutarato, que inactiva las enzimas desmetilantes del ADN y las histonas. Los investigadores muestran que el sensor de ADN bicatenario cGAS es silenciado por la hipermetilación del ADN promotor en tumores hepáticos y cerebrales mIDH1. Por el contrario, la inhibición de mIDH1 provoca la hipometilación del ADN y la activación transcripcional de cGAS, lo que da como resultado la estimulación de una potente respuesta de células T antitumorales.

Las mutaciones de la enzima metabólica isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) promueven la tumorigénesis generando (R)-2-hidroxi-glutarato (R-2HG). Las investigaciones sobre los inusuales efectos cancerígenos de este compuesto han dado lugar al concepto de "oncometabolito". El R-2HG no es utilizado por ninguna vía metabólica primaria y, en cambio, se acumula en niveles elevados en la célula, lo que altera muchas enzimas, incluidos los reguladores epigenéticos y metabólicos, y conduce a una desregulación biológica generalizada. Una característica notable de los tumores sólidos IDH1 mutantes (mIDH1) es la evasión inmune marcada por la exclusión de células T CD8+ citotóxicas. Los inhibidores farmacológicos de mIDH1 reducen los niveles de R-2HG y demuestran eficacia contra los cánceres mIDH1 tanto en pacientes como en modelos animales, y esto se asocia con el reclutamiento de células T CD8+ y la estimulación de la inmunidad antitumoral. Comprender cómo influye R-2HG en la función inmune es importante para mejorar los tratamientos dirigidos a mIDH1 y para proporcionar conocimientos más amplios sobre cómo el metabolismo aberrante altera las interacciones tumor-inmunes.

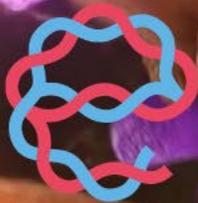
Los mecanismos por los cuales la evasión inmune es causada por R-2HG y restaurada por la inhibición de mIDH1 no se han explorado en detalle, aunque la evidencia reciente sugiere procesos multifacéticos. Estudios anteriores han demostrado que un factor que contribuye a la evasión inmune por parte de las células tumorales mIDH1 es su insensibilidad a la citoquina antitumoral interferón- $\gamma$ .

(IFN $\gamma$ ) derivada de células T. Esta resistencia se produce debido a la inactivación de TET2 mediada por R-2HG, una enzima desmetilante del ADN necesaria para la activación epigenética de genes inducidos por IFN $\gamma$ . En consecuencia, la reducción de R-2HG después del tratamiento con inhibidor de mIDH1 sensibiliza estas células tumorales al ataque inmunológico. Sin embargo, la base para el reclutamiento inicial de células T en estos tumores inmunológicamente "fríos" después de la inhibición de mIDH1 ha sido difícil de alcanzar. Los autores exploran los mecanismos a través de los cuales mIDH1 altera la vigilancia inmune y cómo la inhibición de esta vía facilita el reclutamiento de células T.

La investigación de la respuesta aguda a la inhibición de mIDH1 utilizando un modelo de ratón de cáncer de hígado reveló una rápida desmetilación del ADN en las células tumorales, seguida de una reducción progresiva en la proliferación de las células tumorales y la promoción de la infiltración de células T CD8<sup>+</sup>. El análisis transcripcional demostró una regulación positiva temprana de un programa de interferón inmunoestimulante tipo I (IFN $\beta$ ) y genes de respuesta viral dentro de las células tumorales. El desencadenante de esta respuesta fue la inducción epigenética del "mimetismo viral", un mecanismo de alarma celular en el que transcripciones virales vestigiales normalmente silenciadas conocidas como elementos transponibles (TE), que se encuentran dispersos por todo el genoma, se desreprimen y se detectan en el citosol por doble acción -sensores de ácido nucleico trenzados. Los tumores hepáticos y cerebrales mIDH1 muestran un defecto sorprendente en este programa de señalización inmune innata al inicio del estudio, con hipermetilación pronunciada y silenciamiento del gen que codifica el sensor citosólico de ADNbc cGAS. La inhibición de mIDH1 restaura la desmetilación del ADN, desreprimiendo el promotor de CGAS y las subclases de TE. El ADNds producido por la transcriptasa inversa derivada de TE activa la señalización cGAS-STING-IRF3, lo que desencadena el mimetismo viral y estimula la vigilancia inmune en el modelo de ratón. Este programa se potencia con IFN- $\gamma$ , lo que da como resultado un aumento anticipado de la inmunidad antitumoral.

Este estudio revela una alteración de la detección inmune innata como una característica central de los cánceres mIDH1, atribuible a la hipermetilación y el silenciamiento del locus cGAS. Además, estos hallazgos sugieren un mecanismo de acción terapéutico dual para la inhibición de mIDH1 mediado por la reactivación de la maquinaria de desmetilación del ADN, que conduce a la inducción de señalización de mimetismo viral junto con el efecto potenciador de restauración de la respuesta de IFN $\gamma$ . Estos resultados establecen un vínculo entre la transcriptasa inversa endógena y la actividad de un fármaco oncológico aprobado por la FDA de EE. UU. Esta investigación sienta las bases para futuras investigaciones sobre el control epigenético de la evasión inmunitaria relacionado con mIDH1. Además, sugiere el desarrollo de terapias combinadas dirigidas para los cánceres mIDH1 utilizando enfoques que mejoren aún más la respuesta de mimetismo viral.

*Wu M-J et al. Mutant IDH1 inhibition induces dsDNA sensing to activate tumor immunity. Science 2024; Vol 385, Issue 6705. DOI: [10.1126/science.adl6173](https://doi.org/10.1126/science.adl6173).*



eurospes  
health

# Microbioma

## Edición de los genes de bacterias intestinales en ratones vivos

---

Los científicos han diseñado una herramienta de edición de genes que puede modificar las poblaciones bacterianas en el microbioma intestinal de ratones vivos. La herramienta, una especie de "editor base", modificó el gen objetivo en más del 90% de una colonia de *Escherichia coli* dentro del intestino del ratón. "Soñábamos con poder hacer eso", dice **Xavier Duportet**, biólogo sintético que cofundó Eligo Bioscience, una empresa de biotecnología en París.

Varios equipos de investigación han utilizado sistemas de edición CRISPR—Cas para matar bacterias dañinas en el intestino de ratones. Pero Duportet y sus colegas querían editar bacterias en el microbioma intestinal sin matarlas. Para ello utilizaron un editor de bases, que intercambia una base de nucleótido con otra (convirtiendo una A en una G, por ejemplo) sin romper la doble cadena del ADN. Hasta ahora, los editores de bases no han logrado modificar lo suficiente la población bacteriana objetivo para que sean efectivos. Esto se debe a que los vectores se entregaron únicamente en receptores específicos que son comunes en bacterias cultivadas en el laboratorio. Para abordar estos obstáculos, el equipo diseñó un vehículo de entrega utilizando componentes de un bacteriófago (un virus que infecta bacterias) para localizar varios receptores de *E. coli* que se expresan en el entorno intestinal. Este vector llevaba un editor base que apuntaba a genes específicos de *E. coli*. Los investigadores también refinaron el sistema para evitar que el material genético que entregó se replique y se propague una vez que esté dentro de la bacteria.

El equipo introdujo el editor base en ratones y lo utilizó para cambiar A por G en el gen de *E. coli* que produce  $\beta$ -lactamasas, enzimas que impulsan la resistencia bacteriana a varios tipos de antibióticos. Unas ocho horas después de que los animales recibieron el tratamiento, alrededor del 93% de las bacterias objetivo habían sido editadas. Luego, los investigadores adaptaron el editor base para que pudiera modificar un gen de *E. coli* que produce una proteína que se cree que desempeña un papel en varias enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes. La proporción de bacterias editadas rondaba el 70% tres semanas después del tratamiento de los ratones. En el laboratorio, los científicos también podrían utilizar la herramienta para editar cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, que pueden causar infecciones de neumonía. Esto sugiere que el sistema de edición se puede adaptar para apuntar a diferentes cepas y especies de bacterias.

Este sistema de edición de bases representa un "avance crítico" en el desarrollo de herramientas que puedan modificar las bacterias directamente dentro del intestino, dice **Chase Beisel**, ingeniero químico del Instituto Helmholtz para la Investigación de Infecciones basadas en ARN en Würzburg, Alemania. El estudio "abre la posibilidad de editar microbios para combatir enfermedades, evitando al mismo tiempo que el ADN modificado se propague", añade.

El siguiente paso para Duportet y sus colegas es desarrollar modelos de ratón con enfermedades impulsadas por el microbioma para medir si las ediciones genéticas específicas tienen un impacto beneficioso en su salud.



Conroy G. *Nature* 631, 720-721 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02238-3>

Brödel, AK et al. *Naturaleza* <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07681-w> (2024).

## Marcadores de microbiota intestinal para el trastorno del espectro autista

---

Se han investigado las asociaciones entre el microbioma intestinal y el trastorno del espectro autista (TEA), aunque la mayoría de los estudios se han centrado en el componente bacteriano del microbioma. No está claro si las arqueas intestinales, los hongos y los virus, o la función del microbioma intestinal, están alterados en el TEA. Qi Su y un amplio equipo de colaboradores realizaron una secuenciación metagenómica en muestras fecales de 1627 niños (de 1 a 13 años, 24.4% mujeres) con o sin TEA, con amplios datos fenotípicos. Los análisis integrados revelaron que 14 arqueas, 51 bacterias, 7 hongos, 18 virus, 27 genes microbianos y 12 vías metabólicas estaban alterados en niños con TEA. El aprendizaje automático utilizando paneles de un solo reino mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.68 a 0.87 para diferenciar a los niños con TEA de aquellos que son neurotípicos. Un panel de 31 marcadores funcionales y de múltiples reinos mostró una precisión diagnóstica superior con un AUC de 0.91, con un rendimiento comparable para hombres y mujeres. La precisión del modelo estuvo impulsada predominantemente por las vías de biosíntesis de ubiquinol-7 o difosfato de tiamina, que eran menos abundantes en niños con TEA. Estos hallazgos resaltan la aplicación potencial de marcadores de microbiota intestinal funcionales y de múltiples reinos como herramientas de diagnóstico no invasivas en el TEA.

Su, Q., Wong, O.W.H., Lu, W. et al. *Multikingdom and functional gut microbiota markers for autism spectrum disorder*. *Nat Microbiol* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01739-1>.

## Trasplantes Fecales

---

Los trasplantes fecales pueden tratar algunos cánceres, pero probablemente nunca se utilizarán ampliamente. La microbiota intestinal podría ser crucial para el éxito o el fracaso de la inmunoterapia. Las heces donadas podrían brindar a los oncólogos una forma de inclinar la balanza, pero la verdadera emoción reside en lo que viene después.

En febrero de 2021 se publicaron un par de ensayos clínicos destacables. Cada uno involucró a personas con melanoma. Algunos participantes habían sido tratados con éxito con medicamentos llamados inhibidores de puntos de control inmunológico, que ayudan al cuerpo a destruir las células cancerosas. Los demás no habían respondido al tratamiento. En ambos estudios, los investigadores recolectaron muestras de heces de las personas que se habían beneficiado de la inmunoterapia. Luego implantaron estas muestras (y las bacterias intestinales que contenían) en las personas que no habían respondido a los medicamentos y les administraron inhibidores de puntos de control nuevamente. La esperanza era que este trasplante de microbiota fecal (FMT) transfiriera la capacidad de responder a este tratamiento que podría salvar vidas.

Los experimentos en ratones ya habían sugerido que las diferencias en la composición de los microbiomas intestinales de las personas podrían explicar gran parte de la notoria variabilidad en las respuestas a los inhibidores de los puntos de control. Los ratones a los que se les implantaron microbios intestinales de personas que habían respondido positivamente a la inmunoterapia también tendieron a responder bien. Pero cuando los trasplantes provinieron de personas que no respondieron, los medicamentos resultaron ineficaces.

Por poco convencionales que fueran los ensayos clínicos, atrajeron a muchos voluntarios, dice **Hassane Zarour**, oncólogo de la Universidad de Pittsburgh, Pensilvania, quien dirigió uno de ellos. "La gente está muy ansiosa por probar algo más cuando no tienen otra opción, o por ayudar a otros con algo que sea fácil de dar".

En el estudio de Zarour, 6 de las 15 personas que habían recibido FMT se beneficiaron de la misma forma de inmunoterapia que anteriormente no había hecho nada por ellas. En el segundo ensayo, dirigido por investigadores del Centro Médico Sheba en Tel HaShomer, Israel, tres de los diez participantes respondieron después de recibir un trasplante. "Los datos fueron muy impresionantes y muy convincentes, aunque muy preliminares", dice Zarour.

El año pasado, **Bertrand Routy**, oncólogo de la Universidad de Montreal, Canadá, codirigió un estudio en el que participaron 20 personas con melanoma. Después de recibir FMT, 13 respondieron a los inhibidores de puntos de control y 4 entraron en remisión completa. Sin embargo, esta vez, los microbios intestinales implantados provinieron de voluntarios sanos, en lugar de personas que ya habían respondido bien a la inmunoterapia, lo que amplió enormemente el grupo potencial de donantes de heces.

Los resultados preliminares de un ensayo en el que se administró FMT antes de la inmunoterapia de primera línea con dos inhibidores de puntos de control también indican éxito: alrededor de tres cuartas partes de las personas respondieron a los medicamentos, en comparación con un promedio histórico del 58% cuando no se utiliza FMT. "Se asoció con una actividad realmente fuerte", dice la oncóloga **Arielle Elkrif** de la Universidad de Montreal.

Pero muchos oncólogos quieren llevar esta idea más allá, hasta el punto de que el FMT podría quedar obsoleto casi tan rápido como surgió. "El FMT es un trampolín", afirma **Jennifer Wargo**, investigadora del cáncer en el Centro Oncológico MD Anderson de Houston, Texas. Ella y otros, en cambio, quieren crear paquetes estandarizados de bacterias conocidas para modificar el microbioma intestinal de una manera más controlada. Otros investigadores pretenden abandonar por completo las bacterias vivas

y desarrollar fármacos que se dirijan a los mecanismos moleculares mediante los cuales el microbioma afecta las respuestas de la inmunoterapia.

FMT ha proporcionado una prueba de concepto de que cambiar el microbioma intestinal de una persona con cáncer puede salvarle la vida y ha establecido el punto de referencia con el que se juzgarán estos posibles tratamientos.

Las inmunoterapias contra el cáncer permiten que el sistema inmunológico reconozca las células malignas como objetos extraños y utilice células T para destruirlas. Los inhibidores de puntos de control se unen y anulan las proteínas de los puntos de control que ciertos cánceres manipulan para suprimir la actividad de las células T. En las circunstancias adecuadas, esto libera a estas células inmunitarias para atacar y eliminar los cánceres.

Los ensayos clínicos realizados en la década de 2000 demostraron que los inhibidores de puntos de control eran eficaces contra algunos tumores que antes no eran tratables. Sin embargo, las respuestas a estos medicamentos varían dramáticamente. Las posibilidades de éxito son mayores en el caso del melanoma: la probabilidad de que el tratamiento funcione equivale aproximadamente a lanzar una moneda al aire. En el caso del cáncer de pulmón, las probabilidades se acercan más a las de sacar un seis en un dado. "Existe una diferencia entre los pacientes en términos de la magnitud de las respuestas inmunes endógenas", dice **Thomas Gajewski**, oncólogo de la Universidad de Chicago en Illinois.

Para mejorar las probabilidades, los investigadores necesitaban comprender qué da forma a las respuestas inmunitarias de las personas con cáncer. En esto influyen numerosos factores, entre ellos el grado de inmunogenicidad del tumor. Pero también se sabía desde hacía mucho tiempo que el ecosistema de billones de bacterias que viven en los intestinos de las personas afecta la función inmunológica.

En 2015, el grupo de Gajewski demostró que los ratones con melanoma que tenían microbiomas intestinales distintos responderían de manera diferente al tratamiento con inhibidores de puntos de control. Un género bacteriano, *Bifidobacterium*, parecía ser clave para su capacidad de respuesta. Al mismo tiempo, un equipo del Campus Oncológico Gustave Roussy de París demostró que la introducción de la bacteria *Bacteroides* en ratones sin microbios intestinales podía conseguir que respondieran.

Tres años más tarde, Gajewski y sus colegas demostraron que los intestinos de las personas que respondieron a la inmunoterapia contenían especies bacterianas diferentes de las de aquellos que no lo hicieron, y que el trasplante de los microbiomas de los participantes a ratones generalmente hacía que los roedores respondieran al tratamiento en el mismo tiempo del mismo modo que el donante. Estos hallazgos se publicaron junto con dos artículos similares: uno del grupo parisino y otro del equipo de Wargo.

Gajewski dice que los experimentos de trasplante de humano a ratón sugieren que, en aproximadamente la mitad de las personas que no responden a los inhibidores de puntos de control, el microbioma intestinal es el culpable. "Si cuidaras el microbioma, podrías duplicar la tasa de respuesta". Esta atractiva posibilidad podría hacer que la detección del microbioma intestinal se convierta en un precursor de rutina de la inmunoterapia, si se demuestra que es correcta. Pero desarrollar tratamientos fiables es un desafío.

Wargo ve formas en las que estos hallazgos podrían cambiar rápidamente la práctica clínica. En 2021, su grupo demostró que las personas con dietas ricas en fibra respondían mejor a los inhibidores de puntos de control que aquellas con dietas bajas en fibra. Sus colegas del MD Anderson están trabajando en ensayos para evaluar formalmente la eficacia de las dietas ricas en fibra, y Wargo cree

que aumentar la ingesta de fibra pronto podría convertirse en un consejo estándar para las personas que toman inhibidores de puntos de control.

Varios estudios también han relacionado los antibióticos, que pueden agotar gravemente el microbioma intestinal, con peores resultados de la inmunoterapia. Reducir su uso en personas sometidas a inmunoterapia podría ayudar, afirma Wargo. Cuando no se pueden evitar los antibióticos, es posible que se necesite una acción reconstituyente. "Si alguien ha recibido antibióticos de amplio espectro, es posible que necesite algo tan drástico como un trasplante fecal completo para poder responder realmente".

Los alentadores resultados del ensayo FMT de Zarour, Routy, Elkrief y otros han intensificado los esfuerzos para desarrollar formas de transformar directamente los microbiomas intestinales de las personas con cáncer. El ejemplo emblemático del FMT es su uso para el tratamiento de infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*. Los trasplantes de donantes sanos son un remedio eficaz para esta enfermedad intestinal debilitante, y el procedimiento cuenta desde 2013 con la aprobación regulatoria en los Estados Unidos.

Sin embargo, los desafíos prácticos (como las dificultades para reclutar donantes, los exigentes requisitos de detección y el malestar entre los médicos) han limitado la aceptación clínica. A los médicos también les preocupa que las heces humanas sean un medicamento inconsistente. "No se sabe si un donante tiene las bacterias adecuadas y no se sabe qué bacterias necesita el receptor", dice Gajewski.

En particular, el año pasado dos empresas obtuvieron la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para consorcios bacterianos específicos para tratar infecciones recurrentes por *C. difficile*. Los paquetes definidos de microbios deberían ser tratamientos más fiables y replicables, y pueden anular ciertas preocupaciones de seguridad relacionadas con el FMT, como la posibilidad de transferencia de patógenos.

Estos avances están inspirando a muchos investigadores que intentan crear intervenciones dirigidas al microbioma para aumentar la inmunoterapia contra el cáncer.

Un problema es que los estudios que encontraron diferencias entre los microbiomas de los que respondieron y los que no respondieron en cohortes pequeñas no lograron converger en un conjunto de microbios intestinales que predican de manera sólida las respuestas a la inmunoterapia en los sitios de estudio. Así, en 2022, la gastroenteróloga **Laura Bolte** de la Universidad de Groningen (Países Bajos) codirigió un metanálisis que combinó datos de varias fuentes para examinar los microbiomas y los resultados clínicos de 165 personas. Esperaba que el gran tamaño de la muestra aportara claridad, pero "no es tan fácil", afirma. "Es más complejo que simplemente las especies que difieren entre los que responden y los que no responden".

Bolte y su colega **Johannes Björk**, investigador de microbiomas de la Universidad de Groningen, creen que podría ser necesario ir más allá del nivel de especie y también catalogar las subespecies y cepas de bacterias presentes. Esta hipótesis está respaldada por un pequeño estudio publicado en marzo que encontró que este análisis más detallado mejoró las predicciones de las respuestas de los inhibidores de puntos de control en personas con algunos tipos de cáncer. Otra posibilidad es que los investigadores deberían centrarse en las funciones de las bacterias intestinales. Por ejemplo, dos especies microbianas podrían tener los mismos efectos si ambas liberan el mismo metabolito.

A diferencia del trabajo de Bolte, un metanálisis de 2022 realizado por **Zarour y sus colegas** pudo vincular algunas especies bacterianas con respuestas positivas a los inhibidores de puntos de control. Sin embargo, descubrió una firma mucho más fuerte en los que no respondieron, lo que plantea la posibilidad de que eliminar los microbios inútiles podría ser más importante que entregar los "buenos".

Los investigadores esperan que los estudios intervencionistas revelen qué funciona en la práctica. Por ejemplo, Routy enfatiza que una parte central de los ensayos clínicos en curso sobre FMT es monitorizar cuidadosamente los cambios microbianos para determinar qué bacterias podrían ser los componentes más efectivos de una terapia microbiana estandarizada.

Otros grupos están utilizando FMT de humano a ratón para caracterizar bacterias eficaces. Gajewski y sus colegas son conscientes del hecho de que probablemente tendrán que encontrar una manera de lidiar con los microbiomas intestinales problemáticos, y han recreado los microbiomas de personas que no responden en ratones en un esfuerzo por descubrir bacterias que puedan "competir con lo que está sucediendo". ya está allí y voltea el sistema, para que los ratones se conviertan en respondedores”.

Gajewski predice que será necesario cierto grado de personalización y que es posible que sea necesario desarrollar varios consorcios bacterianos para satisfacer las necesidades de los individuos. Espera comenzar ensayos clínicos de consorcios bacterianos personalizados en los próximos dos años.

En Houston, **Ajami** dice que, cada pocos meses, recibe en el MD Anderson a una mujer que actualmente se encuentra en remisión de un cáncer de colon después de un tratamiento con inhibidores de puntos de control hace tres años. Ya ha donado heces para su uso en un ensayo clínico de FMT en curso, pero ahora también está proporcionando muestras al laboratorio de Ajami. Los científicos utilizan técnicas diseñadas para mantener los complejos ecosistemas bacterianos que prosperan en las condiciones sin aire del intestino. A los 15 minutos de defecar, sus bacterias intestinales se cultivan en cámaras anaeróbicas. Posteriormente, se introducen en modelos de cáncer en ratones y se evalúa su impacto en los resultados de la inmunoterapia. Ajami espera comenzar un ensayo en humanos de consorcios microbianos el próximo año.

Algunos investigadores, sin embargo, no están convencidos de que administrar microbios (incluso en mezclas cuidadosamente calculadas) sea la mejor estrategia. "Personalmente tengo dudas sobre el uso de bacterias vivas", dice **Francesca Gazzaniga**, que estudia los impactos fisiológicos del microbioma en la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts. Le preocupa que las bacterias recién introducidas puedan morir o perder sus propiedades antitumorales dentro de personas con microbiomas problemáticos. En cambio, Gazzaniga está a favor de evitar por completo las bacterias. Espera descubrir los mecanismos mediante los cuales el microbioma intestinal influye en la inmunidad contra el cáncer y diseñar medicamentos convencionales que utilicen los mismos mecanismos para promover resultados positivos de la inmunoterapia. "Simplemente evitemos por completo la necesidad de tener el microbioma adecuado".

Sin embargo, las vías exactas a las que estos medicamentos tendrían que dirigirse, dice Gajewski, siguen siendo “una especie de caja negra”. Existen varios mecanismos potenciales, explica, incluidas las interacciones directas entre las bacterias y las células inmunitarias intestinales, las interacciones entre los metabolitos bacterianos y las células inmunitarias intestinales y los metabolitos bacterianos que ingresan a la circulación y actúan sistémicamente. En 2015, Gazzaniga, entonces postdoctorado en inmunología en Harvard, decidió abordar este problema con su colega posdoctorado y especialista en cáncer **Joon Seok Park**. Primero buscaron diferencias en la expresión de genes inmunitarios entre ratones cuyos intestinos habían sido colonizados con microbiota humana sana y respondieron a inhibidores de puntos de control, y ratones cuyos microbiomas habían sido destruidos con antibióticos y no respondieron.

Los investigadores encontraron que, en ciertas células inmunes en los ganglios linfáticos de drenaje de ratones tratados con antibióticos, los niveles de una proteína poco estudiada llamada PD-L2 estaban notablemente elevados. Esta proteína es prima de PD-L1, una proteína activadora de puntos de control producida por ciertas células cancerosas, cuyas acciones supresoras de células T son el

objetivo de la mayoría de los inhibidores de puntos de control utilizados actualmente. Es más, las células T de ratones que no respondieron a los inhibidores de puntos de control presentaban niveles elevados de un receptor inhibidor activado por PD-L2. Luego, Gazzaniga preguntó si complementar un inhibidor de punto de control típico con anticuerpos que bloqueaban PD-L2 hacía que estos ratones normalmente insensibles respondieran a la inmunoterapia. Fue un éxito: juntos, los dos fármacos redujeron los tumores, incluso en ratones sin microbios intestinales. También demostró que los ratones colonizados con bacterias intestinales de algunos de los participantes del ensayo de Wargo que no respondieron respondían a los inhibidores de puntos de control cuando se les administraron anticuerpos dirigidos a PD-L2. Los hallazgos sugieren que algunas personas con cáncer podrían beneficiarse de la combinación de medicamentos dirigidos a PD-L2 con opciones de inmunoterapia existentes.

Es probable que los anticuerpos contra PD-L2 y mezclas definidas de bacterias vivas sean más escalables y tengan una composición más consistente que el FMT, y sus desarrolladores confían en que tendrán éxito. De ser así, el TMF podría convertirse en nada más que una nota a pie de página en el desarrollo de mejores terapias. Ante esta visión del futuro, **Routy** y **Elkrief** coinciden en que el uso del FMT para las infecciones por *C. difficile* ha revelado muchos desafíos. "Existen muchos obstáculos logísticos asociados con un programa de este tipo", afirma Elkrief. La mayoría de las empresas de biotecnología no están interesadas en el FMT, añade, y preferirían desarrollar tratamientos más específicos. Pero Routy cree que si los ensayos de FMT para el cáncer siguen arrojando datos positivos, los científicos y médicos encontrarán formas de ponerlo en uso clínico. Cualquiera que sea el entusiasmo asociado con otros enfoques, hasta ahora el FMT es la única estrategia con evidencia clínica sólida que respalda su capacidad para mejorar los resultados de la inmunoterapia.

Drew L. Nature. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02212-z>



euroespes  
health



# Miscelánea Médica

# Radioterapia estereotáctica para la degeneración macular

---

La degeneración macular neovascular relacionada con la edad (DMAEn) es una de las principales causas de ceguera. La terapia de primera línea son los agentes antifactor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) administrados mediante inyección intravítrea. La radiación ionizante mitiga los procesos patógenos clave que subyacen a la DMAE y, por tanto, tiene potencial terapéutico. El estudio de **Jackson y colegas** tenía como objetivo evaluar si la radioterapia estereotáctica (SRT) reduce la cantidad de inyecciones anti-VEGF necesarias, sin sacrificar la agudeza visual.

Este ensayo fundamental, aleatorizado, doble enmascarado y controlado de forma simulada inscribió a participantes con DMAE crónica activa pretratada de 30 hospitales del Reino Unido. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a SRT de 16 Gray (Gy) administrada mediante un dispositivo controlado robóticamente o SRT simulada, estratificados por centro de tratamiento. Los participantes elegibles tenían 50 años o más y padecían DMAE crónica activa, con al menos tres inyecciones previas de anti-VEGF, incluida al menos una en los últimos 4 meses. Los participantes y todo el personal del ensayo y del centro de lectura de imágenes estaban cegados a la asignación del tratamiento, excepto un estadístico desenmascarado. El resultado primario fue el número de inyecciones intravítreas de ranibizumab necesarias durante 2 años, cuya superioridad se probó (menos inyecciones). El principal resultado secundario fue la agudeza visual del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano a los dos años, evaluado para determinar su no inferioridad (margen de cinco letras). El análisis primario utilizó el principio de intención de tratar y la seguridad se analizó por protocolo en los participantes con datos disponibles. El estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02243878).

411 participantes se inscribieron entre el 1 de enero de 2015 y el 27 de diciembre de 2019, y 274 fueron asignados aleatoriamente al grupo de SRT de 16 Gy y 137 al grupo de SRT simulada. 240 (58%) de todos los participantes eran mujeres y 171 (42%) de todos los participantes eran hombres. En el análisis final se incluyeron 241 participantes del grupo de SRT de 16 Gy y 118 participantes del grupo simulado, y 409 pacientes fueron tratados y formaron la población de seguridad, de los cuales dos pacientes asignados al tratamiento simulado recibieron erróneamente SRT de 16 Gy. El grupo SRT recibió una media de 10.7 inyecciones (DE 6.3) durante 2 años *versus* 13.3 inyecciones (5.8) con el tratamiento simulado, una reducción de 2,9 inyecciones después de ajustar por centro de tratamiento (IC del 95%: 4.2 a -1.6,  $p < 0.0001$ ). El cambio de agudeza visual mejor corregido del grupo SRT no fue inferior al simulado (diferencia media ajustada de pérdida de letras entre grupos, -1.7 letras [IC del 95%: -4.2 a 0.8]). Las tasas de eventos adversos fueron similares en todos los grupos, pero se produjeron anomalías microvasculares detectadas por el centro de lectura en 77 ojos tratados con SRT (35%) y en 13 (12%) ojos tratados de forma simulada. En general, los ojos con anomalías microvasculares tendían a tener una mejor agudeza visual corregida que los que no las tenían. Menos inyecciones de ranibizumab compensaron el costo de la SRT, ahorrando una media de £565 por participante (IC del 95%: -332 a 1483).

La SRT puede reducir la carga del tratamiento con ranibizumab sin comprometer la visión.

*Jackson TL et al. Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration (STAR): a pivotal, randomised, double-masked, sham-controlled device trial. Lancet 2024; 404 (10447):44-54. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00687-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00687-1).*

# Eficacia de los intervalos de donación guiados por ferritina en donantes de sangre total en los Países Bajos

Los donantes de sangre total tienen un mayor riesgo de sufrir deficiencia de hierro y anemia. El estándar actual de monitorización de la hemoglobina es insuficiente para garantizar el mantenimiento de reservas adecuadas de hierro y la salud de los donantes. El objetivo del estudio de **Ámbar Meulenbeld y colegas** fue determinar los efectos de los intervalos de donación guiados por ferritina para la salud y el suministro de sangre de los donantes de sangre en los Países Bajos.

En este ensayo aleatorio por grupos escalonados (FIND'EM), los 138 centros de donación fijos y móviles de los Países Bajos están organizados en 29 grupos geográficos y los grupos se asignaron aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento. Los donantes elegibles fueron donantes de sangre total que dieron su consentimiento para el uso del material sobrante en el estudio. Cada grupo pasó secuencialmente de la política existente (detección basada en hemoglobina; control) a una política de intervalo de donación guiada por ferritina durante un período de 3 años. En los grupos de intervención, además del cribado de hemoglobina existente, se midió la ferritina en todos los donantes nuevos y en una de cada cinco donaciones en los donantes repetidos. Los intervalos de donación posteriores se ampliaron a 6 meses si las concentraciones de ferritina eran de 15 a 30 ng/ml y a 12 meses si eran inferiores a 15 ng/ml. Los resultados se midieron transversalmente en todos los centros de donación en cuatro momentos. Los resultados primarios fueron las concentraciones de ferritina y hemoglobina, la deficiencia de hierro y los aplazamientos basados en la hemoglobina. Se evaluaron todos los resultados por sexo y estado menopáusico y la importancia de los resultados primarios se indicó mediante un valor de  $p$  inferior a 0.0125. Este ensayo está registrado en el registro de ensayos holandés, NTR6738.

Entre el 11 de septiembre de 2017 y el 27 de noviembre de 2020, 412 888 donantes de sangre total visitaron un centro de donación y se realizaron mediciones en muestras de 37 621 donaciones de 36 099 donantes. Durante 38 meses, los intervalos de donación guiados por ferritina aumentaron las concentraciones medias de ferritina (en 0.18 log<sub>10</sub> ng/mL [IC del 95 %: 0.15–0.22;  $p < 0.0001$ ] en donantes masculinos, 0.10 log<sub>10</sub> ng/ml). [0.06–0.15;  $p < 0.0001$ ] en donantes mujeres premenopáusicas, y 0.17 log<sub>10</sub> ng/mL [0.12–0.21;  $p < 0.0001$ ] en donantes mujeres posmenopáusicas) y concentraciones medias de hemoglobina (en 0.30 g/dL [IC 95% 0.22–0.38;  $p < 0.0001$ ] en donantes masculinos, 0.12 g/dL [0.03–0.20;  $p < 0.0074$ ] en donantes mujeres premenopáusicas, y 0.16 g/dL [0.05–0.27;  $p < 0.0044$ ] en donantes mujeres posmenopáusicas). La deficiencia de hierro disminuyó entre 36 y 38 meses (odds ratio [OR] 0.24 [IC 95% 0.18–0.31;  $p < 0.0001$ ] para donantes masculinos, 0.49 [0.37–0.64;  $p < 0.0001$ ] para donantes mujeres premenopáusicas y 0.24 [0.15–0.37;  $p < 0.0001$ ] para donantes mujeres posmenopáusicas). A los 36–38 meses, el aplazamiento basado en la hemoglobina disminuyó significativamente en los donantes masculinos (OR a los 36–38 meses 0.21 [IC 95% 0.10–0.40,  $p < 0.0001$ ]) pero no significativamente en premenopáusicas o donantes mujeres posmenopáusicas (0.81 [0.54–1.20;  $p = 0.29$ ] y 0.50 [IC 95% 0.25–0.98;  $p = 0.051$ ], respectivamente).

Los intervalos de donación guiados por ferritina mejoraron significativamente las concentraciones de hemoglobina y ferritina y redujeron significativamente la deficiencia de hierro durante el período de estudio. Los aplazamientos basados en la hemoglobina disminuyeron significativamente para los donantes masculinos, pero no para las donantes femeninas. Aunque esta intervención es beneficiosa en general para el mantenimiento de las concentraciones de hierro y hemoglobina en los donantes, se necesitan mayores esfuerzos para reclutar y retener a los donantes.

*Meulenbeld A et al. Effectiveness of ferritin-guided donation intervals in whole-blood donors in the Netherlands (FIND'EM): a stepped-wedge cluster-randomised trial. Lancet 2024; 404 (10447):31-43. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01085-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01085-7).*

## Úlcera péptica

---

Las estimaciones de prevalencia anual de la úlcera péptica oscilan entre el 0.12% y el 1.5%. La enfermedad de úlcera péptica generalmente es atribuible a una infección por *Helicobacter pylori*, a la ingesta de algunos medicamentos (como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos) o a una enfermedad crítica (relacionada con el estrés), o puede ser idiopática. La presentación clínica suele ser sencilla y el tratamiento de la úlcera péptica se basa en la erradicación del *H. pylori* si está presente, el uso de medicamentos supresores del ácido (con mayor frecuencia inhibidores de la bomba de protones (IBP)) o el tratamiento de las complicaciones, como la endoscopia temprana y la administración de dosis altas de IBP para el sangrado por úlcera péptica. Se aplican consideraciones especiales a los pacientes que toman agentes antiplaquetarios y antitrombóticos. El tratamiento contra *H. pylori* ha evolucionado y la elección del régimen está dictada por los patrones locales de resistencia a los antibióticos. Las indicaciones para la profilaxis primaria y secundaria varían según la sociedad; la mayoría sugiere IBP para pacientes con mayor riesgo de desarrollar una úlcera péptica, sus complicaciones o su recurrencia. Otras áreas de investigación incluyen el uso de bloqueadores de ácido competitivos con el potasio y la vacunación contra *H. pylori*; el enfoque óptimo para los pacientes con riesgo de hemorragia por úlcera de estrés requiere determinaciones más sólidas de la selección óptima del paciente y del tratamiento, si corresponde. La continuación adecuada del uso de IBP supera la mayoría de los posibles efectos secundarios si se administran para indicaciones aprobadas, mientras que se debe probar la supresión de la prescripción cuando ya no existe una indicación definitiva, según sugieren **Majid A. Almadi, Yidan Lu, Ali A. Alali y Alan N. Barkun** en *The Lancet*.

*Almadi MA et al. Peptic ulcer disease. Lancet 2024; 404 (10449):68-81.*

*DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00155-7.*

## Terapia conductual en Fibromialgia

---

Las directrices internacionales han recomendado la terapia cognitivo-conductual, incluida la terapia de aceptación y compromiso (ACT), ya que ofrece beneficios validados para el tratamiento de la fibromialgia; sin embargo, es inaccesible para la mayoría de los pacientes. El objetivo del estudio de **R Michael Gendreau y colegas** era evaluar el efecto de un programa ACT digital de 12 semanas, autoguiado y entregado por teléfono inteligente sobre el tratamiento de la fibromialgia.

En el ensayo clínico aleatorizado PROSPER-FM realizado en 25 sitios comunitarios de EE. UU., se reclutó a participantes adultos de entre 22 y 75 años con fibromialgia y se los asignó al azar (1:1) al grupo ACT digital o a un grupo de control activo que ofrecía seguimiento diario de los síntomas y seguimiento y acceso a materiales educativos relacionados con la salud y la fibromialgia. La aleatorización se realizó con un sistema basado en web en bloques permutados de cuatro a nivel de sitio. Se utilizó un enfoque ciego a las hipótesis en el que se informó a los participantes que serían asignados aleatoriamente a una de dos terapias potencialmente efectivas bajo evaluación. El personal de investigación no estaba enmascarado en cuanto a la asignación de grupos, con la excepción de un grupo de estadísticas enmascarado mientras preparaba la programación estadística para el análisis intermedio. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta de la impresión global de cambio (PGIC) del paciente en la semana 12. Los análisis se realizaron por intención de tratar. El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov, NCT05243511.

Entre el 8 de febrero de 2022 y el 2 de febrero de 2023, se examinaron 590 personas, de las cuales 275 (257 mujeres y 18 hombres) fueron asignadas aleatoriamente al grupo de ACT digital (n=140) y al grupo de control activo (n=135). A las 12 semanas, 99 (71%) de 140 participantes de ACT informaron una mejoría en PGIC versus 30 (22%) de 135 participantes de control activo, lo que corresponde a una diferencia en proporciones del 48.4% (IC del 95%: 37.9–58;p<0.0001). No se informaron eventos de seguridad relacionados con el dispositivo.

Interpretación. La ACT digital fue segura y eficaz en comparación con el seguimiento digital de síntomas en el tratamiento de la fibromialgia en pacientes adultos.

*Gendreau RM et al. Self-guided digital behavioural therapy versus active control for fibromyalgia (PROSPER-FM): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2024.*

*DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00909-7.*

# Problemas de comportamiento y sueño después del inicio de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en niños en edad preescolar con fibrosis quística

La introducción de la terapia de triple combinación con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI), un fármaco modulador del CFTR altamente eficaz, ha revolucionado el pronóstico de las personas con fibrosis quística portadoras de al menos un alelo p.Phe508del (F508del). La ETI restablece el transporte de cloruro a través del canal F508del-CFTR, que se asocia con una mejora significativa en la función pulmonar y la concentración de cloruro en el sudor en pacientes mayores de 6 años. Un estudio controlado con placebo demostró que ETI mejora la depuración pulmonar, el peso corporal y la concentración de cloruro en el sudor después de 6 meses de tratamiento en niños con fibrosis quística de 2 a 6 años de edad, con un perfil de seguridad global aceptable. En Francia, los niños con fibrosis quística (edad  $\geq$ 2 años) tienen acceso a la ETI desde diciembre de 2023.

En este contexto, se inscribieron 197 niños en edad preescolar (es decir, de 2 a 5 años) de 34 centros de referencia de fibrosis quística pediátrica en toda Francia en el estudio del mundo real MODUL-CF (NCT04301856) y se sometieron a una evaluación al inicio y en visitas de control al mes y a los 3 meses. El estudio tuvo como objetivo describir los resultados clave de la enfermedad de fibrosis quística y los eventos adversos en el transcurso de 5 años. Todos los niños comenzaron ETI al inicio del estudio. Los niños que pesaban menos de 14 kg (el día 1) recibieron 80 mg de elexacaftor una vez al día, 40 mg de tezacaftor una vez al día e ivacaftor dos veces al día, a razón de 60 mg cada mañana y 59,5 mg cada noche. Los niños que pesaban 14 kg o más (el día 1) recibieron 100 mg de elexacaftor una vez al día, 50 mg de tezacaftor una vez al día y 75 mg de ivacaftor cada 12 h. En todas las evaluaciones, se pidió a los padres o tutores de los niños que completaran un cuestionario estandarizado sobre eventos conductuales adversos y dificultades para dormir. Entre los 197 niños, la concentración de cloruro en el sudor disminuyó al mes de seguimiento (de una mediana de 89 mmol/L [RIC 68-100] al inicio del estudio a 34 mmol/L [21-47] en el mes 1). En el mes 1, se informó que 93 (47%) de 197 niños tuvieron cambios repentinos de comportamiento, que los padres informaron que eran anormales para el niño, y que se sospechaba que estaban relacionados con ETI sobre la base de la relación temporal de recepción de la información, régimen farmacológico y la aparición del comportamiento, y ausencia de una explicación alternativa. Se informó que 14 (15%) de 93 niños tenían problemas de conducta o de sueño preexistentes, según lo confirmado por su pediatra, que se amplificaron durante la ETI, y los 79 restantes (85%) no tenían problemas de conducta o de sueño previamente documentados. Los problemas de conducta amplificados o de nueva aparición fueron el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH; 31 [33%] de 93), irritabilidad (16 [17%]) y trastornos del estado de ánimo (11 [12%]), como tristeza anormal (10 [11%]) e ideación suicida (uno [1%]). Los problemas nuevos más frecuentes fueron las dificultades para dormir, observadas en 46 (49%) de 93 niños, incluida dificultad para conciliar el sueño (22 [48%] de 46), despertares nocturnos frecuentes (16 [35%]) y pesadillas anormales (9 [20%]), y algunos niños tenían más de una dificultad relacionada con el sueño. 16 (17%) de 93 niños presentaban TDAH y dificultades para dormir. También se informó que algunos niños tenían dificultades para concentrarse (2 [2%] de 93), exhibían un comportamiento de oposición (6 [6%]) y un comportamiento agresivo (9 [10%]).

*Sermet-Gaudelus I et al. Behavioural and sleep issues after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in preschool-age children with cystic fibrosis. Lancet 2024; 404 (10448):117-120. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01134-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01134-6).*

## Bimekizumab en pacientes con hidradenitis supurativa

Los pacientes con hidradenitis supurativa tienen importantes necesidades clínicas insatisfechas y escasas opciones terapéuticas. El estudio de **Alexa B Kimball y colegas** del *Beth Israel Deaconess Medical Center*, de la *Harvard Medical School*, en Boston, evaluó la eficacia y seguridad de bimekizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 que inhibe selectivamente la interleucina (IL) -17F e IL-17A, en pacientes con hidradenitis supurativa de moderada a grave.

BE HEARD I y II fueron dos ensayos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de diseño idéntico, de 48 semanas de duración. Los pacientes de 18 años o más con hidradenitis supurativa de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente 2:2:2:1 mediante tecnología de respuesta interactiva (estratificada según el peor estadio de Hurley al inicio y el uso inicial de antibióticos sistémicos) para recibir bimekizumab subcutáneo 320 mg cada 2 semanas; bimekizumab 320 mg cada 2 semanas hasta la semana 16, luego cada 4 semanas hasta la semana 48; bimekizumab 320 mg cada 4 semanas hasta la semana 48; o placebo hasta la semana 16, luego bimekizumab 320 mg cada 2 semanas. El resultado primario fue una respuesta clínica de hidradenitis supurativa de al menos el 50%, definida como una reducción en el recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios de al menos el 50% desde el inicio sin aumento desde el inicio en el recuento de abscesos o túneles de drenaje (HiSCR50) en la semana 16. Los análisis de eficacia incluyeron a todos los pacientes del estudio asignados al azar (población por intención de tratar). Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis completa o parcial del tratamiento del estudio en el conjunto de seguridad y de bimekizumab en el conjunto de medicación activa. Estos ensayos están registrados en ClinicalTrials.gov, NCT04242446 y NCT04242498.

Se reclutaron pacientes para BE HEARD I desde el 19 de febrero de 2020 hasta el 27 de octubre de 2021, y se inscribieron y asignaron al azar 505 pacientes. Se reclutaron pacientes para BE HEARD II desde el 2 de marzo de 2020 hasta el 28 de julio de 2021, y se inscribieron y asignaron al azar 509 pacientes. El resultado primario en la semana 16 se cumplió en el grupo que recibió bimekizumab cada 2 semanas mediante la imputación modificada de no respondedores; Se observaron tasas de respuesta más altas con bimekizumab versus placebo en ambos ensayos: 138 (48%) de 289 pacientes *versus* 21 (29%) de 72 pacientes en BE HEARD I (odds ratio [OR] 2.23 [IC 97.5% 1.16–4.31];  $p=0.0060$ ) y 151 (52%) de 291 pacientes *versus* 24 (32%) de 74 pacientes en BE HEARD II (2.29 [1.22–4.29];  $p=0.0032$ ). En BE HEARD II, HiSCR50 también se cumplió en el grupo al que se le administró bimekizumab cada 4 semanas (77 [54%] de 144 frente a 24 [32%] de 74 con placebo; 2.42 [1.22–4.80];  $p=0.0038$ ). Las respuestas se mantuvieron o aumentaron hasta la semana 48. Se informaron eventos adversos graves surgidos del tratamiento en 40 (8%) pacientes en BE HEARD I y en 24 (5%) pacientes en BE HEARD II tratados con bimekizumab durante 48 semanas. Los eventos adversos emergentes del tratamiento informados con más frecuencia hasta la semana 48 fueron hidradenitis en ambos ensayos, además de infección por coronavirus y diarrea en BE HEARD I, y candidiasis oral y dolor de cabeza en BE HEARD II. Se informó una muerte en los dos ensayos y se debió a insuficiencia cardíaca congestiva en un paciente con antecedentes cardiovasculares importantes tratado con bimekizumab cada 2 semanas en BE HEARD I (el investigador lo considera no relacionado con el tratamiento con bimekizumab). No se observaron nuevas señales de seguridad.

Bimekizumab fue bien tolerado por pacientes con hidradenitis supurativa y produjo respuestas rápidas y profundas clínicamente significativas que se mantuvieron hasta 48 semanas. Los datos de estos dos ensayos respaldan el uso de bimekizumab para el tratamiento de pacientes con hidradenitis supurativa de moderada a grave.

*Kimball AB et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. Lancet 2024; 403 (10443) P2504-2519. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00101-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00101-6).*

## Lupus Eritematoso Sistémico

---

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos nucleares, depósito de complejos inmunes e inflamación crónica en órganos diana clásicos como la piel, las articulaciones y los riñones. A pesar de los avances sustanciales en el diagnóstico y tratamiento del LES, la carga de enfermedad sigue siendo alta. Es importante apreciar las presentaciones típicas y el proceso de diagnóstico para facilitar la derivación y el diagnóstico tempranos de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, los síntomas constitucionales, mucocutáneos y musculoesqueléticos representan las primeras molestias. Estos síntomas pueden incluir fatiga, erupción cutánea específica del lupus, úlceras bucales, alopecia, dolor en las articulaciones y mialgia. **Alberta Hoi, Talia Igel, Chi Chiu Mok y Laurent Arnaud** hacen un enfoque diagnóstico de los síntomas a la luz de los últimos criterios de clasificación, que incluyen una evaluación sistemática de las manifestaciones clínicas (ponderadas dentro de cada dominio) y perfiles de autoanticuerpos (como anti-ADN bicatenario, anti-Sm, hipocomplementemia o anticuerpos antifosfolípidos). El manejo no farmacoterapéutico se adapta al individuo, con intervenciones específicas en el estilo de vida y educación del paciente para mejorar la calidad de vida y la adherencia a la medicación (como hidroxicloroquina o inmunosupresores). En la última década, se han producido algunos avances importantes en los tratamientos aprobados para el LES y la nefritis lúpica, como belimumab, anifrolumab y voclosporina. Sin embargo, el curso de la enfermedad sigue siendo variable y la mortalidad es inaceptablemente alta. El acceso a estos costosos medicamentos también se ha restringido en diferentes regiones del mundo. No obstante, ha mejorado la comprensión de los objetivos y estrategias del tratamiento. El objetivo principal del tratamiento es lograr la remisión o una baja actividad de la enfermedad. Las comorbilidades debidas tanto a la actividad de la enfermedad como a los efectos adversos del tratamiento, especialmente infecciones, osteoporosis y enfermedades cardiovasculares, requieren estrategias de prevención y tratamiento vigilantes. Adaptar las opciones de tratamiento para lograr la remisión y al mismo tiempo equilibrar las comorbilidades relacionadas con el tratamiento son áreas prioritarias del tratamiento del LES.

*Hoi A et al. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2024; 403 (10444): P2326-2338.*

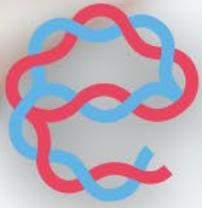
*DOI:*[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00398-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00398-2)

## Otitis media supurativa crónica

---

La otitis media supurativa crónica (OMSC) es una de las principales causas mundiales de pérdida auditiva potencialmente prevenible en niños y adultos, asociada con la privación socioeconómica. Hay una falta de consenso sobre la definición de OMSC, lo que complica los esfuerzos de prevención, tratamiento y seguimiento. La OMSC se produce cuando la perforación de la membrana timpánica se asocia con una inflamación grave o persistente en el oído medio, lo que provoca pérdida de audición y secreción del oído recurrente o persistente (otorrea). También puede ocurrir colesteatoma, causado por el crecimiento hacia adentro del epitelio escamoso de la membrana timpánica hacia el oído medio. El tratamiento óptimo de la secreción en la OMSC son los antibióticos tópicos. En entornos con recursos limitados donde es posible que no haya antibióticos tópicos disponibles, los antisépticos tópicos son una alternativa. En el caso de una enfermedad persistente, la cirugía para reparar la membrana timpánica o extirpar el colesteatoma podría ofrecer una resolución a largo plazo de la otorrea y una posible mejora de la audición. Los recientes avances en audífonos autoajustables de conducción aérea y ósea son prometedores como nuevas opciones para la rehabilitación.

*Bhutta MF, Leach AJ, Brennan-Jones CG. Chronic suppurative otitis media. Lancet 2024; 403 (10441): P2339-2348. DOI:*[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00259-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00259-9).



eurospes  
health



**Aging**

# Incremento de la longevidad por bloqueo de factores inflamatorios

---

Los ratones viven más tiempo cuando se bloquea la proteína que estimula la inflamación.

Los humanos también tienen la proteína, llamada IL-11, que ofrece esperanzas para un futuro tratamiento de longevidad.

Una proteína que promueve la inflamación podría ser la clave para una vida más larga y saludable. El bloqueo de la IL-11 en ratones de mediana edad impulsó el metabolismo, redujo la fragilidad y aumentó la esperanza de vida en aproximadamente un 25%.

Aunque un equipo de investigación probó estos efectos sobre la salud solo en ratones, la IL-11 y sus socios moleculares, que incluyen mensajeros químicos para el sistema inmunológico llamados interleucinas, también existen en humanos. Y los candidatos a fármacos que bloquean la IL-11 ya se encuentran en ensayos en humanos contra el cáncer y la fibrosis, una afección asociada con el envejecimiento en la que el tejido cicatricial reemplaza al tejido sano.

Los nuevos resultados, publicados el 17 de julio en *Nature*, sugieren que esos tratamientos potenciales también podrían tener un impacto en la longevidad, pero se necesitan ensayos clínicos separados para estar seguros. Aún así, el camino de la IL-11 hacia las pruebas en humanos la distingue de la multitud de otras proteínas e intervenciones de rejuvenecimiento, muchas de las cuales se han mostrado prometedoras en modelos animales pero se estancaron en el camino hacia los ensayos clínicos. "Aquí existe una oportunidad real de traducir esto en terapias clínicas", afirma **Cathy Slack**, que estudia la biología del envejecimiento en la Universidad de Warwick, Reino Unido.

Los investigadores saben desde hace mucho tiempo que la inflamación crónica contribuye a las enfermedades asociadas con el envejecimiento. A medida que el cuerpo envejece y acumula proteínas y otras moléculas dañadas, el sistema inmunológico a menudo los ve como signos de una posible infección, dice **Stuart Cook**, investigador médico que estudia la IL-11 en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Singapur de Duke. Esto puede desencadenar respuestas inflamatorias que podrían causar más daños y contribuir a enfermedades como el cáncer y los trastornos autoinmunes.

El papel de la IL-11 en la promoción de la inflamación también está claro desde hace tiempo. Pero el vínculo entre la proteína y el envejecimiento se descubrió por accidente cuando la colega de Cook, la bióloga molecular **Anissa Widjaja**, también de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Singapur, Duke, estaba probando un método para detectar la IL-11. Casualmente incluyó en su ensayo una muestra de proteínas tomadas de una rata vieja, y la prueba reveló que los niveles de IL-11 eran mucho más altos en esa muestra que en los de ratas más jóvenes.

El resultado llevó al equipo, que hasta entonces no se había centrado en la longevidad, a tomar una nueva dirección. Los investigadores analizaron una variedad de muestras de ratones jóvenes y viejos y descubrieron que la IL-11 era consistentemente más abundante en los tejidos de los ratones más viejos, incluido el músculo esquelético, la grasa y el tejido hepático. Cuando eliminaron el gen que codifica la proteína IL-11 en algunos ratones, los animales mejoraron su esperanza de vida (estuvieron sanos por más tiempo) y vivieron un 25% más que los ratones con niveles normales de IL-11.

El equipo obtuvo resultados similares cuando, durante 25 semanas, utilizaron un anticuerpo contra la IL-11 para bloquear la proteína en ratones que tenían 75 semanas de edad, aproximadamente el equivalente a 55 años para una persona. Se están probando anticuerpos similares en ensayos en humanos contra el cáncer y la fibrosis.

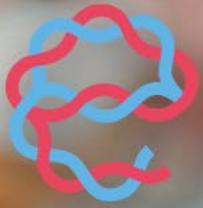
La magnitud de la respuesta se parece a la observada en algunos estudios cuando se trata a ratones con rapamicina, un fármaco destacado en el campo antienvjecimiento cuyos beneficios se están probando. Pero la rapamicina se ha relacionado con efectos secundarios no deseados, dice Cook, quien cofundó una empresa con sede en Singapur llamada Enleofen que está desarrollando medicamentos contra la fibrosis.

Los resultados son sorprendentes y deberían impulsar más estudios, afirma **Dan Winer**, que estudia el papel del sistema inmunológico en el envejecimiento en el Instituto Buck para la Investigación sobre el Envejecimiento en Novato, California. Un próximo paso importante sería probar fármacos candidatos IL-11 en ratones con diversos antecedentes genéticos y en múltiples laboratorios para asegurarse de que los resultados sean reproducibles.

Más allá de eso, determinar el efecto de los candidatos a fármacos anti-IL-11 sobre la longevidad de las personas podría ser un desafío. Un ensayo clínico que examinara los impactos en la esperanza de vida sería largo y costoso, y los resultados podrían ser difíciles de interpretar porque muchos factores de confusión pueden afectar la longevidad. En cambio, los investigadores harían bien en centrarse en una condición específica asociada con el envejecimiento, como la pérdida de masa muscular, que proporcionaría resultados más rápidos y más específicos.

*Ledford H. Nature, 17 July, 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02298-5>*

*Widjaja, A. A. et al. Nature. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07701-9> (2024).*



euroespes  
health



**Seminario**

# Santiago Ramón y Cajal y el desarrollo de las Neurociencias

---

*Ramón Cacabelos*

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

**Santiago Ramón y Cajal** (1852-1934) fue el científico español más eminente y el primer español en recibir el Premio Nobel de la Academia Sueca, compartido con su competidor y adversario el italiano **Camilo Golgi**, en 1906. Como persona, Cajal era un caballero, respetuoso con los disidentes, instructor de analfabetos, tolerante y combativo, con un alto sentido de la competitividad y una infinita curiosidad por lo desconocido. Como ciudadano, Cajal fue un conservador liberal que supo convivir con la ortodoxia política de su tiempo, mostrando sus ideas sin ofender ni poner en peligro sus privilegios académicos. Fue miembro de la logia masónica a la edad de 25 años y fue muy activo en movimientos sociales y políticos.

Cajal se licenció en 1873 en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, donde se convirtió en profesor de anatomía. Posteriormente sirvió como oficial médico en el ejército español, participando en una expedición a Cuba (1874-1875), donde contrajo malaria y tuberculosis. Después de recuperar su salud, recibió su doctorado en la Universidad de Madrid en 1879 y llegó a ser Director del Museo de Zaragoza, trabajando en la Universidad de Zaragoza hasta 1883, cuando fue nombrado Catedrático de Anatomía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Se trasladó a Barcelona en 1887 y fue Catedrático de la Universidad de Madrid en 1892 y Director del Instituto Nacional de Higiene en 1899. En la actualidad esta institución lleva el nombre de "Instituto Cajal". Como profesor universitario, Cajal fue innovador en algunos aspectos; era un hombre de habla espesa y oratoria densa. Sus escritos reflejan una personalidad compleja y acostumbrada a la lucha por la supervivencia.

Como científico, Cajal era un genio; quizás uno de los genios más brillantes nacidos de la cultura española, en un momento de la historia en el que Europa estaba sentando las bases de las neurociencias.

El siglo XIX y principios del XX, cuando emerge la figura de Cajal como uno de los hombres más brillantes de su tiempo, representan un período florido en el que se gestaron los fundamentos de las neurociencias modernas. A modo de ejemplo, si nos atenemos al periodo comprendido entre 1850 y 1934, cuando Cajal murió, nos encontramos con un ejército de genios que sentaron los principios de las neurociencias actuales: en 1850, **Augustus Waller** describe la aparición de fibras nerviosas degeneradas; **Marshall Hall** acuña el término "shock espinal"; y **Emil Du Bois-Reymond** inventa el galvanómetro nervioso. En 1851, **Jacob Augustus Lockhart Clarke** describe el núcleo dorsal, un área en la zona intermedia de la materia gris de la médula espinal; **Heinrich Müller** es el primero en describir los pigmentos coloreados de la retina; el marqués **Alfonso Corti** describe el órgano receptor coclear en el oído interno (órgano de Corti); **Hermann von Helmholtz** inventa el oftalmoscopio; y **Andrea Verga** describe el cavum vergae. En 1852, **A. Kolliker** describe cómo los nervios motores se originan a partir de las neuronas de la asta anterior de la médula espinal; y **George Meissner** y **Rudolf Wagner** describen terminaciones nerviosas encapsuladas conocidas más tarde como "corpúsculos de Meissner". En 1853, **William Benjamin Carpenter** propone el "ganglio sensorial" (tálamo) como sede de la conciencia. En 1854, **Louis P. Gratiolet** describe las circunvoluciones de la corteza cerebral. En 1855, **Bartolomeo Panizza** muestra que el lóbulo occipital es esencial para la visión, y **Richard Heschl** describe las circunvoluciones transversales del lóbulo temporal (circunvoluciones de Heschl). En 1856, **Albrecht von Graefe** describe la hemianopsia homónima. En 1857, **Charles Locock** observa los efectos anticonvulsivos del bromuro de potasio. En 1858, **Joseph von Gerlach** tiñe el tejido cerebral con una

solución de carmín. En 1859, **Charles Darwin** publica "El origen de las especies" y **Rudolph Virchow** acuña el término "neuroglía". En 1860, **Albert Niemann** purifica la cocaína; **Gustav Theodor Fechner** desarrolla la "ley de Fechner"; y **Karl L. Kahlbaum** describe y nombra la "catatonia". En 1861, **Paul Broca** analiza la localización cortical y **T.H. Huxley** acuña el término "surco calcarino". En 1862, **William Withey Gull** describe los signos clínicos de la siringomielia y **Hermann Snellen** inventa la tabla optométrica con letras para comprobar la visión. En 1863, **Hubert von Luschka** describe el agujero de Luschka; **Ivan Mikhailovich Sechenov** publica "Reflejos del cerebro"; y **Nikolaus Friedreich** describe un trastorno degenerativo hereditario progresivo del SNC (ataxia de Friedreich). En 1864, **John Hughlings Jackson** escribe sobre la pérdida del habla tras una lesión cerebral. En 1865, **Otto Friedrich Karl Deiters** diferencia dendritas y axones y describe el núcleo vestibular lateral (núcleo de Deiter). En 1866, **John Langdon Haydon Down** publica un trabajo sobre "idiotas" congénitos; **Julius Bernstein** planteó la hipótesis de que un impulso nervioso es una "ola de negatividad"; y **Leopold August Besser** acuña el término "células de Purkinje". En 1867, **Hermann von Helmholtz** publica el "Manual de óptica fisiológica"; **Joseph Lister** informa sobre su concepto de antisepsia; y **Theodore Meynert** realiza análisis histológicos de la corteza cerebral. En 1868, **Julius Bernstein** mide el curso temporal del potencial de acción y **Friedrich Goll** describe el fascículo gracilis. En 1869, **Francis Galton** afirma que la inteligencia se hereda (publicación de "Genio hereditario"), y **Johann Friedrich Horner** describe un trastorno ocular (pupila pequeña, párpado caído) que más tarde se denominaría "síndrome de Horner".

Los siguientes 30 años del siglo XIX fueron muy prolíficos: **Eduard Hitzig** y **Gustav Fritsch** descubren el área motora cortical del perro mediante estimulación eléctrica y **Ernst von Bergmann** escribe el primer libro de texto sobre cirugía del sistema nervioso (1870); **Gustav Fechner** publica trabajos sobre sinestesia y **Weir Mitchell** proporciona una descripción detallada del síndrome del miembro fantasma (1871); **George Huntington** describe los síntomas de una corea hereditaria; **Sir William Turner** describe el surco interparietal; **Charles Darwin** publica "La expresión de las emociones en el hombre y los animales"; y **Silas Weir Mitchell** describe la clínica del dolor del miembro fantasma (1872); **Camillo Golgi** publica el primer trabajo sobre el método del nitrato de plata (1873); **Jean Martin Charcot** describe la esclerosis lateral amiotrófica; **Vladimir Alekseyevich Betz** publica trabajos sobre células piramidales gigantes; **Robert Bartholow** estimula eléctricamente el tejido cortical humano; y **Carl Wernicke** publica "Der Aphasische Symptomencomplex" sobre afasias (1874); **Sir David Ferrier** describe diferentes partes de la corteza motora del mono; **Richard Caton** es el primero en registrar la actividad eléctrica del cerebro; y **Wilhelm Heinrich Erb** y **Carl Friedrich Otto Westphal** describen el reflejo rotuliano (1875); **David Ferrier** publica "Las funciones del cerebro"; **Franz Christian Boll** descubre la rodopsina; y **Francis Galton** utiliza el término "naturaleza y crianza" para explicar "herencia y medio ambiente" (1876); **Jean-Martin Charcot** publica "Conferencias sobre las enfermedades del sistema nervioso" (1877); **W. Bevan Lewis** publica un trabajo sobre células piramidales gigantes de la circunvolución precentral humana; **Claude Bernard** describe la acción de bloqueo nervioso/muscular del curare; el primer Ph.D. en "psicología" se otorga a **Stanley Hall** en la Universidad de Harvard; **Paul Broca** publica un trabajo sobre el "gran lóbulo límbico"; **W.R. Gowers** publica "Unilateral Gunshot Injury to the Spinal Cord"; **Harmon Northrop Morse** sintetiza acetaminofén (paracetamol); y **Louis-Antoine Ranvier** describe interrupciones regulares en la vaina de mielina (nódulos de Ranvier)(1878); **David Ferrier** publica "La localización de la enfermedad cerebral"; **Camillo Golgi** describe los "órganos musculotendinosos" (más tarde conocidos como "órganos tendinosos de Golgi"); **Mathias Duval** introduce un método mejorado para incrustar tejido utilizando colodión; **Hermann Munk** presenta una anatomía detallada del quiasma óptico; **William Crookes** inventa el tubo de rayos catódicos; **Wilhelm Wundt** establece un laboratorio dedicado al estudio del comportamiento humano; y el cirujano escocés **William MacEwen** realiza con éxito una cirugía para tratar un absceso cerebral (1879); **Jean Baptiste Edouard Gelineau** introduce la palabra "narcolepsia"; **Friedrich Sigmund Merkel** describe las terminaciones nerviosas libres conocidas más tarde como "corpúsculos de Merkel"; y **Thomas Graydon** inventa el "Dentáfono", un dispositivo auditivo de conducción ósea (1880); **Hermann Munk** informa sobre anomalías visuales después de la ablación del lóbulo occipital en perros (1881); **Sir Victor Horsley** describe los efectos de la anestesia con óxido nitroso; **Emil Kraepelin** acuña los términos "neurosis" y "psicosis"; **George John Romanes** acuña el término "psicología comparada" y se funda el *Journal of the American Medical*

*Association* (1883); **Franz Nissl** describe el retículo endoplasmático granular ("Sustancia de Nissl"); **Karl Koller** descubre las propiedades anestésicas de la cocaína probándola en su propio ojo; **Georges Gilles de la Tourette** describe varios trastornos del movimiento; **Theodor Meynert** publica "Un tratado clínico sobre las enfermedades del cerebro"; y el cirujano inglés **Richman John Godlee** realiza una cirugía para extirpar un tumor cerebral (1884); **Paul Ehrlich** señala que el tinte intravenoso no tiñe el tejido cerebral; **Carl Weigert** introduce la hematoxilina para teñir la mielina; **Ludwig Edinger** describe el núcleo que se conocerá como núcleo de Edinger-Westphal; **Hermann Ebbinghaus** publica "Sobre la memoria"; y **Louis Pasteur** vacuna con éxito a un niño mordido por un perro rabioso (1885); **Joseph Jastrow** obtiene el primer doctorado en psicología por la Universidad Johns Hopkins; y **V. Marchi** publica el procedimiento para teñir la mielina degenerada (1886); **Sergei Korsakoff** describe los síntomas característicos de los alcohólicos; se crean los Institutos Nacionales de la Salud en Estados Unidos; **Alfred Binet** y **C. Fere** publican "Magnetismo animal", un estudio sobre la hipnosis; **Adolf Eugen Fick** fabrica las primeras lentes de contacto de vidrio para corregir la visión; **G. Stanley Hall** publica el primer número del *American Journal of Psychology*; y el cirujano inglés **Victor Horsley** extirpa con éxito un tumor de la médula espinal (1887); **William Gill** describe la anorexia nerviosa; **William W. Keen, Jr.** es el primer estadounidense en extirpar un meningioma intracraneal; **Hans Chiari** introduce el término "siringomielia"; y **Giovanni Martinotti** describe las células corticales conocidas más tarde como "células de Martinotti" (1888); en 1889 es cuando Santiago Ramón y Cajal sostiene que las células nerviosas son elementos independientes. El mismo año, **William His** acuña el término dendrita; **Sir Victor Horsley** publica un mapa somatotópico de la corteza motora del mono; **Carlo Martinotti** describe la neurona cortical con axón ascendente (esta neurona ahora lleva su nombre, célula de Martinotti); y **F.C. Muller-Lyer** descubre la ilusión de Muller-Lyer. Durante la última década del siglo se produjeron nuevos descubrimientos: en 1890, **Wilhelm Ostwald** descubre la teoría de membrana de la conducción nerviosa; **William James** publica "Principios de Psicología"; y el término "tests mentales" fue acuñado por **James Cattell**. En 1891, **H. Quincke** introduce la punción lumbar; **Wilhelm von Waldeyer** acuña el término "neurona"; **Luigi Luciani** publica un manuscrito sobre el cerebelo; y **Heinrich Quinke** desarrolla la punción lumbar. En 1892, cuando Cajal publica "Estructura de la retina", **Salomon Eberhard Henschen** localiza la visión en la fisura calcarina, se forma la Asociación Americana de Psicología y **Arnold Pick** describe por primera vez la "enfermedad de Pick". En 1893, **Paul Emil Flechsig** describe la mielinización del cerebro y **Charles Scott Sherrington** acuña el término "propioceptivo". En 1894, **Franz Nissl** tiñe neuronas con violeta dalia; **Margaret Floy Washburn** es la primera mujer en recibir un doctorado en psicología por la Universidad de Cornell; y se reconoce que la transmisión de la unión neuromuscular requiere iones de calcio. En 1895, **William His** utiliza por primera vez el término "hipotálamo"; **Wilhelm Konrad Roentgen** inventa los rayos X; **Heinrick Quincke** realiza una punción lumbar para estudiar el líquido cefalorraquídeo; y la formalización del sistema numérico de los pares craneales se publica en Basilea (Nómina Anatómica). En 1896, **Max von Frey** detalla los "pelos de estímulo" para probar el sistema somatosensorial; **Rudolph Albert von Kolliker** acuña el término "axón"; **Camillo Golgi** descubre el aparato de Golgi; **Joseph Babinski** describe el signo de Babinski; **Emil Kraepelin** describe la demencia precoz; y **John William Strutt** publica "La teoría del sonido". En 1897, **Ivan Petrovich Pavlov** publica un trabajo sobre fisiología de la digestión; **Karl Ferdinand Braun** inventa el osciloscopio; **John Jacob Abel** aísla la adrenalina; **Charles Scott Sherrington** acuña el término "sinapsis"; **Ferdinand Blum** utiliza formaldehído como fijador cerebral; y **Felix Hoffmann** sintetiza el ácido acetilsalicílico (aspirina). En 1898, **Charles Scott Sherrington** describe la rigidez de descerebración en un gato; **Edward Lee Thorndike** describe la caja rompecabezas; la *Bayer Drug Company* comercializa la heroína como un medicamento para la tos; **John Newport Langley** acuña el término "sistema nervioso autónomo"; y **Angelo Ruffini** describe las terminaciones nerviosas conocidas más tarde como corpúsculos de Ruffini. En 1899, **Francis Gotch** describe una "fase refractaria" entre los impulsos nerviosos; Bayer AG comercializa la aspirina; **Miller Hutchison** inventa uno de los primeros audífonos eléctricos llamado "Akoulalion"; y **Karl Gustav August Bier** usa cocaína como anestesia intraespinal.

La primera mitad del siglo XX también fue muy productiva en términos de desarrollo científico. Las dos Guerras Mundiales ejercieron una influencia negativa en el progreso de la ciencia. En los últimos

años de su vida, Cajal vivió los efectos de una política convulsa que culminó en 1936 (dos años después de su muerte) con la guerra civil española que destruyó física y psicológicamente al país.

Mientras tanto, la locomotora de la ciencia seguía su rumbo por el mundo y Cajal fue parte de los hitos que adornan los éxitos del primer cuarto de siglo. En 1900, **Sigmund Freud** publica "La interpretación de los sueños"; **Charles Scott Sherrington** afirma que el cerebelo es el ganglio principal del sistema propioceptivo; y **M. Lewandowsky** acuña el término "barrera hematoencefálica" (Bluthirnschranke). En 1902, **Julius Bernstein** propone la teoría de la membrana de las células; la fisióloga **Ida Hyde** es la primera mujer elegida miembro de la Sociedad Americana de Fisiología; y **Oskar Vogt** y **Cecile Vogt** acuñan el término "neurofisiología". En 1903, **Ivan Petrovich Pavlov** acuña el término "reflejo condicionado" y **Alfred Walter Campbell** estudia la citoarquitectura de la corteza cerebral antropoide. En 1904, se sintetiza la procaína y **Thomas Elliott** sugiere que los nervios autónomos pueden liberar transmisores químicos. En 1905, **Alfred Binet** y **Theodore Simon** se someten a su primera prueba de inteligencia; **John Newport Langley** define el "sistema nervioso parasimpático"; y el oftalmólogo austriaco **Eduard Zinn** realiza con éxito el primer trasplante de córnea humana. En 1906, cuando Golgi y Cajal recibieron el Premio Nobel por sus contribuciones a la estructura del sistema nervioso central, **Alois Alzheimer** describe la degeneración presenil, y **Sir Charles Scott Sherrington** publica "La acción integradora del sistema nervioso" que describe la sinapsis y la función de la corteza motora. En 1907, **Ross Granville Harrison** describe métodos de cultivo de tejidos y **John Newport Langley** introduce el concepto de moléculas receptoras. En 1908, **Vladimir Bekhterew** describe el núcleo superior del nervio vestibular (núcleo de Bekhterew); **Victor Alexander Haden Horsley** y **Robert Henry Clarke** diseñan un instrumento estereotáxico; **Willem Einthoven** realiza registros con un galvanómetro de cuerda del nervio vago; y **Oberga** introduce la punción de la cisterna, un método para acceder al líquido cefalorraquídeo a través de la cisterna magna. En 1909, **Yoshizumi Tahara** aísla la tetrodotoxina del pez globo; **Harvey Cushing** es el primero en estimular eléctricamente la corteza sensorial humana; **Korbinian Brodmann** describe 52 áreas corticales discretas; y **Karl Jaspers** publica "Enfermedad mental general". En 1910, **Emil Kraepelin** da nombre y bautiza a la demencia presenil como "enfermedad de Alzheimer". En 1911, **Allvar Gullstrand** recibe el Premio Nobel por la Óptica del ojo; **Eugen Bleuler** acuña el término "esquizofrenia"; y **George Barger** y **Henry Dale** descubren la norepinefrina (noradrenalina). En 1912, **William Stern** desarrolló la fórmula original para el cociente intelectual (CI) y se lanzó al mercado el fenobarbital. En 1913, cuando Cajal desarrolla una tinción de cloruro de oro y mercurio para mostrar los astrocitos, **Edwin Ellen Goldmann** descubre que la barrera hematoencefálica es impermeable a las moléculas grandes; **Edgar Douglas Adrian** publica un trabajo sobre el principio de todo o nada en los nervios; y **Walter Samuel Hunter** lanza la idea de la respuesta retardada. En 1914, **Robert Barany** recibió el Premio Nobel por su contribución al esclarecimiento del aparato vestibular y **Sir Henry H. Dale** aisló la acetilcolina. En 1915, **J.G. Dusser De Barenne** describe la actividad del cerebro después de la aplicación de estircnina y la aspirina se puede adquirir sin receta. En 1916, **Richard Henneberg** acuña el término "cataplexia"; **George Guillain**, **Jean Alexander Barre** y **Andre Strohl** describen una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barre); y **Shinobu Ishihara** publica un conjunto de placas para evaluar la visión de los colores. En 1918, **Walter E. Dandy** introduce la ventriculografía. En 1919, **Cecile Vogt** describe más de 200 áreas corticales; **Walter E. Dandy** introduce la encefalografía aérea; **Gordon Morgan Holmes** localiza la visión en el área estriada; **Pío del Río Hortega** divide la neuroglía en microglía y oligodendroglía; y **Konstantin Tretiakoff** describe cambios en la sustancia negra en personas con enfermedad de Parkinson. En 1920 se funda la Sociedad de Neurocirugía; **Henry Head** publica "Estudios de Neurología"; **Stephen Walter Ranson** demuestra las conexiones entre el hipotálamo y la pituitaria; y **John B. Watson** y **Rosalie Rayner** publican experimentos sobre el condicionamiento clásico del miedo. En 1921, **Otto Loewi** publica un trabajo sobre *Vagusstoff*; **Hermann Rorschach** desarrolla la prueba de la mancha de tinta; **John Augustus Larsen** y **Leonard Keeler** desarrollan el polígrafo; y **Del Rio Hortega** describe la microglía. En 1922 se establece la Biblioteca Médica del Ejército (Biblioteca de la Oficina del Cirujano General); en 1923, **Joseph Capgras** describe el síndrome de Capgras. En 1924, **Charles Scott Sherrington** descubre el reflejo de estiramiento. En 1925, **C. von Economo** y **G.N. Koskinas** revisan la nomenclatura cortical de la corteza cerebral de Brodmann. En 1926, **Percival Bailey** y **Harvey Cushing**

publican un artículo que describe más de 2000 neoplasias neuroepiteliales. En 1927, **Chester William Darrow** estudia el reflejo galvánico de la piel en Estados Unidos; y **J. Wagner-Jauregg** recibe el Premio Nobel por el tratamiento de las parálisis por demencia. En 1928, **Philip Bard** sugiere que el mecanismo neuronal de la ira está en el diencefalo; **Walter Rudolph Hess** informa sobre "respuestas afectivas" a la estimulación hipotalámica; **Edgar Douglas Adrian** publica "La base de la sensación"; y **John Fulton** publica sus observaciones de los sonidos de la sangre que fluye sobre la corteza visual humana. En 1929, **Hans Berger** publica sus hallazgos sobre el primer electroencefalograma humano; **Karl Lashley** define "equipotencialidad" y "acción de masas"; **Joseph Erlanger** y **Herbert Spencer Gasser** publican un trabajo sobre la correlación entre el tamaño y la función de las fibras nerviosas; y **Walter B. Cannon** acuña el término "homeostasis". En 1930, **John Carew Eccles** muestra la inhibición central de los reflejos flexores. En 1931, **Ulf Svante von Euler** y **J.H. Gaddum** descubren la sustancia P. En 1932, **Max Knoll** y **Ernst Ruska** inventan el microscopio electrónico; **Jan Friedrich Tonnie**s desarrolla una máquina EEG de escritura con tinta multicanal; **Edgar Douglas Adrian** y **Charles S. Sherrington** comparten el Premio Nobel por su trabajo sobre la función de las neuronas; **Jan Friedrich Tonnie**s y **Brian Matthews** diseñan el amplificador diferencial; y **Smith, Kline** y **French** introducen la primera Anfetamina, la bencedrina. En 1931, **Ralph Waldo Gerard** describe los primeros potenciales evocados experimentales. En 1934, cuando Cajal muere, **S. Howard Bartley** realiza estudios sobre los potenciales evocados visuales corticales en conejos.

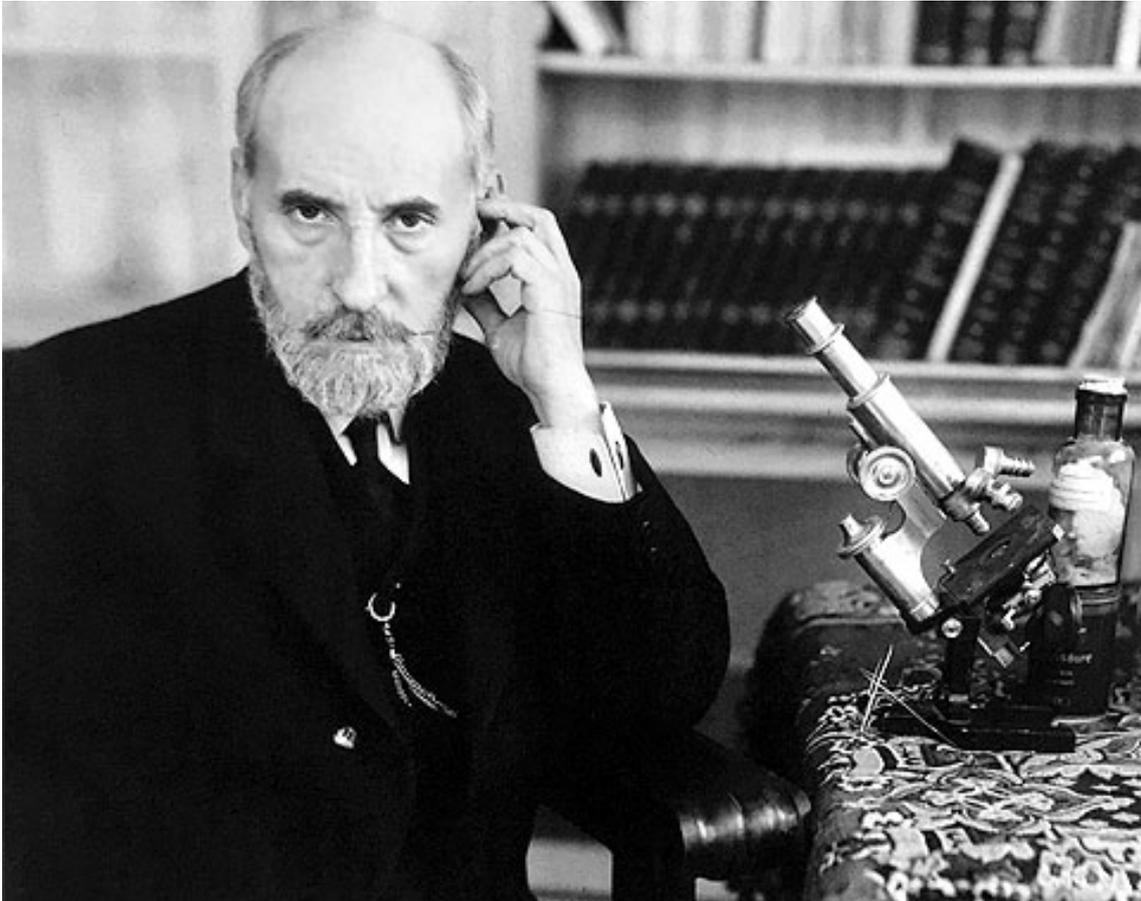
Éste fue el entorno intelectual y científico en el que se movió Cajal a lo largo de su prolífica vida, con las limitaciones impuestas por las dificultades de la época en las comunicaciones y el acceso al conocimiento.

Con pocos recursos técnicos y económicos, Cajal pudo desvelar uno de los secretos mejor guardados por la naturaleza hasta entonces: la estructura del sistema nervioso y de la neurona, como reina estructural del cerebro, como ente independiente, como dama de la percepción sensorial, la psicomotricidad y todas las actividades superiores del sistema nervioso central. Cajal creó la teoría de la neurona como entidad independiente, dando soporte a lo que **Heinrich Waldeyer** había acuñado como "la teoría de la neurona", frente a la "teoría reticular" postulada por **Gerlach** y **Golgi**.

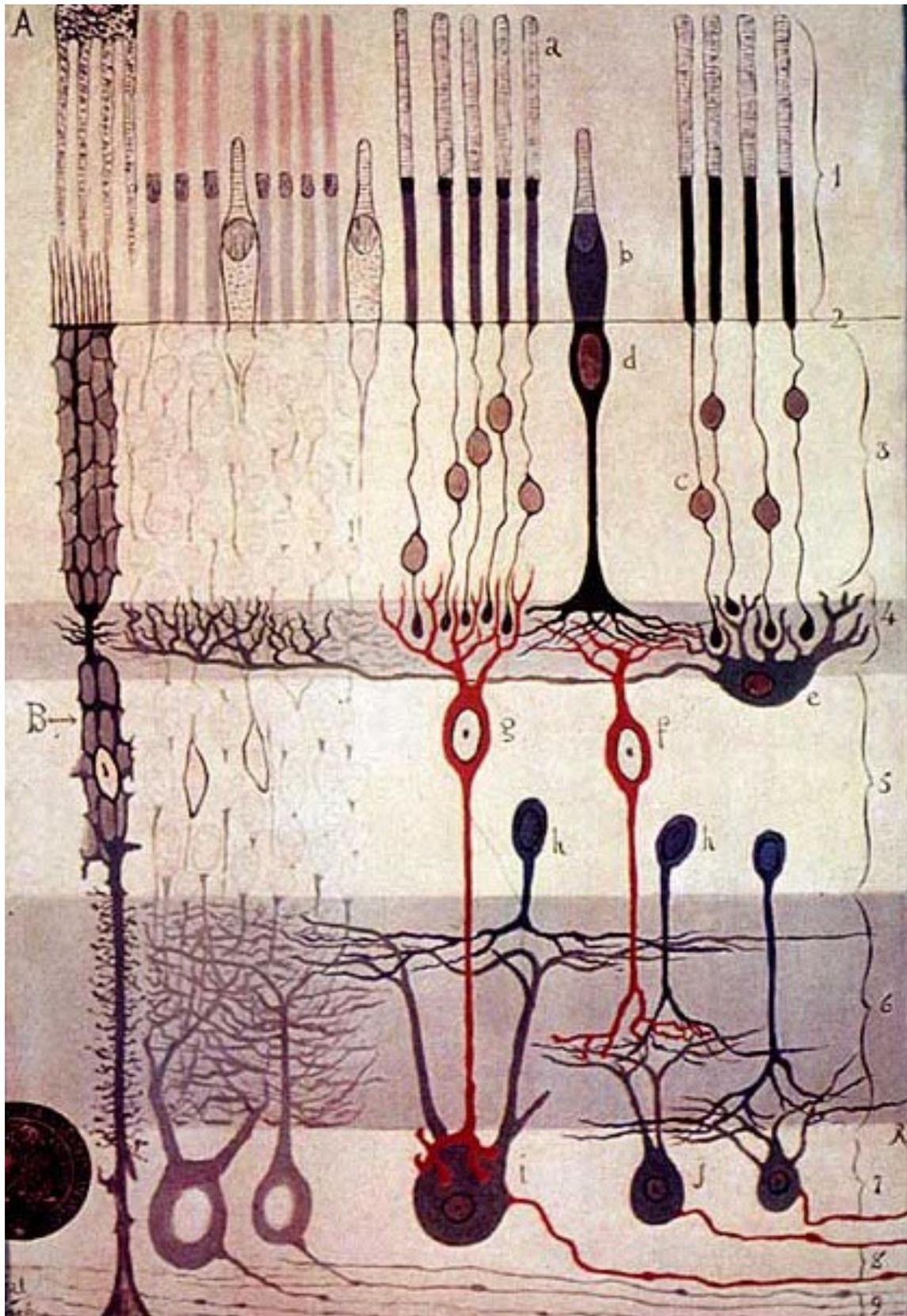
Describió la fina estructura del sistema nervioso central y periférico y descubrió un nuevo tipo de célula (la célula intersticial de Cajal), una célula que se encuentra intercalada entre neuronas incrustadas dentro de los músculos lisos que recubren el intestino, actuando como marcapasos de ondas lentas de contracción muscular en el tracto gastrointestinal.

Cajal fue un dibujante excepcional. Con una agudeza visual privilegiada y un lápiz, dejó bellas imágenes para la historia de las neurociencias. Ejemplos típicos de su genialidad son los dibujos de la estructura de la retina de los mamíferos (1900), las células de Purkinje y las células granulares del cerebelo de la paloma (1899) o los circuitos neuronales del hipocampo de los roedores, publicados en su libro en francés titulado "*Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*" (1911, París).

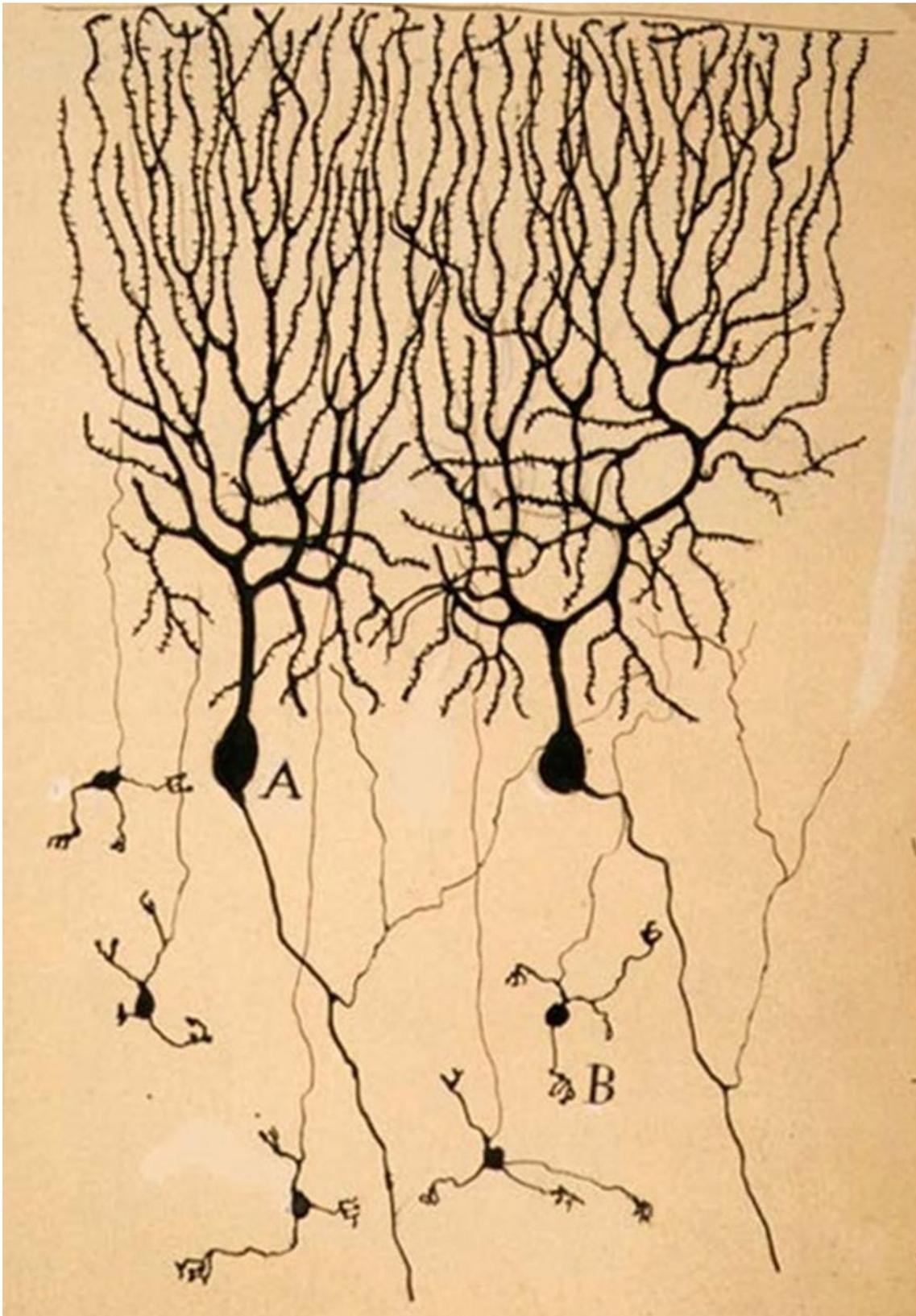
Otra de sus grandes cualidades humanas fue un poderoso liderazgo científico que le permitió crear una escuela de pensamiento científico, continuada por sus insignes discípulos los neurocientíficos **Pedro Ramón y Cajal** (1854-1950), **Pío del Río-Hortega** (1882-1945), **Fernando de Castro** (1896-1967) y **Rafael Lorente de Nó** (1902-1990).



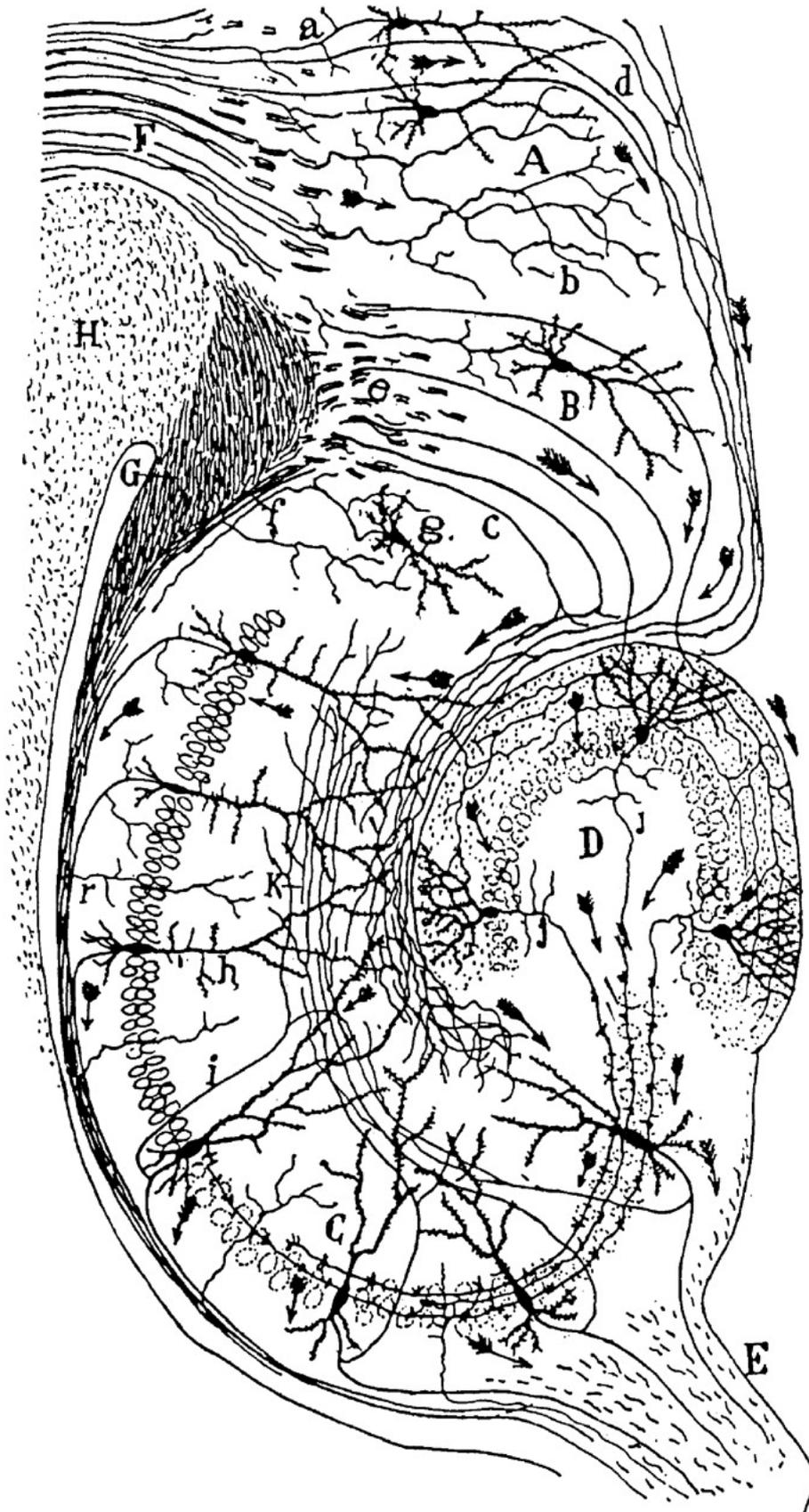
*Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)*



Estructura de la retina de los mamíferos (Cajal, Madrid, 1900).

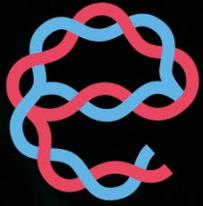


*Células de Purkinje (A) and células granulares (B) del cerebelo de pichón (Cajal, Madrid, 1899).*



*Circuito neural del hipocampo de roedores*

(Cajal, Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés, Maloine, Paris, 1911).



europes  
health



**Voces**

## La hoguera de Atanasio. Miguel Nieto

---

Atanasio Verbigracia decidió que este año las hogueras de San Juan no le iban a pillar desprevenido como el año pasado que, cuando vino a darse cuenta, no tenía nada que quemar. Su ciudad se ha gentrificado tanto que cuando llegó a donde siempre a sumarse a la hoguera no conocía a nadie, tampoco había sangría que compartir y la playa estaba atestada de móviles encantados de conocerse. Ni el moraguero, que tenía aspecto de boxeador eslovaco, le dejó saltar las ascuas para conjurar sus demonios, que eran muchos y muy inquietantes, y pedir sus deseos, que eran menos pero mucho más retorcidos.

Atanasio no imaginó que este año el empeño le iba a procurar tantos dolores de cabeza, o más bien devolverle la angustia por los trabajos manuales, esos que tan mal se le daban en el colegio en el que, de puro torpe, ni a la gallinita ciega le dejaban jugar. El empeño era simple: confeccionar su propio juá para quemarlo él solito, aunque por falta de sitio tuviera que subirlo al rompeolas, al que nadie iba porque batía el mar y estaba lleno de erizos. Con llevar las alpargatas gordas y un buen capote, todo arreglado, se dijo.

Atanasio recela de ese empeño colectivo por quemar los muñecos en la playa. Entiende que a nadie se le ocurra echarlos al mar porque cualquier tormenta devuelve los restos de nuestros naufragios. Tiznados y desarbolados. Además, el agua tampoco se puede ensuciar, que a la medianoche hay que bañarse y chapotear hasta que rutilen y las sardinas luzcan como sirenas. También comprende que no se entierren los juás, lo que parecería una solución muy humana, que somos muy dados a las tumbas, porque igual nos arraiga el muñeco, que algo de diabólico tiene, y nos brota una hidra, de esas de muchas cabezas que se zampa hasta los sueños más ingenuos. Los que en esta noche se lanzan al aire. Para Atanasio no hay solución perfecta. Ni tan siquiera quemarlos en la arena, que es lo tradicional, con gran alarde de cohetería porque ¿Quién nos asegura que ese humo que asciende a los cielos no regresará como lluvia de cenizas? Sí, a Atanasio a veces le asaltan dudas filosóficas que se le olvidan pronto porque tiene faena, tiene un juá que fabricar.

Ha recopilado recortes de periódico con malas noticias. Un año da para mucho, así que sólo ha guardado las intrínsecamente perversas por falta de sitio. Acumuló partes de guerra, hambrunas desbocadas y catástrofes, sólo las de más de un centenar de muertos. Los desastres medioambientales le han puesto en un compromiso porque no sabía como cribarlos. Se ha apañado contabilizando los incendios por miles de hectáreas quemadas, las inundaciones según las fotos aéreas fueran más devastadoras y las sequías a ojo de buen beduino. O sea, al tun tun. Menos mal que no se ha hundido otro Titanic —pensaba ayer— porque no le hubiera cabido en el muñeco, ya de por sí salido de madre.

Pero el juá no podía ser tan impersonal como un amasijo de arrugas de prensa, así que incorporó desgracias propias. Seleccionó apercebimientos del banco, recibos de la luz subidos de voltaje, tiques del gasoil y de los arreglos para pasar la ITV de la camioneta. En la papelería pidió a tamaño folio la factura de los libros escolares de sus hijos. Embutió también la compra masiva de papel higiénico — que hizo en el Makro para ahorrarse unos euros—, los tiques de la frutería cuando se le antojaron unos melocotones y, como venganza, hasta los pósters de Salud Informa contra el tabaquismo porque, en realidad, Atanasio dejó de fumar por el precio de los celtas cortos.

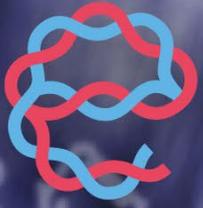
Atanasio también engordó el muñeco, que verbigracia empezaba a quedarle adefesio, con una estampita de su primera comunión que encontró en una caja de zapatos. Aquel hallazgo fue providencial para arreglar cuentas con el pasado. No sin antes desinfectarlos, metió a la altura del bajo vientre el antiguo carné de la OJE, la cartilla escolar repleta de insuficientes y su primer pasaporte, que caducó sin estamparle sello alguno. No olvidaría pedir este año a la candela algún viaje extracomunitario, si era para ver al Madrid perdiendo una copa de Europa, mejor que mejor. Más original.

Tanto material llevaba acumulado por febrero que decidió que lo mejor era hacer un muñeco de papel maché, un bicho enorme que trabó a base de saliva, lágrimas y un almacén de trapos manchados de grasa y papeletas electorales tintadas de hipocresía. Las del partido 'Aquí no hay quien sobreviva', las primeras.

Aún así, el muñeco, que iba a parecerse al coloso de Rodas, le ha salido amorfo como un Nosferatu y no se ha desplomado porque le metió por el culo el bordón de salir al campo, que poca falta le va a hacer ya con la artrosis. Como pilares, las dos únicas garrafas de aceite compradas en todo el año, que ha rellenado de cantos rodados. Ayer, a eso de las diez de la noche, logró erigirlo con la ayuda de la grúa del taller. Y se sostuvo. Atanasio se sirvió un tinto de verano y cuando llegaron las doce, más sólo que un faro en un desierto, le prendió fuego. O eso intentó.

Toda la noche en vela. Toda la noche intentando que el muñeco ardiera, y no hubo forma. Mira que le puso leña debajo. Y cartones. Y pastillas de encender barbacoas, que se había llevado por si acaso. Y mira que hacía viento. Y mira que se encomendó a Santa Barbara, a ver si caía un rayo. Y que en un gesto desesperado, lo roció con el ron para brindar por el año venidero. Pero nada, Nosferatu no prendió. Tanto empeño puso en compactar el muñeco que, de puro sólido, no pudo quemarlo. Tanta maldad aprisionó que lo dejó sin oxígeno, como una piedra. Y, además, no lo pudo dejar allí, a ver si un golpe de mar lo echaba a pique. La playa tenía que quedar limpia para que hoy los turistas se tuesten a placer.

Atanasio se ha levantado hoy zombi de la cama y creería que todo ha sido una pesadilla si no fuera por ese intenso tufo a zafra que le llega de la terraza. Si no fuera porque cuando mea de urgencia huele a caña de azúcar requemada, al ron cubano con el que, en un último intento, roció al muñeco de desgracias comprimidas. Atanasio olvidaría que ayer fue la noche más corta del año si no fuera porque el monstruo preside su terraza y no le sirve ni para espantapájaros. Atanasio Verbigracia no blasfemaría hoy, por San Juan, si un buitre despistado no se hubiera posado encima de la calvorota de Nosferatu.



euroespes  
health



# Publicaciones Científicas

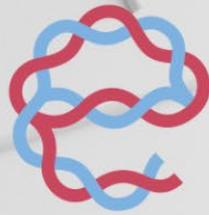
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative 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, toxicopigenetics, 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. Pharmacoeugenetics of vértigo and related vestibular disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoeugenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 755-779.
- Joaquin Guerra, Juan Carlos Carril, Margarita Alcaraz, Marcos Santiago, Lola Corzo and Ramon Cacabelos, "Genomics and Pharmacogenomics of Rhinosinusitis", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 114. <https://doi.org/10.2174/1875692117999200801024849>
- Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019; 56:175-185. 2017 Nov 24. pii: S1044-579X(17)30255-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012
- Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. 2020. Epigenetic treatment of Neurodegenerative Disorders. In *Histone Modifications in Therapy*, Vol. 2. Elsevier (pp. 311-335) Chapter 12
- Martínez-Iglesias O, Carrera I, Naidoo V, Cacabelos R. AntiGan: An Epinutraceutical Bioproduct with Antitumor Properties in Cultured Cell Lines. *Life.* 2022; 12: 97.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Cacabelos R. Epigenetic Studies in the Male APP/BIN1/COP55 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology.* 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel).* 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel).* 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 Translational Epigenetics Series. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias\*, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodríguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtreMoline Treatment Regulates DNA Methylation in Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and Pharmacogenetic Studies", *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (2020) 17: 159. <https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>



europes  
health

**Sección Promocional**



# euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica  
Medicina Personalizada

Genomic Medicine  
Personalized Medicine



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

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

# MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias  
y Medicina Genómica  
☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience  
and Genomic Medicine  
☎ (+34) 981 780 511



[www.euroespes.com](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

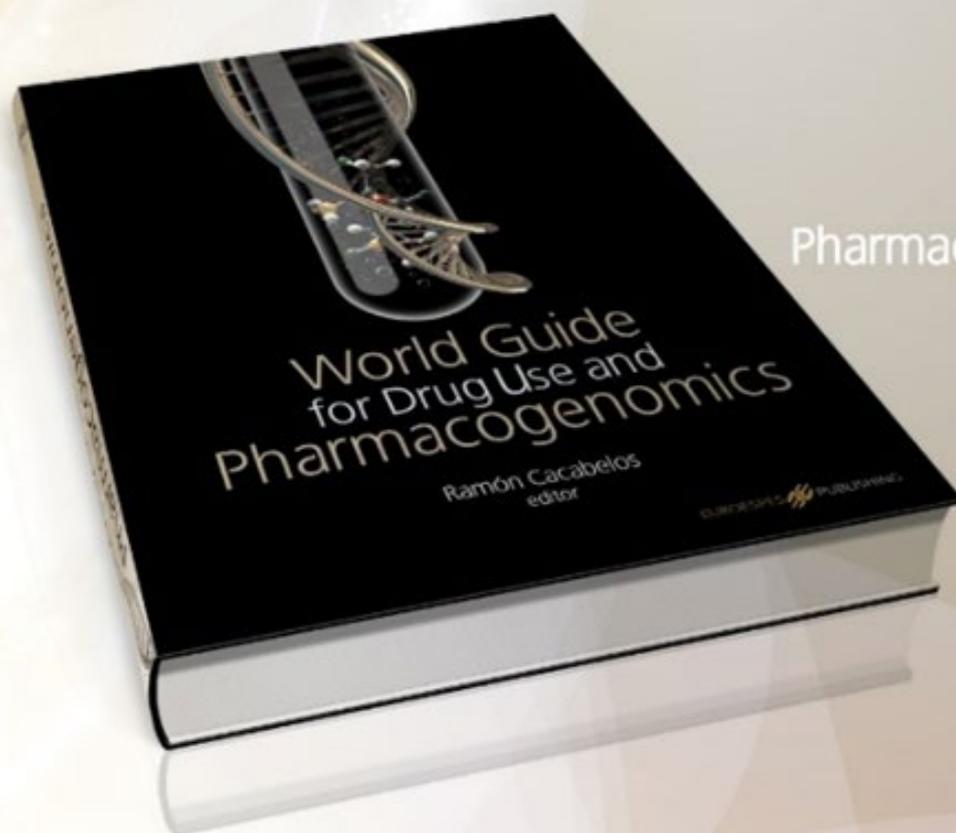
E-Mail: [r.segre@euroespes.com](mailto:r.segre@euroespes.com)



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)

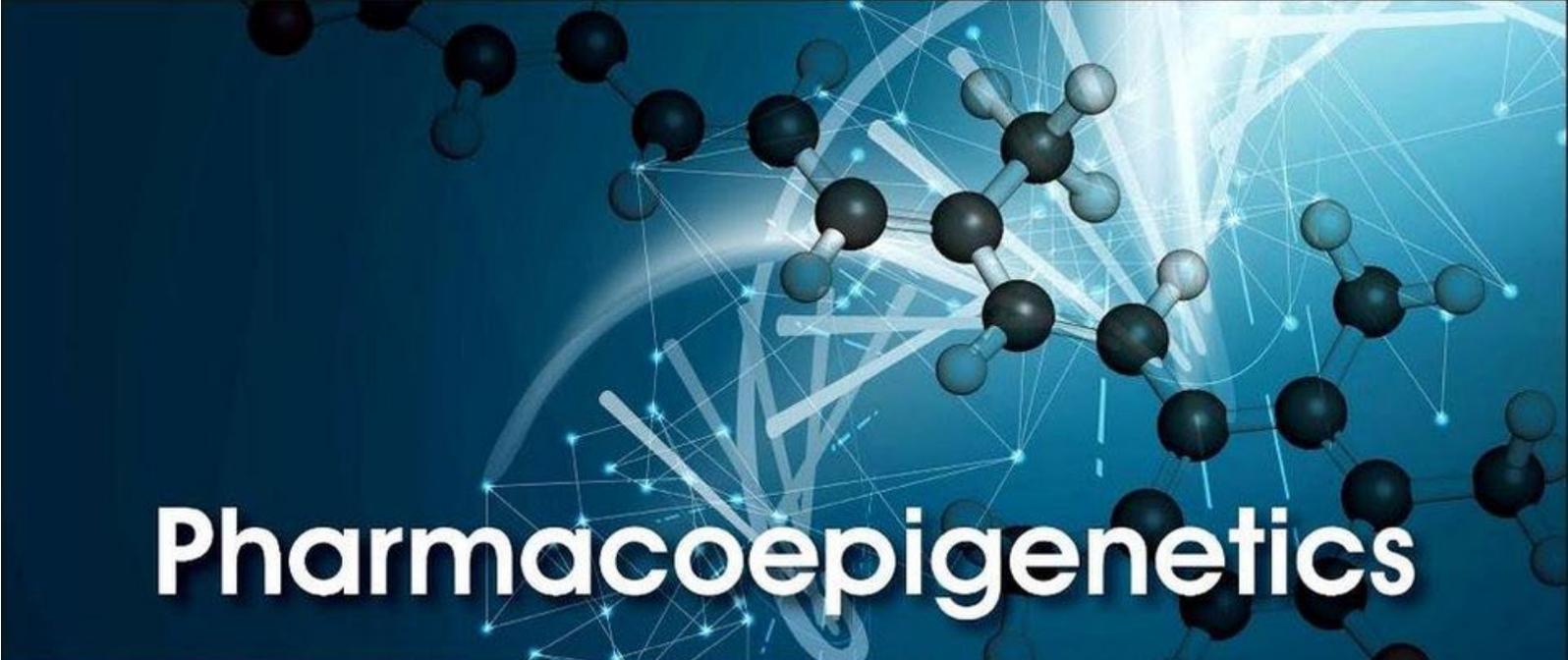
*The essential guide to pharmacogenomics for medical practice  
A monumental work to the scientific and medical community*

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)