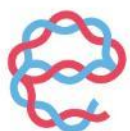




euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 53 – Agosto 2025



euroespes
health

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

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

Contenidos

Editorial Agosto

Por Depresión

Brevialia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se posiciona a favor de la Medicina Tradicional
Contaminación del aire en los hogares
Prevalencia de la violencia sexual contra niños
Política europea para enfermedades cerebrales raras
Pequeños corazones humanos cultivados en embriones de cerdo por primera vez
Ratones con células humanas desarrollados mediante una técnica revolucionaria
Caza de pangolines en el sureste de Nigeria para consumo local de carne
Reforzar la seguridad social para las comunidades transgénero y no binarias en medio de amenazas legislativas globales

Cerebro

Aprendizaje de refuerzo multiescala temporal en el cerebro
Morfodinámica del desarrollo temprano de organoides cerebrales humanos
Cicatrices cerebrales del estrés
Retroalimentación colinérgica para la modulación de las representaciones sensoriales según la modalidad y el contexto
Preentrenamiento no supervisado en redes neuronales biológicas
Complejidades fenotípicas de las deleciones heterocigóticas raras de neurexina-1
Neuroinflamación en enfermedades neurológicas

Comportamientos

Un repaso histórico a conductas psiquiátricas
Matriarcado en la China del Neolítico
Las Polillas Bogong se guían por las estrellas
Estrategias de mejoramiento genético de características de productividad, defensa y adaptabilidad climática en la picea blanca
La hibridación inducida por la deforestación en ranas filipinas crea un fenotipo distintivo con un genotipo inviable

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Un marco genético para la prevención del Alzheimer
Variantes genéticas protectoras contra la enfermedad de Alzheimer
Predicción del depósito cerebral de amiloide y tau y del deterioro cognitivo en personas con síndrome de Down
Seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo con gantenerumab en la enfermedad de Alzheimer de herencia dominante

Enfermedad de Parkinson

Terapia génica para la enfermedad de Parkinson
Valor diagnóstico y pronóstico de las medidas cinéticas de α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson
Avances en el diagnóstico, la clasificación y el manejo del dolor en la enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Huntington

Expansión descontrolada de CAG en neuronas susceptibles a la enfermedad de Huntington
Enfermedad de Huntington-like 2

Esclerosis Múltiple

Avances en Esclerosis Múltiple

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Compromiso de investigación sobre esclerosis lateral amiotrófica
Oligonucleótido antisentido Jacifusen para Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA-FUS)
Eficacia y seguridad de IL-2 en dosis bajas como terapia complementaria al riluzol
Seguridad y eficacia de la trehalosa en la esclerosis lateral amiotrófica
Esclerosis lateral amiotrófica causada por variantes de *SOD1*
Esclerosis lateral amiotrófica causada por mutaciones del gen *FUS*
Esclerosis lateral amiotrófica causada por expansiones de repeticiones de hexanucleótidos en *C9orf72*
Esclerosis lateral amiotrófica causada por mutaciones en *TARDBP*

Depresión

50 años de inhibidores de la recaptación de serotonina: evaluación de beneficios y perjuicios

Esquizofrenia

ARN largos no codificantes en la esquizofrenia

Tratamientos para el aumento de peso en la esquizofrenia

Trastorno de Conducta Alimentaria

La señalización hepática IRE1 α -XBP1 promueve la anorexia mediada por *GDF15* y la pérdida de peso corporal en quimioterapia

Proteína fijadora de acil-CoA para el tratamiento experimental de la anorexia

Trastorno de Adicción

La teoría de la sensibilización por incentivos de la adicción

Trastorno del Sueño

La plasticidad dependiente de la necesidad de sueño de un circuito talámico promueve la recuperación homeostática del sueño

Trastornos del Neurodesarrollo

Trastornos monogénicos del neurodesarrollo causados por mutaciones en el gen *ARNpn U4 (RNU4-2)*

Epilepsia

Manejo de riesgos reproductivos en personas con epilepsia

Epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas

Trastornos Cerebrovasculares

Seguridad y eficacia de nerinetida en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo

Anticoagulantes orales directos *versus* antagonistas de la vitamina K para la trombosis venosa cerebral

Efectos de la reducción de la presión arterial en relación con el tiempo en la hemorragia intracerebral aguda

Angiografía por TC extendida *versus* angiografía por TC estándar para la detección de trombos cardioaórticos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio

Seguridad y eficacia de la monitorización de baja intensidad frente a la monitorización estándar tras el tratamiento trombolítico intravenoso en pacientes con ictus isquémico agudo

Terapia médica optimizada sola *versus* terapia médica optimizada más revascularización para la estenosis carotídea asintomática o sintomática de riesgo bajo a intermedio

Seguridad y eficacia de la estimulación transcraneal con corriente continua (ECC) adicional a la terapia de movimiento inducido por restricción para la recuperación motora tras un ictus

Trombólisis intravenosa antes del tratamiento endovascular *versus* tratamiento endovascular solo para pacientes con oclusión de grandes vasos y lesiones en tándem carotídeo

Terapia farmacológica para las malformaciones cavernosas cerebrales

Seguridad y eficacia de atorvastatina para el resangrado en malformaciones cavernosas cerebrales

Cefalea/Migraña

Seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de eptinezumab en la cefalea en racimos crónica

Cáncer

Las diferencias de sexo en el riesgo de cáncer de piel están relacionadas con los niveles de estrógenos

Generación de células T CAR *in vivo* para el tratamiento del cáncer y las enfermedades autoinmunes

Eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento de primera línea con lurbinectedina más atezolizumab en el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso

Retifanlimab con carboplatino y paclitaxel para el carcinoma de células escamosas localmente recurrente o metastásico del canal anal

Cáncer Gástrico

Cáncer de páncreas

Terapia de células T CAR específica para la isoforma 2 de Claudin-18 (satri-cel) *versus* tratamiento a elección del médico para cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado

Relacorilante y nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino

Comparación de técnicas de imagen complementarias para el cáncer de mama

Nivolumab más ipilimumab *versus* lenvatinib o sorafenib como tratamiento de primera línea para el carcinoma hepatocelular irresecable

Efecto de la invitación a una colonoscopia *versus* una prueba inmunoquímica fecal sobre la mortalidad por cáncer colorrectal

Enfermedades Cardiovasculares

De la innovación al impacto en las enfermedades cardiovasculares
Replantando la enfermedad coronaria
Manejo de por vida de la valvulopatía: tratamiento temprano y correcto desde el primer intento
Válvula ACURATE neo2 frente a válvulas cardíacas transcáteter disponibles comercialmente en pacientes con estenosis aórtica grave
El espectro cambiante de las enfermedades cardiovasculares
Una mejor atención de la hipertensión requiere medición y gestión en centros de salud, no cribado masivo
Resultados tras intervención coronaria percutánea guiada por reserva fraccional de flujo frente a injerto de derivación de la arteria coronaria (FAME 3)
Reserva fraccional de flujo derivada de la angiografía frente a ecografía intravascular para guiar la intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad arterial coronaria
Válvulas cardíacas transcáteter SAPIEN 3 versus Myval para el implante percutáneo de válvula aórtica
Eficacia y seguridad de clopidogrel frente a aspirina en monoterapia en pacientes con alto riesgo de evento cardiovascular posterior a una intervención coronaria percutánea

Enfermedades Metabólicas

Seguridad y eficacia de un nuevo anticuerpo inhibidor de ANGPTL4 para la reducción de lípidos
Durabilidad y eficacia de solbinsiran, un ARNi conjugado con GalNAc dirigido a ANGPTL3, en adultos con dislipidemia mixta
Combinación de dosis fija de obicetrapib y ezetimiba para la reducción del colesterol LDL
La programación de las células de Kupffer por obesidad materna desencadena la enfermedad del hígado graso
Modulación alostérica y señalización sesgada en el receptor de ácidos grasos libres 2
Semaglutida y capacidad de marcha en personas con enfermedad arterial periférica sintomática y diabetes tipo 2

Enfermedades Infecciosas

Opciones de tratamiento para apoyar la eliminación de la hepatitis C
Biosíntesis de purinas *de novo* para el tratamiento de la tuberculosis
Gepotidacina oral para el tratamiento de la gonorrea urogenital no complicada
Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el virus de la chikungunya (PVV) en adolescentes y adultos en EE. UU.
Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna de partículas similares al virus chikungunya en adultos mayores de 65 años
Farmacocinética y seguridad de lenacapavir
La carga de la encefalitis

Genómica

Ataxia de Friedreich
Pangenoma del arroz silvestre y cultivado
Pérdida de secuencias genómicas en aborto espontáneo al principio del embarazo
Seguimiento celular multigeneracional de la replicación del ADN y el daño hereditario del ADN
Análisis de la evolución de la expresión génica embrionaria

Terapia Génica

Aprobación de la terapia génica para la distrofia muscular de Duchenne: una perspectiva europea

Farmacogenómica

Farmacogenómica de los inhibidores del TNF
Farmacogenómica del receptor acoplado a proteína G (GPCR)

Epigenética

La variación inducida por el entorno en los ARN pequeños (ARNp) de los espermatozoides está relacionada con la expresión génica y los elementos transponibles en la descendencia
Mapeo *in vivo* de la sensibilidad a la mutagénesis de potenciadores humanos
Baja superposición de la unión de factores de transcripción al ADN y sus dianas reguladoras

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La inflamación intestinal promueve la neuroinflamación mediada por células T CD4 específicas de la microbiota
Mecanismo neuronal para el aprendizaje a partir de la retroalimentación posingestiva retardada
La dieta supera al trasplante microbiano para impulsar la recuperación del microbioma en ratones
Las células presentadoras de antígenos dependientes de PRDM16 inducen tolerancia a antígenos intestinales

Miscelánea Médica

Eficacia y seguridad de Selumetinib en adultos con neurofibromatosis tipo 1 y neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables
Encefalopatía autoinflamatoria por haploinsuficiencia de PTPN1
Conocimientos clínicos sobre la terapia de reemplazo enzimático para los trastornos por almacenamiento metabólico: lecciones de la enfermedad de Pompe
La activación selectiva de los espermatozoides mediada por hembras puede remodelar las decisiones de elección de pareja basadas en el complejo mayor de histocompatibilidad en humanos
Evolución de los rasgos masculinos preferidos
Base molecular de la memoria posicional en la regeneración de extremidades
Fiebre reumática aguda
Cirugía *versus* inyección de corticosteroides para el síndrome del túnel carpiano
Tracoma
Inducción del parto frente a la atención estándar para prevenir la distocia de hombros en fetos con sospecha de gran tamaño
Eficacia y seguridad de la crema tópica de delgocitinib frente a las cápsulas orales de alitretinoína en adultos con eccema crónico grave de manos
Trastorno de duelo prolongado
Causas y factores de riesgo de hemorragia posparto
Una nueva caracterización de la lesión cerebral traumática aguda: la Iniciativa de Clasificación y Nomenclatura de LCT NIH-NINDS
Farmacoterapia y neuromodulación no invasiva para el dolor neuropático

Aging

El cerebro controla el envejecimiento
La fragilidad de la población senil y las necesidades de atención en salud pública

Nutrición

Energía dietética en equilibrio: es hora de actualizar los requerimientos energéticos

Seminario

Seminarios de Epigenética – 12 Epigenética y Farmacoepigenética del Autismo. *Ramón Cacabelos*.

Voces

Cuajo y circunstancia. *Miguel Nieto*

Sección Promocional

Instituto de Neuropsiquiatría y Genómica Cerebral. São Paulo, Brasil

Invitaciones del Editor Jefe en la revista IJMS

New Trends in Alzheimer's Disease Research: From Molecular Mechanisms to Therapeutics: 2nd Edition

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

Pharmacogenomics, 3rd Edition

Genomics of Brain Disorders 4.0



euroespes
health



Editorial

Por Depresión

La depresión en el contexto social es tanto un trastorno mental como un fenómeno con importantes implicaciones culturales, económicas y comunitarias. La depresión es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por una tristeza profunda, pérdida de interés o placer en actividades cotidianas, baja autoestima, falta de energía, y en casos graves, pensamientos suicidas. Es una afección clínica que afecta el pensamiento, el comportamiento y el bienestar físico y emocional de la persona.

La depresión es un trastorno mental que afecta a millones de personas en todo el mundo, con variaciones significativas en su prevalencia según la región. Su alta prevalencia la convierte en una prioridad para los sistemas de salud. Aproximadamente 280 millones de personas en el mundo padecen depresión, lo que representa alrededor del 3.8% de la población global. La depresión es más común en mujeres (6%) que en hombres (4%). En 2023, el 17.8% de los estadounidenses reportaron estar actualmente diagnosticados con depresión y un 29.0% han sido diagnosticados con depresión en algún momento de sus vidas. Entre 2018 y 2020, la prevalencia de síntomas depresivos clínicamente relevantes en Europa fue del 6.54%, con variaciones entre países. En 2021, poco más del 7% de la población de la Unión Europea reportó tener depresión crónica. Estudios epidemiológicos indican que el 25.6% de la población rusa presenta síntomas de depresión. La Organización Mundial de la Salud estima que 54 millones de personas en China sufren de depresión. La prevalencia de trastorno depresivo mayor en Japón es de aproximadamente el 2.3%. Algunos estudios indican que la prevalencia de depresión en América Latina es del 12%, significativamente más alta que el promedio mundial. En África, unos 29 millones de personas sufren depresión.

La incidencia de la depresión (el número de nuevos casos en un período determinado) también muestra variaciones espacio-temporales. Entre 1990 y 2019, se observó un aumento en los casos incidentes de depresión a nivel mundial. Durante el primer año de la pandemia de COVID-19, la prevalencia global de ansiedad y depresión aumentó un 25%.

La depresión tiene un importante impacto social y económico. Las personas con depresión pueden tener dificultades para mantener relaciones personales, trabajar o estudiar, lo que genera costos económicos en términos de productividad perdida y atención médica.

La depresión impone una carga económica significativa en todo el mundo, tanto en costes directos (relacionados con la atención médica) como en costes indirectos (asociados a la pérdida de productividad, ausentismo laboral y mortalidad prematura). El coste total estimado en la Unión Europea es de 118.000 millones de euros anuales, equivalente al 1% del PIB europeo. Los costes directos incluyen medicamentos, hospitalización y asistencia ambulatoria. Los costes indirectos están relacionados con la morbilidad y la mortalidad, representando una proporción mayor del total. En Estados Unidos, la depresión tiene un coste total estimado de más de 12.000 millones de dólares anuales en costos directos (tratamiento, consultas y procedimientos médicos). Los costes indirectos derivan de la pérdida de días de trabajo y productividad, afectando tanto a los pacientes como a sus familiares. En China, el coste total estimado es de 51.370 millones de RMB (aproximadamente 6.264 millones de dólares estadounidenses), con unos costes directos de 8.090 millones de RMB (986 millones de dólares), el 16% del total, y 43.280 millones de RMB (5.278 millones de dólares), en costes indirectos, un 84% del total. En Japón, el coste total estimado es de unos 11.000 millones de dólares, 1.570 millones de dólares en costes directos y 2.542 millones de dólares (costes indirectos), relacionados con suicidios y 6.912 millones de dólares en costes laborales.

La depresión en España representa un desafío significativo tanto en términos de salud pública como de impacto económico. La prevalencia actual, según la Encuesta Europea de Salud de 2020, es del 5.4% en mayores de 15 años, lo que equivale a alrededor de 2.1 millones de personas. De estos casos, unos 230.000 se consideran graves. La depresión afecta al 7.1% de las mujeres y al 3.5% de los hombres españoles. Cada año se diagnostican aproximadamente 44.000 nuevos casos de depresión resistente al tratamiento en España, con una incidencia media de 0.93 casos por cada 1.000 personas. En 2017, el coste total asociado a los trastornos depresivos en España se estimó en 6.145 millones de euros. Los costes directos representan aproximadamente el 18% del total (1.100 millones de euros) e incluyen

gastos en intervenciones farmacológicas y hospitalizaciones; y los costes indirectos constituyen el 82% restante (5.045 millones de euros) y abarcan pérdidas de productividad, incapacidades laborales y mortalidad prematura. El coste medio anual por paciente tratado de depresión se estima en 1.800 euros.

La relación entre la depresión y el suicidio es profunda y preocupante. Se estima que hasta un 15% de las personas con depresión pueden llegar a suicidarse. Más de 700.000 personas se suicidan cada año en el mundo. Alrededor del 60% de las personas que mueren por suicidio padecen depresión mayor. En 2021, se registraron 47.346 muertes por suicidio en la Unión Europea. La tasa media de suicidios en la UE es de 11.72 por cada 100.000 habitantes. En 2022, más de 49.000 personas murieron por suicidio en Estados Unidos, alcanzando un máximo histórico. Se estima que más del 95% de las personas que se suicidan tienen depresión u otro trastorno mental diagnosticable. El número total de suicidios en China es de 287.000 personas. Entre el 70% y el 80% de los suicidios en China se atribuyen a la depresión y el estrés. En 2019, se registraron 17.192 suicidios en Rusia. La tasa de suicidios en Rusia es de 11.7 por cada 100.000 habitantes. En 2021, Japón registró 20.291 suicidios. La tasa de suicidios en Japón es de 16.2 por cada 100.000 habitantes, superior a la media mundial. La depresión y el estrés son factores significativos en los suicidios en Japón. En 2023, se registraron 4.116 suicidios en España (73.9% de los casos en hombres). La tasa de suicidios en España es de 7.7 por cada 100.000 habitantes, situándose en un nivel medio en comparación con otros países europeos. La depresión está presente en aproximadamente el 50% de los suicidios en España.

Los antidepresivos más prescritos a nivel mundial pertenecen principalmente a las clases de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Estos medicamentos son ampliamente utilizados debido a su eficacia y perfil de efectos secundarios relativamente favorable. Los antidepresivos más prescritos a nivel mundial son: Sertralina: Es uno de los antidepresivos más recetados globalmente. En 2022, fue el medicamento psicotrópico más prescrito en Estados Unidos, con más de 39 millones de recetas. Escitalopram: Amplia aceptación en diversos países debido a su eficacia y tolerabilidad. En 2022, representó el 10.8% de las prescripciones de antidepresivos en EE. UU. Trazodona: Aunque inicialmente desarrollado como antidepresivo, su uso se ha extendido para tratar el insomnio. En 2022, constituyó el 9.7% de las prescripciones de antidepresivos en EE. UU. Fluoxetina: Uno de los primeros ISRS introducidos en el mercado, sigue siendo ampliamente utilizado. En 2022, fue el 22º medicamento más prescrito en EE. UU., con más de 24 millones de recetas. Bupropión: Clasificado como inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina (IRND), es conocido por tener menos efectos secundarios sexuales. En 2022, fue el 21º medicamento más prescrito en EE. UU., con más de 25 millones de recetas. Duloxetina: Un IRSN utilizado tanto para la depresión como para el dolor neuropático. En 2022, representó el 7.2% de las prescripciones de antidepresivos en EE. UU. Venlafaxina: Otro IRSN comúnmente prescrito, especialmente en casos de depresión mayor y trastornos de ansiedad. En 2022, fue el 44º medicamento más prescrito en EE. UU., con más de 13 millones de recetas.

Los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) incluyen sertralina, escitalopram, fluoxetina, citalopram y paroxetina. Son la primera línea de tratamiento debido a su eficacia y menor perfil de efectos secundarios. Los IRSN (Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina) más comunes son duloxetina y venlafaxina, útiles en casos donde los ISRS no son efectivos. Entre los antidepresivos atípicos se incluyen bupropión y mirtazapina, que tienen mecanismos de acción diferentes y son seleccionados según las necesidades individuales del paciente.

Los antidepresivos clásicos son aquellos desarrollados antes de la aparición de los ISRS y IRSN, y muchos no actúan principalmente sobre la recaptación de serotonina. Estos incluyen tricíclicos, heterocíclicos y otros mecanismos distintos. Antidepresivos tricíclicos (ATC): Los tricíclicos fueron algunos de los primeros antidepresivos disponibles (décadas de 1950-60). Inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, pero también afectan otros receptores (muscarínicos, histaminérgicos), lo que genera efectos secundarios significativos. Ejemplos comunes son Amitriptilina, Imipramina, Clomipramina, Nortriptilina, Desipramina y Doxepina. Entre sus efectos secundarios frecuentes destacan somnolencia, boca seca, estreñimiento, visión borrosa, aumento de peso, riesgo de arritmias. Los antidepresivos heterocíclicos no forman una clase tan homogénea como los tricíclicos, pero comparten estructuras químicas similares y un espectro de acción amplio, afectando múltiples

neurotransmisores. Ejemplos comunes son Maprotilina (bloquea la recaptación de noradrenalina), Mianserina (bloquea receptores alfa-2 adrenérgicos y serotoninérgicos), y Trazodona (antagonista de 5-HT_{2A} y sedante; baja potencia sobre la recaptación de serotonina). Otra categoría de antidepresivos son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Inhiben la enzima monoaminoxidasa, encargada de degradar neurotransmisores como serotonina, dopamina y noradrenalina. Hay IMAOs irreversibles y reversibles. Ejemplos comunes son Fenelzina (irreversible no selectivo), Tranylcypromina (irreversible no selectivo) y Moclobemida (reversible, selectivo de MAO-A). Con los IMAOs hay que tener ciertas precauciones, como dieta sin tiramina (quesos curados, embutidos, vino tinto), para evitar crisis hipertensivas. Otros antidepresivos no ISRS incluyen fármacos con mecanismos alternativos: Bupropión (inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), Mirtazapina (antagonista alfa-2, H₁ y 5-HT_{2/3}) (no inhibe recaptación directa), Tianeptina (potencia la recaptación de serotonina (paradójico), y Agomelatina (agonista melatoninérgico (MT₁/MT₂) y antagonista 5-HT_{2C}).

El gasto farmacéutico asociado al tratamiento de la depresión varía significativamente entre regiones, influenciado por factores como la prevalencia del trastorno, las políticas de salud mental y el acceso a tratamientos. El gasto total en salud mental en la UE (gastos directos en asistencia sanitaria), que incluyen consultas, productos farmacéuticos y hospitalizaciones, ascienden a 190.000 millones de euros, representando el 1.3% del PIB de la UE. Aunque no se dispone de una cifra específica para antidepresivos, se estima que el gasto en medicamentos representa aproximadamente el 20% del gasto total en salud en los países de la OCDE, lo que incluiría una proporción significativa destinada a tratamientos para la depresión. En 2023, Estados Unidos gastó más de 722.000 millones de dólares en medicamentos recetados. Aunque no se dispone de una cifra exacta, se estima que el gasto en antidepresivos representa una parte significativa de este total, dado que aproximadamente el 11% de los estadounidenses toma medicamentos contra la depresión. En 2024, las ventas de antidepresivos en Rusia alcanzaron los 13.500 millones de rublos (aproximadamente 141 millones de euros), lo que representa un aumento del 31.9% respecto al año anterior. El incremento en el consumo y gasto se atribuye al impacto psicológico de la guerra en Ucrania, las sanciones económicas y el aislamiento internacional. El gasto sanitario en China pasó de 500.000 millones de RMB a 6.5 billones en 2019, reflejando un crecimiento significativo en el sector. Se ha informado que China se ha convertido en la mayor compradora de antidepresivos en toda Asia, indicando un aumento en el gasto farmacéutico relacionado con la depresión. En 2018, Japón gastó 86.000 millones de dólares en medicamentos, ocupando el tercer lugar en el ranking mundial. En 2010, los suicidios y otros casos de depresión en Japón forzaron un gasto de 2.7 billones de yenes (32.000 millones de dólares), según informó el gobierno japonés. En 2021, se registró un gasto de 700.64 millones de euros en salud mental en España, cifra que supone un 62.6% más respecto al periodo anterior.

Aunque se habla cada vez más sobre salud mental, en muchas sociedades persiste el estigma hacia quienes sufren depresión, lo que puede llevar al aislamiento, la discriminación y la falta de tratamiento. Factores como el desempleo, la pobreza, la violencia, la desigualdad o el estrés social influyen directamente en el desarrollo de la depresión. Por tanto, no es solo una condición individual, sino también un síntoma de condiciones sociales más amplias. En las últimas décadas, la sociedad ha comenzado a reconocer la depresión como una enfermedad legítima, lo que ha promovido mayor apertura hacia el tratamiento psicológico, el uso de medicamentos y la implementación de políticas públicas de salud mental.

El absentismo laboral debido a la depresión y otros trastornos de salud mental representa una carga económica significativa a nivel mundial. Se pierden anualmente 12.000 millones de días de trabajo debido a la depresión y la ansiedad. El coste global estimado por pérdida de productividad relacionada con estos trastornos es de aproximadamente 1 billón de dólares al año. La depresión relacionada con el trabajo tiene un coste estimado de más de 100.000 millones de euros al año en la UE. Factores como el estrés laboral, largas jornadas, inseguridad laboral y desequilibrio entre esfuerzo y recompensa contribuyen significativamente a este coste. La depresión es una de las principales causas de absentismo laboral en EE. UU., con un coste estimado de 210.000 millones de dólares anuales. Aproximadamente el 40% de este coste está directamente relacionado con la depresión, mientras que el resto se atribuye a costes indirectos como la pérdida de productividad. En España, el

coste del absentismo laboral es de 37.000 millones de euros, representando el 3.1% del PIB español. Las bajas laborales por problemas psicológicos podrían superar los 30.000 millones de euros en 2023, más de dos puntos del PIB. La tasa media de absentismo laboral en España es del 7.2%, con aproximadamente 1.5 millones de trabajadores faltando al trabajo diariamente.

Es importante abordar con cautela el concepto de "abuso" del absentismo relacionado con la depresión. La depresión es una enfermedad reconocida que puede afectar significativamente la capacidad de una persona para trabajar. El estigma asociado a los trastornos de salud mental puede llevar a la subestimación de su impacto real en el entorno laboral. La picaresca ibérica y la irresponsabilidad médica, sobrediagnosticando casos de depresión, está conduciendo a un abuso de la depresión como argumento para justificar bajas laborales, con un importante impacto económico para las empresas. Abundan los casos de quienes se pasan 2 años de baja laboral por depresión, vuelven al trabajo un día y a las 24 horas retornan a otros dos años de baja, con lo cual se pasan 4 años estafando al erario público y robando -de forma impune, con la complicidad médica y de mutuas- a los contribuyentes que mantienen un sistema sanitario injusto y descontrolado. También hay quien dice que una depresión que no se ha curado en 3 meses o está mal tratada o no es depresión. Entre los dos extremos tiene que haber un punto intermedio de sensatez, honradez y rigor médico.

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

Catedrático de Medicina Genómica



Brevialia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se posiciona a favor de la Medicina Tradicional

La OMS busca maneras de integrar la medicina tradicional, de la que dependen miles de millones de personas en todo el mundo, en los sistemas de salud más amplios. **Talha Burki** informa: Miles de millones de personas en todo el mundo utilizan la medicina tradicional, muchas de las cuales no cuentan con otra fuente de atención médica. Para estas personas, como señaló el Director General de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, a principios de este año, «la medicina tradicional es simplemente medicina». El 26 de mayo, la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) adoptó su tercera estrategia mundial sobre medicina tradicional. La estrategia, que se extenderá de 2025 a 2034, contempla el acceso universal a la medicina tradicional, complementaria e integrativa (MTCI), segura, eficaz y centrada en las personas. Sus objetivos clave incluyen la creación de una base de evidencia y mecanismos regulatorios adecuados.

La nueva estrategia refleja el enorme interés en la medicina tradicional y complementaria en todo el mundo. Se proyecta que la industria del bienestar alcance un valor de 9 billones de dólares estadounidenses para 2028. Los beneficios de prácticas como la meditación están bien documentados. La OMS ha publicado directrices para las medicinas herbales y criterios de referencia para la formación en Ayurveda, naturopatía y medicina tradicional china. Aproximadamente dos tercios de los alemanes utilizan la medicina complementaria, y en India y China existen cientos de hospitales y centros de salud y bienestar que ofrecen servicios médicos tanto convencionales como tradicionales. Han transcurrido casi dos décadas desde que la medicina tradicional se integró en el sistema académico iraní. Georg Seifert es médico pediatra sénior y director del Centro de Competencia de Medicina Tradicional e Integrativa de la *Charité* en la *Charité-Universitätsmedizin* de Berlín (Alemania). Considera que el hecho de que tantos países hayan logrado un acuerdo sobre la nueva estrategia tiene un valor simbólico. "Se trata de aceptar la diversidad de conocimientos y de los diferentes enfoques de la medicina", afirmó. Sin embargo, para que la estrategia tenga posibilidades de éxito, debe haber consenso sobre qué constituye la Medicina Tradicional y Complementaria Integral (MTCI). "Los Estados miembros tenían muchas dudas sobre qué se acepta y qué no cuando hablamos de medicina tradicional. Por ejemplo, se preguntaban si alguien con tan solo un cristal curativo podía decir legítimamente que practicaba la medicina tradicional (la respuesta es 'definitivamente no')", explicó Shyama Kuruvilla, director interino del Centro Mundial de Medicina Tradicional de la OMS (Jamnagar, India). La estrategia 2025-34 define la medicina tradicional como sistemas "para la atención médica y el bienestar que comprenden prácticas, habilidades, conocimientos y filosofías originadas en diferentes contextos históricos y culturales, que son distintos de la biomedicina y anteriores a ella". Añade que la medicina tradicional se basa en la experiencia y enfatiza los remedios holísticos y naturales, así como la atención personalizada. "Los sistemas de medicina tradicional han evolucionado a lo largo de miles de años, se centran en restablecer el equilibrio de la mente, el cuerpo y el medio ambiente, y se sustentan en un vasto conocimiento", explicó Kuruvilla.

La estrategia define la medicina complementaria como "prácticas de atención médica adicionales que no forman parte de la medicina convencional de un país". La medicina integrativa se caracteriza por ser "un enfoque interdisciplinario y basado en la evidencia para la salud y el bienestar mediante una combinación de conocimientos, habilidades y prácticas biomédicas, tradicionales o complementarias". La estrategia de la OMS forma parte del esfuerzo global por encontrar la mejor manera de integrar las Medicinas Tradicionales y Complementarias en los sistemas de salud de todo el mundo.

No existe un modelo único de integración. Podría ser una clínica que atiende a pacientes con filariasis linfática con quimioterapia para tratar la infección y yoga para mejorar la movilidad y la salud mental. Podría ser un centro oncológico que ofrece medicina de precisión, atención plena e intervenciones basadas en la naturaleza, o un centro de atención primaria donde se puede consultar con un médico general o un experto en medicina tradicional china, o cambiar de uno a otro.

"En India, la medicina convencional incluye el Ayurveda y la medicina Unani, y en China, la medicina tradicional china es la corriente principal. Estos países han integrado la biomedicina y la medicina tradicional. Pero también existen sistemas de medicina que no son propios de una cultura o país en particular, como el yoga en China, por ejemplo, o la acupuntura en India. Integrar estos sistemas en la atención médica requiere una mentalidad diferente. El papel de la OMS es apoyar estos esfuerzos", dijo Kuruvilla.

La OMS estableció su programa de medicina tradicional en la década de 1970. El Centro Mundial de Medicina Tradicional de la OMS se inauguró en 2022. El Gobierno de la India ha aportado 250 millones de dólares estadounidenses para financiar sus actividades y su campus hasta 2032. Sin embargo, el futuro de la Unidad de Medicina Tradicional, Complementaria e Integrativa de la OMS en Ginebra (Suiza) es incierto, y algunos sugieren que podría trasladarse a la India. La OMS se enfrenta a graves limitaciones financieras y a una reestructuración organizativa. No obstante, Kuruvilla aseguró a *The Lancet* que la OMS mantendrá su función normativa basada en la evidencia para la Medicina Tradicional y Complementaria Integral (MTCI).

Alrededor de 100 países en todo el mundo mantienen políticas y programas nacionales de medicina tradicional y complementaria, con distintos grados de integración en la atención primaria, secundaria y terciaria. El sector de la medicina tradicional y complementaria, tanto formal como informal, emplea a un gran número de personas, algunas de las cuales cuentan con acreditación universitaria. Si se distribuye adecuadamente, estas personas podrían contribuir a aliviar la presión sobre los sistemas de salud y contribuir al logro de la atención sanitaria universal.

La estrategia de la OMS destaca reiteradamente la importancia de la investigación. “Ahora tenemos esta increíble oportunidad de contribuir al desarrollo de la medicina tradicional utilizando métodos científicos de vanguardia”, declaró Kuruvilla a *The Lancet*. Los electroencefalogramas y las imágenes magnéticas funcionales pueden ilustrar lo que sucede en el cerebro durante la meditación, por ejemplo, y los modelos celulares pueden mostrar el efecto de las hierbas medicinales en las vías fisiológicas. Kuruvilla enfatizó que la OMS no recomendaría ningún tipo de práctica o tratamiento sanitario, independientemente de su origen, a menos que exista evidencia sólida de su seguridad y eficacia.

Si los investigadores logran encontrar estrategias viables para examinar la medicina tradicional y validar su seguridad y eficacia, se abre la posibilidad de comercialización. “Existen enormes oportunidades económicas”, afirmó Kuruvilla. Citó el ejemplo del yoga, que ha demostrado reducir el estrés y proporcionar beneficios cardiovasculares. “Hay estudios de yoga en todo el mundo”, añadió Kuruvilla. “La gente sabe por experiencia propia que el yoga funciona, lo sabe por lo que ha aprendido de las prácticas tradicionales y por la investigación científica”. Sin embargo, la investigación clínica es un negocio costoso. Conseguir fondos para estudios que involucren la medicina tradicional es un desafío. “Se necesita inversión pública. En la actualidad, al menos en Europa, esto no está ocurriendo”, afirmó Seifert. Roshanak Ghods, profesora asociada de Medicina Persa en el Departamento de Medicina Tradicional de la Universidad de Ciencias Médicas de Irán (Teherán, Irán), sugirió que la OMS, en colaboración con los Estados miembros, organizaciones internacionales y el sector privado, establezca un fondo internacional para la investigación en medicina tradicional. Aconsejó a los gobiernos que consideren destinar un porcentaje de los presupuestos nacionales de investigación sanitaria a la Medicina Tradicional y Complementaria.

Seifert señaló que se incentiva a los investigadores a trabajar en proyectos con buenas posibilidades de ser aceptados por una revista de alto impacto y que se ajusten a la metodología de la investigación moderna. “Los pueblos indígenas realizaron experimentos para verificar sus teorías. La medicina tradicional está respaldada por un sistema de conocimiento. Sin embargo, aún existe cierta resistencia entre editores y revisores a aceptar sistemas de conocimiento diferentes; a menudo consideran la medicina tradicional como algo que no se ajusta a las expectativas de la investigación científica”, explicó. Seifert subrayó el valor de los ensayos controlados aleatorios para evaluar compuestos individuales; después de todo, el 40% de los productos farmacéuticos provienen del mundo natural. Sin embargo, al evaluar intervenciones más complejas, pueden ser necesarios diversos enfoques.

“Gran parte de la medicina tradicional implica intervenciones complejas; para captar sus efectos, se necesita una metodología compleja. Podría ser necesario combinar investigación cualitativa, pruebas psicométricas e investigación de laboratorio, por ejemplo, para crear una visión completa de lo que está sucediendo”, afirmó Seifert. Ghods enfatizó la necesidad de ampliar el alcance metodológico más allá de los marcos occidentales. “El conocimiento empírico y las narrativas orales de los curanderos tradicionales, a menudo arraigados en generaciones de experiencia vivida, deben integrarse sistemáticamente en la investigación”, afirmó. “Estas perspectivas pueden obtenerse mediante la etnografía participativa y la documentación comunitaria, garantizando que la sabiduría culturalmente arraigada constituya la base de evidencia”.

Ghods describió la nueva estrategia de la OMS como “un paso importante hacia el reconocimiento y el fortalecimiento del papel de las Medicinas Tradicionales y Cruzadas en los sistemas de salud mundiales”. Acogió con satisfacción la asignación de actividades a los Estados miembros, socios y partes interesadas, así como a la secretaría de la OMS. “Ahora contamos con una ruta bien definida para cada sector”, afirmó Ghods. No obstante, lamentó la ausencia de mecanismos de consulta y participación con las comunidades indígenas, así como de un marco claro para obtener el consentimiento libre e informado de estas comunidades antes de acceder a sus conocimientos tradicionales. Ghods instó a la OMS a considerar la creación de un grupo consultivo integrado por representantes de los pueblos indígenas para participar en los procesos de toma de decisiones. “Es fundamental que los pueblos indígenas participen activamente en el desarrollo de políticas, el diseño de proyectos y la evaluación del progreso de la estrategia de medicina tradicional”, afirmó.

La segunda Cumbre de Medicina Tradicional de la OMS está programada para diciembre de 2025. Este evento ofrece la oportunidad de anunciar nuevos compromisos para la implementación de la estrategia mundial. “Todo ese conocimiento y experiencia de la medicina tradicional es un recurso invaluable si se aborda con consideración y respeto, y se explora mediante métodos científicos sólidos”, concluyó Seifert. “Si reconocemos su valor y aprendemos su lenguaje, puede ayudarnos a hacer la transición hacia un sistema mucho más sostenible de prevención, tratamiento y vida saludable. Podríamos estar parados sobre los hombros de gigantes”.

Talha Burki. WHA adopts new strategy on traditional medicine. Lancet, World Report, Volume 405, Issue 10493, p1897-1898, May 31, 2025.

Contaminación del aire en los hogares

La contaminación del aire en los hogares (HAP) proveniente de combustibles sólidos para cocinar es una fuente conocida de exposición relevante para la salud para aproximadamente 3 mil millones de personas en todo el mundo. Las personas que viven en hogares que utilizan principalmente combustibles sólidos (carbón o carbón vegetal, madera, residuos de cultivos y estiércol) para cocinar están expuestas a altos niveles de HAP provenientes de partículas con un diámetro de menos de 2.5 μm (PM_{2.5}), un peligro bien establecido para la salud humana. Las quemaduras son comunes en los hogares que utilizan combustibles sólidos, y la recolección de combustible generalmente recae en mujeres y niñas, consumiendo decenas de horas por semana. El Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas busca reducir la morbilidad y la mortalidad por contaminación ambiental, y el ODS exige acceso universal a combustibles más limpios para 2030, pero muchos países aún no cuentan con los recursos para alcanzar estos objetivos.

A pesar de la reducción sustancial en el uso de combustibles sólidos para cocinar a nivel mundial, la exposición a la contaminación del aire en los hogares (HAP) sigue siendo un factor de riesgo global importante, que contribuye considerablemente a la carga de enfermedad. Un colectivo de autores financiados por la Fundación Bill y Melinda Gates realizaron un análisis exhaustivo de los patrones espaciales y las tendencias temporales en la exposición y las enfermedades atribuibles entre 1990 y 2021. Este análisis incluye importantes actualizaciones metodológicas en comparación con versiones anteriores del Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo, incluyendo estimaciones mejoradas de la exposición que consideran tipos específicos de combustible.

Estimaron la exposición a HAP, sus tendencias y la carga atribuible de cataratas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, infecciones de las vías respiratorias inferiores, cáncer de tráquea, cáncer de bronquios, cáncer de pulmón, accidente cerebrovascular, diabetes tipo 2 y causas mediadas por resultados reproductivos adversos en 204 países y territorios entre 1990 y 2021. Primero, estimaron las concentraciones medias específicas del tipo de combustible (en $\mu\text{g}/\text{m}^3$) de contaminación por partículas finas (PM_{2.5}) a las que estaban expuestas las personas que utilizaban combustibles sólidos para cocinar, categorizadas por tipo de combustible, ubicación, año, edad y sexo. Mediante una revisión sistemática de la literatura epidemiológica y una herramienta de metarregresión recientemente desarrollada (metarregresión: bayesiana, regularizada y recortada), derivaron curvas de exposición-respuesta no paramétricas específicas de cada enfermedad para

estimar el riesgo relativo en función de la concentración de PM2.5. Combinaron sus estimaciones de exposición y los riesgos relativos para estimar las fracciones atribuibles a la población y la carga atribuible para cada causa por sexo, edad, ubicación y año.

En 2021, 26 700 millones de personas, lo que representa el 33.8% de la población mundial, estuvieron expuestas a HAP de todas las fuentes a una concentración media de 84.2 µg/m³. Aunque estas cifras muestran una reducción notable en el porcentaje de la población mundial expuesta en 1990 (56.7%), en términos absolutos, solo ha habido una disminución de 0.35 mil millones (10%) de los 3.02 mil millones de personas expuestas a HAP en 1990. En 2021, 111 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) globales fueron atribuibles a HAP, lo que representa el 3.9% de todos los AVAD. La tasa global de AVAD atribuibles a la HAP en 2021 fue de 1500.3 AVAD estandarizados por edad por cada 100 000 habitantes, lo que representa una disminución del 63.8% desde 1990, cuando los AVAD atribuibles a la HAP comprendían 4147.7 AVAD estandarizados por edad por cada 100 000 habitantes. La carga atribuible a la HAP se mantuvo más alta en África subsahariana y el sur de Asia, con 4044.1 y 3213.5 AVAD estandarizados por edad por cada 100 000 habitantes, respectivamente. La tasa de AVAD atribuibles a la HAP fue mayor en los hombres (1530.5) que en las mujeres (1318.5). Aproximadamente un tercio de la carga atribuible a la HAP (518.1) se debió a una gestación corta y un bajo peso al nacer. El análisis de las tendencias y los factores que influyen en los cambios en la carga atribuible a la HAP puso de manifiesto que la disminución de la exposición se vio contrarrestada por el crecimiento poblacional en la mayoría de las regiones del mundo, especialmente en África subsahariana.

Aunque la carga atribuible a la HAP ha disminuido considerablemente, esta sigue siendo un factor de riesgo importante, especialmente en África subsahariana y el sur de Asia. Estas estimaciones exhaustivas de la exposición a la HAP y la carga atribuible ofrecen un recurso sólido y fiable para que los responsables de las políticas sanitarias y los profesionales sanitarios puedan orientar y adaptar con precisión las intervenciones sanitarias. Dado el impacto persistente y sustancial del HAP en muchas regiones y países, es imperativo acelerar los esfuerzos para la transición de las comunidades con escasos recursos a fuentes de energía doméstica más limpias. Estas iniciativas son cruciales para mitigar los riesgos para la salud y promover el desarrollo sostenible, mejorando así la calidad de vida y la salud de millones de personas.

Financiación: Fundación Bill y Melinda Gates.

GBD 2021 HAP Collaborators. Global, regional, and national burden of household air pollution, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, Volume 405, Issue 10485, p1167-1181, April 05, 2025.

Prevalencia de la violencia sexual contra niños

La violencia sexual contra los niños (SVAC) es un problema generalizado de salud y derechos humanos que limita la seguridad y el bienestar de los niños en todo el mundo y representa una parte sustancial de la morbilidad. Los estudios existentes sobre los efectos de la SVAC en la salud han dejado cada vez más claros sus efectos somáticos (p. ej., asma e ITS) y psiquiátricos (p. ej., depresión mayor y ansiedad) a largo plazo, y otros han documentado la asociación de la SVAC con conductas de respuesta al estrés, como el consumo de alcohol y sustancias. Además de sus impactos directos en la salud, la violencia contra los niños limita el desarrollo individual, obstaculizando tanto los logros educativos como los económicos, lo que en última instancia conduce a una disminución de las trayectorias de bienestar para los sobrevivientes. Estas consecuencias se extienden más allá de los sobrevivientes, ya que la exposición a la violencia sexual y a la violencia contra la infancia se asocia con mayores probabilidades de futuros actos de violencia y delitos, perpetuando así un ciclo de violencia dentro de las comunidades y entre generaciones. Para contrarrestar estos resultados adversos y sus efectos acumulativos, se han incrementado las inversiones en movimientos globales para la prevención y la erradicación de la violencia sexual y a la violencia contra la infancia y otras formas de violencia contra la infancia, incluyendo la primera Conferencia Ministerial Mundial para la Erradicación de la Violencia contra la Infancia en 2024.

El monitoreo preciso de la violencia sexual y a la violencia contra la infancia es esencial para el éxito futuro de tales esfuerzos de prevención, los objetivos nacionales e internacionales de meta cero y los programas de apoyo para sobrevivientes y sus familias. Una mejor evidencia sobre la prevalencia, las características y las consecuencias de la violencia sexual y a la violencia contra la infancia puede orientar las iniciativas de prevención primaria y secundaria de los sistemas de salud, educación, justicia penal y bienestar social. Las estimaciones de prevalencia también pueden proporcionar puntos de referencia para iniciativas globales como los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), establecidos por la ONU para reducir las desigualdades globales e incluyen metas como el ODS 16.2.3, que mide la proporción de jóvenes que han experimentado violencia sexual y a la violencia contra la infancia.

Medir la violencia sexual contra niños (VSCN) es vital para las iniciativas de prevención y defensa; sin embargo, los estudios de prevalencia existentes presentan estimaciones para pocos países. **Jack Cagney y colegas** estiman la prevalencia de VSCN para 204 países por edad y sexo, de 1990 a 2023, y también informan sobre la edad a la que los jóvenes sobrevivientes de violencia sexual a lo largo de la vida experimentaron por primera vez la violencia sexual.

Revisaron repositorios públicos para obtener datos sobre la prevalencia de VSCN. Para armonizar la heterogeneidad en los datos de entrada identificados, ajustaron las definiciones de caso alternativas de VSCN y la divulgación diferencial según el tipo de encuesta. Posteriormente, utilizaron una regresión gaussiana espaciotemporal para estimar una serie temporal completa de exposición a SVAC para cada combinación de edad, sexo y país. Consideraron la incertidumbre en los datos subyacentes y los procesos de modelización. También analizaron la edad a la que los adolescentes y jóvenes adultos sobrevivientes de violencia sexual a lo largo de la vida experimentaron por primera vez este tipo de violencia, según sexo, fuente de datos y región del mundo.

Estimaron que la prevalencia global estandarizada por edad del SVAC fue del 18.9% para las mujeres y del 14.8% para los hombres en 2023. A nivel de superregión, estas estimaciones oscilaron entre el 12.2% en el sudeste asiático, el este asiático y Oceanía, hasta el 26.8% en el sur asiático para las mujeres, y entre el 12.3% en Europa central, el este europeo y Asia central, hasta el 18.6% en África subsahariana para los hombres. A nivel nacional, las estimaciones estandarizadas por edad oscilaron entre el 6.9% (4.8-9.6) en Montenegro y el 42.6% (34.4-52.1) en las Islas Salomón entre las mujeres, y entre el 4.2 % (1.7-9.2) en Mongolia y el 28.3% (13.2-49.8) en Costa de Marfil entre los hombres. A nivel mundial, estas estimaciones se mantuvieron relativamente estables desde 1990, con ligeras variaciones a nivel nacional y regional. También observaron que la primera experiencia de violencia sexual entre adolescentes y jóvenes ocurrió antes de los 18 años para el 67.3% de las mujeres y el 71.9% de los hombres sobrevivientes.

La prevalencia de la violencia sexual es extremadamente alta tanto en mujeres como en hombres en todo el mundo. Dada la escasez de datos y las dificultades actuales para la medición, los hallazgos probablemente subestiman la verdadera prevalencia de la violencia sexual. Una proporción abrumadoramente alta de sobrevivientes experimentó violencia sexual por primera vez durante la infancia, lo que revela un período limitado pero delicado que debería ser abordado en futuras iniciativas de prevención. Es un imperativo moral proteger a los niños de la violencia y mitigar sus efectos acumulativos en la salud a lo largo de la vida.

Financiación: La Fundación Gates.

Jack Cagney et al. Prevalence of sexual violence against children and age at first exposure: a global analysis by location, age, and sex (1990–2023). Lancet, Volume 405, Issue 10492, p1817-1836, May 24, 2025.

Política europea para enfermedades cerebrales raras

Fomentar el diálogo entre neurólogos, investigadores, representantes de pacientes y legisladores es un paso importante hacia un panorama sanitario equitativo que mejorará la calidad de vida de las personas con enfermedades neurológicas raras. Con motivo del Día de las Enfermedades Raras de 2025, la Federación Europea de Asociaciones Neurológicas (EFNA) convocó una reunión en el Parlamento Europeo el 19 de febrero de 2025, reuniendo a representantes de personas con enfermedades neurológicas raras con eurodiputados del Grupo de Interés sobre Salud Cerebral y Afecciones Neurológicas. La EFNA invitó a los representantes de pacientes a debatir el impacto de las enfermedades neurológicas raras a lo largo de la vida e identificar las áreas donde las políticas actuales de la UE no satisfacen las necesidades de la comunidad neurológica rara.

En toda la UE, una de las principales preocupaciones de pacientes y cuidadores es el acceso desigual al diagnóstico y tratamiento oportunos de los trastornos neurológicos raros. Existe la percepción de que los profesionales sanitarios no están suficientemente informados sobre el diagnóstico y las intervenciones. Preocupaciones adicionales se relacionan con los efectos socioeconómicos y psicológicos de vivir con una enfermedad neurológica rara, incluyendo dificultades económicas y aislamiento social causados por el estigma que puede asociarse con estas enfermedades. La EFNA ha reafirmado su llamamiento a la Acción sobre la Carta de Neurología Rara, que describe recomendaciones políticas para abordar estas preocupaciones, como la incorporación de la perspectiva del paciente en el tratamiento y la prestación de atención, el fortalecimiento de un enfoque multidisciplinario de la atención, la mejora de las evaluaciones de discapacidad y la promoción de la adopción de Redes Europeas de Referencia en los sistemas de salud locales.

En cada Red Europea de Referencia, expertos en enfermedades raras colaboran para ofrecer consultas en línea a equipos multidisciplinarios, ofrecer programas de formación estructurados para profesionales clínicos, desarrollar estándares de atención y colaborar en registros de pacientes a nivel de la UE. Sin embargo, se necesita una mayor participación de los responsables políticos de la UE para garantizar la sostenibilidad financiera y la implementación nacional de las Redes Europeas de Referencia.

Para garantizar un diagnóstico equitativo y oportuno, en particular para las enfermedades raras de inicio en la infancia o con causa genética, se necesita una armonización política de los programas de cribado neonatal en toda Europa. En el Reino Unido, la solicitud de un programa de cribado neonatal para la atrofia muscular espinal fue rechazada por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido en 2018. Esta decisión fue duramente criticada por los neurólogos, ya que los retrasos en el inicio de tratamientos aprobados (nusinersén, onasemnogén, abeparvovec o risdiplam), conocidos por su mayor eficacia en las primeras etapas de la vida, han provocado disparidades en los resultados de los niños nacidos en el Reino Unido en comparación con los de países con programas de cribado para la enfermedad. Incluso cuando no se dispone de tratamiento para una enfermedad rara, el diagnóstico precoz mediante programas de cribado permite tomar decisiones mejor informadas sobre el cuidado del niño y sobre futuros embarazos, así como acceder oportunamente a un apoyo social adecuado.

Los desafíos asociados con el acceso a nuevas opciones de tratamiento son otra preocupación apremiante. El indicador Pacientes en Espera (Esperando para Acceder a Terapias Innovadoras) destaca las disparidades en la disponibilidad (es decir, cuándo se aprueba el reembolso de un medicamento) de medicamentos huérfanos en toda la UE. Por ejemplo, el risdiplam se puso a disposición en Alemania poco después de recibir la autorización de comercialización centralizada de la UE en 2021, pero los neurólogos irlandeses no pudieron recetarlo hasta tres años después. El reciente Reglamento de la UE sobre la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) busca agilizar el acceso a los medicamentos aprobados por la UE al permitir una única presentación a nivel de la UE para evaluaciones clínicas conjuntas, en lugar de una presentación por separado en cada país de la UE. Un aspecto destacable del nuevo Reglamento de la UE es el mandato de consulta a pacientes durante las ETS, reconociendo la singular perspectiva que estos pueden aportar. Iniciativas como el proyecto europeo de desarrollo de capacidades para pacientes (EUCAPA), coordinado por EURORDIS–Rare Diseases Europe, son esenciales para facilitar la participación de los pacientes.

Junto con una mayor inversión en investigación y desarrollo de terapias para enfermedades neurológicas raras, las experiencias de los pacientes deben seguir orientando los esfuerzos para lograr un cambio significativo. Los responsables políticos también deben procurar asegurar la sostenibilidad de las Redes Europeas de Referencia, que apoyan a los pacientes y aumentan la concienciación profesional sobre las enfermedades neurológicas raras. En Europa, la colaboración transfronteriza entre pacientes, profesionales sanitarios y responsables de las políticas parece vital para abordar las necesidades multifacéticas de quienes padecen enfermedades neurológicas raras.

Editorial. Advancing policies for rare diseases in Europe. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 4, p275, April 2025.

Pequeños corazones humanos cultivados en embriones de cerdo por primera vez

Los científicos han informado del crecimiento de corazones con células humanas en embriones de cerdo por primera vez. Los embriones sobrevivieron 21 días, y durante ese tiempo sus diminutos corazones comenzaron a latir. Los hallazgos se presentaron este junio en la reunión anual de la Sociedad Internacional para la Investigación de Células Madre en Hong Kong.

Los científicos que desarrollan quimeras humano-animales cultivan células humanas en embriones animales, con el objetivo de algún día generar animales con órganos humanos que puedan trasplantarse a personas. Esto podría ser una solución a la escasez mundial de órganos para trasplantes.

Un enfoque para desarrollar quimeras consiste en crear embriones animales que carecen de algunos de los genes necesarios para producir un órgano específico, como el corazón. Posteriormente, se inyectan células madre humanas en los embriones, con la esperanza de que las células humanas, en lugar de las del animal, formen ese órgano. Varios grupos han utilizado este método para cultivar células musculares y vasculares humanas en embriones de cerdo.

Los cerdos son una especie donante idónea porque el tamaño y la anatomía de sus órganos son comparables a los de los humanos, afirma Lai Liangxue, biólogo del desarrollo de los Institutos de Biomedicina y Salud de Guangzhou, de la Academia China de Ciencias, quien dirigió el último trabajo. El equipo de Lai ya había cultivado riñones humanos en fase inicial en embriones de cerdo que sobrevivieron hasta un mes en cerdas gestantes. Quería comprobar si se podían obtener resultados similares en el corazón.

En su estudio, Lai y su equipo reprogramaron células madre humanas para reforzar su capacidad de supervivencia en un cerdo, introduciendo genes que previenen la muerte celular y mejoran el crecimiento celular. Posteriormente, generaron embriones de cerdo en los que se inactivaron dos genes específicos clave para el desarrollo del corazón. Se introdujeron unas pocas células madre humanas en los embriones de cerdo en la etapa de mórula, poco después de la fecundación, momento en el que el embrión consiste en una bola de aproximadamente una docena de células que se dividen rápidamente. Los embriones fueron transferidos a cerdas sustitutas.

El equipo descubrió que los embriones crecieron hasta 21 días, tras los cuales no sobrevivieron. Lai afirma que es posible que las células humanas hayan alterado la función de los corazones de cerdo. Cuando los investigadores examinaron con más detalle los corazones embrionarios, descubrieron que habían crecido hasta un tamaño equivalente al de un corazón humano en la misma etapa de desarrollo (del tamaño de la punta de un dedo) y que latían, explica Lai. Las células humanas pudieron identificarse porque habían sido marcadas con un biomarcador luminiscente y brillaban.

Los investigadores no informaron qué proporción del corazón estaba compuesta por células humanas. En su trabajo previo sobre el desarrollo de riñones en cerdos, aproximadamente entre el 40% y el 60% del tejido renal consistía en células humanas; el resto seguía estando compuesto por células de cerdo.

Hiromitsu Nakauchi, biólogo de células madre de la Universidad de Stanford en California, quien asistió a la sesión, afirma que sería necesario analizar los datos con mayor detenimiento para

confirmar que las células cardíacas eran definitivamente humanas. Un desafío común con las quimeras es la posibilidad de que las líneas celulares humanas se hayan contaminado con células de otras especies.

Las células fluorescentes se ubicaron en una sección limitada del corazón, por lo que no está claro si se integraron con las células del donante, afirma Hideki Masaki, científico de células madre del Instituto de Ciencias de Tokio, quien también asistió a la sesión. Si los investigadores desean desarrollar corazones para trasplantes, deberán estar compuestos completamente de células humanas para evitar que el sistema inmunitario ataque los órganos.



Smriti Mallapaty. Nature, 13 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01854-x>

Ratones con células humanas desarrollados mediante una técnica revolucionaria

Células humanas inyectadas en líquido amniótico llegan a los órganos fetales de ratones. Los investigadores han desarrollado ratones con órganos que contienen células humanas mediante un método práctico y sorprendente: inyectar las células directamente en el líquido amniótico de ratones preñados. El método dio como resultado crías de ratón con una pequeña cantidad de células humanas en sus intestinos, hígado y cerebro. Sin embargo, los investigadores afirman que, para que la técnica sea útil, se necesita más investigación para aumentar la proporción de células humanas que crecen en los órganos.

Las quimeras humano-animales son un área de investigación emocionante, pero a la vez desafiante. Se induce el crecimiento de células humanas en embriones animales, lo que permite a los investigadores estudiar el desarrollo del tejido humano. Sin embargo, el objetivo a largo plazo del trabajo es cultivar órganos humanos que puedan extraerse para trasplantes.

La última técnica, presentada en la reunión de la Sociedad Internacional para la Investigación de Células Madre en Hong Kong el 12 de junio, podría ser revolucionaria en este campo, afirma Hideki Masaki, científico especializado en células madre del Instituto de Ciencias de Tokio, quien asistió a la sesión.

Para crear quimeras, los investigadores suelen introducir células madre humanas en embriones de otra especie, a menudo cerdos o ratones, que crecen en una placa de cultivo. Sin embargo, uno de los desafíos de esta técnica es que no muchas células humanas sobreviven, y las que lo hacen, no perduran mucho tiempo. Además, las células inyectadas son pluripotentes, lo que significa que, en teoría, podrían convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo, un proceso que los investigadores deben controlar.

Xiling Shen, ingeniero biomédico del Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas en Houston, quería buscar maneras de mejorar estas técnicas para garantizar que más células humanas sobrevivan al procedimiento y que se dirijan a órganos específicos. Él, Qiang Huang, biólogo del desarrollo del Instituto Terasaki para la Innovación Biomédica en Los Ángeles, California, y sus colegas pensaron que las células humanas podrían ser más resilientes si se les permitía madurar hasta convertirse en modelos tridimensionales de tejido humano, conocidos como organoides, antes de la inyección.

El equipo utilizó células madre reprogramadas para cultivar organoides humanos del intestino, el hígado y el cerebro en una placa de cultivo. Shen afirma que los investigadores luego inyectaron los organoides en el líquido amniótico de ratones hembra con embriones en etapa temprana. "Ni siquiera rompimos la pared embrionaria" para introducir las células en los embriones, afirma Shen. Los ratones hembra llevaron los embriones a término.

A los pocos días de ser inyectadas en el líquido amniótico del ratón, las células humanas comienzan a infiltrarse en los embriones en crecimiento y a multiplicarse, pero solo en el órgano al que pertenecían: organoides intestinales en los intestinos; organoides hepáticos en el hígado; y organoides cerebrales en la región de la corteza cerebral. Un mes después del nacimiento de las crías de ratón, los investigadores descubrieron que aproximadamente el 10% de ellas contenían células humanas en sus intestinos, lo que representa aproximadamente el 1% de las células intestinales. "Se obtienen secciones del intestino que se originan a partir de organoides humanos inyectados", afirma Shen. La proporción de células humanas fue menor en el hígado y el cerebro. En general, las tasas de éxito fueron bajas, afirma Shen, quien está buscando maneras de potenciarlas.

Las células humanas parecían funcionar. Por ejemplo, las células hepáticas humanas producían albúmina humana, una proteína hepática común. Y las células seguían presentes dos meses después del nacimiento, añade Shen. "Estas células son bastante estables".

Los resultados son sorprendentes, afirma Masaki. "Los organoides inyectados flotaron alrededor del feto e invadieron los embriones". "Si, al inyectar células en el espacio amniótico, podemos crear quimeras, es un enfoque muy conveniente", afirma Hiromitsu Nakauchi, biólogo de células madre de la Universidad de Stanford en California, quien también asistió a la charla. Nakauchi comenta que podría probar el método él mismo.

Algunos investigadores han planteado previamente preocupaciones éticas sobre la introducción de células humanas en el cerebro de otros animales, debido a su potencial para recrear una cognición similar a la humana. Shen afirma que, por ahora, el porcentaje de células humanas que componen los cerebros de ratones en sus experimentos es muy bajo, pero que la cognición podría convertirse en un problema si se incorpora más tejido humano.

Smriti Mallapaty. Nature, 16 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01898-z>

Caza de pangolines en el sureste de Nigeria para consumo local de carne

Miles de especies se encuentran amenazadas por la sobreexplotación, a menudo impulsada por una compleja interacción entre la demanda local y global de diversos productos, una dinámica que a menudo se pasa por alto en las políticas de comercio de vida silvestre. Los pangolines africanos, considerados los mamíferos silvestres más traficados del mundo, son un grupo altamente explotado por diferentes razones en distintas escalas geográficas. Sin embargo, aún no está claro en qué medida el creciente tráfico de sus escamas a Asia con fines medicinales impulsa su explotación en comparación con la demanda local de carne. **Charles A. Emogor, Samuel K. Wasser, Lauren Coad, Ben Balmford, Daniel J. Ingram, Amayaa Wijesinghe, Benedict A. Atsu, Frederick Bassey, Dominic S. Ogu, Ngozi Okafor y Andrew Balmford**, utilizando datos recopilados mediante cuestionarios distribuidos a 809 cazadores y vendedores de carne en Nigeria, el mayor centro mundial de tráfico de pangolines, demostraron que la caza selectiva de pangolines es poco común en el mayor bastión de pangolines del país. En cambio, el 97% de los pangolines se capturan de forma oportunista o durante la caza general, y el 98% de estos se capturan por su carne, que en su mayoría es consumida por los cazadores (71%) o comercializada localmente (27%), posiblemente debido a la excepcional palatabilidad de la carne. Mientras tanto, alrededor del 70% de las escamas se descartan y menos del 30% se vende. Además, los precios locales de la carne son entre tres y cuatro veces superiores a los de las escamas. Estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar las cadenas completas del comercio de vida silvestre en las políticas internacionales.

La sobreexplotación es una amenaza importante para la biodiversidad a nivel mundial. Al menos un tercio (~15 000) de las especies de vertebrados son explotadas por los humanos para diversos productos, y aproximadamente el 24% de los vertebrados terrestres silvestres se comercializan internacionalmente. Los pangolines, ocho especies de mamíferos escamosos africanos y asiáticos, son uno de esos taxones amenazados por la sobreexplotación en toda su área de distribución, así como a nivel internacional. Gracias a la demanda internacional de sus escamas, los pangolines se encuentran entre las especies silvestres más traficadas del mundo, a pesar de su inclusión en el Apéndice I de la Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres (CITES), que prohíbe el comercio internacional de pangolines capturados en la naturaleza. Se cree que la disminución de las poblaciones de pangolines asiáticos ha desencadenado el tráfico a gran escala de pangolines africanos para suministrar escamas para medicinas tradicionales en partes de Asia. Sin embargo, los pangolines africanos han sido explotados mucho antes de ser traficados a Asia, y su explotación está vinculada al uso de la fauna silvestre por parte de las comunidades rurales para complementar su alimentación e ingresos.

Si bien las investigaciones existentes han caracterizado la dinámica local de la explotación del pangolín africano, aún no existe una evaluación explícita de los factores que impulsan su explotación; es decir, si los cazadores están motivados principalmente por la demanda internacional de escamas, la demanda local de carne o una combinación de ambos mercados y productos. A pesar de ello, existe una opinión generalizada entre los investigadores y las partes interesadas en el pangolín en África Central y Occidental de que la demanda internacional de escamas de pangolín es la principal amenaza para la especie en estas regiones.

En el contexto de la intensa atención prestada al comercio internacional de escamas de pangolín, los autores analizan qué motiva a los actores locales a matar y comercializar pangolines. Dado que estos factores pueden tener implicaciones divergentes para las acciones de conservación, es esencial identificar la importancia relativa de las escamas y la carne en el impulso de la explotación del pangolín. Si la caza de pangolines está impulsada por la demanda internacional de escamas, los esfuerzos de conservación podrían centrarse en desestabilizar las redes comerciales, aplicar las regulaciones de la CITES y realizar campañas de reducción de la demanda en los países consumidores. Por el contrario, si la demanda local de carne es el principal impulsor, priorizar la participación comunitaria a través de medios de vida alternativos o campañas educativas puede ser más eficaz. En un escenario mixto, donde los cazadores se centran principalmente en los pangolines por su carne, pero comercializan escamas como subproducto (o viceversa), las intervenciones más eficaces probablemente sean aquellas que priorizan abordar las motivaciones que impulsan la demanda del producto principal que subyace a su explotación.

Para evaluar la prevalencia de estos escenarios, utilizaron cuestionarios para recopilar datos sobre la dinámica de la caza y el uso de pangolines de cazadores, vendedores de carne silvestre en mercados y miembros de hogares en el paisaje forestal del río Cross de Nigeria. Nigeria es signataria de la CITES y el

mayor centro comercial de tráfico de pangolines a nivel mundial, con incautaciones durante un período de 11 años (2010-2021) que involucraron más de 190 000 kg de escamas de aproximadamente 800 000 pangolines africanos. La caza, el comercio y el consumo de pangolines son ilegales en Nigeria, pero estas prácticas son comunes, incluso en los alrededores del río Cross, un bastión del pangolín y un foco de caza furtiva. Allí se encuentran pangolines de vientre negro (*Phataginus tetradactyla*) y de vientre blanco (*P. tricuspis*), mientras que pangolines gigantes (*Smutsia gigantea*) habitan en los bosques cameruneses adyacentes. Los pangolines de vientre negro están clasificados como vulnerables, mientras que los de vientre blanco y los gigantes están clasificados como en peligro de extinción en la Lista Roja de Especies Amenazadas de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza.

Específicamente, los autores presentan datos sobre las tasas de captura de pangolín, métodos, contextos, motivaciones y sobre los usos y precios de la carne y escamas de 590 cazadores y 219 vendedores de carne silvestre en 33 ubicaciones. Para validar nuestras respuestas, también analizaron datos sobre las tasas de captura y los precios de la carne del puercoespín africano de cola de cepillo (*Atherurus africanus*), el duiker azul (*Philantomba monticola*) y el cerdo rojo de río (*Potamochoerus porcus*), que juntos representan el 57% en masa (56% en número) de la extracción total de vida silvestre en el paisaje. Estos datos abarcan cuatro períodos de 2010 a 2023, pero se centran en el más reciente (2020-2023, después del confinamiento de la COVID-19 en Nigeria) para resaltar la dinámica actual de la explotación del pangolín. Además, para comprender las preferencias locales por diferentes tipos de carne, presentan datos de entrevistas de 190 cazadores, 190 vendedores y 190 miembros de hogares en 15 comunidades en el mismo paisaje para evaluar la palatabilidad promedio de la carne de pangolín y otras 93 proteínas derivadas de animales consumidas en la ubicación de estudio.



Emogor, C.A., Wasser, S.K., Coad, L. et al. Pangolin hunting in southeast Nigeria is motivated more by local meat consumption than international demand for scales. *Nat Ecol Evol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41559-025-02734-3>

Reforzar la seguridad social para las comunidades transgénero y no binarias en medio de amenazas legislativas globales

En 2017, **Arjee Javellana Retara y colegas** refieren: “solicitamos iniciativas multisectoriales de salud pública para abordar la discriminación y la violencia contra las comunidades transgénero y no binarias, ofreciendo recomendaciones concretas para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de las personas transgénero y no binarias”. Desde 2017, han surgido avances notables en los derechos de las personas transgénero en partes de Asia y Europa, incluyendo la prohibición de las terapias de conversión en India, el reconocimiento legal de género en Hong Kong y la prestación de atención que afirma el género para jóvenes transgénero en Alemania, Suiza y Austria. Sin embargo, a partir de 2025, la urgencia de nuestra llamada se ha intensificado a medida que se introducen leyes cada vez más discriminatorias en otras regiones, que restringen la atención médica que afirma el género, limitan el reconocimiento legal de género y restringen el acceso a espacios públicos, deportes, empleo y vivienda. Esta escalada global plantea una profunda amenaza a la seguridad social, que resulta en devaluación, aislamiento, rechazo y exclusión. Se necesita urgentemente una respuesta multisectorial coordinada basada en la seguridad social para las comunidades transgénero y no binarias, especialmente los jóvenes dentro de estas poblaciones, para garantizar una conexión social confiable, inclusión y protección. Estados Unidos ha experimentado un asombroso aumento del 682% en la legislación contra las poblaciones transgénero y no binarias desde 2017, con más de 600 proyectos de ley propuestos en 2024. Este cambio se extiende a nivel mundial, con Hungría, Georgia, el Reino Unido, Suecia, Polonia y Brasil también promulgando legislación discriminatoria impulsada en gran medida por el conservadurismo religioso, las normas sociales heteronormativas y el oportunismo político. Los análisis de políticas sanitarias muestran sistemáticamente que estas amenazas a las políticas de seguridad social se correlacionan con resultados devastadores en materia de salud mental, incluido un aumento sustancial de la suicidalidad entre los jóvenes transgénero.

En un contexto mundial de hostilidad política, las prácticas de seguridad social localizadas a nivel interpersonal, comunitario, institucional y de políticas transversales son esenciales para promover la seguridad social. Si bien los panoramas políticos siguen siendo desafiantes, las redes interpersonales, las comunidades y las instituciones —desde sectores como la atención médica hasta la educación y el empleo— desempeñan un papel clave en la implementación de prácticas de afirmación de género. Estas prácticas requieren una adaptación para los grupos marginados dentro de las comunidades transgénero que enfrentan vulnerabilidades complejas, garantizando que las políticas y prácticas no solo incluyan a las poblaciones transgénero y no binarias, sino que también sean conscientes de las desigualdades raciales, económicas y relacionadas con la inmigración. Basándose en las recomendaciones de 2017, Arjee Javellana Retara y colegas presentan un conjunto actualizado de estrategias de afirmación de las personas transgénero y no binarias para organizaciones en los próximos años cruciales.

Recomendaciones para promover la seguridad social de las personas transgénero y no binarias en todos los niveles socioecológicos.

Nivel interpersonal:

- Usar el nombre y los pronombres correctos de las personas transgénero y no binarias.
- Practicar un lenguaje evolutivo, culturalmente sensible e inclusivo.
- Evitar suposiciones sobre la identidad o la historia de género de las personas.
- Practicar una alianza proactiva, no pasiva, es decir, interrumpir comportamientos dañinos, como comentarios o acciones discriminatorias.
- Asistir a eventos e iniciativas que apoyen a las comunidades transgénero y no binarias

Nivel comunitario:

- Crear y promover representaciones afirmativas de las personas transgénero y no binarias en los medios de comunicación.
- Abogar y defender a las personas transgénero y no binarias en las redes sociales.
- Promover la inclusión de las personas transgénero y no binarias en grupos comunitarios (por ejemplo, deportes recreativos o grupos de interés locales).
- Brindar educación y recursos a las familias con personas transgénero, no binarias o Miembros con diversidad de género.
- Fomentar la alianza en iniciativas laborales y escolares. Invertir en iniciativas lideradas por personas transgénero y no binarias.
- Invertir en empresas y organizaciones que se opongan activamente a la censura de los derechos de las personas transgénero, tanto interna como públicamente, y que aborden sistemáticamente las necesidades de seguridad social de las comunidades transgénero y no binarias.

Nivel institucional:

- Crear sistemas sencillos para actualizar nombres y pronombres en escuelas, lugares de trabajo, historiales médicos, etc.
- Garantizar que las opciones de seguro médico cubran la atención que afirma el género.
- Aplicar políticas eficaces contra el acoso escolar.
- Abordar temas relacionados con la identidad de género en las capacitaciones de competencias estructurales.
- Considerar la diversidad de género en las iniciativas de contratación y retención.
- Incorporar señales de seguridad de identidad (es decir, señales sociales que indican que un miembro de una población minoritaria es respetado y seguro) en espacios físicos y virtuales.
- Proporcionar a las personas transgénero acceso a baños y otras instalaciones segregadas por sexo que coincidan con su identidad de género, incluyendo Opciones de género neutro o unisex.
- Construir alianzas multisectoriales para fortalecer los servicios disponibles de afirmación de género para personas transgénero (p. ej., alianzas médico-legales).
- Apoyar a quienes brindan servicios de atención estándar de afirmación de género a personas transgénero, desafiando las leyes de exclusión.
- Para que los proveedores y las organizaciones reafirmen su compromiso de garantizar que sus servicios sean accesibles, inclusivos y acogedores para las personas transgénero, incluidas las personas refugiadas.
- Para que los sistemas de salud aprovechen su poder de presión para desafiar la legislación que restringe la atención de afirmación de género.

A nivel de políticas:

- Abogar por y promulgar la protección para las personas transgénero y no binarias a nivel local donde el gobierno no tiene jurisdicción (p. ej., ordenanzas municipales de no discriminación donde no existen protecciones estatales).
- Declarar explícitamente en las políticas y comunicaciones públicas que los servicios están abiertos a las poblaciones transgénero, incluidas las personas refugiadas.
- Aprobar legislación que prohíba o penalice prácticas dañinas y desacreditadas, como la terapia de conversión.

Arjee Javellana Restara et al. Reinforcing social safety for transgender and non-binary communities amidst global legislative threats. Lancet, 11 June 2025.



eurospes
health



Cerebro

Aprendizaje de refuerzo multiescala temporal en el cerebro

Para prosperar en entornos complejos, los animales y los agentes artificiales deben aprender a actuar de forma adaptativa para maximizar la aptitud física y las recompensas. Este comportamiento adaptativo puede aprenderse mediante el aprendizaje de refuerzo, una clase de algoritmos que ha tenido éxito en el entrenamiento de agentes artificiales y en la caracterización de la activación de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo. En el aprendizaje de refuerzo clásico, los agentes descuentan las recompensas futuras exponencialmente según una única escala temporal, conocida como factor de descuento. **Paul Masset, Pablo Tano, HyungGoo R. Kim, Athar N. Malik, Alexandre Pouget y Naoshige Uchida** exploraron la presencia de múltiples escalas temporales en el aprendizaje de refuerzo biológico. Primero, demostraron que los agentes de refuerzo que aprenden en múltiples escalas temporales poseen beneficios computacionales distintivos. A continuación, informaron que las neuronas dopaminérgicas en ratones que realizan dos tareas conductuales codifican el error de predicción de recompensa con diversas constantes de tiempo de descuento. Este modelo explica la heterogeneidad del descuento temporal tanto en las respuestas transitorias evocadas por señales como en las fluctuaciones más lentas en la escala temporal, conocidas como rampas de dopamina. Fundamentalmente, el factor de descuento medido en neuronas individuales se correlaciona en las dos tareas, lo que sugiere que se trata de una propiedad específica de cada célula. En conjunto, estos resultados proporcionan un nuevo paradigma para comprender la heterogeneidad funcional en las neuronas dopaminérgicas y una base mecanicista para la observación empírica de que humanos y animales utilizan descuentos no exponenciales en numerosas situaciones, y abren nuevas vías para el diseño de algoritmos de aprendizaje de refuerzo más eficientes.

Muchos de los avances recientes en inteligencia artificial se basan en el aprendizaje de refuerzo (AR) por diferencia temporal (DT), en el que se utiliza la regla de aprendizaje DT para aprender información predictiva. Al actualizar las estimaciones actuales con base en las estimaciones futuras esperadas, los métodos de TD han tenido un éxito notable en la resolución de tareas que requieren predecir recompensas futuras y planificar acciones para obtenerlas. La formulación estándar del aprendizaje de TD asume un factor de descuento fijo (es decir, una escala temporal de aprendizaje única) que, tras la convergencia, resulta en un descuento exponencial: el valor de una recompensa futura se reduce en una fracción fija por unidad de tiempo (o paso de tiempo). Si bien esta formulación es importante para la simplicidad y la autoconsistencia de la regla de aprendizaje, es bien sabido que los humanos y otros animales no presentan descuento exponencial al enfrentarse a elecciones intertemporales. En cambio, tienden a mostrar descuento hiperbólico: se observa una rápida caída del valor seguida de una tasa más lenta para mayores retrasos. Lejos de ser irracional, el descuento no exponencial puede ser óptimo dependiendo de la incertidumbre del entorno, como se ha documentado en la literatura sobre economía del comportamiento y forrajeo. Los humanos y los animales pueden modular su función de descuento para adaptarse a las estadísticas temporales del entorno, y el comportamiento desadaptativo puede ser un indicador de un estado mental o una enfermedad.

La regla TD puede extenderse potencialmente para aprender representaciones predictivas más complejas que la recompensa futura media descontada de la función de valor tradicional, tanto en sistemas neuronales artificiales como en sistemas neuronales biológicos. Cada vez hay más evidencia que apunta a la riqueza de las representaciones temporales en los sistemas biológicos y, en particular, en los ganglios basales. Comprender cómo se aprenden estas ricas representaciones temporales sigue siendo una cuestión clave en neurociencia y psicología. Un componente importante en la mayoría de las propuestas de aprendizaje temporal es la presencia de múltiples escalas temporales, lo que permite capturar dependencias temporales en un rango diverso de duraciones: las escalas temporales más cortas suelen gestionar cambios rápidos y dependencias inmediatas, mientras que las escalas temporales más largas capturan características de cambio lento o dependencias a largo plazo. Además, estudios en inteligencia artificial han sugerido que el rendimiento de los algoritmos de aprendizaje profundo (RA) puede mejorarse incorporando aprendizaje en múltiples escalas temporales.

Masset, P., Tano, P., Kim, H.R. et al. Multi-timescale reinforcement learning in the brain. Nature 642, 682–690 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08929-9>

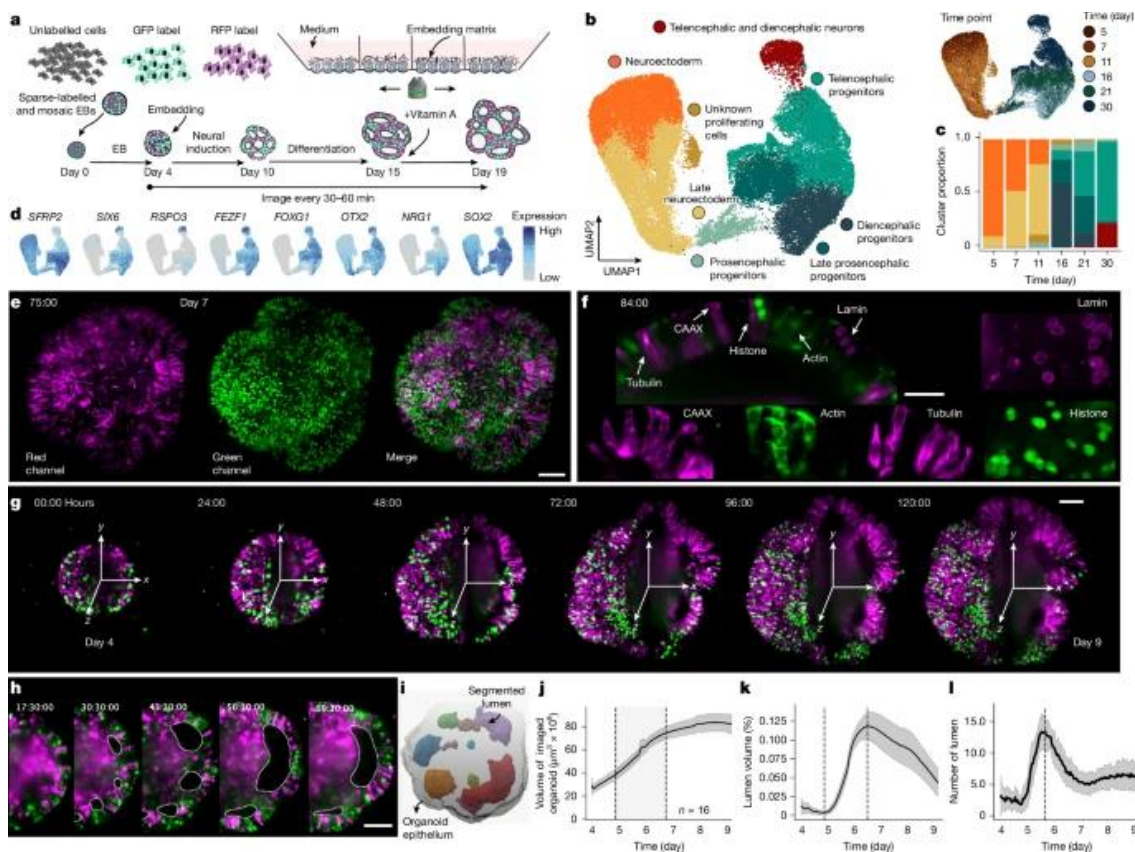
Morfodinámica del desarrollo temprano de organoides cerebrales humanos

Los organoides cerebrales facilitan el estudio mecanicista del desarrollo cerebral humano y brindan oportunidades para explorar la autoorganización en sistemas de desarrollo sin restricciones. **Akanksha Jain, Gilles Gut, Fátima Sanchis-Calleja, Reto Tschannen, Zhisong He, Nicolas Luginbühl, Fides Zenk, Antonius Chrisnandy, Simon Streib, Christoph Harmel, Ryoko Okamoto y colegas** establecieron la microscopía de lámina de luz en vivo a largo plazo en organoides cerebrales no guiados generados a partir de células madre pluripotentes inducidas humanas marcadas con fluorescencia, lo que permite el seguimiento de la morfología tisular, los comportamientos celulares y las características subcelulares durante semanas de desarrollo de organoides. Proporcionan una novedosa estrategia de marcaje de doble canal, multimosaico y multiproteína, combinada con un enfoque de demultiplexación computacional para permitir la cuantificación simultánea de distintas características subcelulares durante el desarrollo de organoides. Rastrearon la dinámica de actina, tubulina, membrana plasmática, núcleo y envoltura nuclear, y cuantificaron los cambios morfométricos y de alineación celular durante las transiciones del estado tisular, incluyendo la inducción neuroepitelial, la maduración, la lumenización y la regionalización cerebral. Sobre la base de imágenes y modalidades de transcriptoma de células individuales, encontraron que la expansión luminal y la composición del morfotipo celular dentro del neuroepitelio en desarrollo están asociadas con la modulación de los programas de expresión génica que involucran reguladores de la vía de la matriz extracelular y la mecanodetección. Demostraron que una matriz extrínsecamente proporcionada mejora la expansión del lumen, así como la formación del telencéfalo, y que los organoides no guiados cultivados en ausencia de una matriz extrínseca presentan morfologías alteradas, con un aumento de la cresta neural y una identidad tisular caudalizada. La guía regional inducida por la matriz y la morfogénesis del lumen están vinculadas a las vías de señalización de WNT e Hippo (YAP1), incluyendo la inducción espacialmente restringida del mediador de secreción del ligando WNT (WLS), que marca la aparición temprana de regiones cerebrales no telencefálicas. En conjunto, este trabajo proporciona un avance en el estudio de la morfodinámica del cerebro humano y respalda la idea de que la dinámica de mecanodetección ligada a la matriz desempeña un papel central durante la regionalización cerebral.

Los organoides neuronales o cerebrales humanos no guiados, generados a partir de células madre pluripotentes, desarrollan dominios regionalizados autoorganizados, compuestos por tipos y estados celulares con notables similitudes estructurales y moleculares con sus homólogos tisulares primarios. El desarrollo de organoides cerebrales no guiados se produce mediante ensamblaje, autoformación de patrones y mecanismos morfogenéticos que reflejan un orden intrínseco latente que emerge de las condiciones iniciales del sistema. Los cuerpos embrionarios multipotentes se dirigen hacia el neuroectodermo, y el tejido en desarrollo puede ser provisto de una matriz extrínseca, como Matrigel, que favorece la formación y expansión de un neuroepitelio polarizado que rodea amplias regiones luminales. Los dominios regionales se forman con diferentes estados de células progenitoras neuronales que se desarrollan, proliferan y finalmente se diferencian en diversos tipos de neuronas. Las proteínas de la matriz extracelular (MEC) y las glicoproteínas como la laminina, la decorina y la HAPLN1 intervienen en numerosos aspectos del desarrollo cerebral y pueden secretarse a partir de diversos tipos de células dentro y alrededor del cerebro en desarrollo (por ejemplo, células progenitoras neuronales y células meníngeas), modificando así el microambiente extracelular. Gran parte del conocimiento sobre la secreción de la MEC y su papel en el desarrollo cerebral proviene de estudios en sistemas modelo no humanos, y no se ha esclarecido cómo el microambiente extracelular afecta las primeras etapas del desarrollo cerebral humano. Existen protocolos organoides que guían el desarrollo de regiones cerebrales específicas mediante la aportación de moléculas de modelado (morfógenos como BMP, SHH, FGF y SHH, entre otros) a los medios de cultivo, y algunos de estos protocolos no utilizan una MEC extrínseca para la formación inicial del neuroectodermo. Ha sido difícil comprender la morfodinámica temprana de los organoides cerebrales y el papel del microambiente extracelular en la configuración de sus patrones morfogenéticos debido a la falta de métodos para el seguimiento dinámico del desarrollo de los organoides a lo largo de varios días. Los avances recientes en el marcado con reporteros fluorescentes estables basado en CRISPR en células madre y la

microscopía de lámina de luz ofrecen oportunidades para la obtención de imágenes in toto de sistemas autoorganizados *in vitro* marcados con fluorescencia.

Los protocolos actuales para la obtención de organoides cerebrales humanos plantean desafíos para la obtención de imágenes en vivo, ya que son relativamente grandes, ópticamente densos, de desarrollo lento y requieren condiciones de imagen estériles durante semanas o meses. En este estudio, los autores abordaron estos desafíos mediante el desarrollo de un protocolo para la generación de organoides cerebrales multimosaicos, escasamente marcados, que permiten la obtención de imágenes en vivo, el seguimiento y la segmentación a largo plazo. Utilizaron este protocolo, junto con la microscopía de lámina de luz a largo plazo y un conjunto de herramientas computacionales, para estudiar la morfodinámica tisular, los comportamientos celulares y las interacciones con la matriz extracelular (ECM) durante 2 semanas de desarrollo de organoides. Cuantificaron las morfologías celulares a medida que las células madre pluripotentes transicionan a un neuroepitelio pseudoestratificado y observaron migraciones nucleares intercinéticas, elongación de células gliales radiales y diferenciación en neuronas. Descubrieron que la exposición a una ECM extrínseca (Matrigel) modula la morfogénesis tisular al inducir la polarización celular y la formación neuroepitelial, promover el agrandamiento del lumen mediante fusiones y alterar el patrón global y la regionalización de los organoides. Estos cambios en el patrón tisular se asocian con la modulación de la vía de señalización de WNT y, en particular, con la sobreexpresión de WLS mediada por YAP.



Jain, A., Gut, G., Sanchis-Calleja, F. et al. Morphodynamics of human early brain organoid development. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09151-3>

Cicatrices cerebrales del estrés

El trauma deja huellas en el cerebro. Un estudio sobre alteraciones en la regulación genética en el cerebro de personas con trastorno de estrés postraumático ofrece información sobre su biología.

Los trastornos mentales han sido durante mucho tiempo una de las afecciones de salud más desatendidas. A pesar de su amplia prevalencia, siguen siendo mal tratados y fuertemente estigmatizados. La promesa de avances tras la secuenciación inicial del genoma humano se desvaneció al quedar claro que las afecciones psiquiátricas complejas no surgen de mutaciones en genes individuales, sino de interacciones dinámicas entre la composición molecular de una persona y las influencias ambientales. Esto es particularmente cierto en el caso de las afecciones relacionadas con el estrés, como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), que resulta de la exposición aguda a una experiencia traumática. En un artículo publicado en *Nature*, **Hwang et al.** revelan cómo experimentar estrés traumático puede alterar los patrones de expresión génica en el cerebro. Los investigadores han utilizado tejido cerebral post mortem de personas con TEPT para identificar alteraciones moleculares en la corteza prefrontal (CPF), una región que afecta vías funcionales, como la señalización neuronal. Estas alteraciones incluyen cambios en la expresión génica y la regulación epigenética. La epigenética se refiere a los mecanismos que determinan qué regiones genómicas son accesibles para la transcripción, configurando dinámicamente la función de cada célula en respuesta a señales ambientales, como eventos traumáticos.

La CPF es una estructura compleja compuesta por diversos tipos de células con funciones específicas. La amplia gama de cambios moleculares en el TEPT sugiere que estos tipos de células se ven afectados de forma diferente tanto a nivel de expresión génica como de epigenética. Sin embargo, hasta hace pocos años, esta diversidad celular limitaba la capacidad de los científicos para determinar las firmas moleculares precisas que subyacen a los trastornos psiquiátricos. Hwang y sus colegas abordaron este desafío mediante un enfoque integrador para desentrañar la complejidad molecular del TEPT y mejorar la comprensión científica de su biología subyacente.

Los autores secuenciaron primero el ARN de los núcleos de muestras cerebrales post mortem de 111 individuos con y sin TEPT, lo que produjo el perfil molecular más completo hasta la fecha para este tipo de tejido. Este trabajo catalogó los cambios en la expresión génica en todos los tipos celulares de la corteza prefrontal (CPF). Si bien se encontraron muchas alteraciones en las neuronas, se observó un número considerable en células no neuronales, como la microglía, los oligodendrocitos y, especialmente, las células endoteliales, que recubren los vasos sanguíneos. El equipo validó estos hallazgos mediante transcriptómica espacial, un método que mapea los cambios en la expresión génica en tipos celulares y ubicaciones anatómicas específicas. Este enfoque no solo confirmó la distribución espacial de los cambios, sino que también reveló varias vías funcionales en la CPF afectadas, como la señalización hormonal y las funciones inmunitarias.

Un hallazgo notable fue la sobreexpresión del gen FKBP5, que codifica una proteína involucrada en la señalización de glucocorticoides, el sistema que media las respuestas al cortisol, la hormona del estrés. Previamente identificada en estudios transcriptómicos masivos, la FKBP5 se sobreexpresó de forma consistente en la corteza prefrontal (CPF) y se concentró cerca de los vasos sanguíneos, lo que refuerza el papel de las células vasculares en la patología relacionada con el estrés.

Más allá de las células endoteliales, una parte sustancial de los cambios moleculares se encontró en neuronas excitadoras e inhibitoras. Esto concuerda con los modelos actuales que proponen que los trastornos relacionados con el estrés, incluido el TEPT, implican un menor control inhibitorio sobre las neuronas excitadoras en la CPF. En apoyo de esto, los autores analizaron los patrones de comunicación entre neuronas y predijeron que la señalización inhibitoria entre una subclase de interneuronas (las que expresan la proteína somatostatina) y otras poblaciones neuronales se vería debilitada. Validaron esto utilizando un modelo murino de estrés traumático, con el que confirmaron que la entrada inhibitoria en las neuronas excitadoras estaba disminuida. Estos resultados respaldan la idea de que la reducción de la señalización inhibitoria en la CPF podría ser un mecanismo funcional en el TEPT y enfatizan la relevancia traslacional de esta investigación para vincular los hallazgos humanos con los modelos animales.

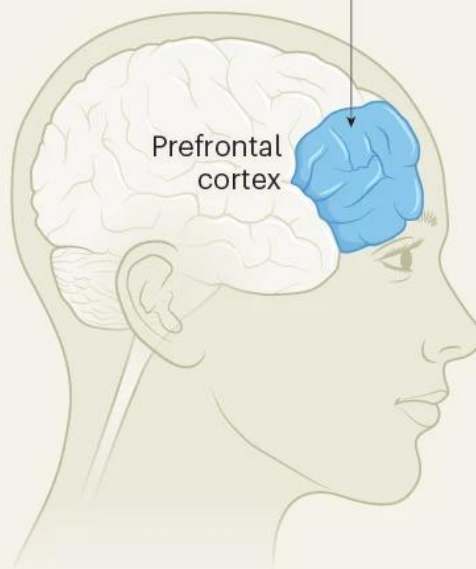
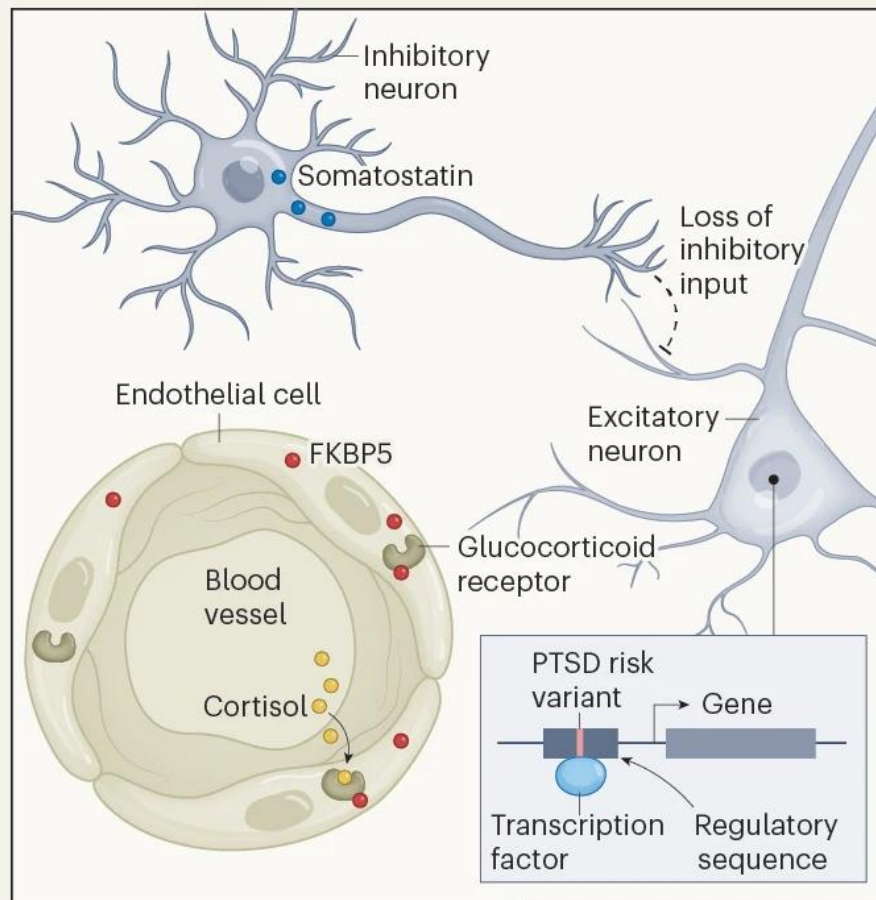
Para profundizar en la investigación de los mecanismos moleculares que subyacen a la regulación diferencial de la expresión génica en el TEPT, los autores analizaron la accesibilidad de la cromatina, la forma empaquetada del ADN, en todos los tipos celulares de la CPF. Los estados de la cromatina determinan si la maquinaria transcripcional puede acceder al ADN para iniciar la expresión génica. El mapeo de las regiones accesibles revela posibles secuencias potenciadoras o represoras que guían la actividad génica.

El análisis de los autores reveló que la estructura de la cromatina experimentó una reorganización sustancial, asociada con cambios en la expresión génica de forma específica para cada tipo celular, particularmente en neuronas y células endoteliales. Los factores de transcripción pueden unirse a motivos específicos de ADN en regiones accesibles de la cromatina para regular la actividad génica. Mediante el análisis de los motivos en las regiones accesibles, los investigadores infirieron qué factores podrían impulsar los cambios transcripcionales en el TEPT. Se identificaron varios factores clave en las neuronas excitadoras e inhibitoras, y sus funciones se validaron *in vitro* utilizando neuronas derivadas de líneas de células madre humanas.

Finalmente, el estudio exploró el efecto de las variantes genéticas de riesgo para el TEPT, identificadas mediante estudios de asociación genómica, un enfoque para vincular las variantes genéticas a lo largo del genoma con rasgos observables. Las funciones de las variantes de riesgo identificadas han permanecido en gran medida inciertas. En este estudio, los autores descubrieron que las variantes asociadas al TEPT se encuentran enriquecidas en regiones genómicas que regulan la expresión génica en tipos celulares específicos, incluyendo neuronas excitadoras e inhibitoras. Este análisis integrador permitió refinar las variantes causales candidatas, lo que indica su participación en la alteración del equilibrio entre la excitación y la inhibición en la corteza prefrontal (CPF).

En conjunto, este sofisticado trabajo ejemplifica una nueva era en la investigación biológica, abriendo la puerta a una forma de clasificar diferentes trastornos psiquiátricos a nivel molecular. Este estudio ofrece indicios de este objetivo, mediante la inclusión de una condición de control psiquiátrico compuesta por muestras de tejido de personas diagnosticadas con trastorno depresivo mayor (TDM). Si bien el TEPT y el TDM compartían varios cambios moleculares, una gran proporción también era específica de cada condición, lo que destaca los mecanismos específicos de cada enfermedad. Será interesante observar cómo estos enfoques pueden analizar las características de distintas condiciones psiquiátricas que comparten manifestaciones clínicas similares.

Los científicos podrían estar a punto de comprender mejor la especificidad de las enfermedades cerebrales, lo que podría tener implicaciones para las posibilidades diagnósticas y terapéuticas modernas. Resulta emocionante imaginar la integración de estos enfoques en entornos clínicos, facilitando diagnósticos y tratamientos personalizados que evolucionen junto con los síntomas que experimenta una persona. De esta manera, la complejidad molecular que durante tanto tiempo ha desconcertado a los investigadores podría, en última instancia, beneficiar a la medicina personalizada.



©nature

Arturo Marroquín Rivera y Benoit Labonté. *Nature*, 18 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01707-7>.

Webster, A. K. y Phillips, P. C. *Nature Rev. Genet.* 26, 406–423 (2025).

Daskalakis, N. P. et al. *Science* 384, eadh3707 (2024).

Hwang, A. et al. *Naturaleza* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09083-y> (2025).

Retroalimentación colinérgica para la modulación de las representaciones sensoriales según la modalidad y el contexto

Nuestros sentidos reciben constantemente más información de la que podemos procesar cognitivamente. Por lo tanto, el cerebro se centra en lo que es relevante para el comportamiento e ignora el resto. Al visualizar la actividad de los axones colinérgicos que se proyectan al bulbo olfatorio, **Yu et al.** descubrieron que estos axones cambiaban completamente sus patrones de respuesta cuando los ratones realizaban una tarea olfativa. Inicialmente respondían a movimientos, pero segundos después de la realización de la tarea, respondían a estímulos olfativos relevantes para la tarea. Las respuestas olfativas eran más intensas cuando los ratones participaban con mayor intensidad en la tarea. La inactivación de estas neuronas afectaba las representaciones olfativas y el rendimiento en la tarea. Este comportamiento dinámico durante la tarea olfativa estaba ausente en las neuronas colinérgicas que se proyectaban a la corteza dorsal, lo que proporciona un posible mecanismo para la atención específica de la modalidad.

La capacidad del cerebro para priorizar la información sensorial es crucial para la conducta adaptativa, pero sus mecanismos aún no están claros. Bin Yu y colegas investigaron las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal que modulan los circuitos del bulbo olfatorio (BO) en ratones. La actividad de los axones de retroalimentación colinérgica en el OB se correlacionó con los movimientos orofaciales, con escasas respuestas a los olores percibidos pasivamente. Cuando los ratones participaron en una tarea olfativa, los axones colinérgicos del OB cambiaron rápidamente sus patrones de respuesta, de correlacionados con el movimiento a alineados con el olor. Este cambio de respuesta estuvo ausente en los axones colinérgicos que proyectaban a la corteza dorsal durante la participación en la tarea olfativa, y en el OB, durante una tarea auditiva. La inactivación de las neuronas colinérgicas que proyectan al OB afectó el rendimiento en la tarea olfativa y redujo las respuestas olfativas en las células granulares del OB. Por lo tanto, el sistema colinérgico modula dinámicamente el procesamiento sensorial de forma específica para cada modalidad y dependiente del contexto.

Bin Yu et al. Cholinergic feedback for modality- and context-specific modulation of sensory representations. Science, 19 Jun 2025, Vol 388, Issue 6753, pp. 1324-1329.

Preentrenamiento no supervisado en redes neuronales biológicas

El aprendizaje de representación en redes neuronales puede implementarse con algoritmos supervisados o no supervisados, que se distinguen por la disponibilidad de instrucción. En la corteza sensorial, el aprendizaje perceptual impulsa la plasticidad neuronal, pero se desconoce si esto se debe al aprendizaje supervisado o no supervisado. **Lin Zhong, Scott Baptista, Rachel Gattoni, Jon Arnold, Daniel Flickinger, Carsen Stringer y Marius Pachitariu** registraron poblaciones de hasta 90 000 neuronas simultáneamente de la corteza visual primaria (V1) y las áreas visuales superiores (AIS) mientras los ratones aprendían múltiples tareas, así como durante la exposición no recompensada a los mismos estímulos. Al igual que en estudios previos, observaron que los cambios neuronales en ratones de tarea se correlacionaban con su aprendizaje conductual. Sin embargo, estos cambios neuronales se replicaron principalmente en ratones con exposición no recompensada, lo que sugiere que, de hecho, se debieron al aprendizaje no supervisado. La plasticidad neuronal fue mayor en las AVT mediales y obedeció reglas de aprendizaje visuales, en lugar de espaciales. Solo en los ratones de tarea, observaron una señal de predicción de recompensa creciente en las AVT anteriores, posiblemente implicada en el aprendizaje supervisado. Estos resultados neuronales predicen que el aprendizaje no supervisado puede acelerar el aprendizaje posterior de la tarea, una predicción que validamos con experimentos conductuales.

Muchas neuronas en las áreas corticales sensoriales modifican sus respuestas durante el aprendizaje para codificar los estímulos de la tarea de forma más selectiva o eficiente. Estos cambios se han interpretado como una posible base para el aprendizaje perceptual. Una interpretación menos común

de la plasticidad neuronal es el aprendizaje no supervisado, que se ha propuesto en múltiples marcos teóricos para describir cómo el cerebro aprende de la experiencia sensorial, sin necesidad de etiquetas ni retroalimentación de tareas. Sin embargo, la evidencia experimental que respalda dichas teorías se limita a unas pocas observaciones indirectas. En primates, se han observado cambios en la sintonización neuronal en la corteza inferotemporal tras la exposición repetida a estímulos vinculados temporalmente, incluso en ausencia de recompensas. La plasticidad neuronal en el período crítico del desarrollo depende, en algunos casos, de la exposición a estímulos sensoriales relevantes. En la corteza visual del ratón, las respuestas anticipatorias a las secuencias de estímulos aprendidas se han interpretado como evidencia de la codificación predictiva derivada del aprendizaje no supervisado. La plasticidad neuronal en el hipocampo se ha interpretado en ocasiones como compresión sensorial, que también constituye un tipo de aprendizaje no supervisado, aunque generalmente se ha vinculado a representaciones espaciales más que sensoriales. Finalmente, se han observado múltiples tipos de plasticidad sináptica que no requieren supervisión, aunque se desconoce si dicha plasticidad se presenta en animales en comportamiento y cuáles son sus efectos sobre las representaciones neuronales y el comportamiento. Por lo tanto, aún se desconoce el grado en que el aprendizaje no supervisado puede afectar las representaciones neuronales sensoriales.

Zhong, L., Baptista, S., Gattoni, R. et al. *Unsupervised pretraining in biological neural networks*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09180-y>

Complejidades fenotípicas de las deleciones heterocigóticas raras de neurexina-1

Dado el gran número de genes significativamente asociados con el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, una pregunta crucial sin respuesta es hasta qué punto diversas mutaciones —que a veces afectan al mismo gen— requerirán estrategias terapéuticas personalizadas. **Michael B. Fernando, Yu Fan, Yanchun Zhang, Alex Tokolyi, Aleta N. Murphy, Sarah Kammourh y colegas** consideran esto en el contexto de variantes raras del número de copias asociadas a trastornos neuropsiquiátricos (2p16.3) que resultan en deleciones heterocigotas en NRXN1, que codifica una proteína de adhesión celular presináptica que sirve como un organizador sináptico crítico en el cerebro. Los patrones complejos de empalme alternativo de NRXN1 son fundamentales para establecer neurocircuitos diversos, varían entre los tipos celulares del cerebro y se ven afectados diferencialmente por deleciones únicas (no recurrentes). Contrastaron el efecto específico del tipo celular de mutaciones específicas del paciente en NRXN1 utilizando células madre pluripotentes inducidas humanas, encontrando que perturbaciones en el empalme de NRXN1 resultan en resultados sinápticos divergentes específicos del tipo celular. Mediante mecanismos distintivos de pérdida de función (LOF) y ganancia de función (GOF), las deleciones de NRXN1^{+/-} causan una disminución de la actividad sináptica en neuronas glutamatérgicas, pero un aumento de la actividad sináptica en neuronas GABAérgicas. Las manipulaciones isogénicas recíprocas demuestran causalmente que el empalme aberrante impulsa estos cambios en la actividad sináptica. Para las deleciones de NRXN1, y quizás de forma más amplia, la medicina de precisión requerirá estratificar a los pacientes en función de si sus mutaciones genéticas actúan a través de mecanismos LOF o GOF, para lograr la restauración individualizada de los repertorios de isoformas de NRXN1 mediante el aumento de isoformas de tipo silvestre y/o la ablación de las mutantes. Dado el creciente número de mutaciones que se predice que generan mecanismos LOF y GOF en trastornos cerebrales, estos hallazgos aportan matices a futuras consideraciones de la medicina de precisión.

Las neurexinas son proteínas de adhesión celular presináptica que actúan como organizadores sinápticos. El empalme alternativo complejo de los tres genes de neurexina (NRXN1, NRXN2 y NRXN3) amplía la capacidad de interacción proteína-proteína, lo que permite que las neurexinas interactúen con diversos ligandos postsinápticos para establecer y mantener la neurotransmisión. Las isoformas α de empalme de NRXN1 (NRXN1 α) varían entre regiones cerebrales y tipos celulares, pero el efecto funcional específico de cada isoforma en cada tipo celular aún no está claro. Aunque son poco frecuentes en la población, las grandes variaciones en el número de copias (deleciones o duplicaciones) en el *locus* NRXN1 2p16.3, en particular las que eliminan regiones exónicas, son

altamente penetrantes, pleiotrópicas y están fuertemente asociadas con la esquizofrenia (*odds ratio* de 14.4), el trastorno del espectro autista (*odds ratio* de 14.9), la epilepsia (*odds ratio* de 9.91), la discapacidad intelectual (*odds ratio* de 7.47) y el síndrome de Tourette (*odds ratio* de 20.3). Las deleciones en NRXN1 no son recurrentes (es decir, varían en tamaño y ubicación), lo que dificulta la determinación de los mecanismos moleculares subyacentes a sus diversos síntomas clínicos. En estudios con roedores, la inactivación de genes de NRXN produce una serie de fenotipos sinápticos excitatorios e inhibitorios, pero las deleciones heterocigóticas producen solo cambios conductuales y fisiológicos modestos. Aunque estudios *in vitro* de neuronas de ratón heterocigotas *Nrxn1*^{+/-} modificadas genéticamente no revelan déficits electrofisiológicos, neuronas humanas NRXN1^{+/-} emparejadas muestran cambios significativos en la neurotransmisión excitatoria, lo que indica que las neurexinas poseen una neurobiología humana única. Las neuronas NRXN1^{+/-} derivadas de pacientes también resolvieron fenotipos de desarrollo y sinápticos específicos del tipo celular, que aún no se han vinculado a perturbaciones específicas en los repertorios de isoformas de NRXN1.

Las diferenciaciones neuronales del prosencéfalo derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPS), que comprenden una mezcla de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas con astrogliá, recapitulan la diversidad del empalme alternativo de NRXN1α observado en el cerebro humano. A partir de neuronas de células hiPS NRXN1^{+/-} derivadas de pacientes con deleciones únicas en 5' o 3', los autores descubrieron una reducción a gran escala en los niveles de NRXN1α de tipo silvestre (WT) y una expresión robusta de docenas de nuevas isoformas a partir del alelo de deleción 3' únicamente. La sobreexpresión de WT individual mejoró la actividad neuronal reducida en neuronas de células hiPS NRXN1^{+/-} derivadas de pacientes de forma dependiente del genotipo, mientras que la expresión de la isoforma mutante (MT) disminuyó los niveles de actividad neuronal en neuronas de células hiPS control. Por lo tanto, los autores plantean la hipótesis de que las deleciones 5' de la región promotora representan LOF clásica, mientras que la expresión robusta de nuevas isoformas MT específicas de 3' confiere un efecto GOF que no puede ser compensado por la sobreexpresión de isoformas WT.

La señalización de neurexinas afecta las propiedades sinápticas glutamatérgicas y GABAérgicas, lo que sugiere que las neurexinas podrían regular el equilibrio excitatorio e inhibitorio, el cual está fuertemente implicado en los trastornos neuropsiquiátricos. Dadas sus funciones multifacéticas, la falta de comprensión mecanicista de cómo el empalme aberrante de NRXN1 afecta la fisiología neuronal de una manera dependiente del tipo celular y del genotipo representa un desafío significativo para la diana terapéutica. Para descubrir los mecanismos patológicos que sustentan las deleciones de NRXN1^{+/-}, compararon neuronas excitatorias e inhibitorias, a través de deleciones de LOF y GOF, para evaluar específicamente los fenotipos autónomos de las células que surgen de distintas deleciones de NRXN1^{+/-}. Identificaron puntos de divergencia fenotípica entre neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas, que se validaron de forma independiente en experimentos isogénicos, estableciendo así relaciones causales entre el empalme aberrante y la disfunción sináptica. Finalmente, evaluaron nuevos agentes terapéuticos para las deleciones NRXN1^{+/-} según los mecanismos del paciente estratificados por LOF o GOF.

Fernando, M.B., Fan, Y., Zhang, Y. et al. *Phenotypic complexities of rare heterozygous neurexin-1 deletions*. *Nature* 642, 710–720 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08864-9>

Neuroinflamación en enfermedades neurológicas

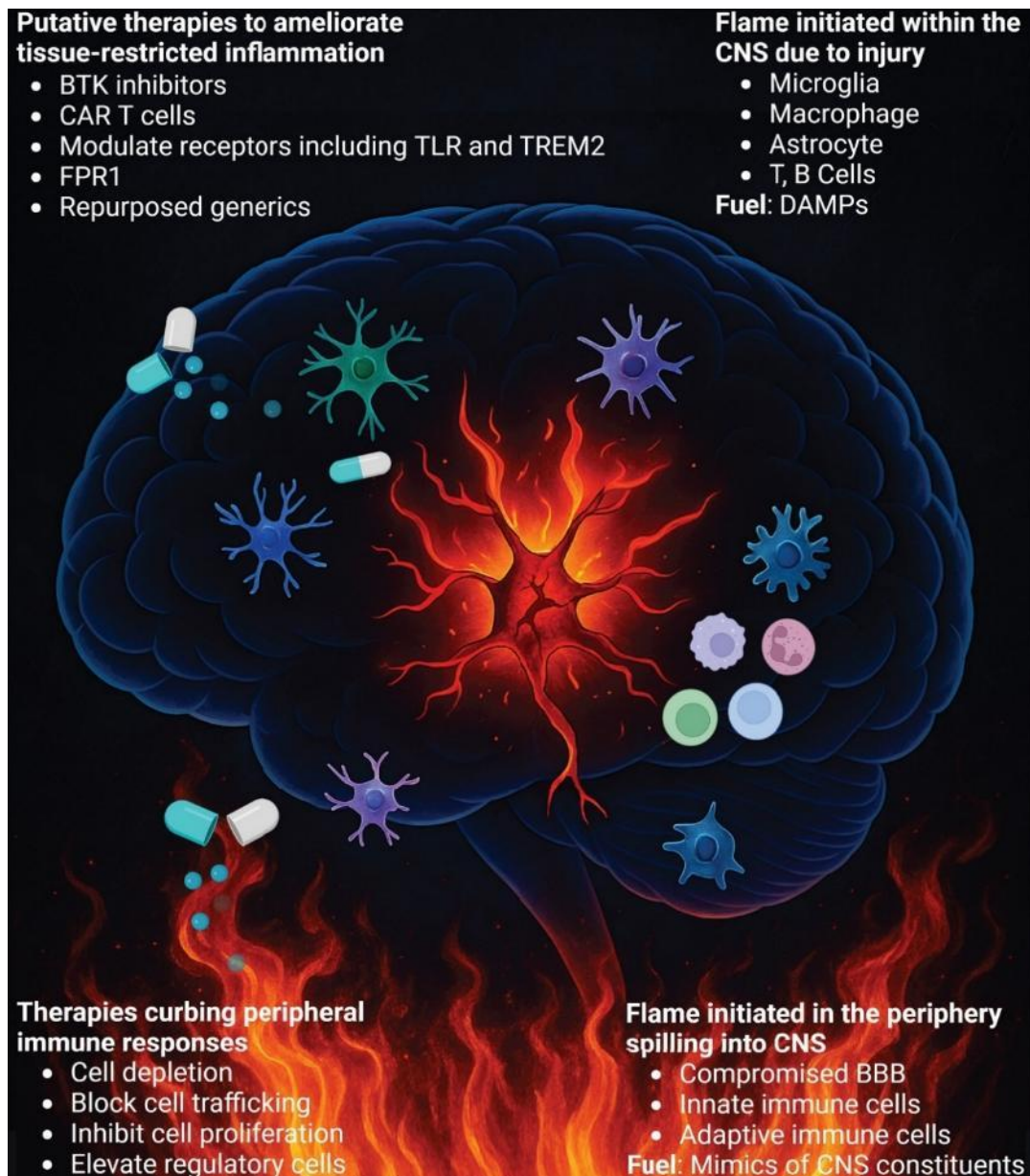
Varios trastornos neurológicos se asocian con la neuroinflamación, una respuesta inflamatoria cerebral. **Fu-Dong Shi y V. Wee Yong** proporcionan una visión general completa de la contribución de la neuroinflamación en el curso de diversos trastornos neurológicos, como la esclerosis múltiple, el ictus, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Los autores integraron con éxito los hallazgos de diversos estudios para destacar los puntos en común y las diferencias entre las afecciones, así como sus implicaciones para las intervenciones terapéuticas.

La neuroinflamación consiste en la infiltración de células inmunitarias en el sistema nervioso central (SNC) y la activación de la microglía y los astrocitos intrínsecos del SNC. Es una característica de la mayoría de los trastornos neurológicos. Las funciones de la neuroinflamación incluyen los intentos de

contrarrestar amenazas y reparar lesiones, pero estas a menudo se ven eclipsadas por las "llamas" dañinas de la neuroinflamación que alimentan la neurodegeneración. Los autores destacan los principios y el tratamiento de la neuroinflamación en trastornos neurológicos, presentando puntos en común y ejemplos divergentes de neuroinflamación en la esclerosis múltiple, el ictus, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

La infiltración prominente de células inmunitarias ocurre en las etapas tempranas de la esclerosis múltiple y el ictus, por lo que los medicamentos que actúan en la periferia, incluyendo la depleción de células inmunitarias o el bloqueo de su localización en el SNC, suelen ser eficaces para reducir la formación de lesiones en el SNC y las recaídas en las primeras etapas de la esclerosis múltiple. Estos medicamentos muestran resultados prometedores en ensayos clínicos iniciales (aunque anticuados) en ictus y deberían evaluarse más a fondo en esta enfermedad. Evidente en la progresión de la esclerosis múltiple, en la evolución a las secuelas crónicas del ictus y en la progresión de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la neuroinflamación se compartimenta cada vez más dentro del SNC, particularmente en forma de una actividad elevada y persistente de la microglía. Los linfocitos T que entran en el SNC en diferentes grados en estas afecciones alimentan la neuroinflamación al interactuar con la microglía. Las interacciones entre astrocitos y microglía potencian aún más la neuroinflamación. Cabe destacar que, mientras que la activación de la microglía en la esclerosis múltiple parece perjudicial desde el principio, en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, esta activación parece bifásica: la activación inicial de la microglía elimina beneficiosamente las proteínas mal plegadas, pero la estimulación continua de la microglía las vuelve inactivas. Una consecuencia crítica de la neuroinflamación es la neurodegeneración, mediada por proteasas, citocinas, estrés oxidativo y otros factores producidos por la microglía activada y los leucocitos infiltrados. La neuroinflamación y la neurodegeneración continuas forman un círculo vicioso que actualmente ninguna terapia eficaz puede interrumpir. Claramente, para que los posibles medicamentos inmunomoduladores contrarresten la neuroinflamación y la neurodegeneración compartimentadas del SNC, deben ser penetrantes en el SNC.

Independientemente de la causa inicial, las enfermedades neurológicas presentan características de neuroinflamación crónica que exacerban la lesión neuronal. Entre los fármacos prometedores para mejorar la actividad de la microglía se incluyen los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, con ensayos clínicos recientemente finalizados y en curso en formas progresivas de esclerosis múltiple, los genéricos reutilizados y la terapia con receptores de antígenos quiméricos y células T. Igualmente importante es contrarrestar factores etiológicos como las proteínas mal plegadas junto con medicamentos penetrantes en el SNC para controlar la neuroinflamación. Considerando las múltiples funciones de la microglía, sería ventajoso utilizar medicamentos que reduzcan los aspectos indeseables de su actividad (por ejemplo, la neurotoxicidad y la proinflamación) y preserven los aspectos beneficiosos, como la eliminación fagocítica de toxinas. También es necesario identificar componentes inmunitarios específicos que sean mediadores cruciales de la lesión, como el complemento C1q, la osteopontina y aquellos aún por descubrir. En general, abordar la neuroinflamación para aliviar la neurodegeneración es lógico para reducir la alarmante carga mundial de trastornos neurológicos, que ocupan el primer lugar en morbilidad a nivel mundial.



Fu-Dong Shi and V. Wee Yong. Neuroinflammation across neurological diseases. *Science*, 19 Jun 2025, Vol 388, Issue 6753.



eurospes
health



Comportamientos

Un repaso histórico a conductas psiquiátricas

Hace una década, el psicólogo y escritor de novelas de suspense Frank Tallis publicó *The Sleep Room*, una inquietante historia sobre un psiquiatra monomaniaco que sometió a sus pacientes a meses de sedantes en altas dosis, una vida postrada en cama y experimentación sin control. Es fácil pasar por alto una nota a pie de página en la novela que explica que el protagonista, el Dr. Hugh Maitland, está basado en el psiquiatra británico William Sargant (1907-1988), cuya personalidad y práctica médica ofrecieron un modelo casi perfecto para el villano de Tallis. Jon Stock, periodista que también ha escrito novelas de suspense, profundiza ahora en los detalles de esa inspiración del mundo real en *The Sleep Room: A Very British Medical Scandal*, una obra de historia y biografía que explora los aspectos más extraños que la ficción de la aterradora obra y el legado de Sargant.

A pesar de los avances desde el apogeo del manicomio victoriano, durante la década de 1950, demasiados pacientes seguían siendo "descartados" por la psiquiatría y aislados de la sociedad. Se necesitaba un enfoque más esperanzador y atractivo para el público sobre las enfermedades mentales. El libro de Stock, rico en fuentes y admirable por su claridad sobre la importancia de hablar con quienes fueron tratados por Sargant y conocieron a este, explora cómo el modelo mecanicista de la mente de Sargant ofrecía este optimismo, incluso al tiempo que promovía la sumisión de los pacientes a intervenciones extremas y sin evidencia. Sargant describió el cerebro como un órgano que podía desregularse y también curarse. Su enfoque se centró en tratamientos novedosos procedentes de Europa, como la terapia de choque insulínico, la terapia electroconvulsiva (TEC) y la psicocirugía prefrontal, más conocida como lobotomía, por la que Egas Moniz ganó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1949. Aún no existía el requisito legal de consentimiento informado para el tratamiento (que se introdujo en el Reino Unido con la Ley de Salud Mental de 1959, pero incluso después, a menudo era superficial). La sede del "feudo" de Sargant como médico a cargo del Departamento de Medicina Psicológica era la Sala 5 en la azotea del *Royal Waterloo Hospital for Children and Women* de Londres, que pasó a formar parte del *Hospital St. Thomas* en 1949 con la creación del Servicio Nacional de Salud (NHS). Sargant hacía caso omiso de la reticencia de sus pacientes a sus métodos y administraba la "cocaína líquida" de altas dosis de medicamentos psicoactivos durante meses, en paralelo con tratamientos más novedosos. Los pacientes no podían resistirse cuando apenas estaban conscientes. A medida que Sargant imponía sus métodos al *establishment* médico del Reino Unido, a cambio se le daba vía libre como pionero, para quien las reglas se flexibilizaban o se anulaban por completo. Cuando se transgreden los límites en un ámbito, es raro que otros permanezcan intactos. Sargant traumatizó y atormentó a «pacientes jóvenes, varias de las cuales afirman haber sido agredidas sexualmente por él», escribe Stock. *The Sleep Room* también describe cómo Sargant aceptaba regalos inapropiadamente caros, violaba la confidencialidad de los pacientes, destruía historiales médicos y se desmayaba por la atención de los medios. Puede que sus colegas criticaran en privado a «Sargant el Shock» y a «Bill el Rebanador de Cerebros», pero hubo poca resistencia sistémica a la influencia de Sargant. Una valiente enfermera, la Hermana Brown, desafió su autoridad en el Hospital Belmont, donde quería establecer otra Sala del Sueño; según se dice, ella le dijo: «Puedes irte al infierno y volver; no le hagas eso a mis pacientes». Tras su jubilación en 1972, Sargant, quien no logró ser elegido primer presidente del Real Colegio de Psiquiatras, recibió una emotiva despedida como figura clave de la psiquiatría británica. En el pabellón 5, Sargant tenía un santuario cerrado conocido como La Habitación del Sueño. Un recuerdo imborrable para cualquiera que pusiera un pie dentro era el olor: «cuerpos rancios» en aire estancado. Como una enfermiza reversión de «Despertares» de Oliver Sacks —el relato del neurólogo sobre cómo sacaba a pacientes del coma inducido por encefalitis usando el fármaco L-Dopa—, Sargant sometía a las mujeres a una «narcosis continua». En cualquier momento, se podía encontrar a media docena de pacientes en perpetua penumbra, aturdidas, listas para ir al baño, cepillarse los dientes, alimentarse y aplicar enemas. Si sus pacientes no mostraban mejoría —evaluados no según el protocolo, sino por capricho de Sargant—, se les administraría TEC con dosis y frecuencias inimaginablemente altas. ¿Y si eso no funcionaba? Lobotomía.

Algunos pacientes fallecieron. Stock afirma que Sargant admitió cinco muertes bajo su supervisión, dos de las cuales se debieron a íleo paralítico; Stock sugiere que probablemente se trata de una subestimación de la mortalidad. Muchos de los pacientes de Sargant han reportado secuelas físicas

y psicológicas que persistieron durante décadas tras salir de la Sala del Sueño. Sargant restó importancia a los riesgos y eventos adversos, envalentonado por su afirmación de trabajar en el mejor interés de las personas a las que la psiquiatría había defraudado. Sin embargo, la mayoría de los pacientes hospitalizados del pabellón 5 no tenían diagnóstico de esquizofrenia ni otras enfermedades mentales graves y persistentes. Eran mujeres jóvenes de familias de clase media cuyos padres o maestros las consideraban demasiado ansiosas, demasiado estudiosas o necesitadas de "corrección moral". Ya fuera amor, sexo, drogas o rock and roll, el comportamiento de estas mujeres contradecía las expectativas de la posguerra. Sería simplista decir que ser mujer era prácticamente un requisito para el ingreso, pero tampoco sería erróneo. Stock ha recopilado testimonios conmovedores sobre las violaciones misóginas de Sargant. Entre una biografía y un análisis cautivadores, *The Sleep Room* dedica seis capítulos a relatos en primera persona de mujeres derivadas a Sargant, quienes narran sucesos tan extremos que varias de estas pacientes admiten no recordar con exactitud la magnitud de su sufrimiento debido al deterioro de la memoria causado por la TEC y la medicación. Jean-Martin Charcot, el neurólogo francés del siglo XIX, se hizo famoso por exhibir mujeres "histéricas" ante estudiantes de medicina y colegas médicos, pero sabemos que Sargant hacía prácticamente lo mismo un siglo después. Entre estas pruebas se encontraba Celia Imrie, que entonces tenía tan solo 14 años, quien fue arrojada ante un auditorio lleno de gente vestida solo con ropa interior. Convertida ahora en actriz aclamada, Imrie compartió con Stock cómo había sido ingresada por anorexia nerviosa, para la cual Sargant le recetó medicación psicoactiva, terapia con insulina y TEC que le causó "mucho pérdida de cabello", problemas cognitivos y "alteró el desarrollo normal de la pubertad". Lo que quizás más le molestaría a Sargant de *The Sleep Room*, lo que también hace que el libro sea particularmente intrigante, es la habilidad de Stock para dejar a su sujeto —un enemigo de R. D. Laing y crítico de Sigmund Freud— en el diván. Stock analiza el afán de Sargant por comprender la enfermedad mental en términos físicos como una reacción a sus propios episodios de depresión severa y su ingreso en el hospital psiquiátrico Hanwell. Sus colegas sugirieron que podría haber padecido trastorno afectivo bipolar, una enfermedad psicótica o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), pero tal diagnóstico de sillón parece imprudente. Las ambiciones iniciales de Sargant de convertirse en médico general se vieron frustradas después de que su investigación fuera ridiculizada por un grupo de hematólogos académicos del Real Colegio de Médicos en 1933. La anticipación de esta humillación pudo no solo haber contribuido al colapso de Sargant (que le impidió asistir a la reunión en persona), sugiere Stock, sino que también alimentó su convicción defensiva de que la psiquiatría necesitaba ser redimida de su estatus de "especialidad Cenicienta", y afirmaciones más audaces sobre los mecanismos de las enfermedades mentales y su tratamiento eran la respuesta.

A pesar de la oposición declarada de Sargant al psicoanálisis, promovió la "abreacción asistida por fármacos", que utilizaba medicamentos para relajar los mecanismos de defensa del paciente hasta que este se desinhibiera lo suficiente y comenzara a hablar. Pero la relajación de las lenguas y los intereses conexos, como el lavado de cerebro, tenían un atractivo evidente para los servicios de inteligencia. Stock describe cómo el MI5 solicitó la ayuda de Sargant y *The Sleep Room* reúne fuentes que apuntan a una conexión plausible, pero no probada, entre Sargant y la Agencia Central de Inteligencia (CIA) de EE. UU., así como a su participación en ensayos con LSD con exmilitares dirigidos por el MI6 y en el programa MK-ULTRA de control mental en EE. UU.

The Sleep Room tiene toda la razón en su condena inequívoca de Sargant y sus extensos abusos, ya que, de hecho, deberíamos condenar cualquier intervención médica o quirúrgica realizada sin consentimiento en pacientes capaces que menosprecie la importancia de una base empírica (la oposición de Sargant a los ensayos controlados aleatorios es contundente). Sin embargo, Stock desperdicia oportunidades para conectar la historia de Sargant con preguntas desafiantes y urgentes sobre el presente de la psiquiatría, en particular la gravedad con la que los pacientes pueden necesitar un tratamiento psiquiátrico intensivo para el que no pueden dar su consentimiento. En estos casos, en psiquiatría elegimos la opción menos restrictiva que mejor se adapte al paciente, basada en la evidencia disponible, pero que aún puede conllevar riesgos y efectos secundarios perjudiciales. Estas decisiones son, sin duda, las más moralmente impactantes en psiquiatría. Stock reconoce que la TEC y la leucotomía (un tipo de lobotomía para el trastorno obsesivo-compulsivo intratable) siguen proporcionándose en el NHS actual con datos convincentes que respaldan su uso controlado, lo cual muchos pacientes consideran beneficioso si otras opciones de tratamiento han fracasado.

Debemos entender a Sargent como algo más que un caso atípico desconcertante, sino también como un individuo que promovió métodos que se ganaron la admiración y la aceptación contemporáneas generalizadas. El subtítulo de "La Sala del Sueño" —Un Escándalo Médico Muy Británico— es engañoso, ya que Sargent no era una angloanómala. Incluso peores barbaries y misoginias psiquiátricas fueron practicadas por contemporáneos de Sargent: Ewen Cameron en Montreal, Canadá (un mercenario de la CIA) y Harry Bailey en Sídney, Australia, ambos establecieron salas del sueño en sus respectivas ciudades. Para mayor confusión, Sargent tuvo muchos pacientes agradecidos, como menciona Stock. Algunas familias dirían que el enfoque de Sargent sí "funcionó". "La Sala del Sueño" subraya la necesidad esencial de que la práctica y la investigación psiquiátricas se realicen bajo la lupa de los reguladores y la ley, independientemente de quién sea el profesional clínico que las supervise. Sin una vigilancia y una rendición de cuentas sólidas, las personas más vulnerables de nuestra sociedad están a merced del silencio y el encubrimiento, facilitados por sistemas enteros, no solo por individuos dañinos.

Kate Womersley. Disturbed sleep. Lancet, 10 June 2025.

Matriarcado en la China del Neolítico

Los estudios de ADN antiguo procedente de cementerios proporcionan información valiosa sobre las sociedades humanas primitivas y han indicado claramente la patrilocidad. **Jincheng Wang, Shi Yan, Zhenguang Li, Jinguo Zan, Yichao Zhao, Jin Zhao, Kui Chen, Xueye Wang, Ting Ji, Cheng Zhang, Tingyu Yang, Tianming Zhang, Rui Qiao, Meilin Guo, Zongyue Rao y colegas** analizaron ADN antiguo junto con contextos arqueológicos y múltiples datos isotópicos estables de 60 individuos en dos cementerios separados en el sitio arqueológico de Fujia en el este de China, que datan entre 2750 y 2500 a. C. Sus hallazgos sugieren la existencia de una comunidad matrilineal descrita tempranamente en el período Neolítico, caracterizada por una alta endogamia y una población que practicaba la agricultura del mijo cerca de la costa. La evidencia de matrimonios mixtos entre individuos en los dos cementerios y la presencia de entierros primarios y secundarios, organizados estrictamente de acuerdo con los clanes maternos, subrayan un fuerte sentido de cohesión social e identidad en Fujia. El modelado bayesiano de las fechas de radiocarbono indica que los dos cementerios se utilizaron durante aproximadamente 250 años, lo que implica un linaje matrilineal estable que abarca al menos 10 generaciones. Este estudio contribuye al debate actual en antropología y arqueología, no solo sugiriendo la existencia de una sociedad matrilineal en la historia humana temprana, sino también revelando un par de cementerios neolíticos organizados en torno a dos clanes matrilineales, lo que profundiza nuestra comprensión de la evolución temprana de las sociedades humanas a través de los sistemas de parentesco.

Si las sociedades humanas primitivas se organizaron por descendencia patrilineal o matrilineal es una cuestión clave, aunque debatida. En las últimas dos décadas, arqueólogos, lingüistas y genetistas han realizado numerosos esfuerzos para abordar esta cuestión, pero no se ha alcanzado un consenso común. Los estudios filogenéticos de la evolución cultural no respaldan hipótesis rígidas y unidireccionales sobre la evolución social humana, sino que muestran sistemas de parentesco más dinámicos y flexibles que cambian repetidamente, a menudo en respuesta a cambios ambientales y económicos, y la expansión del pastoreo y la agricultura a menudo favorece la patrilocidad. Aunque la organización social matrilineal es poco común en la actualidad, especialmente en China, es posible que fuera más común en el pasado. Avances recientes en análisis genéticos y modelos bayesianos de ancestros comunes de familias lingüísticas han aportado nuevos conocimientos sobre las estructuras sociales humanas. Sin embargo, casi todos los estudios genómicos realizados hasta la fecha que examinan los periodos Neolítico y de la Edad del Bronce han apoyado de forma consistente la patrilocidad y la patrilinealidad, y la existencia y la localización de la matrilinealidad en el pasado remoto o prehistórico siguen siendo en gran medida desconocidas. Hasta el momento, la única sociedad matrilineal antigua confirmada mediante análisis genómico es la dinastía de élite del Cañón del Chaco en Norteamérica, que data del 800 al 1300 d. C. También existen indicios de una posible descendencia matrilineal entre algunas élites celtas del 616 al 200 a. C. en el sur de Alemania, así como de matrilocidad en la Britania de la Edad de Hierro, donde los entierros de Durotriges revelan linajes maternos dominantes y migración masculina.

En este estudio, los autores obtuvieron datos genómicos completos utilizando métodos optimizados de ADN antiguo para reconstruir las relaciones genéticas precisas de individuos antiguos enterrados en el yacimiento arqueológico de Fujia, en el este de China, que datan entre el 2750 y el 2500 a. C. Los resultados muestran evidencia genómica completa de una comunidad matrilineal de dos clanes en el yacimiento de Fujia, más allá de los datos obtenidos únicamente mediante la secuenciación de la región hipervariable del ADN mitocondrial (ADNmt). Los autores también implementaron un enfoque interdisciplinario que incluye isótopos estables, clasificación osteológica, análisis paleoambientales y modelado bayesiano de dataciones radiocarbónicas para comprender mejor sus prácticas de subsistencia, el entorno local, la complejidad social y la duración del uso del cementerio. El caso de Fujia no solo confirma la existencia de una sociedad matrilineal neolítica, llenando un vacío en la evidencia de la matrilinealidad antigua, sino que también proporciona su contexto ambiental y social, ampliando nuestra comprensión de la diversidad y complejidad de la organización del parentesco matrilineal en las sociedades humanas tempranas.

Wang, J., Yan, S., Li, Z. et al. *Ancient DNA reveals a two-clanned matrilineal community in Neolithic China*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09103-x>

Las Polillas Bogong se guían por las estrellas

¿Qué es una polilla Bogong? La palabra australiana «bogan» se refiere a una versión australiana, malhablada y bastante desagradable, del paleta americano. Salvo su país de origen, el bogan y el bogong no tienen mucho en común. El nombre común de la polilla deriva de la palabra aborígen local para «montaña»: la polilla Bogong, *Agrotis infusa*, es, por lo tanto, una polilla de montaña. Aunque Australia no es famosa por su abundancia de picos alpinos, hay un puñado de montañas nevadas en el extremo sureste del continente, cerca de la capital, Canberra, a las que se les conoce con optimismo como los Alpes Australianos. Si vas allí y atrapas una polilla Bogong, te encontrarás sosteniendo una polilla bastante simple, de tamaño mediano y color gris-marrón. ¿Qué las diferencia entonces de otras polillas de tamaño mediano y color gris-marrón? ¿Por qué son interesantes? Si alguna vez tienes la oportunidad de hacer senderismo por los Alpes Australianos en verano, descubrirás una antigua y hermosa cordillera. Los picos herbosos y sin árboles, pulidos hace eones por los glaciares, están sembrados de innumerables rocas de granito de todas las formas y tamaños. Si no eres claustrofóbico y te atreves a adentrarte en una de las grietas que forman estos conjuntos rocosos, te dejará sin aliento, primero por las densas nubes de polvo plateado ultrafino que las rápidas corrientes de aire canalizan a través de las chimeneas de roca, y luego por la visión de la fuente del polvo: cientos de miles de polillas Bogong, que cubren pulcramente las paredes de la cueva. De hecho, hay unas 17 000 por metro cuadrado, pero solo las encontrarás por casualidad si tienes mucha suerte. Esto se debe a que solo conocemos un puñado de cuevas de este tipo, y las polillas están presentes allí solo durante cuatro meses en pleno verano australiano.

Antes de la llegada de los europeos, los pueblos aborígenes que habitaban ambos lados de la cordillera eran muy conscientes de la presencia de estos insectos, y durante los veranos varias tribus convergían en las altas llanuras alpinas para darse un festín de polillas Bogong, aprovechando la oportunidad para renovar viejas amistades, atender asuntos tribales y concertar matrimonios. Además de haber contribuido a la red humana ancestral, las polillas también son un componente fundamental de la red trófica alpina, siendo una fuente de alimento fundamental para varios vertebrados alpinos, incluyendo a la zarigüeya pigmea de montaña *Burramys parvus*, en peligro crítico de extinción.

¿Cómo llegan los bogongos a estas cuevas? ¿Por qué? ¿Y dónde se encuentran durante el resto del año? Esto es lo que hace a estos insectos tan extraordinarios e interesantes: resulta que la polilla bogongo es una migrante de larga distancia. Cada primavera, miles de millones de ellas abandonan el calor de sus zonas de reproducción en el sur de Queensland y el noroeste de Nueva Gales del Sur para volar más de 1000 km hasta llegar a los Alpes australianos, donde se congregan en cuevas montañosas aisladas y frescas. Una vez allí, entran en un estado latente similar a la hibernación (en verano, este estado se denomina estivación). Unos meses después, con la llegada del otoño, las polillas regresan a sus lejanos lugares de nacimiento, donde se aparean, ponen huevos y mueren. La siguiente generación repetirá la travesía migratoria.

Todo esto hace que la polilla Bogong sea, en muchos aspectos, similar a la icónica mariposa monarca norteamericana *Danaus plexippus*, salvo que es una especie nocturna y, por lo tanto, no puede orientarse con el sol. A diferencia de la mariposa monarca, donde las migraciones completas, tanto de ida como de vuelta, se realizan en varias generaciones, las polillas Bogong realizan ambas migraciones individualmente. Si consideramos a la mariposa monarca como la reina de la migración de insectos, la polilla Bogong es, sin duda, su Señor Oscuro.

¿Cómo se orientan? En resumen, no lo sabemos. Pero dado que la polilla Bogong migra durante la noche, es evidente qué información no puede utilizar: el Sol y su patrón de polarización. Estas son importantes señales de brújula que aprovechan las aves migratorias diurnas, como la mariposa monarca, así como las langostas del desierto y muchas aves. Pero por la noche, solo disponen de las señales visuales nocturnas y del campo magnético terrestre. Es bien sabido que los insectos utilizan ambos tipos de información para orientarse. Los escarabajos peloteros, por ejemplo, utilizan la Luna y su patrón de polarización circundante, así como la Vía Láctea, para hacer rodar bolas de estiércol en línea recta por la sabana africana, mientras que se ha informado que las mariposas monarca responden a los campos magnéticos al volar en un simulador de vuelo en interiores.

Pero percibir todas estas señales de la brújula solo resuelve la mitad del problema. Esta información puede guiar a las polillas en la dirección adecuada hacia los Alpes australianos, pero no proporcionará ninguna pista sobre la ubicación de una cueva específica a la que una población de polillas ha regresado generación tras generación. El viaje de la polilla Bogong puede, por lo tanto, dividirse en una parte de larga distancia y un segmento final que les permite localizar su objetivo específico. Dado que ambas partes operan en escalas espaciales muy diferentes, es probable que los mecanismos empleados y la información utilizada no sean idénticos. Para encontrar sus cuevas, las polillas Bogong podrían, por ejemplo, usar su sentido del olfato y sentirse atraídas por los cadáveres de los miembros de la familia que no estaban en condiciones para el viaje de regreso del año anterior.

¿Son todas las polillas Bogong migratorias? Dado el largo, difícil y a menudo letal viaje, debe haber una presión selectiva considerable que impulse a estos animales a lo largo de su ciclo migratorio. Sin embargo, y de nuevo de forma similar a la mariposa monarca, no todas las poblaciones de polillas Bogong son migratorias. Una de las principales poblaciones migratorias ocupa zonas de reproducción en la región de Darling Downs, al sureste de Queensland. Esta zona de distribución se fusiona con las de otras poblaciones migratorias, cuyas zonas de reproducción se extienden a lo largo de un arco hacia el suroeste, abarcando regiones del interior de Nueva Gales del Sur. Sorprendentemente, existen poblaciones locales no migratorias en ambos extremos de la ruta migratoria, tanto en Queensland como cerca de las regiones alpinas en torno a Canberra. Las zonas de distribución de estas poblaciones no migratorias se superponen con las de las migrantes, y sigue siendo un misterio cómo y por qué presentan estilos de vida tan distintos. Otra población residente no migratoria se encuentra aislada en Australia Occidental, cerca de la ciudad de Perth. Estas diferentes poblaciones de polillas Bogong, algunas con y otras sin distribuciones superpuestas, algunas migratorias y otras no migratorias, proporcionan un sistema de estudio único para investigar la ecología y la fisiología del comportamiento migratorio.

¿Migran también otras polillas? Dado que la migración de la polilla Bogong implica diversas especializaciones de hábitat y condiciones climáticas específicas, cabe preguntarse qué tan relevante es comprender este comportamiento y sus mecanismos subyacentes para otras especies. Por improbable que parezca, el comportamiento migratorio de las polillas Bogong no es inusual ni para las polillas ni para los insectos en general. De hecho, muchas especies de polillas europeas migran del norte de Europa al Mediterráneo, al igual que varias especies de Norteamérica y Asia Oriental en sus respectivos continentes (incluida una polilla con un comportamiento similar al de la polilla Bogong, la polilla del gusano cortador *Euxoa auxiliaris*, que estiva en las Montañas Rocosas de Estados Unidos). De forma similar, las libélulas migran a través del Océano Índico, así como entre ubicaciones dentro de América Central y Asia Oriental, y las langostas forman enormes enjambres migratorios a través del norte de África y Oriente Medio. Sin embargo, los movimientos migratorios de estas especies son erráticos o poco conocidos. En cambio, gracias a muchos años de observaciones realizadas por científicos y biólogos aficionados, las migraciones de la mariposa monarca y la polilla bogong están

mucho mejor descritas, especialmente en lo que respecta a sus orígenes geográficos y destinos. Por consiguiente, comprender los principios de navegación de ambas especies nos permitirá desentrañar los mecanismos migratorios relevantes para todos los insectos migratorios diurnos y nocturnos.

¿Tiene alguna otra relevancia comprender a la polilla bogong? Las polillas bogong localizan una pequeña cueva en la montaña a más de mil kilómetros de distancia, atravesando terrenos que nunca antes habían recorrido y localizando un lugar en el que nunca habían estado. Además, hacen todo esto de noche, alimentadas por unas gotas de néctar y con un cerebro del tamaño de un grano de arroz. ¡Ni se le ocurra a un ingeniero construir un robot equivalente! Para lograr este notable comportamiento, el cerebro de la polilla debe integrar información sensorial de múltiples fuentes y calcular su rumbo actual en relación con una brújula interna. Luego tiene que comparar ese rumbo con su dirección migratoria deseada y traducir cualquier desajuste en comandos de dirección compensatorios, mientras mantiene un vuelo estable en una luz muy tenue y es azotado por vientos fríos y turbulentos.

Curiosamente, cada polilla cambia su rumbo migratorio deseado, del sur en primavera (por ejemplo, desde Darling Downs) al norte en otoño, y debe usar la misma información sensorial para impulsar comportamientos opuestos entre estaciones. Su sistema nervioso simple y su comportamiento fijo y reproducible contrastan marcadamente con la complejidad del problema que la polilla Bogong debe resolver. Esto convierte a esta especie en un modelo prometedor para uno de los procesos más fundamentales que realizan todos los cerebros animales: la combinación de información sensorial con fuerzas impulsoras internas para producir un comportamiento adecuado a cada nueva situación. Y debido a su fácil acceso a la electrofisiología, la neuroanatomía y el análisis del comportamiento, junto con el fácil acceso a miles de individuos de una población floreciente y estable, la polilla Bogong es un modelo ideal no solo para comprender los circuitos neuronales que subyacen al comportamiento migratorio, sino también los que sustentan la visión nocturna, la integración sensorial, el control motor, la selección de acciones y los cambios de comportamiento dependientes del estado.

Heinze, Stanley et al. Bogong moths. Current Biology, Volume 26, Issue 7, R263 - R265

Estrategias de mejoramiento genético de características de productividad, defensa y adaptabilidad climática en la píceas blanca

Explorar la relación entre el fenotipo, el genotipo y el entorno es esencial en el análisis cuantitativo. Considerando la compleja arquitectura genética de los rasgos económicamente importantes, es imperativo integrar las interacciones genotipo-ambiente en un marco de asociación de genoma completo (GWAS) y predicción genómica (GP). Esta integración es crucial para identificar marcadores robustos con estabilidad en diversos entornos y mejorar la precisión predictiva del rendimiento de los individuos dentro de entornos objetivo específicos. **Eduardo P. Cappa y colegas** realizaron un análisis multiambiental de GWAS y GP para 30 rasgos de productividad, defensa y adaptabilidad climática en 1540 árboles de abeto blanco de Alberta, Canadá, genotipados para 467 224 SNP y que crecen en tres entornos. Identificaron 563 asociaciones significativas entre los rasgos y entornos estudiados, con 105 SNP que mostraron asociaciones superpuestas en dos o tres entornos. La densidad de la madera, el mirceno, los monoterpenos totales, el α -pineno y la catequina mostraron la mayor superposición (>50%) entre entornos. Los rasgos de intercambio gaseoso, incluyendo la concentración intercelular de CO₂ y la eficiencia intrínseca del uso del agua, mostraron el mayor número de asociaciones significativas (>38%), pero una menor estabilidad (<1.2%) entre entornos. La capacidad predictiva (AP) varió significativamente entre entornos para 20 rasgos, siendo la relación de isótopos de carbono estable el promedio más alto de AP y los rasgos de intercambio gaseoso el más bajo. Solo dos rasgos mostraron diferencias en el sesgo de predicción (PB) entre entornos, con el 80% del PB del rasgo de sitio dentro de un rango estrecho. La integración de análisis GWAS y GP multiambientales resultó útil para identificar marcadores específicos del sitio, comprender los impactos ambientales en la AP y la PB y, en última instancia, proporcionar información indirecta sobre los factores ambientales que influyeron en este programa de mejoramiento de la píceas blanca.

La píce a blanca (*Picea glauca* (Moench) Voss), una especie arbórea ampliamente distribuida en Canadá, el noreste de Estados Unidos y Alaska, se considera una especie clave en los ecosistemas forestales boreales y un valioso recurso para la industria maderera comercial. La píce a blanca también es conocida por su notable adaptabilidad, ya que crece en diversas condiciones ambientales, diversos tipos de suelo, climas fríos, así como en ambientes húmedos y secos. Dada su amplia adaptabilidad ecológica e importancia económica, comprender las bases genéticas cuantitativas de la variabilidad de los rasgos relacionados con la productividad, el crecimiento y la resiliencia a las tensiones bióticas y abióticas en distintos entornos, especialmente en el contexto de un clima en rápida evolución, es crucial para establecer prácticas de gestión forestal sostenible.

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y la predicción genómica (PG) se han convertido en herramientas poderosas para analizar rasgos complejos y optimizar los esfuerzos de mejoramiento genético en diversas especies animales y vegetales, incluyendo árboles forestales. Mediante la exploración del genoma completo, los GWAS permiten desentrañar la arquitectura de un rasgo, incluyendo el número de variantes genéticas que influyen en un rasgo cuantitativo particular, y comprender los efectos diferenciales de los alelos en los fenotipos y su vínculo con los genes causales. Por otro lado, la PG utiliza la información genómica completa para estimar los valores genéticos (VG) y predecir el rendimiento de los individuos para los rasgos objetivo. Mediante enfoques de mapeo genético, como el análisis de *loci* de rasgos cuantitativos (QTL), estudios previos sobre la píce a blanca han revelado la arquitectura genética del crecimiento, la calidad de la madera y los atributos físicos, los compuestos fenólicos y la fenología. Además, los estudios de GP en poblaciones de píce a han explorado la capacidad predictiva de la información genómica para diversos rasgos en sitios de prueba de progenie. Estos estudios destacan que la intrincada arquitectura genética de un rasgo puede complicarse aún más por una fuerte interacción genotipo-ambiente ($G \times E$).

Dado el importante impacto de $G \times E$ en la adaptación genómica diferencial en la píce a, resulta imperativo examinar las asociaciones genéticas en diferentes entornos para comprender mejor cómo los SNP específicos afectan la variabilidad de los rasgos en diversas condiciones ambientales. Este análisis también es esencial para identificar variantes genéticas fiables que demuestren efectos marcadores estables en diversos entornos, lo que podría ayudar a garantizar predicciones precisas del rendimiento individual en entornos objetivo. Sin embargo, con pocas excepciones, los análisis de GWAS y GP de BV han recibido poca atención en lo que respecta a $G \times E$, a pesar de su importancia para árboles forestales de importancia comercial, como la píce a blanca. En presencia de interacciones $G \times E$ significativas, se realizaron análisis de GWAS de un solo sitio de forma independiente para cada entorno. Si bien muchos estudios en plantas de cultivo han explorado las interacciones $G \times E$ mediante análisis de QTL, los análisis de GWAS que abordan específicamente las interacciones $G \times E$ aún son poco frecuentes. En árboles forestales, pocos estudios han examinado la interacción $G \times E$ mediante análisis de QTL o han utilizado un enfoque de genes candidatos para evaluar los efectos de SNP en diferentes entornos/sitios. Este es el primer estudio que investiga las interacciones $G \times E$ mediante GWAS en píce a blanca.

Cappa, E.P., Chen, C., Klutsch, J.G. et al. Revealing stable SNPs and genomic prediction insights across environments enhance breeding strategies of productivity, defense, and climate-adaptability traits in white spruce. *Heredity* 134, 186–199 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41437-025-00747-z>

La hibridación inducida por la deforestación en ranas filipinas crea un fenotipo distintivo con un genotipo inviable

La hibridación desempeña un papel fundamental en la historia evolutiva de muchos taxones y puede generar patrones de confusión que afectan a muchas aplicaciones posteriores. **Kin Onn Chan, Paul M. Hime y Rafe M. Brown** demostraron empíricamente cómo la hibridación ofusca la inferencia filogenética (mediante el efecto de rama artefactual), los límites entre especies y la taxonomía en una radiación adaptativa de ranas. Las ranas filipinas de boca estrecha del género *Kaloula* exhiben una amplia gama de adaptaciones fenotípicas y ecológicas, pero su historia evolutiva y taxonomía siguen siendo poco conocidas. En particular, el complejo *Kaloula conjuncta* contiene numerosas subespecies con límites taxonómicos sin resolver y relaciones evolutivas poco claras. Dentro de este complejo, *Kaloula conjuncta stickeli*, hasta ahora se consideraba una subespecie rara, enigmática y fenotípicamente distinta que no se había encontrado desde su descripción original hace casi 80 años. *K. c. stickeli* comparte alelos con *K. conjuncta meridionalis* y otra especie fuera del grupo *conjuncta*, *K. picta*. Usando secuenciación de captura dirigida y un marco analítico robusto, los autores muestran que a pesar de tener un fenotipo único, *K. c. stickeli* es probablemente un híbrido F1 inviable entre *K. c. meridionalis* y *K. picta* y por lo tanto, no garantiza el reconocimiento taxonómico. Estos resultados muestran cómo los enfoques estándar de la industria en inferencia sistemática y taxonomía integrativa (métodos morfológicos, filogenómicos, de agrupamiento y basados en la distancia) pueden generar resultados engañosos para identificar y comprender las afinidades de los híbridos. En contraste, demuestran cómo los enfoques de coalescencia multiespecífica en red y de genética poblacional son más eficaces para inferir con precisión la historia evolutiva reticulada. También proponen un fenómeno poco común de hibridación inducida por la deforestación, que podría tener importantes consecuencias ante la destrucción forestal a gran escala del Sudeste Asiático.

Chan, K.O., Hime, P.M. & Brown, R.M. Deforestation-induced Hybridization in Philippine Frogs Creates a Distinct Phenotype With an Inviabile Genotype. *Heredity* 134, 200–208 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41437-025-00748-y>



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer

Un marco genético para la prevención del Alzheimer

La genética ha sido la fuerza impulsora en el establecimiento del marco biológico para la investigación del Alzheimer. A finales del siglo pasado, la identificación de familias en las que las mutaciones interrumpen el procesamiento amiloide —y causan casi inexorablemente la enfermedad de Alzheimer— marcó un cambio de paradigma que sentó las bases para el desarrollo de biomarcadores y anticuerpos terapéuticos que se utilizan actualmente. En *The Lancet Neurology*, una revisión analiza la evidencia obtenida de personas portadoras de variantes genéticas que pueden conferir protección contra el Alzheimer. Algunas de estas variantes podrían proteger a los portadores de la demencia durante décadas, lo que demuestra que la genética también es crucial para orientar un marco de investigación para la prevención. Hasta la fecha, se han identificado pocas variantes protectoras, pero la búsqueda de nuevos *loci* continúa. Los autores distinguen entre los efectos que pueden mitigar la neuropatología y aquellos sobre la resiliencia (es decir, sobre la preservación de la función cognitiva independientemente de la neuropatología). Una mejor comprensión de la resistencia neuropatológica y la resiliencia cognitiva proporcionará una valiosa fuente de información para orientar las estrategias de prevención de la demencia.

Las mutaciones autosómicas dominantes en APP, PSEN1 y PSEN2 causan la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, y sus efectos biológicos pueden detectarse en portadores jóvenes y sanos décadas antes de la aparición de los síntomas clínicos. En la enfermedad de Alzheimer relacionada con el síndrome de Down, la demencia de inicio temprano también está determinada genéticamente por una copia adicional de APP en el cromosoma 21. Otras variantes raras (SORL1, ABCA7, TREM2, etc.) también están fuertemente asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en investigaciones sobre la enfermedad de Alzheimer familiar, la concordancia entre progenitores e hijos fue inferior al 50% esperado, lo que indicó la existencia de otras variantes u otros factores que contribuyen a las diferencias en la edad de inicio y el fenotipo clínico. La genética señala a APOE como un factor clave tanto para el desarrollo de enfermedades como para la protección contra ellas. El alelo APOE ϵ 4 es el factor de riesgo genético más común para la demencia y tiene efectos importantes. De hecho, la homocigosidad del alelo APOE ϵ 4 podría ser una forma genéticamente determinada de la enfermedad de Alzheimer, aunque las personas homocigotas para APOE ϵ 4 no siempre desarrollan deterioro cognitivo en la vejez. El alelo APOE ϵ 2 confiere efectos protectores, mientras que algunas variantes de APOE ϵ 3 proporcionan resistencia a la patología tau. La heredabilidad es alta para las presentaciones esporádicas que prevalecen en personas mayores, y los estudios de asociación de todo el genoma (GWA) han identificado variantes comunes en más de 70 genes o *loci* que contribuyen acumulativamente a la predisposición genética. Podría existir un continuo genético desde fenotipos de inicio temprano (mutaciones raras con grandes efectos) hasta fenotipos de inicio tardío (variantes comunes con pequeños efectos), aunque variantes en PSEN1 y PSEN2, por ejemplo, también se encuentran en familias con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Para aumentar esta complejidad, las variantes protectoras en APP, ABCA7, TREM2 y otros genes asociados con la enfermedad de Alzheimer actúan como salvaguardas para la resistencia o resiliencia. Se necesitan estudios funcionales para revelar estos mecanismos de prevención, lo que podría conducir a nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas. Las diferencias en la magnitud del efecto según el sexo y la ascendencia no se han establecido para ninguno de estos genes, pero podrían ser sustanciales. Cabe destacar que APOE ϵ 4 tiene diferentes efectos en personas de diferentes antecedentes ancestrales; de ahí la importancia de realizar estudios genéticos y funcionales en diversas poblaciones. El hecho de que tantas variantes genéticas estén asociadas con la enfermedad de Alzheimer posiblemente indica que muchas vías están involucradas en su fisiopatología: una plétora de redes moleculares moduladas por factores epigenéticos y ambientales. Los determinantes sociales de la salud podrían, por sí mismos, afectar la identificación de asociaciones genéticas en las GWA, pero la genómica funcional (que combina genómica, proteómica y metabolómica) debería ayudar a esclarecer la dirección causal y la cronología de las interacciones gen-ambiente. Mediante estos enfoques de biología de redes, el programa Resilience-AD y otras iniciativas de investigación cruciales buscan descifrar las interacciones moleculares que protegen la función cognitiva a lo largo de la vida.

En su último Informe de Estudio de Consenso para acelerar el progreso en la prevención y el tratamiento de la demencia, las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de EE. UU. (NASEM) postulan que el enfoque en la resiliencia es una alternativa atractiva a la investigación convencional centrada en la patología amiloide y tau, y consideran prioritario el esclarecimiento de la genética de la resistencia y la resiliencia. Paralelamente a esta investigación, la evidencia sobre los factores de riesgo modificables debe traducirse en intervenciones para reducir la carga global de la enfermedad de Alzheimer.

Editorial. A genetic framework for Alzheimer's disease prevention. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 6, p471, June 2025.

Variantes genéticas protectoras contra la enfermedad de Alzheimer

Los estudios genéticos pueden ofrecer información valiosa para el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad de Alzheimer. Se han encontrado variantes genéticas protectoras que retrasan la aparición del deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer esporádica y en portadores de mutaciones que suelen causar Alzheimer autosómico dominante en la mediana edad. El estudio de familias portadoras de mutaciones autosómicas dominantes ofrece una oportunidad única para descubrir modificadores genéticos de la progresión de la enfermedad, incluyendo variantes raras en genes como APOE y RELN. Comprender cómo estas variantes confieren protección puede ayudar a identificar las vías biológicas que contribuyen a la resiliencia cognitiva, como la vía del receptor APOE del proteoglicano heparán-sulfato, las vías de señalización impulsadas por TREM-2 en la microglía y la fagocitosis. Las terapias capaces de replicar los efectos beneficiosos de estas defensas naturales podrían proporcionar nuevas estrategias para ralentizar o prevenir la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Claudia Marino et al. Protective genetic variants against Alzheimer's disease. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 6, p524-534, June 2025.

Predicción del depósito cerebral de amiloide y tau y del deterioro cognitivo en personas con síndrome de Down

El síndrome de Down se considera una forma genética de la enfermedad de Alzheimer, y más del 90% de los adultos con síndrome de Down desarrollan cambios patológicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer a la edad de 40 años, probablemente debido a una copia adicional del gen codificador de la proteína precursora amiloide ubicado en el cromosoma 21. A pesar de algunas diferencias en el momento, la distribución espacial o la magnitud, la progresión general del depósito cerebral de amiloide- β ($A\beta$) y tau (medido con PET) es relativamente similar en el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. Como tal, los biomarcadores sanguíneos de las patologías de $A\beta$ y tau relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, que incluyen tau fosforilada en treonina 217 (p-tau217), tau fosforilada en treonina 181 (p-tau181), luz de neurofilamento (NfL; un marcador de neurodegeneración) y proteína ácida fibrilar glial (GFAP; un marcador de astrogliosis) han demostrado ser prometedores para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down. Por ejemplo, en dos estudios separados que incluyeron personas con síndrome de Down, el p-tau181 plasmático y la GFAP se asociaron con medidas basales de $A\beta$ -PET y atrofia cerebral en regiones cerebrales típicamente asociadas con la patología de la enfermedad de Alzheimer, y discriminaron con precisión a los individuos con síndrome de Down que tenían síntomas de la enfermedad de Alzheimer de aquellos sin síntomas. Al mismo tiempo, en una investigación transversal que comparó diferentes biomarcadores plasmáticos (es decir, $A\beta$ 42/40, GFAP, NfL, p-tau217 y tau total [t-tau]), p-tau217 tuvo el mejor desempeño para detectar el estado anormal de $A\beta$ -PET o tau-PET y fue el único biomarcador plasmático asociado independientemente con las puntuaciones cognitivas al inicio. Aunque estos hallazgos son alentadores, un paso importante hacia adelante será desarrollar biomarcadores sanguíneos para predecir el declive cognitivo posterior y los cambios en la carga de tau, donde este último está más relacionado con el inicio de la neurodegeneración y el declive cognitivo que los cambios en la patología $A\beta$. La complejidad de las pruebas cognitivas en el síndrome de Down, que es desafiante debido a las diferencias en los niveles iniciales de discapacidad intelectual y función cognitiva, junto con la edad altamente variable al inicio de la demencia causada por la enfermedad de Alzheimer (que abarca 32 años),

resalta la necesidad fundamental de la detección respaldada por biomarcadores del declive cognitivo relacionado con la enfermedad de Alzheimer. Dichos biomarcadores podrían implementarse en la evaluación pronóstica de personas con síndrome de Down en la práctica clínica, para permitir la atención adecuada y la toma de decisiones en políticas sanitarias para esta población. Los biomarcadores también podrían facilitar la inscripción de participantes con síndrome de Down, quienes presentan un alto riesgo de acumulación posterior de tau y deterioro cognitivo, en ensayos clínicos que evalúan los efectos de las terapias modificadoras de la enfermedad en estos dos resultados. Además, los biomarcadores plasmáticos de la patología A β podrían ser útiles para el cribado y la selección de personas con síndrome de Down en ensayos clínicos de fármacos dirigidos a amiloide. Es importante destacar que actualmente se desconocen las relaciones entre los biomarcadores plasmáticos y los cambios en la PET-A β o la PET-tau a lo largo del tiempo en personas con síndrome de Down. Además, aunque el NfL plasmático y la GFAP se han vinculado a la progresión clínica en personas con síndrome de Down a lo largo del continuo de la enfermedad de Alzheimer, las asociaciones entre otros biomarcadores plasmáticos (p. ej., p-tau217) y la cognición longitudinal en esta población permanecen en gran parte sin explorar. Por lo tanto, **Shorena Janelidze y colegas** se propusieron determinar cuál de los prometedores biomarcadores plasmáticos asociados con la enfermedad de Alzheimer predice y rastrea mejor el deterioro cognitivo y los cambios en la patología de A β y tau en personas con síndrome de Down. Midieron las concentraciones plasmáticas de A β 42/40, GFAP, NfL, p-tau217 y t-tau al inicio y durante el seguimiento en una cohorte de participantes con síndrome de Down que se sometieron a evaluaciones cognitivas y PET longitudinales.

Este estudio de cohorte longitudinal incluyó datos de 258 adultos (≥ 25 años) con síndrome de Down, a quienes se les realizó un seguimiento prospectivo cada 16 meses como parte del estudio longitudinal del Consorcio de Biomarcadores de Alzheimer-Síndrome de Down (reclutados en siete centros universitarios de EE. UU. y el Reino Unido entre el 13 de julio de 2016 y el 15 de enero de 2019). Los participantes se sometieron a evaluaciones basales y longitudinales de la tau plasmática fosforilada en treonina 217 (p-tau217), la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), la β -amiloide (A β)42/40, la luz de neurofilamento (NfL) o la tau total (t-tau). Se examinaron las asociaciones de los biomarcadores plasmáticos basales y los cambios longitudinales en los biomarcadores plasmáticos con los cambios en el funcionamiento cognitivo global (puntuaciones del Examen del Estado Mental del Síndrome de Down [DS-MSE]), la PET-A β y la PET-tau mediante modelos de regresión lineal. El riesgo de progresión a demencia asociado a biomarcadores plasmáticos se evaluó mediante análisis de regresión de Cox.

Los niveles basales de p-tau217, así como de GFAP, NfL o t-tau, se asociaron individualmente con cambios longitudinales en DS-MSE, A β -PET y tau-PET, y con la progresión a demencia. Sin embargo, en modelos combinados, solo el valor basal p-tau217 permaneció asociado con cambios en DS-MSE (β -0.30 [IC del 95%: -0.45 a -0.15], $p = 0.0001$, $n = 220$), tau-PET (0.42 [0.14 a 0.70], $p = 0.0039$, $n = 88$) y progresión a demencia (cociente de riesgos 3.51 [IC del 95%: 1.76-7.00], $p = 0.0004$, $n = 194$), mientras que el valor basal p-tau217 (0.29 [0.14-0.45], $p = 0.0003$) y GFAP (0.37 [0.18-0.56], $p = 0.0003$) se asociaron con cambios en A β -PET ($n = 106$ para ambos). Se observaron asociaciones similares entre la p-tau217 longitudinal o la GFAP y los cambios en DS-MSE (p-tau217: β -0.33 [IC del 95%: -0.52 a -0.13], $p = 0.0015$, $n = 133$), tau-PET (p-tau217: 0.61 [0.40 a 0.83], $p < 0.0001$, $n = 87$) y A β -PET (p-tau217: 0.35 [0.19 a 0.50], $p < 0.0001$; GFAP: 0/49 [0.27 a 0.70], $p < 0.0001$, $n = 88$).

Los niveles plasmáticos de p-tau217 basales y longitudinales se asociaron con un deterioro posterior de la cognición global, progresión a demencia y aumento de la carga de tau, mientras que los niveles basales de p-tau217 y GFAP se asociaron con la acumulación de A β . Estos hallazgos sugieren que los niveles plasmáticos de p-tau217 y GFAP podrían ser valiosos para la evaluación pronóstica de la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down, tanto en contextos clínicos como de investigación. Los resultados respaldan la evaluación de estos biomarcadores para el seguimiento de la progresión de la enfermedad en ensayos clínicos de la enfermedad de Alzheimer relacionada con el síndrome de Down.

Financiación: Consejo Europeo de Investigación e Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (Instituto Nacional de Salud).

Shorena Janelidze et al. Prediction of amyloid and tau brain deposition and cognitive decline in people with Down syndrome using plasma biomarkers: a longitudinal cohort study. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 7, p591-600, July 2025.

Seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo con gantenerumab en la enfermedad de Alzheimer de herencia dominante

La eliminación de la placa amiloide mediante terapias con anticuerpos monoclonales ralentiza la progresión clínica en la enfermedad de Alzheimer sintomática; sin embargo, se desconoce su potencial para retrasar la aparición de síntomas clínicos en personas asintomáticas. La Unidad de Ensayos de la Red de Alzheimer de Herencia Dominante (DIAN-TU) es un ensayo de plataforma en curso que evalúa la seguridad y la eficacia de múltiples productos en investigación en participantes con enfermedad de Alzheimer de herencia dominante (DIAD). Con base en los hallazgos de la eliminación de amiloide y los efectos biológicos posteriores del grupo de gantenerumab del ensayo de plataforma, **Randall J Bateman y colegas** continuaron un estudio de extensión abierto (EVA) de 3 años para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo con altas dosis de gantenerumab.

El ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de fase 2/3 y multibrazo (DIAN-TU-001) evaluó solanezumab o gantenerumab frente a placebo en participantes que se encontraban entre 15 años antes y 10 años después de la edad estimada hasta el inicio de los síntomas y que presentaban una puntuación global en la Escala de Demencia Clínica (CDR) de 0 (cognitivamente normal) a 1 (demencia leve). A este estudio le siguió un estudio de extensión abierto (EVA) del tratamiento con gantenerumab, realizado en 18 centros de estudio en Australia, Canadá, Francia, Irlanda, Puerto Rico, España, Reino Unido y Estados Unidos. Para su inclusión en el estudio de opciones de tratamiento (OLE), los participantes con riesgo de DIAD habían participado en el periodo doble ciego del estudio DIAN-TU-001 y debían conocer su estado mutacional. Se investigó el aumento de dosis de gantenerumab subcutáneo hasta 1500 mg cada 2 semanas. Debido a la falta de una vía reguladora para gantenerumab, el estudio se suspendió prematuramente tras un análisis intermedio preespecificado (cuando la mayoría de los participantes habían completado 2 años de tratamiento) de la medida clínica CDR-Suma de Cajas (CDR-SB). El resultado principal del análisis final fue el índice de captación estandarizado (SUVR) de la placa amiloide mediante tomografía por emisión de positrones con compuesto B de Pittsburgh 11C (PiB-PET) a los 3 años, evaluado en el grupo por intención de tratar modificado (mITT; definido como participantes que recibieron cualquier tratamiento con gantenerumab después de la evaluación inicial del paciente (OLE), se sometieron a al menos una evaluación del SUVR de PiB-PET antes del tratamiento con gantenerumab y a una evaluación posterior a la evaluación inicial). Todos los participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio en la OLE se incluyeron en el análisis de seguridad. DIAN-TU-001 (NCT01760005) y la OLE (NCT06424236) están registrados en ClinicalTrials.gov.

De los 74 participantes reclutados en el estudio OLE entre el 3 de junio de 2020 y el 22 de abril de 2021, 73 se inscribieron y recibieron tratamiento con gantenerumab. 47 (64%) suspendieron la dosis debido a la finalización prematura del estudio por parte del patrocinador, y 13 (18%) lo abandonaron prematuramente por otros motivos; 13 personas completaron 3 años de tratamiento. El grupo mITT para el análisis principal estuvo compuesto por 55 participantes. En el análisis intermedio, el cociente de riesgos instantáneos (HR) para el deterioro clínico de CDR-SB en portadores asintomáticos de la mutación fue de 0.79 ($n = 53$ [IC del 95%: 0.47 a 1.32]) para los participantes tratados con gantenerumab en el periodo doble ciego o en el periodo de ELO (cualquier Gant), y de 0.53 ($n = 22$ [0.27 a 1.03]) para los participantes tratados con gantenerumab durante el periodo más prolongado (Gant más prolongado). En el análisis final, el cambio medio ajustado desde el inicio en el periodo de ELO hasta el tercer año en el SUVR de la PET-PiB fue de -0.71 SUVR (IC del 95%: -0.88 a -0.53, $p < 0.0001$). Se observaron anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide en el 53% (39 de 73) de los participantes: el 47% (34 de 73) presentaron microhemorragias, el 30% (22 de 73) edema y el 6% (cinco de 73) se asociaron con siderosis superficial. No se produjeron macrohemorragias ni fallecimientos asociados al tratamiento.

La eliminación parcial o a corto plazo del amiloide no mostró efectos clínicos significativos. Sin embargo, la eliminación completa del amiloide a largo plazo podría retrasar la aparición de los síntomas y la progresión de la demencia. Estas conclusiones son limitadas debido al diseño de la OLE y al uso de controles externos, y deben confirmarse en ensayos a largo plazo.

Financiación: Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, Asociación de Alzheimer, Fundación GHR y F. Hoffmann-La Roche/Genentech.

Randall J Bateman et al. Safety and efficacy of long-term gantenerumab treatment in dominantly inherited Alzheimer's disease: an open-label extension of the phase 2/3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled platform DIAN-TU trial. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 4p316-330 April 2025

Enfermedad de Parkinson

Terapia génica para la enfermedad de Parkinson

La terapia génica se ha mostrado prometedora desde hace tiempo como método para la alteración dirigida de la función neuronal en la enfermedad de Parkinson. Diversos enfoques de terapia génica buscan corregir circuitos disfuncionales o proteger neuronas vulnerables para ralentizar la progresión de la enfermedad. Los ensayos clínicos han utilizado vectores virales para administrar genes, ya sea directamente en regiones cerebrales mediante inyección estereotáxica o globalmente mediante infusión en el LCR de la cisterna magna. La administración bilateral de GAD en el núcleo subtalámico ha producido algunas mejoras clínicas, al igual que la administración en el putamen de genes que codifican enzimas implicadas en la síntesis de dopamina. La terapia génica con factores de crecimiento ha sido el foco de varios estudios, con evidencia neuropatológica y de imagen de la expresión génica y posible neuroprotección. Un ensayo en curso de terapia génica para corregir la GBA mutada en pacientes con enfermedad de Parkinson y mutaciones de GBA es el primero en utilizar la terapia génica para intentar corregir una causa genética de la enfermedad de Parkinson en seres humanos. Los avances técnicos en la administración de vectores, como las nuevas cápsides y la disrupción de la barrera hematoencefálica mediante ultrasonido focalizado, contribuirán al avance de la terapia génica en la enfermedad de Parkinson.

Graham Winston et al. Gene therapy for Parkinson's disease: trials and technical advances. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 6, p548-556, June 2025.

Valor diagnóstico y pronóstico de las medidas cinéticas de α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson

La positividad del ensayo de amplificación de semillas de α -sinucleína (SAA) se ha propuesto como un biomarcador diagnóstico para la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, los estudios sobre el valor pronóstico de este biomarcador se han limitado a estudios pequeños, en un solo centro, con períodos de seguimiento cortos. **Christina D Orrú y colegas** evaluaron el valor diagnóstico y pronóstico de las mediciones cuantitativas de la cinética de la SAA de α -sinucleína en el LCR en la enfermedad de Parkinson.

En este estudio de cohorte longitudinal, recopilaron y analizaron datos de participantes con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y controles sanos, incluidos en tres cohortes: la cohorte de parkinsonismo del Reino Unido, el estudio observacional internacional de la Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson (PPMI) y la cohorte de enfermedad de Parkinson de Tübinga. Los datos basales de SAA de α -sinucleína en LCR y los datos clínicos longitudinales se recopilaron entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de noviembre de 2023. Se calcularon las siguientes medidas cinéticas de siembra a partir de la curva de SAA de α -sinucleína para cada muestra positiva para SAA: tiempo hasta el umbral (TTT) para un resultado positivo de SAA; fluorescencia máxima de tioflavina T durante el tiempo de reacción (MaxThT); y área bajo la curva de fluorescencia durante el tiempo de reacción (AUC). Compararon las medidas cinéticas de siembra entre la enfermedad de Parkinson esporádica y la parálisis supranuclear progresiva, y entre la enfermedad de Parkinson esporádica y la enfermedad de Parkinson monogénica. Utilizaron análisis de tiempo hasta el evento para evaluar la capacidad de las medidas cinéticas de la SAA de α -sinucleína para predecir un resultado desfavorable en la enfermedad de Parkinson, ajustando por sexo, edad y duración de la enfermedad en la prueba de SAA.

Analizaron datos de 1631 participantes: datos generados recientemente de la cohorte de parkinsonismo del Reino Unido (enfermedad de Parkinson, n = 66; parálisis supranuclear progresiva, n = 52; controles, n = 9) y datos generados previamente de las cohortes PPMI (enfermedad de Parkinson, n = 1036; controles, n = 239) y Tübingen (enfermedad de Parkinson, n = 229). En la cohorte de parkinsonismo del Reino Unido, la α -sinucleína SAA fue positiva en 63 (96%) de 66 muestras de enfermedad de Parkinson y ocho (15%) de 52 muestras de parálisis supranuclear progresiva. Seis (75%) de ocho muestras de

parálisis supranuclear progresiva positivas presentaron una cinética de siembra baja y lenta (MaxThT bajo y TTT alto) como marcador de copatología de cuerpos de Lewy. El TTT fue más rápido en la enfermedad de Parkinson asociada a GBA1 en comparación con la enfermedad de Parkinson esporádica, tanto en la cohorte PPMI ($p=0.04$) como en la de Tübingen ($p=0.01$). En la cohorte PPMI, tras excluir a los individuos con un resultado desfavorable en el momento de la prueba SAA basal, se observó un resultado desfavorable en 593 (73%) de 810 participantes con enfermedad de Parkinson con SAA- α positiva durante un período de seguimiento medio de 4,5 años (RIC 2-9). El TTT basal predijo únicamente el deterioro cognitivo (puntuación de la Evaluación Cognitiva de Montreal ≤ 21) como un componente de un resultado desfavorable en la enfermedad de Parkinson en las cohortes PPMI ($n = 824$, cociente de riesgos instantáneos [HR] 2.36 [IC del 95%: 1.60-3.46], $p = 0.001$) y Tübingen ($n = 135$, 2.17 [1.07-4.41], $p = 0.03$). La TTT también predijo el deterioro cognitivo en un subgrupo de participantes con enfermedad de Parkinson en la cohorte PPMI que no presentaron biomarcadores de enfermedad de Alzheimer ($n = 355$, HR 1.80 [IC del 95%: 1.03-3.18], $p = 0.04$).

La evaluación de las medidas cinéticas de la SAA de la α -sinucleína podría facilitar la diferenciación diagnóstica entre la enfermedad de Parkinson y la parálisis supranuclear progresiva con copatología de cuerpos de Lewy. Además, se observa una cinética de siembra más rápida en la enfermedad de Parkinson asociada a GBA1 y que predice el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson independientemente de la copatología de la enfermedad de Alzheimer.

Financiación: Consejo de Investigación Médica, Asociación PSP.

Christina D Orrú et al. Diagnostic and prognostic value of α -synuclein seed amplification assay kinetic measures in Parkinson's disease: a longitudinal cohort study. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 7, p580-590, July 2025.

Avances en el diagnóstico, la clasificación y el manejo del dolor en la enfermedad de Parkinson

Con más de 10 millones de personas afectadas en todo el mundo, la enfermedad de Parkinson es el trastorno neurológico de más rápido crecimiento. Más de dos tercios de las personas con enfermedad de Parkinson viven con dolor crónico, que puede manifestarse en diversas etapas de la enfermedad, afectando sustancialmente las actividades diarias y la calidad de vida. El Sistema de Clasificación del Dolor de la enfermedad de Parkinson supera las limitaciones de los sistemas de clasificación anteriores al distinguir entre el dolor relacionado con la enfermedad de Parkinson y el dolor no relacionado, a la vez que incorpora descriptores clínicos y fisiopatológicos (mecanicistas) como el dolor nociceptivo, neuropático y nociplásico. Este sistema proporciona un marco para un diagnóstico preciso y una terapia basada en mecanismos. Junto con la clasificación adecuada del dolor, la consideración de enfoques terapéuticos que incluyan estrategias no invasivas (farmacológicas y no farmacológicas) e invasivas adaptadas a tipos específicos de dolor refinará e informará los ensayos de investigación y la práctica clínica en lo que respecta al tratamiento del dolor en la enfermedad de Parkinson.

Michele Tinazzi et al. Advances in diagnosis, classification, and management of pain in Parkinson's disease. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 4, p331-347, April 2025

Enfermedad de Huntington

Expansión descontrolada de CAG en neuronas susceptibles a la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante, genética y poco frecuente, causada por expansiones de repeticiones de CAG en el gen HTT. Esta expansión es polimórfica en el alelo sano y contiene más de 35 repeticiones en el alelo patológico. Cuanto mayor sea la expansión de repeticiones de CAG, menor será la edad de inicio y mayor la gravedad de la progresión de la enfermedad de Huntington. Se ha demostrado que la variabilidad en la edad de inicio que no se explica por el tamaño de la repetición CAG está parcialmente relacionada con la modificación de genes, incluyendo aquellos implicados en la reparación del ADN que interactúan con la secuencia de repetición. La aparición de síntomas clínicos evidentes, definidos por el Sistema Integrado de Estadificación de la Enfermedad de Huntington como estadio 2, ocurre alrededor de los 40 años. Barnat y sus colegas proporcionaron evidencia convincente de que la enfermedad de Huntington altera el desarrollo neurológico, mostrando que los fetos con expansiones CAG entre 39 y 42 repeticiones tienen anomalías corticales ya a las 13 semanas de gestación. Los cambios en el desarrollo neurológico podrían sentar las bases para la neurodegeneración más adelante en la vida. El largo período de tiempo antes de la aparición de los síntomas se ha atribuido a la acumulación de la proteína huntingtina tóxica (HTT). También es posible que la HTT, expresada en individuos con expansiones heterocigotas, compense la función deteriorada de la forma mutada hasta que, con el tiempo, este efecto compensatorio se vuelve insuficiente, particularmente con el envejecimiento.

Alexandra Durr. Uncontrolled CAG expansion in neurons susceptible to Huntington's disease. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 4, p282-284, April 2025

Enfermedad de Huntington-like 2

La enfermedad de Huntington-line 2 (HDL2) se presenta típicamente en la mediana edad con una tríada progresiva e implacable de anomalías motoras, emocionales y cognitivas que conducen a la muerte en un plazo de diez a veinte años. La HDL2 no se puede diferenciar clínicamente de la enfermedad de Huntington (EH). Las anomalías neurológicas incluyen corea, hipocinesia (rigidez, bradicinesia), disartria, anomalías de los movimientos oculares y la marcha, e hiperreflexia en las etapas avanzadas de la enfermedad. Existe una fuerte correlación entre la duración de la enfermedad y la progresión de los signos y síntomas motores y cognitivos.

El diagnóstico de HDL2 se establece en un probando con hallazgos clínicos característicos y expansión heterocigótica de 40 o más repeticiones de trinucleótidos CTG en JPH3, identificadas mediante pruebas genéticas moleculares.

El tratamiento es sintomático y presumiblemente similar al de la EH y otros trastornos neurodegenerativos, aunque esto debe considerarse especulativo a la espera de datos objetivos. Los agentes farmacológicos que pueden suprimir los movimientos anormales incluyen la tetrabenazina y sus derivados, o agentes neurolépticos en dosis bajas como la flufenazina y el haloperidol. Se recomienda retirar las alfombras sueltas y el desorden del hogar y minimizar o eliminar la necesidad de usar escaleras para prevenir caídas y otras lesiones; se realizará una evaluación y tratamiento fisioterapéutico para problemas de movilidad. Terapia del habla, dispositivos de comunicación y modificaciones ambientales para la disartria; derivaciones a logopedia y nutrición para la disfagia; la comida debe prepararse de forma que se evite la asfixia; se deben realizar cambios en la alimentación cuando sea necesario para minimizar el riesgo de aspiración; puede ser necesario reducir o limitar la conducción para prevenir el riesgo de accidentes; planificación financiera; intervenciones ambientales para problemas cognitivos; los antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo (litio, ácido valproico, carbamazepina y lamotrigina), terapia electroconvulsiva y, ocasionalmente, estimulantes pueden mejorar las manifestaciones psiquiátricas. Educación sobre la evolución de la enfermedad; apoyo de trabajo social y coordinación de cuidados.

Vigilancia: Evaluación anual o con mayor frecuencia según sea necesario para evaluar las habilidades motoras, incluyendo la marcha y los movimientos anormales; evaluación de la movilidad mediante fisioterapia y estrategias o dispositivos adecuados para minimizar las caídas; evaluación de las

habilidades cognitivas y la seguridad al volante para garantizar que las personas afectadas no representen un peligro para sí mismas ni para los demás; evaluación del peso, la nutrición, la deglución y el riesgo de aspiración para implementar cambios en la alimentación cuando sea necesario. Evaluar las manifestaciones psiquiátricas, incluyendo el estado de ánimo, la tendencia suicida, la ansiedad, la irritabilidad y la apatía; evaluar las preocupaciones sobre el sueño y la sexualidad; evaluar las necesidades familiares; evaluar la planificación para el futuro (asuntos financieros y legales).

Fármacos/circunstancias a evitar: Cualquier agente que aumente la ataxia debe usarse con precaución; iniciar el tratamiento con psicofármacos en dosis bajas y aumentar las dosis con precaución; minimizar la polifarmacia, ya que puede aumentar el riesgo de delirio.

Asesoramiento genético: El HDL2 se hereda de forma autosómica dominante. La mayoría de las personas con HDL2 tienen un progenitor afectado. En el momento de la concepción, cada hijo de una persona con HDL2 tiene un 50% de probabilidades de heredar el alelo causante del HDL2. Los hijos que heredan un alelo patógeno (de penetrancia completa) causante del HDL2 (≥ 40 repeticiones CTG) se consideran en riesgo de desarrollar HDL2 a lo largo de su vida. La descendencia que hereda un alelo de significancia cuestionable (29-39 repeticiones CTG) puede o no desarrollar manifestaciones de HDL2. Es posible realizar pruebas a adultos asintomáticos en riesgo de HDL2 una vez que se ha identificado una expansión heterocigótica de una repetición CTG en JPH3 en un familiar afectado. La prueba de la expansión de la repetición CTG de JPH3 en ausencia de manifestaciones definidas de la enfermedad es una prueba predictiva. Se recomienda prudencia al seguir las mismas pautas de pruebas genéticas utilizadas para la EH, incluyendo asesoramiento previo a las pruebas, un confidente que sirva como apoyo social y la disponibilidad de asesoramiento tras la divulgación de los resultados genéticos. Si se ha confirmado la presencia de un alelo causante de HDL2 en el progenitor afectado o en un familiar afectado del progenitor en riesgo, es posible realizar pruebas genéticas prenatales y preimplantacionales.

Anderson DG, Krause A, Margolis RL. Huntington Disease-Like 2. 2004 Jan 30 [updated 2025 Apr 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301701.

Esclerosis Múltiple

Avances en Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune más común del sistema nervioso central (SNC) y su prevalencia está aumentando a nivel mundial. Es una causa importante de discapacidad en jóvenes y una fuente de considerable carga sanitaria.

La EM fue definida por primera vez como enfermedad en 1868 por Charcot y se demostró que se debía a la desmielinización del SNC, la astrogliosis y la degeneración axonal mediante estudios histopatológicos exhaustivos realizados posteriormente en los siglos XIX y XX. En las últimas tres décadas, el diagnóstico y el tratamiento de la EM han experimentado una transformación. Una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos ha dado lugar a estrategias terapéuticas innovadoras, impulsadas en gran medida por la aparición de anticuerpos monoclonales modificadores de la enfermedad. Con los avances significativos en el control de los elementos inflamatorios de la EM, el enfoque se está centrando en la investigación y el tratamiento de los aspectos progresivos y degenerativos de la enfermedad. Además, a medida que se consolida la evidencia del papel etiológico de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), se está explorando el potencial preventivo de la vacunación.

Epidemiología

La epidemiología de la EM está cambiando. Su prevalencia está aumentando y, a nivel mundial, en 2020, se estima que 2.8 millones de personas vivían con la enfermedad. En 2021, 131.12 australianos por cada 100 000 habitantes padecían EM, frente a los 103.7 por cada 100 000 de 2017. Regiones con alta prevalencia, como Dinamarca y Escocia, han reportado un aumento de la prevalencia tres veces mayor, y la incidencia se ha duplicado. La edad mediana de diagnóstico es de 32 años, y las mujeres

se ven afectadas entre 2 y 5 años antes que los hombres. La EM de inicio tardío, definida como la aparición de síntomas después de los 50 años, también está aumentando y representó el 12% de los casos en un reciente estudio de registro sueco. En general, la edad promedio de la población con EM está aumentando, y la prevalencia máxima se estima en la sexta década de la vida. La trayectoria de la enfermedad también está cambiando, ya que el diagnóstico temprano y los avances en el tratamiento retrasan los hitos de discapacidad y mejoran la supervivencia. Se han estudiado desde hace tiempo importantes variaciones geográficas en la prevalencia de la EM, que aún persisten. La mayor frecuencia de la enfermedad se encuentra en el norte de Europa y América del Norte. La menor frecuencia se encuentra en el Sudeste Asiático y África, donde la incidencia es de tan solo 0.4 por 100 000, en comparación con 6.8 en Europa. Sin embargo, regiones con una prevalencia históricamente baja están reportando recientemente tasas más altas de EM. En el norte de Japón, la prevalencia de la EM ha aumentado de 8.6 a 22.4 por 100 000 en dos décadas. Esto, al igual que en otras regiones del mundo, parece indicar un aumento real en la frecuencia de la enfermedad, como lo demuestran las crecientes tasas de incidencia.

A nivel mundial, la proporción entre mujeres y hombres es de 3:1, aunque varía según la región, desde 2.1:1 en Turquía hasta 5:1 en Malasia. En Australia, la proporción de sexos ha aumentado notablemente en las últimas décadas. En Newcastle, Nueva Gales del Sur, la prevalencia en mujeres aumentó un 371.4% entre 1981 y 2021, mientras que en hombres el aumento fue del 220.4%, de modo que la proporción de sexos pasó de 1.4 a 3.3. Esto ha llevado a especular que un factor ambiental específico de la mujer podría ser relevante en la patogénesis de la enfermedad.

Factores de riesgo

Factores ambientales. La etiología de la EM sigue siendo desconocida. Los factores ambientales tienen un profundo efecto en el riesgo y desempeñan un papel más importante que la genética. Las personas asumen el riesgo de la región en la que vivieron hasta aproximadamente los 15 años, y quienes migran antes de la adolescencia adquieren el riesgo de su nuevo entorno, lo que indica que la exposición en los primeros años de vida es fundamental. Un estudio canadiense reciente reveló que la proporción de la vida pasada en Canadá estaba directamente relacionada con el riesgo de desarrollar EM en inmigrantes procedentes de regiones de baja prevalencia.

Se ha establecido desde hace tiempo un gradiente latitudinal en la prevalencia de la EM, que aumenta con la distancia al ecuador. Este efecto varía a nivel mundial y está ausente o al menos disminuido en algunas regiones. Se mantiene un claro gradiente latitudinal en Australia y Nueva Zelanda, y el riesgo de EM es tres veces mayor en Tasmania que en Queensland, con un aumento del 3% por grado de latitud. Este gradiente latitudinal impulsó la investigación sobre los efectos inmunitarios de la vitamina D y la radiación UVB. Ciertamente, se ha demostrado una correlación entre los niveles bajos de vitamina D y el aumento de la prevalencia de EM, y la vitamina D posee propiedades inmunomoduladoras que pueden atenuar la actividad autoinmune. Varios ensayos controlados aleatorizados no han logrado demostrar un beneficio de la suplementación con vitamina D en los resultados clínicos de la EM. Sin embargo, el reciente estudio «D-lay MS», el mayor ensayo terapéutico de vitamina D en EM, halló una reducción del riesgo relativo de la actividad de la enfermedad del 34% en personas con síndromes clínicamente aislados (afecciones desmielinizantes caracterizadas por un evento clínico singular que son precursoras de la EM). Es posible que una respuesta deficiente o niveles bajos de vitamina D afecten la biología de la enfermedad en las primeras etapas de su evolución.

El factor etiológico demostrable más importante en la génesis de la EM es la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). El riesgo de EM es extremadamente bajo entre las personas seronegativas al VEB y se considera ampliamente un prerrequisito para el desarrollo de la enfermedad. Más del 99% de los pacientes con EM presentan evidencia de infección previa por VEB, en comparación con el 95% de la población general. Un estudio de 10 millones de adultos jóvenes del ejército estadounidense reveló que el riesgo de EM aumentó 32 veces tras la infección por VEB. Además, el neurofilamento sérico, un biomarcador de lesión neuroaxonal, aumentó tras la seroconversión al VEB. La edad de exposición y el título de anticuerpos contra el VEB también son importantes, al igual que los antecedentes de mononucleosis infecciosa sintomática. El riesgo de EM aumenta cuando la infección primaria por VEB

se produce después de los 10 años, y las personas con títulos altos de anticuerpos tienen un mayor riesgo relativo de padecer la enfermedad. El mecanismo por el cual el VEB contribuye a la EM no se ha comprobado. Se cree que los linfocitos B vírgenes autorreactivos infectados presentan antígenos estructuralmente similares a la mielina. La importancia de la edad de la infección puede estar relacionada con la etapa de maduración tímica y el momento de la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos. Otros factores ambientales importantes incluyen el tabaquismo y la obesidad. Fumar aumenta el riesgo de manera dosis-dependiente y aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad progresiva secundaria. La asociación entre la obesidad y el riesgo de EM es particularmente evidente en mujeres jóvenes, con una relación lineal entre el IMC y el riesgo de EM a las edades de 10 y 20 años.

Factores genéticos. Más de 200 genes se han asociado con la EM, la gran mayoría de los cuales se encuentran dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad. Aun así, no es una enfermedad hereditaria, y ninguna variante por sí sola es suficiente para causar EM. Las variantes genéticas asociadas con la EM implican tanto a las células inmunitarias adaptativas como a las innatas en la patogénesis de la enfermedad, en particular la diferenciación de las células T cooperadoras. Se estima que los factores genéticos representan el 30% del riesgo general de la enfermedad, y cada variante aumenta el riesgo total de manera aditiva. El riesgo para un familiar de primer grado es del 2.77%, en comparación con un riesgo poblacional del 0.3%. El porcentaje de concordancia para gemelos monocigóticos es de aproximadamente el 25%–30%, en comparación con el 3%–5% para gemelos dicigóticos.

HLA-DRB1*15:01 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 y es el factor de riesgo genético más importante, lo que triplica la incidencia. Cabe destacar que se ha demostrado que la vitamina D altera la expresión y la presentación de antígenos HLA-DR.

Fisiopatología

La EM se considera comúnmente una enfermedad autoinmune; sin embargo, su patogénesis precisa sigue sin estar clara y la evidencia actual no respalda plenamente su clasificación como un trastorno autoinmune típico. Aunque los mecanismos inmunomediados desempeñan un papel central en la fisiopatología de la EM y se produce producción intratecal de anticuerpos, no se ha identificado una diana antigénica específica.

La enfermedad se caracteriza por inflamación y degeneración del SNC, con predominio de ambas en diferentes etapas. Los subtipos clínicos de EM progresiva primaria (EMPP), EM remitente recurrente (EMRR) y EM progresiva secundaria (EMSP) se concibieron por primera vez en 1996 y se determinan por el grado de actividad inflamatoria frente a la degenerativa. A medida que evoluciona nuestra comprensión de los mecanismos de la EM, reconocemos que los pacientes se encuentran en un continuo entre ambos a lo largo de su evolución, y esta clasificación binaria de subtipos de enfermedad puede volverse rudimentaria. Los datos históricos indican que entre el 85% y el 90% de los pacientes presentan EMRR y entre el 10% y el 15% EMPP. Del grupo de EMRR, el 80% desarrolló EMSP en un plazo de 10 a 20 años, aunque esta cifra está disminuyendo gracias al diagnóstico y tratamiento más tempranos.

La desmielinización es el sello distintivo de la EM, pero no es una enfermedad específica de la mielina. Los axones, las neuronas y las células gliales también se ven afectados. La enfermedad inflamatoria focal se caracteriza por lesiones desmielinizantes y pérdida axonal. Este proceso es impulsado por células T autorreactivas, células B y citocinas proinflamatorias que estimulan las células microgliales y los astrocitos, lo que resulta en la producción de anticuerpos y la ruptura de la barrera hematoencefálica. Aunque durante mucho tiempo se consideró que las células T autorreactivas eran el impulsor clave de esta actividad inflamatoria, la eficacia del tratamiento de depleción de células B cambió el enfoque a las células B, que ahora se reconocen como integrales. Contribuyen a la enfermedad a través de la presentación de antígenos, la producción de anticuerpos y citocinas, y la formación de estructuras similares a folículos meníngeos. Estos folículos conducen a una respuesta inmune humoral compartimentada sostenida dentro del SNC y se asocian con una progresión más rápida de la enfermedad.

Las lesiones inflamatorias focales causan recaídas que se manifiestan con déficits neurológicos focales de inicio subagudo, y el empeoramiento asociado a las recaídas ocurre con mayor frecuencia en las

primeras etapas de la enfermedad. La enfermedad latente se refiere a procesos patobiológicos crónicos que ocurren después de la inflamación aguda y pueden manifestarse radiológicamente como lesiones activas crónicas que se expanden lentamente a lo largo de los años. Esto ocurre debido a la activación crónica de la microglía y los astrocitos en el SNC y contribuye a la atrofia cerebral y medular. Puede ser clínicamente asintomática o manifestarse con un aumento lento y sutil de la discapacidad, a menudo denominado progresión independiente de la actividad de recaída (PIRA). Algunos argumentan que este es el proceso principal que impulsa la neurodegeneración en la EM, y la PIRA representa la mitad de los eventos de empeoramiento de la discapacidad en la EMRR. Las implicaciones de esto para la monitorización y la terapéutica de la enfermedad se encuentran en investigación continua, ya que los métodos actuales de vigilancia son inadecuados para cuantificar la actividad latente. Los procesos neurodegenerativos ocurren gradualmente a lo largo de los años y causan degeneración cortical, daño neuronal y atrofia global. Se producen debido a la persistencia de mediadores inmunitarios innatos y microgliales, daño mitocondrial que causa déficits energéticos y daño mediado por anticuerpos. Además, los procesos neurodegenerativos relacionados con la edad se aceleran.

Tratamiento

La EM no tiene cura. El tratamiento consta de tres aspectos: control de los síntomas, control de las recaídas y modificación de la terapia.

Control sintomático: Un enfoque multidisciplinario integral para el control de los síntomas es clave en el cuidado de las personas con EM. Los síntomas varían considerablemente entre pacientes, dependiendo de la localización de la lesión y la duración de la enfermedad. Medidas farmacológicas como la amantadina, la naltrexona y el modafinilo se emplean con frecuencia para el tratamiento de la fatiga, aunque con evidencia limitada. La espasticidad afecta a más del 80% de los pacientes con EM en algún momento de la evolución de la enfermedad. El baclofeno, la gabapentina, la tizanidina y las inyecciones intramusculares de toxina botulínica pueden ser beneficiosas. Los cannabinoides se prescriben cada vez más para tratar la espasticidad y el dolor neuropático, y una revisión Cochrane de 2020 concluyó que probablemente aumentan el número de personas que informan una mejoría considerable en su estado de salud, en comparación con el placebo.

La vejiga hipertónica (síndrome de vejiga hiperactiva) es una complicación autonómica frecuente que se trata con medicamentos anticolinérgicos, agonistas selectivos de los receptores beta-adrenérgicos y, en ocasiones, toxina botulínica y estimuladores del nervio sacro. El estreñimiento es común y debe tratarse de forma rutinaria, aunque el agonista serotoninérgico prucaloprida puede ser especialmente útil en pacientes gravemente afectados. Otros síntomas frecuentes y difíciles de tratar son la confusión mental, el deterioro cognitivo y la disfunción sexual.

Manejo de las recaídas: Una recaída se define como un nuevo síntoma neurológico atribuible a la EM que dura más de un día, asociado a un hallazgo clínico o de imagen objetivo y sin fiebre ni enfermedad sistémica. Estas últimas características diferencian una recaída verdadera de una pseudorecaída, en la que el estrés físico por enfermedades intercurrentes o la pirexia (fenómeno de Uhthoff) pueden provocar una recaída transitoria de los síntomas neurológicos.

La estrategia para tratar las recaídas se mantiene prácticamente sin cambios, y un pulso de corticosteroides intravenosos a dosis altas durante 3 a 5 días es el tratamiento estándar. En recaídas graves o refractarias, esto puede combinarse con plasmaféresis o seguirse de ella. No existe evidencia que respalde el uso de inmunoglobulina intravenosa, y esta no se administra de forma rutinaria.

TME: Los TME son inmunomoduladores que reducen la actividad de la EM, con el objetivo de lograr la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA). Cumplir con los tres criterios NEDA (NEDA-3) requiere (i) ausencia de recaída clínica, (ii) ausencia de progresión de la discapacidad y (iii) ausencia de lesiones nuevas o agrandadas en la resonancia magnética. En el ámbito de la investigación, esto se ha ampliado a NEDA-4 e incluso a NEDA-5, incluyendo la pérdida de volumen cerebral y la luz de neurofilamentos séricos (NfL) como criterios adicionales. Con el cambio de paradigma del tratamiento de la EM en la última década, de una estrategia de escalada a una estrategia de inducción, continúan las mejoras en los hitos de discapacidad.

Históricamente, se preferían los TME de menor eficacia y menor riesgo como primera línea; sin embargo, se ha demostrado que esto produce peores resultados. El uso de un tratamiento de alta eficacia dentro de los 2 años posteriores al inicio de la enfermedad se asocia con una menor discapacidad después de 6 años, y el inicio de una terapia de alta eficacia en comparación con una de eficacia moderada da lugar a tasas de NEDA-3 del 52% frente al 19% después de 2 años. Como resultado, el uso de un TME de alta eficacia como tratamiento de primera línea se considera generalmente una práctica estándar en Australia, y en 2022, los TME de eficacia moderada a alta representaron el 75% de todas las prescripciones, un aumento con respecto al 54% en 2013.

Las terapias con células B son actualmente los DMT más utilizados en Australia. Son anticuerpos monoclonales (mAb) que se dirigen al antígeno CD20 y causan el agotamiento de las células B. Se supone que el agotamiento de las células B suprime el componente inflamatorio de la EM al reducir la presentación de antígenos a las células T autorreactivas, así como a las citocinas proinflamatorias. Los mAb anti-CD20 reducen sustancialmente las tasas de recaída, y los datos de 10 años para ocrelizumab encontraron que el 92% de los pacientes con EMRR no requirieron una ayuda para caminar. Sin embargo, su efecto sobre los mecanismos progresivos de la enfermedad es modesto. Esto puede estar relacionado en parte con una penetración insuficiente en el SNC, donde persiste una respuesta humoral compartimentada dentro de los folículos de células B meníngeas, lo que resulta en una inflamación latente y neurodegeneración.

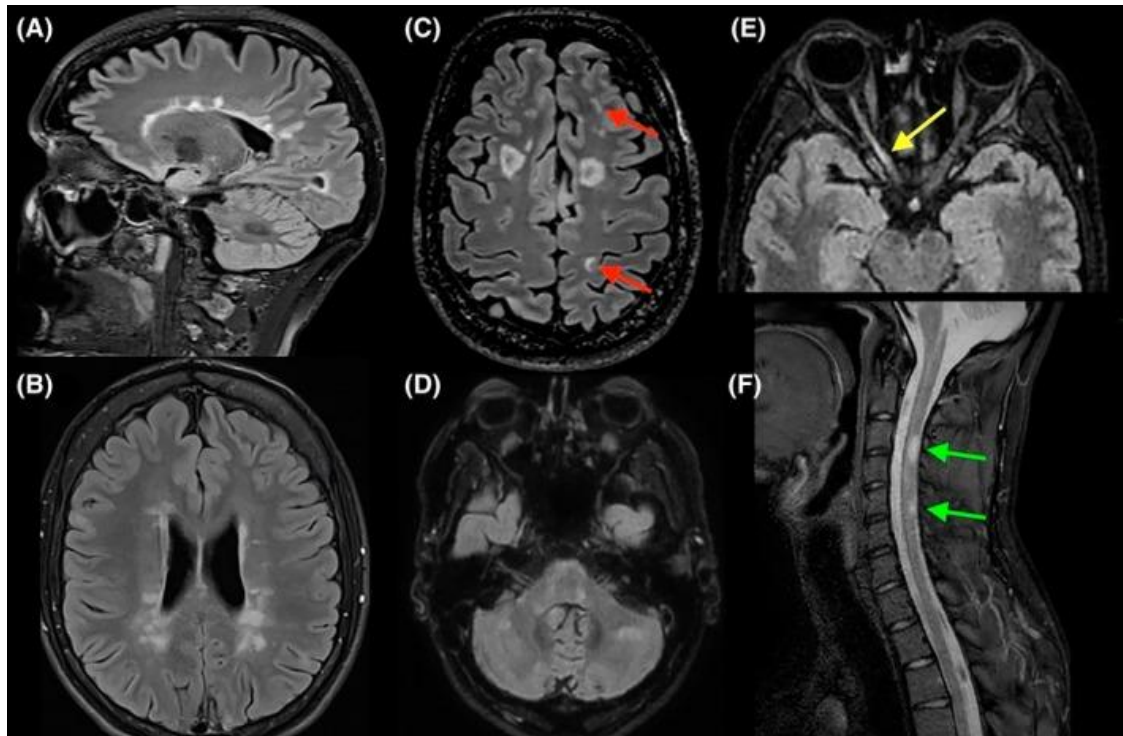
La terapia de reconstitución inmunitaria implica la ablación quimioterapéutica del sistema inmunitario, que, tras la reconstitución, restaura la tolerancia inmunitaria con el potencial de lograr una remisión a largo plazo de la enfermedad. La primera terapia de reconstitución inmunitaria desarrollada para la EM fue el alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52. Aunque el 75% de los pacientes con EMRR no mostró empeoramiento de la discapacidad después de 5 años, las complicaciones autoinmunitarias secundarias del alemtuzumab pueden ser graves e incluso potencialmente mortales. Estas preocupaciones sobre la seguridad han reducido considerablemente su uso desde la disponibilidad de la terapia con células B.

Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TAPH): Un método alternativo de reconstitución inmunitaria es el TPH. Gracias a la mejora de la seguridad en los últimos años, se ofrece cada vez más a pacientes con EMRR con actividad inflamatoria persistente a pesar de un TME de alta eficacia y, en casos excepcionales, como terapia de primera línea. Se han observado mejores resultados en pacientes más jóvenes con EMRR temprana y alta actividad inflamatoria. La supervivencia libre de recaídas en cuatro grandes estudios de cohorte fue del 80% al quinto año, y la supervivencia libre de progresión osciló entre el 63% y el 95% al cuarto año. Además, estudios comparativos retrospectivos han demostrado una posible eficacia superior a la del alemtuzumab, con una reducción de dos a tres veces en la autoinmunidad secundaria.

El papel del TPH de células madre hematopoyéticas (TAPH) en la EMPP y la EMSP está menos establecido, con datos limitados y falta de ensayos aleatorizados publicados. Un estudio observacional reciente de pacientes con EM progresiva y baja actividad de recaída tratados con TPH de células madre hematopoyéticas (TAPH) no demostró una reducción en la progresión de la discapacidad.

Resumen de la eficacia de tratamientos contra Esclerosis Múltiple:

- Natalizumab, Anti- α 4 integrina, mAb, 68% *versus* placebo.
- Ocrelizumab, Anti-CD20, mAb, 46%-47% *versus* interferón beta.
- Ofatumumab, Anti-CD20, mAb, 50.5%-58.5% *versus* teriflunomida.
- Alemtuzumab, Anti-CD52, mAb, 49.4%-54.9% *versus* interferón beta.
- Cladribina, análogo de la desoxiadenosina, 57.6% *versus* placebo.
- Fingolimod, modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato, 48%-55% *versus* placebo.
- Dimetilfumarato, inhibidor de NrF2, 44%-53% *versus* placebo.
- Teriflunomida, inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, 31.5%-36% *versus* placebo.
- Interferón beta, altera el equilibrio de citocinas, 32%-34% *versus* placebo.
- Glatiramer, antiinflamatorio, 29% *versus* placebo.



Montague T, Drummond J, Ng K, Parratt J. *Advancements in multiple sclerosis. Intern Med J.* 2025 Jun;55(6):895-904. doi: 10.1111/imj.70023. Epub 2025 Apr 2. PMID: 40171883; PMCID: PMC12155068.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Compromiso de investigación sobre esclerosis lateral amiotrófica

El 22 de abril de 2025, la Asociación de ELA y otros grupos de defensa (que se describen a sí mismos como "la voz colectiva de la comunidad de ELA en Estados Unidos") enviaron una carta al Caucus del Congreso de ELA instando a sus miembros a "tomar medidas inmediatas y decisivas para restaurar y proteger la financiación del Registro Nacional de ELA y el Biorepositorio". El Caucus está compuesto por 45 miembros de la Cámara de Representantes y el Senado de EE. UU. Este consejo bipartidista tiene la responsabilidad de "abogar por tratamientos y encontrar una cura". Sin embargo, el Caucus ha sido ineficaz en esta ocasión, y un nuevo proyecto de ley con recortes sustanciales de gastos que socavarían estos recursos fue aprobado por la Cámara el 22 de mayo. Al cierre de la edición de *The Lancet Neurology*, el proyecto de ley se estaba debatiendo en el Senado. A menos que se puedan retrasar los recortes presupuestarios, la búsqueda de tratamientos para la ELA se verá frenada en seco, ya que se espera que el nuevo proyecto de ley también reduzca la financiación para los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) y otras agencias de investigación hasta en un 40%. Estas pérdidas de financiación pondrán fin a decenas de proyectos científicos y dismantlarán las redes de investigación clínica. Para una administración que afirma priorizar las necesidades de sus ciudadanos más vulnerables, poner en peligro las esperanzas de un futuro mejor para las personas con ELA y sus familias resulta paradójico y revertirá los logros de las inversiones previas en investigación establecidas por la legislación por la que la comunidad de ELA ha luchado con tanto ahínco.

El Registro y Biorepositorio Nacional de ELA protege los datos de casi todas las personas con ELA en el país y almacena miles de bioespecímenes donados generosamente para la investigación. Con un costo aproximado de US\$10 millones anuales, esta base de datos constituye un recurso valioso. Desde

la identificación de biomarcadores y dianas terapéuticas hasta la caracterización de factores de riesgo ambientales o análisis genómicos, numerosos estudios se basan en el Registro Nacional de ELA y Biorrepositorio. El Registro también facilita la participación en ensayos clínicos conectando a pacientes con investigadores y colabora con otras plataformas de datos, como PRO-ACT, para ampliar las iniciativas de investigación. Sin estos recursos, y si los NIH y otras agencias gubernamentales tienen déficit presupuestario, el progreso acelerado que la comunidad investigadora de la ELA ha impulsado durante los últimos cinco años se verá frenado.

Impulsada por el Caucus, la Ley de Aceleración del Acceso a Terapias Críticas (ACT) para la ELA se promulgó en 2021. Esta legislación estableció fondos federales para becas de investigación con el fin de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas raras. Con un presupuesto anual asignado de 100 millones de dólares entre 2022 y 2026, ACT for ALS promovió la creación de alianzas público-privadas entre los NIH, la FDA y otras instituciones involucradas en el desarrollo de fármacos. Muchos pacientes con ELA no viven lo suficiente como para beneficiarse de los fármacos en investigación y, de manera importante, ACT for ALS estableció vías de acceso a terapias experimentales para quienes no pudieron participar en ensayos clínicos. El futuro de estos proyectos y programas de investigación después de 2026 es incierto, a pesar de los notables logros. Por ejemplo, el consorcio ALL ALS, lanzado en 2023 como resultado de ACT for ALS, ya ha inscrito a más de 500 participantes en dos estudios emblemáticos (ASSESS, una investigación longitudinal de biomarcadores para ELA [NCT06578195], y PREVENT, un estudio similar de biomarcadores en personas con riesgo genético de padecer la enfermedad [NCT06581861]). La evidencia obtenida de estos y otros proyectos en curso podría mejorar las estrategias de diagnóstico y prevención. Si el ritmo acelerado de descubrimientos de los últimos cinco años continúa, es realista esperar avances revolucionarios pronto, especialmente en el tratamiento de la ELA causada por mutaciones genéticas. Las familias portadoras de mutaciones que provocan ELA están especialmente comprometidas con la investigación, e incluso sus miembros más jóvenes participan de forma altruista en estudios pioneros.

El informe "Vivir con ELA", ordenado por el Congreso y publicado por las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM) en junio de 2024, estableció prioridades para "hacer de la ELA una enfermedad en la que se pueda vivir en un plazo de 10 años". Sin embargo, tan solo un año después, el Congreso parece estar retrocediendo en su compromiso con las personas con ELA. Entre otras prioridades, el informe recomendó ampliar el apoyo al Registro Nacional de ELA, ampliar el consorcio ALL ALS y crear un sistema integrado de atención e investigación, en el que todas las personas con ELA en EE. UU. pudieran acceder a atención multidisciplinaria y participar en estudios clínicos. Para el informe de la NASEM, se preguntó a las personas con ELA y a los portadores genéticos en riesgo de padecerla sobre las razones por las que querían participar en ensayos clínicos. "Brindar esperanza y propósito durante una enfermedad difícil" fue una respuesta común. Sus representantes políticos podrían ahora convertir la esperanza en desesperación.

Editorial. Honouring the amyotrophic lateral sclerosis research pledge. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 7, p557, July 2025.

Oligonucleótido antisentido Jacifusen para Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA-FUS)

Las variantes patogénicas del sarcoma de fusión (FUS) causan esclerosis lateral amiotrófica (ELA-FUS), con evidencia de ganancia de función. Jacifusen es un oligonucleótido antisentido dirigido al pre-ARNm de FUS, que previamente demostró retrasar la neurodegeneración en un modelo murino y potencialmente ralentizar el deterioro funcional en un estudio pionero en humanos. En este estudio, **Neil A Shneider et al** evaluaron en mayor profundidad el uso de jacifusen como tratamiento para la ELA-FUS.

Este programa de acceso ampliado se llevó a cabo mediante una serie de solicitudes de nuevos fármacos en investigación para un solo paciente en cinco centros (cuatro hospitales en EE. UU. y uno en Suiza). Los participantes portaban una variante FUS y tenían evidencia clínica de inicio de enfermedad de la neurona motora o anomalías electrofisiológicas, si no un diagnóstico de ELA. Los participantes no eran elegibles si estaban ventilados crónicamente con traqueotomía. Inscritos

secuencialmente, los participantes recibieron inyecciones intratecales seriadas de jacifusen durante 2.8–33.9 meses. Con base en múltiples dosis ascendentes de jacifusen (de 20 mg a 120 mg), los protocolos sucesivos se modificaron a medida que se adquirieron datos de seguridad y otros datos, y los últimos participantes inscritos recibieron dosis mensuales de 120 mg desde el inicio de su tratamiento. La seguridad se evaluó utilizando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos versión 4.0 y métricas estándar del líquido cefalorraquídeo (LCR). La concentración de cadena ligera de neurofilamentos (NfL) en el LCR se utilizó como biomarcador de lesión axonal y neurodegeneración, y la puntuación de la Escala de Calificación Funcional de ELA Revisada (ALSFRS-R) se utilizó como medida general de la función motora. Se realizaron análisis bioquímicos y tinciones inmunohistoquímicas en tejidos del SNC post mortem para cuantificar la expresión de la proteína FUS y evaluar la carga de la patología FUS.

Entre el 11 de junio de 2019 y el 2 de junio de 2023, reclutaron a 12 participantes (media de edad de 26 años [rango 16–45]; siete [58%] eran mujeres y cinco [42%] eran hombres) en el programa de acceso ampliado. Las elevaciones transitorias en el recuento celular o la concentración total de proteínas en el LCR (seis [50%] participantes) no se relacionaron con la duración del tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron dolor de espalda (seis [50%]), cefalea (cuatro [33%]), náuseas (tres [25%]) y cefalea pospunción lumbar (tres [25%]). Se registraron dos fallecimientos de participantes durante el programa, ambos considerados no relacionados con el fármaco en investigación. La concentración de NfL en el LCR se redujo hasta en un 82.8 % tras 6 meses de tratamiento. Si bien la mayoría de los participantes presentaron un deterioro funcional continuo (medido mediante la ALSFRS-R) tras iniciar el tratamiento con jacifusen, uno mostró una recuperación funcional objetiva sin precedentes tras 10 meses, y otro permaneció asintomático, con una mejoría documentada de las anomalías electromiográficas. El análisis bioquímico e inmunohistoquímico de muestras de tejido del SNC de cuatro participantes mostró una reducción de los niveles de proteína FUS y una aparente disminución de la carga de patología FUS.

Los hallazgos sugieren la seguridad y posible eficacia de jacifusen para el tratamiento de la ELA-FUS. La eficacia de jacifusen se está evaluando en un ensayo clínico en curso.

Financiación: Asociación ELA, Proyecto ELA, Ionis Pharmaceuticals, Fundación Tow, Fondo de Innovación Nancy D. Perlman y Thomas D. Klingenstein para Enfermedades Neurodegenerativas, Institutos Nacionales de Salud, Fondo Angel para la Investigación de la ELA, Fondo Cellucci para la Investigación de la ELA, Fondo Max Rosenfeld para la ELA, Universidad de Minnesota y la Asociación de Distrofia Muscular.

Neil A Shneider et al. Antisense oligonucleotide jacifusen for FUS-ALS: an investigator-initiated, multicentre, open-label case series. Lancet, Volume 405, Issue 10494, p2075-2086, June 07, 2025.

Eficacia y seguridad de IL-2 en dosis bajas como terapia complementaria al riluzol

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad rara del sistema motor voluntario, asociada con la pérdida de neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal, que provoca discapacidad progresiva y muerte, con una media de supervivencia de 2 a 3 años desde el inicio de los síntomas. Si bien el riluzol tiene un efecto moderado en la supervivencia, persiste la necesidad apremiante de tratamientos modificadores de la enfermedad más eficaces. Sin embargo, la identificación de tratamientos más eficaces para la ELA se ha visto obstaculizada por la falta de conocimiento de las dianas terapéuticas relevantes, la heterogeneidad clínica y patogénica del síndrome de ELA y la falta de evaluación de la respuesta a las dianas terapéuticas.

Se ha demostrado que la neuroinflamación está implicada en un amplio espectro de fenotipos de ELA, lo que constituye una diana terapéutica prometedora. **Gilbert Bensimon y colegas** desarrollaron una metodología para probar la hipótesis de que la modificación de los componentes inflamatorios de la patogénesis de la ELA podría mejorar la supervivencia y ralentizar el deterioro funcional en la enfermedad. Las células T reguladoras (Tregs) CD4+FOXP3+ son un subconjunto de células T con amplias propiedades inmunorreguladoras en las que los deterioros numéricos y funcionales se han vinculado a la gravedad, la progresión y la supervivencia de la ELA. Las Tregs requieren la citocina

interleucina-2 (IL-2) para su generación, activación y supervivencia, lo que presenta una ruta terapéutica factible y medible para mejorar la tolerancia inmunitaria y reducir la neuroinflamación.

La ELA es una enfermedad potencialmente mortal que se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas motoras y presenta escasas opciones terapéuticas. El estudio MIROCALS evaluó la hipótesis de que la interleucina-2 (IL-2LD) en dosis bajas mejora la supervivencia y la función en pacientes con ELA.

En este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, participantes hombres y mujeres sin tratamiento previo con riluzol, con diagnóstico de ELA posible, probable, probable o definitivo, con respaldo de laboratorio (criterios revisados de El Escorial), de entre 18 y 76 años de edad, con una duración de los síntomas de 24 meses o menos y una capacidad vital lenta del 70% o más, se sometieron a un período de preinclusión con riluzol solo de 12 a 18 semanas antes de la aleatorización, en una proporción 1:1, a 2 millones de unidades internacionales (MUI) de IL-2LD o placebo mediante inyección subcutánea diaria durante 5 días cada 28 días a lo largo de 18 meses. El criterio de valoración principal fue la supervivencia a los 640 días (21 meses). Los resultados secundarios incluyeron la seguridad, la puntuación de la Escala de Calificación Funcional de ELA Revisada (ALSFRS-R) y la medición de biomarcadores, incluyendo linfocitos T reguladores (Treg), cadena pesada de neurofilamento fosforilada en líquido cefalorraquídeo (LCR) (CSF-pNFH) y ligando 2 de quimiocina en plasma y LCR (CCL2). El análisis del criterio de valoración principal utilizó análisis de rango logarítmico sin ajustar y análisis ajustados por el modelo de Cox, utilizando covariables pronósticas predefinidas para controlar la heterogeneidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El estudio tuvo una potencia estadística del 80% para detectar una reducción del doble del riesgo de muerte mediante la prueba de rango logarítmico en la población por intención de tratar (ITT), incluyendo a todos los participantes asignados aleatoriamente. MIROCALS está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03039673) y está finalizado.

Del 19 de junio de 2017 al 16 de octubre de 2019, se evaluó a 304 participantes, de los cuales 220 (72%) cumplieron todos los criterios de asignación aleatoria tras el período de preinclusión de 12 a 18 semanas con riluzol. 136 (62%) de los participantes eran hombres y 84 (38%) mujeres. 25 (11%) de los 220 participantes asignados aleatoriamente se definieron con posible ELA según los criterios de El Escorial. En la fecha límite de seguimiento, no hubo pérdidas, y los 220 pacientes asignados aleatoriamente se documentaron como fallecidos (90 [41%]) o vivos (130 [59%]), por lo que todos los participantes se incluyeron en las poblaciones de intención de tratar (ITT) y de seguridad. El análisis no ajustado del criterio de valoración principal mostró una disminución no significativa del 19% en el riesgo de muerte con IL-2LD (cociente de riesgos instantáneos: 0.81 [IC del 95%: 0.54-1.22], $p = 0.33$), sin lograr demostrar la disminución esperada de dos veces en el riesgo de muerte. El análisis del criterio de valoración principal ajustado a las covariables pronósticas, todas medidas en el momento de la asignación aleatoria, mostró una disminución significativa del riesgo de muerte con IL-2LD (0.32 [0.14-0.73], $p = 0.007$), con un tratamiento significativo por interacción LCR-pNFH (1.0003 [1.0001-1.0005], $p = 0.001$). IL-2LD fue segura y aumentó significativamente los Tregs y disminuyó los niveles plasmáticos de CCL2 en todos los puntos temporales. La estratificación de los niveles de pNFH en LCR medidos en la asignación aleatoria mostró que la IL-2LD se asoció con una disminución significativa del 48% en el riesgo de muerte (0.52 [0.30-0.89], $p = 0.016$) en el 70% de la población con niveles bajos de pNFH en LCR (750-3700 pg/mL), mientras que en el 21% con niveles altos (>3700 pg/mL), no se observó una diferencia significativa (1.37 [0.68-2.75], $p = 0.38$).

Con este esquema de tratamiento, la IL-2LD resultó en una reducción no significativa de la mortalidad en el análisis primario no ajustado. Sin embargo, la diferencia entre los resultados de los análisis no ajustados y ajustados del criterio de valoración principal enfatiza la importancia de controlar la heterogeneidad de la enfermedad en los ensayos controlados aleatorizados sobre ELA. La disminución del riesgo de muerte lograda con la terapia con IL-2LD en la población del ensayo con niveles bajos de pNFH en el LCR requiere mayor investigación sobre el posible beneficio de esta terapia en la ELA.

Financiación: Programa Horizonte 2020 de la Comisión Europea; Ministerio de Salud Francés, PHRC2014; y Asociación de la Enfermedad de la Neurona Motora.

Gilbert Bensimon et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 as an add-on therapy to riluzole (MIROCALS): a phase 2b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10492, p1837-1850, May 24, 2025.

Seguridad y eficacia de la trehalosa en la esclerosis lateral amiotrófica

La trehalosa es un disacárido que activa las vías de autofagia en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas, con el potencial de catalizar la eliminación de proteínas tóxicas mal plegadas en las neuronas motoras y ralentizar la progresión de la enfermedad en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Un estudio en *The Lancet Neurology* evalúa la seguridad y eficacia de la trehalosa en personas con ELA.

El ensayo HEALEY ALS Platform es un ensayo perpetuo, adaptativo, de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y multirregistro, realizado en 60 centros geográficamente diversos de EE. UU. En el régimen actual, adultos con ELA clínicamente posible, probable, probable con respaldo de laboratorio o definitiva, definida según los criterios revisados de El Escorial, fueron asignados aleatoriamente (3:1), estratificados según el uso de edaravona y riluzol, para recibir trehalosa 0.75 g/kg por vía intravenosa semanal durante 24 semanas, o placebo equivalente. El resultado principal fue una combinación de la tasa relativa de progresión de la enfermedad, medida mediante la Escala Revisada de Calificación Funcional de ELA (ALSFRS-R), y la supervivencia a las 24 semanas, estimada mediante un modelo bayesiano de parámetros compartidos. El estudio incluyó reglas de interrupción preespecificadas por futilidad; se realizaron análisis intermedios cada 12 semanas. El resultado primario se analizó por intención de tratar en todos los participantes del grupo de trehalosa, el grupo placebo dentro del régimen y los grupos placebo de otros regímenes participantes. La población de análisis de seguridad estuvo compuesta por todos los participantes que iniciaron el tratamiento. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05136885.

Entre el 21 de febrero de 2022 y el 17 de febrero de 2023, se seleccionó a 1021 participantes para el ensayo de plataforma y 171 fueron asignados al régimen de trehalosa. De estos, 161 cumplieron los criterios de elegibilidad: 120 fueron asignados aleatoriamente a trehalosa y 41 a placebo específico del régimen. Se añadieron para el análisis 164 participantes asignados aleatoriamente a placebo en otros regímenes (un total de 205 receptores de placebo). La razón de la tasa de enfermedad para el cambio en la ALSFRS-R y la supervivencia fue de 0.87 (intervalo de credibilidad del 95%: 0.665-1.102; probabilidad posterior de superioridad: 0.877). Se produjeron eventos adversos graves en 19 (16%) participantes del grupo de trehalosa y en tres (7%) participantes del grupo de placebo solo, lo que provocó interrupciones prematuras del tratamiento en 14 (12%) frente a uno (2%), respectivamente. Se produjeron eventos adversos mortales relacionados con el tratamiento en siete participantes del grupo de trehalosa y en ninguno del grupo de placebo solo. Ninguna muerte se consideró relacionada con el fármaco del ensayo. La causa más frecuente de muerte fue la insuficiencia respiratoria, en consonancia con la evolución natural de la ELA.

La trehalosa fue bien tolerada, pero no hubo evidencia que sugiriera una diferencia en la progresión de la ELA en comparación con placebo en este estudio. No se observó ningún beneficio estadístico en las mediciones clínicas o de biomarcadores secundarios, lo que sugiere que es improbable que la trehalosa a esta dosis sea eficaz para el tratamiento de la ELA. Financiación: Fundación Benéfica AMG, Tackle ALS, Asociación ELA, ALS Finding a Cure, Asociación de Distrofia Muscular, ALS ONE, Fundación Familiar Arthur M. Blank, I AM ALS, Tambourine ALS Collaborative y otras iniciativas comunitarias de recaudación de fondos y donantes. Seelos proporcionó la financiación relacionada con el fármaco del estudio y el régimen parcial.

HEALEY ALS Platform Trial for the HEALEY ALS Platform Trial Study Group. Safety and efficacy of trehalose in amyotrophic lateral sclerosis (HEALEY ALS Platform Trial): an adaptive, phase 2/3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 6, p500-511, June 2025.

Esclerosis lateral amiotrófica causada por variantes de SOD1

En los aproximadamente 30 años transcurridos desde que se identificaron por primera vez variantes del gen superóxido dismutasa 1 (SOD1) como causa de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se han logrado avances considerables en la comprensión de la biología de esta forma de la enfermedad y en el desarrollo de tratamientos. Si bien el enfoque científico inicial se centró en la posible pérdida del efecto antioxidante de la proteína SOD1 mutante, pronto se hizo evidente que la patogénesis está mediada principalmente por una mutación tóxica de ganancia de función. A su vez, este conocimiento ha permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas que buscan reducir los niveles de la proteína SOD1 tanto en pacientes con ELA clínicamente manifiesta como en portadores de variantes genéticas con alto riesgo de ELA SOD1.

El gen SOD1, ubicado en el cromosoma 21q21-22, codifica una superóxido dismutasa de cobre-zinc. La secuencia de 153 aminoácidos está altamente conservada entre especies y se expresa de forma ubicua en todos los tejidos. La función principal de esta proteína es proteger las células contra las especies reactivas de oxígeno. Desde el descubrimiento de 11 mutaciones sin sentido como causa de ELA en 13 de los 18 linajes familiares de ELA estudiados, se han descrito más de 234 variantes diferentes. Las variantes se distribuyen de forma desigual en los cinco exones de SOD1, con puntos calientes y puntos fríos mutacionales inexplicables. Si bien no está claro si todas las variantes de SOD1 reportadas son de hecho patógenas, no hay evidencia concluyente de que alguna variante en particular no lo sea. No se han encontrado mutaciones en el codón de inicio, ni en los codones 1 y 2, lo que sugiere que una proteína mutante es esencial para la patogenicidad. La mayoría de las variantes patógenas son mutaciones sin sentido en los exones codificantes. Sin embargo, más de 30 mutaciones sin sentido implican la inserción o delección de uno o más nucleótidos en intrones o exones, lo que resulta en un empalme anormal o un cambio en el marco de lectura de aminoácidos y una alteración prevista en la longitud y estabilidad del polipéptido final. Se ha demostrado de manera convincente que al menos algunas variantes sin sentido son patógenas para la ELA (por ejemplo, Gly128*5 y Val119insPhe/Leu/Gln), evidenciado por sus efectos cuando se expresan en modelos de roedores transgénicos y por cosegregación en grandes pedigrees.

Epidemiológicamente, se han encontrado variantes patógenas de SOD1 en todas las cohortes de ELA estudiadas, pero con una variación geográfica sustancial. La mayoría de los informes de variantes de SOD1 son de pacientes con ELA que viven en Bélgica, Canadá, China, Francia, Alemania, Italia, Japón, Polonia, Corea del Sur, Suecia, Taiwán, el Reino Unido y los EE. UU. Las variantes de SOD1 son mucho menos frecuentes en Irlanda y los Países Bajos. Se sabe poco sobre la epidemiología genética de las variantes de SOD1 en África y la mayor parte de Asia. En la mayoría de los países, predomina una sola mutación (p. ej., Ala5Val en los EE. UU., Ile114Thr en el Reino Unido, Arg116Gly en Alemania y Leu118Val en Irak y Siria), con muchas mutaciones que solo aparecen en unas pocas familias o en una sola (p. ej., Gly94Ala, Gly142*). La proporción de pacientes con ELA causada por una mutación de SOD1 varía del 1 al 6 % en las poblaciones, con la proporción más alta en Islandia y Finlandia. A nivel mundial, la variante más prevalente y geográficamente extendida, Asp91Ala, se encuentra en poblaciones étnicas desde Mongolia, pasando por Siberia, y en toda Europa (más comúnmente en Irlanda y los Países Bajos, aunque es muy poco frecuente).

La herencia suele ser autosómica dominante, típicamente con penetrancia incompleta. Con menor frecuencia, la herencia puede ser recesiva y se han descrito patrones de herencia tanto homocigotos (p. ej., Asp91Ala) como heterocigotos compuestos (p. ej., Asp91Ala y Asp97Asn). Se han reportado seis casos de mutaciones *de novo*, notablemente con variantes en los mismos codones ya descritos en la enfermedad familiar. También se ha reportado herencia oligogénica en muy pocos pacientes, con mutaciones tanto en SOD1 como en otro gen causante de ELA. Por último, cuatro mutaciones homocigotas de herencia recesiva que resultan en la pérdida total de la actividad enzimática se han vinculado recientemente a un fenotipo clínico diferente, conocido como síndrome de deficiencia de SOD1 infantil (iSODDES). Cabe destacar que aún no se ha informado de ELA en portadores heterocigotos de las variantes que causan iSODDES, lo que plantea la pregunta de si diferentes variantes genéticas producen síndromes clínicos distintos.

Fisiopatología de las variantes de SOD1

SOD1 es una metaloenzima de 32 kDa que funciona como un homodímero, donde cada monómero de 16 kDa se une a un ion de cobre y uno de zinc. El ion cobre en el sitio activo es esencial para la actividad catalítica de SOD1, mientras que el ion zinc desempeña un papel estructural, contribuyendo a la estabilidad de la proteína. Cada monómero de 16 kDa se pliega en una estructura de barril β que se estabiliza mediante un enlace disulfuro intrasubunitario entre los residuos de cisteína Cys58 y Cys147. La dimerización de SOD1 ocurre por interacciones hidrofóbicas y electrostáticas en la interfaz del dímero, formando una molécula homodimérica altamente estable. Las características distintivas de la mayoría de las variantes patógenas en SOD1 son que reducen la estabilidad de la proteína SOD1 (p. ej., al interrumpir el enlace disulfuro o el cofactor de zinc estabilizador) o aumentan la propensión a la agregación del monómero (p. ej., al reducir su carga superficial negativa).

SOD1 es principalmente citosólica, pero también se encuentra en el núcleo, el espacio intermembrana mitocondrial y los peroxisomas. La función celular principal de la SOD1 es catalizar la dismutación de radicales superóxido tóxicos (O_2^-) en oxígeno y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Además de su función antioxidante canónica, la SOD1 también puede actuar como un factor de transcripción que regula la expresión génica en respuesta al estrés oxidativo y regula la estabilidad del ARNm, incluido el ARNm de la cadena ligera del neurofilamento (NfL). La relevancia de estas otras funciones de la SOD1 para el mecanismo patogénico en personas con ELA aún está por establecer. Inicialmente se consideró que las variantes patógenas de SOD1 actuaban a través de un mecanismo de pérdida de función, y la enfermedad resultaba de una mayor producción de especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, aunque muchas mutaciones se asocian con una estabilidad reducida y pérdida de actividad enzimática, al menos siete tienen una actividad enzimática esencialmente normal cuando se mide en eritrocitos, y ni la edad de inicio ni el tiempo de supervivencia de los pacientes se correlacionan con la vida media de SOD1 o los niveles de actividad enzimática. Por ejemplo, los pacientes con ELA heterocigotos para las mutaciones Ala5Val o His47Arg SOD1 tienen alrededor de un 50% de actividad enzimática en eritrocitos, pero difieren ampliamente en los tiempos de supervivencia, con una supervivencia media de Ala5Val de menos de 2 años y de His47Arg en décadas. Los pacientes homocigotos para Asp91Ala tienen un fenotipo similar a los pacientes con la mutación His47Arg, pero tienen una actividad normal de SOD1, lo que respalda la noción de que una pérdida de la función de SOD1 no es causa de enfermedad. Además, la sobreexpresión sistémica de variantes patógenas de SOD1 en roedores transgénicos da como resultado una enfermedad de la neurona motora que imita la ELA humana, mientras que la inactivación del Sod1 de tipo salvaje en ratones no da como resultado un fenotipo de ELA.

Aunque los mecanismos de la ELA de SOD1 siguen sin comprenderse por completo, la mayoría de las pruebas han vinculado la patogenicidad de las variantes de SOD1 a una ganancia tóxica de función, relacionada con la propensión de la proteína SOD1 mutada a plegarse incorrectamente y agregarse. Las formas mal plegadas de SOD1 pueden detectarse mediante anticuerpos dirigidos contra epítopos que normalmente están ocultos dentro de la estructura de la proteína nativa, pero que quedan expuestos cuando SOD1 se pliega incorrectamente. Múltiples estudios han demostrado la presencia de SOD1 mal plegada en neuronas motoras degenerativas y células gliales en pacientes con diferentes mutaciones de SOD1 y en modelos de roedores transgénicos. También hay evidencia de propagación similar a priones de SOD1 mal plegada, lo que podría contribuir a la propagación de la enfermedad intercelular en la ELA SOD1. Las variaciones en las propiedades de plantilla de diferentes conformadores de SOD1 mal plegada podrían influir potencialmente en la edad de inicio, el sitio de inicio y las tasas de progresión de la enfermedad. Hay informes contradictorios sobre la presencia de SOD1 de tipo salvaje mal plegada en pacientes con ELA sin mutaciones de SOD1, lo que podría estar relacionado con diferencias metodológicas en la fijación de tejido entre estudios, los anticuerpos utilizados o las cohortes estudiadas. *In vitro*, se puede inducir el plegamiento incorrecto de la SOD1 de tipo salvaje a través de la exposición a la hipoxia o al estrés oxidativo, y se ha propuesto que la SOD1 de tipo salvaje podría plegarse incorrectamente en la ELA sin SOD1 debido al riesgo de estrés oxidativo, dado el papel de la SOD1 como enzima antioxidante. Si la SOD1 de tipo salvaje mal plegada descrita en casos sin SOD1 contribuye a la patogénesis de la enfermedad es un área de investigación en curso.

Patología de SOD1

Postmortem, la patología de la ELA por SOD1 se caracteriza por la presencia de inclusiones de conglomerados hialinos citoplasmáticos en neuronas motoras en degeneración. Estas inclusiones pueden detectarse mediante tinción con hematoxilina y eosina, y comarcar con anticuerpos contra SOD1 y neurofilamentos. Estas inclusiones son exclusivas de la ELA por SOD1 y no se han reportado en muestras postmortem de personas con otras formas genéticas o no genéticas de ELA.

La ELA SOD1 también difiere de otras formas de ELA en función de la ausencia general de agregados citoplasmáticos de TDP-43. Sin embargo, la patología de TDP-43 abarca no solo la formación de inclusiones citoplasmáticas de TDP-43, sino también el agotamiento nuclear de TDP-43 en neuronas afectadas por la enfermedad y algunas células oligodendrogliales. De hecho, los estudios han informado inclusiones raras de TDP-43, junto con el agotamiento nuclear de TDP-43 en neuronas motoras en muestras de autopsias de personas con ELA SOD1. La pérdida o la función nuclear modificada de TDP-43 está, a su vez, vinculada a la generación de exones crípticos a través de la desregulación del metabolismo del ARN y el empalme alternativo anormal. El agotamiento nuclear de TDP-43 aún no se ha investigado de manera sólida en la ELA SOD1, pero está justificado, ya que se han informado exones crípticos causados por empalme anormal tanto en ratones transgénicos Sod1 como en pacientes con ELA SOD1. Se han descrito péptidos HDGFL2 crípticos en un subconjunto de pacientes con ELA SOD1, pero la interpretación de esta observación preliminar aún no está clara.

El fenotipo clínico de la ELA SOD1

La edad media de aparición de los síntomas en pacientes con ELA SOD1 es de alrededor de 47 a 48 años, en comparación con alrededor de 61 años en pacientes con ELA no genética. Sin embargo, la edad de aparición de los síntomas en la ELA SOD1 es variable, desde los 6 a 15 años hasta los 84 a 94 años. En general, las mutaciones de SOD1 altamente penetrantes (es decir, Ala5Thr, Ala5Val, Glu22Gly, Gln23Leu, Gly42Asp, Gly42Ser, His47Arg, Leu85Phe, Asn87Ser, Asp91Ala-homocigoto, Glu101Gly, Glu101Lys, Leu107Val, Ile114Thr, Leu145Phe y Val149Gly) se asocian con una edad de aparición más temprana que aquellas con penetrancia reducida. Por ejemplo, la edad mediana de inicio para Ala5Val y Asp91Ala-homocigotos es de 46-47 años, mientras que la edad mediana de inicio para Asn66Ser e Ile114Thr es de 58-61 años. Sin embargo, en general, no hay una forma fiable de predecir la edad de inicio en personas portadoras de mutaciones SOD1, y solo en raras ocasiones el inicio de la enfermedad en familiares predice la edad de inicio en sus parientes. Los efectos de los factores epigenéticos podrían contribuir a esta variación, siendo el grado de metilación del ADN (es decir, la edad biológica) un posible contribuyente a la edad cronológica de inicio de los síntomas.

La mayoría de los pacientes con ELA SOD1 tienen inicio espinal de los síntomas motores, pero también se ha reportado inicio bulbar. Se han observado presentaciones clínicas poco comunes o atípicas en pacientes con algunas mutaciones. Los ejemplos incluyen parálisis de las cuerdas vocales (p. ej., Gly148Ser), oftalmoplejía (p. ej., His81Arg, Asp91Ala-homocigoto e Ile105Phe), neuropatía sensorial (p. ej., Ala90Val y Asp91Ala-homocigoto) y un síndrome de piernas inestables distales (es decir, pseudopolineurítico) caracterizado por un período preparético prolongado que implica alteración de la marcha, desequilibrio, síntomas sensoriales, calambres y fasciculaciones (p. ej., Asp91Ala-homocigoto y Cys7Ser heterocigoto, Gly42Asp, His47Arg, Ala90Val, Ile114Thr y Leu118Val). Si bien inicialmente se informó que era poco frecuente, se ha informado de deterioro cognitivo leve y cambios de comportamiento en pacientes con ELA SOD1. Sin embargo, la interpretación de estos hallazgos no está clara. Se han reportado casos raros con demencia frontotemporal concomitante, como en pacientes con mutaciones en Ile114Thr61 y Leu145Phe. El efecto neto de esta heterogeneidad fenotípica es que, a nivel individual, rara vez es posible distinguir clínicamente a un paciente con ELA y una variante patogénica de SOD1 de un paciente portador de una variante patogénica en otro gen de ELA o de un paciente con ELA idiopática.

La supervivencia tras la aparición de los síntomas varía ampliamente. Algunas variantes patogénicas se asocian invariablemente con una enfermedad de progresión rápida, mientras que otras se asocian invariablemente con una enfermedad de progresión lenta. Para algunas variantes patogénicas, la evolución de la enfermedad es variable, y se pueden obtener indicios de la progresión de la enfermedad a partir de la evolución de la enfermedad en los familiares afectados. Por ejemplo, en el ensayo ATLAS en curso (NCT04856982), que tiene como objetivo inscribir a portadores de variantes de SOD1 altamente penetrantes asociadas con la progresión rápida de la enfermedad, un comité de adjudicación independiente considera la tasa de progresión de la enfermedad en los miembros de la familia como un elemento para evaluar la elegibilidad. Una característica sorprendente del fenotipo clínico asociado con las mutaciones de SOD1 es la falta de asociación entre la edad de inicio y el curso de la enfermedad después de la aparición de las manifestaciones clínicas. Además, mientras que algunas mutaciones (por ejemplo, Ile114Thr) se caracterizan por tasas variables de progresión de la

enfermedad, el curso clínico es sorprendentemente constante para otros a pesar de los diferentes antecedentes de haplotipos (por ejemplo, Ala5Val) y la aparición en poblaciones ancestralmente divergentes (por ejemplo, His47Arg en Japón, Noruega y Pakistán). Si bien se han propuesto modificadores genéticos y epigenéticos, el efecto de dichos factores en los fenotipos clínicos sigue bajo investigación.

Biomarcadores para la ELA SOD1

En la era de las opciones terapéuticas en evolución para pacientes con ELA SOD1, la presencia de una variante patógena de SOD1 es útil como un biomarcador predictivo en la medida en que identifica el subconjunto de pacientes con ELA con más probabilidades de beneficiarse de los enfoques terapéuticos que se dirigen a SOD1, lo que subraya la importancia de las pruebas genéticas generalizadas independientemente de la presencia o ausencia de antecedentes familiares de ELA. La concentración total de proteína SOD1 en LCR (es decir, la expresión combinada de alelos de tipo salvaje y variantes) se ha utilizado como un biomarcador de respuesta, con una disminución de la concentración de proteína SOD1 interpretada como un marcador de compromiso con el objetivo. Una advertencia es que los anticuerpos anti-SOD1 utilizados en algunos ELISA se han generado contra SOD1 de tipo salvaje, lo que limita la sensibilidad para detectar SOD1 mutante. Los métodos para cuantificar la proteína SOD1 mal plegada en LCR no han tenido éxito hasta ahora. La actividad enzimática de la SOD1 en el LCR y la concentración de la proteína SOD1 se utilizaron con éxito como biomarcadores de respuesta en dos ensayos clínicos iniciales con pirimetamina. En el ensayo de fase 2 de 9 meses de duración, la reducción media de la SOD1 en el LCR del 13.5% con respecto al valor inicial fue significativa ($p < 0.001$), y la mayor reducción observada en un paciente fue del 46%. Sin embargo, estos estudios no tuvieron la potencia estadística suficiente para detectar un efecto clínico.

Si bien no son específicos de la ELA SOD1, las concentraciones de NfL en sangre y LCR tienen un fuerte valor pronóstico, ya que las concentraciones más altas presagian una progresión más rápida de la enfermedad y una menor supervivencia del paciente. El NfL también es valioso como biomarcador de respuesta. Se considera razonablemente probable que la reducción de las concentraciones plasmáticas de NfL tras la administración de un oligonucleótido antisentido de SOD1 prediga un beneficio clínico. Estos datos respaldaron las decisiones de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos de aprobar tofersen para el tratamiento de la ELA SOD1.

Terapia para la ELA SOD1

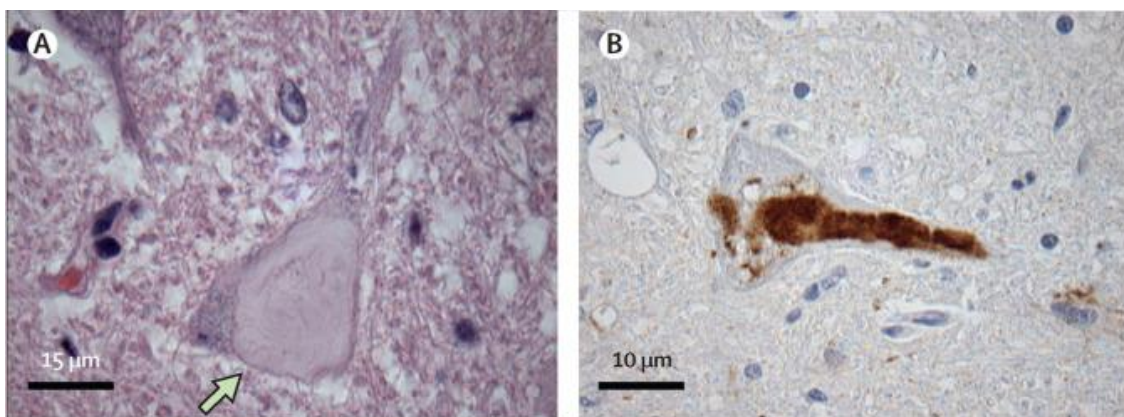
El reconocimiento de que la ELA SOD1 está mediada por una ganancia de función tóxica dosis-dependiente de la proteína SOD1 mutante ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a reducir los niveles de la proteína SOD1. El potencial terapéutico de este enfoque se demostró inicialmente utilizando un oligonucleótido antisentido diseñado para reducir la síntesis de la proteína Sod1 en un modelo de rata Sod1Gly93Ala. El oligonucleótido antisentido actúa induciendo la degradación del ARN mensajero de Sod1 mediada por la ribonucleasa H. La eficacia de este enfoque se validó inicialmente en ratones Sod1Gly93Ala. Estos estudios condujeron al desarrollo del tofersén como oligonucleótido antisentido para ensayos clínicos. A una dosis de 100 mg, se predijo, basándose en estudios farmacocinéticos, que tofersen produciría una reducción del 25-30% en la concentración total de proteína SOD1 en el LCR, lo que refleja una reducción aún mayor de SOD1 tanto en la médula espinal como en la corteza. La eficacia de tofersen se evaluó en el ensayo VALOR de fase 3, un estudio multinacional, doble ciego y controlado con placebo en el que 108 pacientes con ELA SOD1 fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir 100 mg de tofersen o placebo. La medida principal de eficacia fue la variación desde el inicio hasta la semana 28 en la Escala Revisada de Calificación Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R) en el subgrupo de progresión más rápida ($n = 60$). Tofersen no mejoró el resultado clínico primario, pero el ensayo encontró evidencia de compromiso del objetivo (con una reducción del 29% en la concentración total de SOD1 en LCR) y efecto biológico posterior (reducción en la concentración plasmática de NfL). A las 52 semanas, en un análisis integrado de datos de la extensión doble ciego y abierta del ensayo (con imputación de datos faltantes en 23 de los 95 participantes que se inscribieron en la extensión abierta), el ALSFRS-R disminuyó en 6 y 9.5 puntos en los grupos de inicio temprano y de inicio tardío respectivamente (diferencia 3.5 puntos, IC del 95% 0.4–6.7). Sobre la base de estos resultados, la FDA otorgó la aprobación acelerada para tofersen, en parte, debido a la expectativa de que la reducción en la concentración plasmática de NfL es razonablemente probable que prediga un beneficio clínico. Queda por ver si todos los pacientes con una variante de SOD1 obtendrán el mismo beneficio clínico de tofersen. Sin embargo, dado que la evidencia existente respalda la patogenicidad de la mayoría de las variantes de SOD1, parece razonable ofrecer esta opción terapéutica a todos los pacientes con ELA SOD1, con razones para esperar el mayor beneficio cuando el tratamiento se inicia temprano en la evolución de la enfermedad. Además, una reducción en las concentraciones plasmáticas de NfL en respuesta a tofersen podría incluso interpretarse como evidencia que respalda la patogenicidad de una mutación específica de SOD1. En VALOR y su extensión abierta,

se observó pleocitosis en el LCR, al menos una vez, en 42 (58%) de los 72 pacientes tratados con tofersen. Aunque en general se tolera bien, se notificaron ocho eventos adversos graves (en siete pacientes), incluyendo mielitis, radiculitis, papiledema con presión intracraneal elevada y meningitis aséptica. Datos posteriores en la práctica clínica han sido consistentes con los hallazgos del ensayo controlado aleatorizado.

Se están iniciando estudios clínicos con otros agentes (ARN de interferencia pequeño y microARN que expresan virus adenoasociados) que también buscan reducir la expresión de la proteína SOD1. Asimismo, tras estudios exitosos en modelos de roedores transgénicos, se está investigando la seguridad y eficacia de un anticuerpo monoclonal humano AP101, administrado por vía intravenosa y específico para la SOD1 humana mal plegada, en un ensayo de fase 2 (número de protocolo EudraCT 005971-11). Se ha afirmado que varios otros fármacos (por ejemplo, pirimetamina, selenio y cobre[II] diacetil-di[N4-metiltiosemicarbazona] o Cu-ATSM) afectan la homeostasis de SOD1 y se han probado en pequeñas cohortes de pacientes con resultados variables.

Los estudios longitudinales de portadores no afectados de variantes patógenas de SOD1 han sido fundamentales para arrojar luz sobre la etapa presintomática de la ELA, y han servido como impulso para los esfuerzos por definir la ELA biológicamente en lugar de únicamente como un síndrome clínico. Estos conocimientos han allanado el camino para estudios similares en portadores de variantes patógenas de otros genes, incluidas las expansiones en C9orf72, una mutación para la cual los portadores tienen un riesgo elevado tanto de ELA como de demencia frontotemporal. Una importante observación temprana de Pre-fELA (un estudio de la historia natural y biomarcadores de portadores presintomáticos con mayor riesgo de ELA) fue que la concentración sanguínea de NfL aumenta en los 6 a 12 meses previos a la fenotipo conversión a ELA clínicamente manifiesta, al menos en portadores de variantes de SOD1 altamente penetrantes que se asocian con una enfermedad de progresión rápida. Sin embargo, quizás igualmente importante es que la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de NfL en relación con la fenotipo conversión difiere según el genotipo subyacente. Además, la etapa presintomática de la enfermedad en portadores de SOD1 y en aquellos con otras causas genéticas de ELA progresa desde una etapa clínicamente asintomática a una etapa prodrómica, denominada deterioro motor leve. El deterioro motor leve se caracteriza por signos de neurona motora superior o inferior, evidentes en exámenes clínicos o electromiográficos. Cabe destacar que la relación temporal entre una elevación de la concentración plasmática de NfL y el deterioro motor leve, y la fenotipo conversión a ELA clínicamente manifiesta, varía según la causa genética subyacente específica de la enfermedad.

Los estudios observacionales de portadores de SOD1 con alto riesgo genético de ELA han sido fundamentales para el diseño y el lanzamiento del primer ensayo clínico que busca prevenir la fenotipo conversión a ELA clínicamente manifiesta. En el ensayo ATLAS (NCT04856982; número EudraCT 2020-004590-51), los portadores de variantes de SOD1 altamente penetrantes asociadas con enfermedad de progresión rápida son seguidos con medición mensual de NfL plasmático (parte A), y luego asignados aleatoriamente para recibir tofersen o placebo cuando el NfL se eleva por encima de un umbral predefinido y si el participante todavía es presintomático (parte B). Las mediciones mensuales de NfL en la parte A continúan hasta que la parte B está completamente inscrita. La medida de resultado primaria es la fenotipo conversión a enfermedad clínicamente manifiesta, según lo determinado por un comité de adjudicación de punto final independiente. Además de responder a la pregunta de si es posible prevenir o retrasar la aparición de ELA clínicamente manifiesta al iniciar la administración de un oligonucleótido antisentido SOD1 presintomáticamente, un análisis integrado de datos de ATLAS y VALOR debería arrojar luz adicional sobre el momento óptimo de la intervención terapéutica.



Michael Benatar et al. Amyotrophic lateral sclerosis caused by SOD1 variants: from genetic discovery to disease prevention. *Lancet Neurology*, Volume 24, Issue 1, p77-86, January 2025

Esclerosis lateral amiotrófica causada por mutaciones del gen *FUS*

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la disfunción y pérdida de neuronas motoras. La edad promedio de inicio de la enfermedad es de 58 a 63 años, comenzando típicamente con debilidad muscular en las extremidades que progresa implacablemente y comúnmente conduce a la muerte alrededor de 3 años después del inicio de los síntomas, debido a insuficiencia respiratoria. El riesgo acumulado de por vida de desarrollar ELA es de aproximadamente 1 en 350 a 1 en 400.

Aproximadamente el 15% de los casos de ELA son causados por una mutación hereditaria en un solo gen, mientras que el 85% restante de los casos son idiopáticos. Las mutaciones hereditarias dominantes en el gen *Fused In Sarcoma* (FUS, también conocido como Translocated in Liposarcoma, TLS) se identificaron en 2009 como una causa monogénica de ELA en familias del Reino Unido y la República de Cabo Verde. Las mutaciones FUS están presentes en aproximadamente el 2.8% de los casos de ELA con antecedentes familiares de la enfermedad y en el 0.3% de los casos de ELA no familiar en cohortes europeas, y son más frecuentes en pacientes asiáticos. Cohortes: aproximadamente el 6.4% de los casos familiares y el 0.9% de los casos no familiares.

En comparación con otras formas de la enfermedad, la ELA causada por mutaciones del gen FUS (ELA-FUS) es relativamente agresiva. Los pacientes con ELA-FUS suelen manifestar síntomas entre los 30 y los 50 años, pero los casos juveniles (con inicio antes de los 25 años) no son infrecuentes. Los pacientes más jóvenes tienden a tener la supervivencia más corta y con frecuencia fallecen en menos de un año tras la aparición de los síntomas. Por lo tanto, a pesar de ser solo un pequeño subconjunto de los casos de ELA en general, los pacientes con ELA-FUS tienen importantes necesidades clínicas aún no satisfechas. Además, el estudio de los mecanismos biológicos que conducen a la disfunción de la neurona motora en personas con FUS es una proteína de unión al ADN y al ARN, codificada por el gen FUS en el cromosoma 16, que se expresa de forma alta y ubicua. FUS pertenece a la familia FET, un grupo de proteínas de unión al ARN relacionadas estructural y funcionalmente, que también incluye el sarcoma de Ewing (EWS, codificado por el gen EWSR1) y el factor asociado a la proteína de unión a TATA 15 (TAF15, codificado por el gen TAF15). FUS y otras proteínas de la familia FET desempeñan múltiples funciones, principalmente en el metabolismo del ARN, incluyendo la regulación de la transcripción del ARN, el empalme del ARNm, la reparación del ADN y las respuestas al estrés celular. Se han descrito fusiones génicas aberrantes de FUS u otros genes FET con genes que codifican factores de transcripción en diversos sarcomas.

El extremo C-terminal de FUS y otras proteínas de la familia FET constituye una secuencia de localización nuclear de tipo consenso PY (PY-NLS), que media su importación nuclear. En consecuencia, el FUS es predominantemente nuclear en las células sanas, aunque no es estático, en constante movimiento entre el núcleo y el citoplasma.

En total, se han reportado 141 variantes no sinónimas que afectan la secuencia de aminoácidos de la proteína FUS en pacientes con ELA. Las variantes incluyen mutaciones sin sentido, inserciones y deleciones en marco de lectura, mutaciones prematuras del codón de terminación, mutaciones por desplazamiento del marco de lectura y mutaciones de empalme. Estas mutaciones son distintas de los eventos de fusión génica que causan sarcoma y no se asocian con un mayor riesgo de cáncer. Muchas de las variantes genéticas del FUS solo se han descrito en un paciente, sin evidencia funcional o patológica adicional. Por lo tanto, es difícil establecer si son verdaderamente patógenas. Las variantes que con mayor probabilidad causan enfermedad incluyen aquellas que se han encontrado que se segregan con la enfermedad en familias de pacientes; se ha confirmado que ocurren *de novo*; o están asociados con inclusiones FUS positivas, pero TDP-43 negativas que normalmente no se observan en el examen neuropatológico post mortem en pacientes con otras formas de ELA.

Las mutaciones de mayor confianza se encuentran invariablemente en el extremo C-terminal de la proteína y afectan a los dominios RGG3 o PY-NLS. Las mutaciones que afectan al PY-NLS de la proteína se presentan en aproximadamente el 90% de todos los pacientes con ELA-FUS. Las

mutaciones sin sentido que afectan a Arg521 son el tipo más común de mutación FUS, y se encuentran en aproximadamente el 36% de los casos notificados. Otras mutaciones incluyen la variante prematura del codón de parada Arg495*, que trunca la proteína FUS después del aminoácido 494; Gln519Ilefs*9, una delección de 4 pb que produce un desplazamiento del marco de lectura y una traducción incorrecta del PY-NLS de la proteína FUS; y Gly466Valfs*14, una mutación del sitio de empalme que impide el empalme correcto del exón 14 de FUS y produce un desplazamiento del marco de lectura. Estas mutaciones sugieren que la localización nuclear alterada de FUS desempeña un papel clave en la patogénesis. De hecho, se ha demostrado que varias mutaciones comúnmente reportadas que ocurren en el PY-NLS de la proteína FUS alteran parcialmente su importación nuclear adecuada, con el grado de deterioro generalmente correlacionándose con una edad más temprana de inicio de la enfermedad y una progresión más rápida de la misma. También se ha sugerido que las variantes genéticas que afectan a otras regiones de la proteína causan ELA, pero estas otras variantes son de relativamente baja confianza, especialmente aquellas en la parte N-terminal de la proteína. Típicamente encontradas en pacientes individuales sin antecedentes familiares de ELA, estas variantes a veces también se observan en cohortes de individuos no afectados, o en algunos casos, se ha reportado que no causan una patología de inclusión de FUS.

Todas las mutaciones de sentido erróneo identificadas se heredan con un patrón autosómico dominante, con la notable excepción de la mutación His517Gln, que originalmente se asoció con ELA en individuos homocigotos de una familia de origen caboverdiano. Posteriormente, se ha descrito una mutación heterocigota His517Gln en un paciente con ELA también de Cabo Verde, lo que posiblemente sugiere una penetrancia reducida de esta variante con una mayor penetrancia en el estado homocigoto. Si bien los informes de otras mutaciones homocigotas de FUS son escasos, otros estudios han descrito una penetrancia incompleta de otras mutaciones de FUS.

Además de las variantes que alteran la secuencia codificante de la proteína FUS, se han descrito variantes de significado incierto dentro del 3'UTR de FUS que podrían estabilizar los niveles de transcripción de FUS y conducir a un aumento de la abundancia de proteínas. Aún no se ha confirmado que las variantes dentro del 3'UTR se segreguen con la enfermedad en familias de pacientes, y no se dispone de confirmación neuropatológica de la patología de inclusión de FUS para ninguno de estos pacientes. Se han descrito mutaciones sin sentido en genes que codifican otras proteínas FET (TAF15 y EWS) en un pequeño número de pacientes con ELA. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha descrito ninguna mutación en ninguno de los genes que se segregue con la enfermedad en familias de pacientes, y no se han realizado autopsias.

Se ha confirmado la aparición *de novo* de algunas mutaciones FUS. Las mutaciones *de novo* en FUS se identifican con mayor frecuencia en pacientes con ELA de inicio juvenil (es decir, edad de inicio <25 años) y en casos pediátricos (es decir, <18 años). Las mutaciones del gen FUS se presentan en aproximadamente el 62% de todos los casos de ELA de inicio juvenil y en más del 90 % de los casos de ELA de inicio juvenil sin antecedentes familiares. Las mutaciones en otros genes asociados a la ELA, como C9ORF72, TARDBP o SOD1, se observan raramente en pacientes con ELA de inicio juvenil. No está claro si el gen FUS presenta una mayor frecuencia de mutación espontánea que otros genes de ELA. Es posible que la aparición relativamente temprana de la ELA-FUS aumente la probabilidad de que los padres del paciente sigan vivos y puedan proporcionar muestras de ADN para confirmar una presunta mutación *de novo*. Un amplio estudio de secuenciación del genoma completo ha estimado la frecuencia de variantes patógenas y probablemente patógenas de FUS en pacientes con ELA no familiar de ascendencia europea en un 0,27 %, similar a la frecuencia de otros genes asociados con la ELA familiar, como SOD1 (0.63%) y TARDBP (0.22%). Estos datos sugieren que, si bien las mutaciones *de novo* de FUS no son una causa común de ELA, se justifica la realización de pruebas genéticas en personas con ELA de inicio temprano.

Alrededor del 10-15% de los pacientes con ELA cumplen los criterios diagnósticos de demencia frontotemporal. La demencia frontotemporal es un diagnóstico clínico que se caracteriza por cambios en el comportamiento o deterioro del lenguaje, con degeneración predominante de los lóbulos cerebrales frontal y temporal. La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es el término neuropatológico asignado a las patologías asociadas con la demencia frontotemporal clínica.

Aproximadamente el 5% de los casos de DLFT se caracterizan por la presencia de inclusiones de la proteína inmunorreactiva FUS (DLFT-FET), aunque estos pacientes no presentan mutaciones en el gen FUS. Si bien se han descrito algunas variantes sin sentido de FUS en individuos con diagnóstico clínico de demencia frontotemporal, aún no se ha demostrado que estas mutaciones se segreguen con un fenotipo de demencia frontotemporal en familias, ni se ha evaluado la presencia de patología de inclusión de FUS en estos casos. Por lo tanto, actualmente existe evidencia limitada de que las mutaciones de FUS causen demencia frontotemporal.

En resumen, las mutaciones de FUS que afectan a los dominios RGG3 y PY-NLS causan ELA (FUS-ELA) y conducen a una localización errónea de la proteína FUS desde el núcleo hasta el citoplasma. Otras variantes dentro de las regiones codificantes o reguladoras de FUS, o variantes genéticas en otros genes de la familia FET, están asociadas de manera menos definitiva con la ELA.

En la autopsia, los pacientes con ELA-FUS presentan un patrón típico de neurodegeneración, con pérdida de neuronas motoras inferiores bulbares y espinales, y neuronas motoras superiores corticoespinales. Sin embargo, algunos pacientes presentan una degeneración más generalizada, que incluye los ganglios basales, el tálamo, la sustancia negra y el cerebelo. En la mayoría de los casos de ELA-FUS, la tinción con hematoxilina y eosina del tejido cerebral y de la médula espinal post mortem revela al menos algunas neuronas motoras con inclusiones basófilas bien definidas, redondas o multilobuladas. A diferencia de la mayoría de los casos de ELA caracterizados por la patología TDP-43, incluida la ELA familiar causada por la expansión de repeticiones C9ORF72 o mutaciones TARDBP, en personas con ELA-FUS, la inmunoreactividad de TDP-43 se detecta solo en el núcleo, pero no como citoplasma.

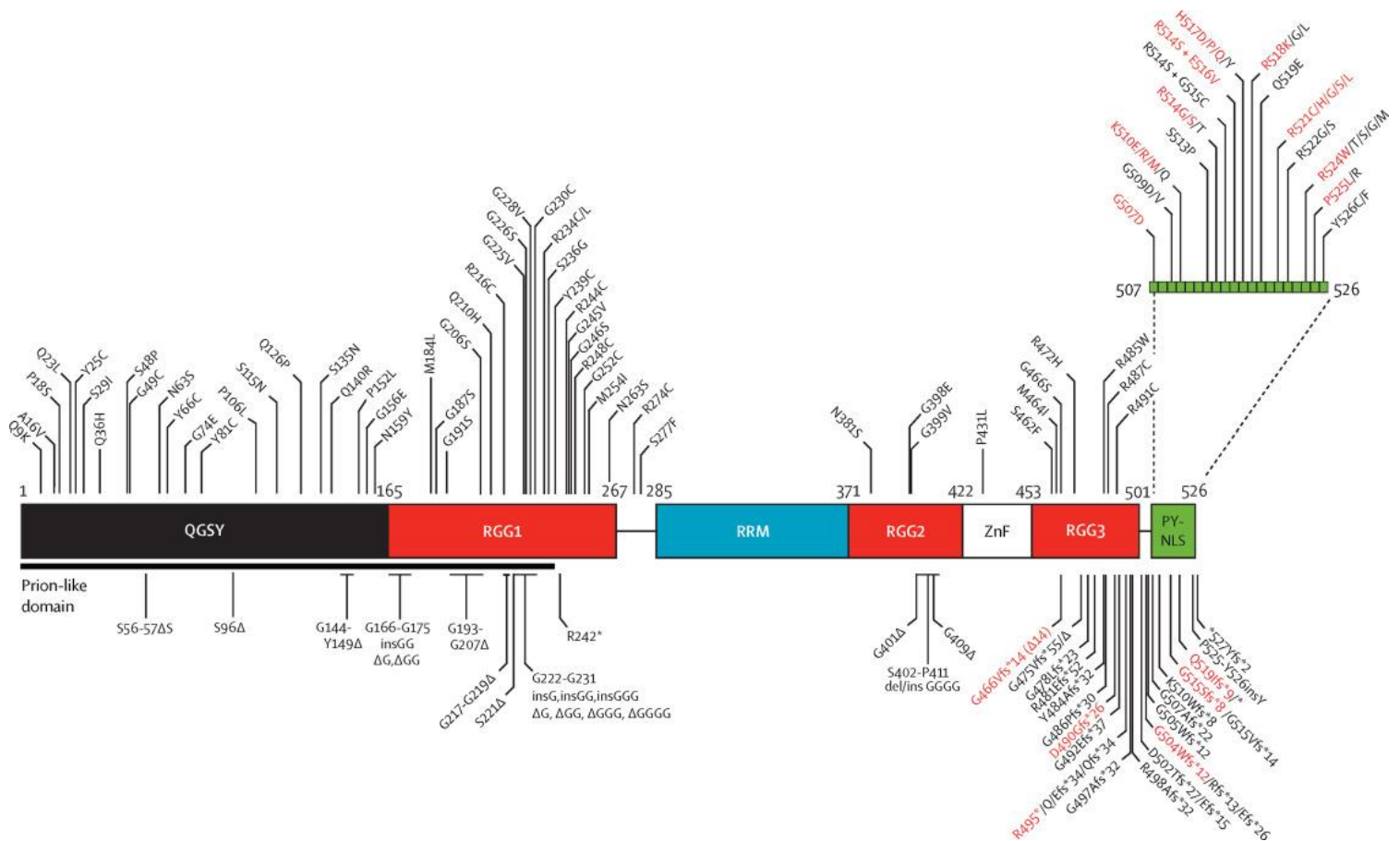
En cambio, la neuropatología de la ELA-FUS se caracteriza por inclusiones citoplasmáticas neuronales inmunorreactivas a FUS. Estas inclusiones citoplasmáticas neuronales pueden presentar diferentes morfologías, incluyendo inclusiones globulares compactas, multilobuladas y en forma de ovillos, o gránulos gruesos en las neuronas motoras inferiores y superiores, e inclusiones con morfologías variables en regiones corticales, como los ganglios basales, el tálamo y el mesencéfalo. Las neuronas con inclusiones citoplasmáticas de FUS con frecuencia presentan niveles nucleares de FUS reducidos en comparación con aquellas sin inclusiones, aunque rara vez se observa una pérdida completa de la inmunoreactividad nuclear de FUS. En un subconjunto de casos de ELA-FUS, también se pueden detectar inclusiones FUS positivas en el citoplasma de la oligodendroglía, y se denominan inclusiones citoplasmáticas gliales. Las inclusiones intranucleares neuronales FUS positivas en las neuronas motoras inferiores son raras.

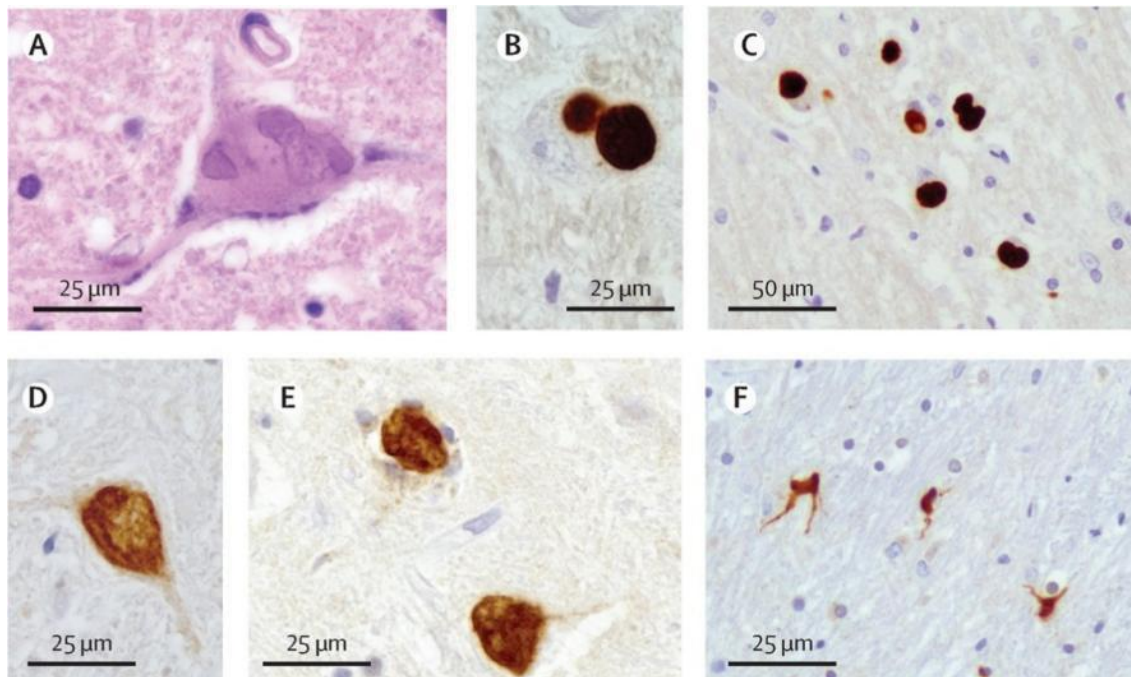
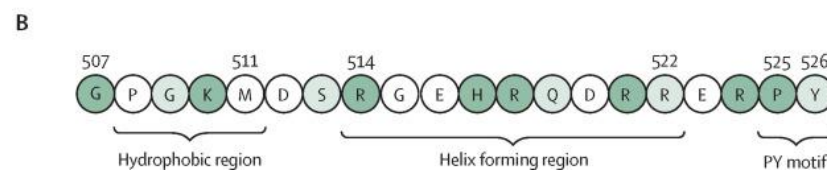
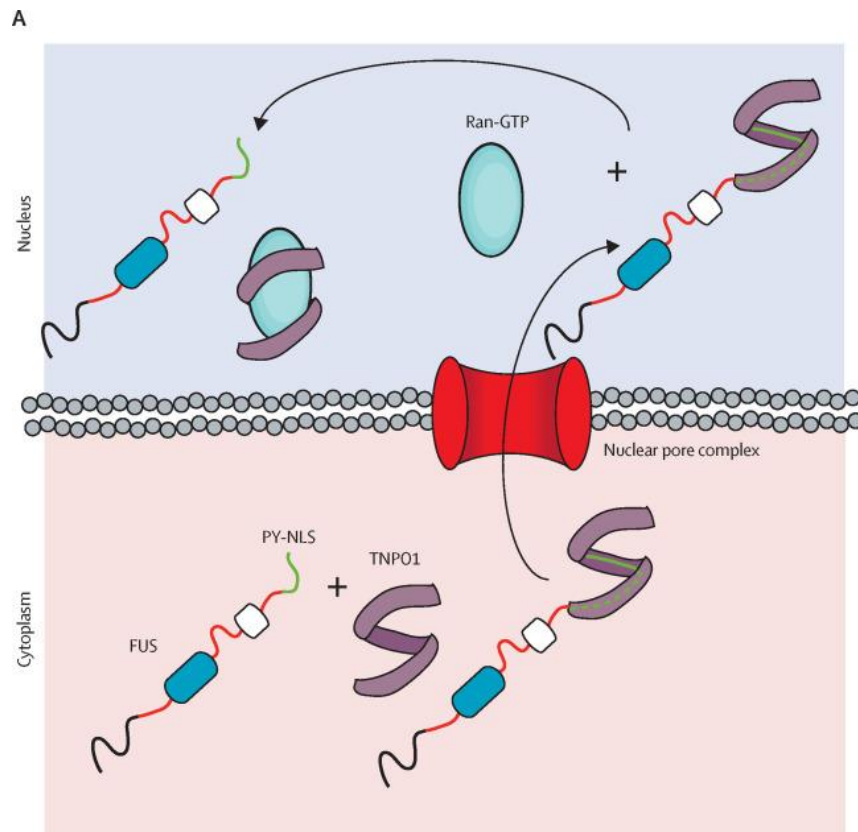
Con base en la morfología, abundancia y distribución anatómica de las inclusiones basófilas y las inclusiones FUS-positivas, se han descrito dos amplios patrones neuropatológicos distintos que se correlacionan con la gravedad del fenotipo clínico. En casos con inicio tardío de la enfermedad y progresión más lenta de la enfermedad, como aquellos asociados con la mutación Arg521Cys, las inclusiones basófilas son escasas, las inclusiones citoplasmáticas neuronales FUS-positivas son predominantemente filamentosas o en forma de ovillo, y las inclusiones citoplasmáticas gliales son abundantes. Por el contrario, en casos con inicio de la enfermedad juvenil y progresión más rápida de la enfermedad, como aquellos causados por la mutación Pro525Leu o mutaciones que truncan el C-terminal, se observa una alta frecuencia de inclusiones basófilas, las inclusiones citoplasmáticas neuronales FUS-positivas son predominantemente grandes, redondas y compactas, y las inclusiones citoplasmáticas gliales son raras. Aunque varios informes de casos son consistentes con uno de estos dos patrones, también se han reportado otras combinaciones, lo que indica variabilidad neuropatológica.

Las inclusiones FUS-positivas en FUS-ELA también pueden contener ubiquitina y p62, pero son negativas para TAF15, EWS y TNPO1. Este perfil inmunohistoquímico separa a FUS-ELA del grupo de condiciones neurodegenerativas subsumidas neuropatológicamente como FTLD-FET. La DLFT se puede clasificar ampliamente en tres grupos neuropatológicos principales con: (1) patología tau (alrededor del 45%), (2) patología TDP-43 (alrededor del 50%), o (3) patología FET (DLFT-FET, alrededor del 5%). Después de la identificación de mutaciones FUS en pacientes con ELA, se encontró que la mayoría de los casos de DLFT TDP-43 y tau negativos, denominados DLFT atípicos con inclusiones de solo ubiquitina (aFTLD-U), tienen inclusiones FUS positivas. Estos casos aFTLD-U

están asociados con la variante conductual de la demencia frontotemporal y con una edad temprana de inicio (normalmente alrededor de los 40 años) a pesar de los antecedentes familiares negativos. Las inclusiones citoplasmáticas neuronales y las inclusiones intranucleares neuronales FUS positivas son comunes en el hipocampo, el neocórtex frontal y temporal y el cuerpo estriado, y muy raras en las neuronas motoras inferiores. FUS posteriormente se encontraron inclusiones en dos formas raras de FTLD: enfermedad de inclusión de filamentos intermedios neuronales y enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos. Cabe destacar que, si bien la ELA-FUS implica agregación de FUS, en casos con aFTLD-U, enfermedad de inclusión de filamentos intermedios neuronales o enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos, también hay agregación de otras proteínas de la familia FET, particularmente TAF15, así como TNPO1. Por lo tanto, se ha introducido el término general FTLD-FET para estas afecciones. El papel de las otras proteínas de la familia FET en la FTLD-FET se ha corroborado recientemente mediante la identificación de fibrillas amiloides de TAF15 mediante microscopía electrónica criogénica en casos con aFTLD-U.

Las modificaciones postraduccionales de las proteínas FET están emergiendo como reguladores cruciales de la importación nuclear, siendo la metilación de arginina una de las modificaciones mejor estudiadas. En condiciones fisiológicas normales, y en la ELA-FUS, la arginina. Los residuos del dominio RGG3 de FUS suelen metilarse dos veces, con la unión de dos grupos metilo a un solo átomo de nitrógeno terminal (es decir, dimetilación asimétrica). Sin embargo, en la FTLD-FET, este tipo de dimetilación se pierde y, en las inclusiones, FUS está monometilado o no metilado. El estado de metilación de FUS afecta su asociación con TNPO1 y, en consecuencia, su importación nuclear. Una dimetilación reducida podría impedir que TNPO1 actúe como chaperona de FUS y, por lo tanto, promover su agregación.





Thomas G Moens et al. Amyotrophic lateral sclerosis caused by FUS mutations: advances with broad implications. *Lancet Neurology*, Volume 24, Issue 2p166-178, February 2025.

Esclerosis lateral amiotrófica causada por expansiones de repeticiones de hexanucleótidos en C9orf72

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores, lo que provoca disfunción motora y, finalmente, insuficiencia respiratoria. Si bien la mayoría de los pacientes con ELA no tienen otros familiares con la enfermedad (y su enfermedad se clasifica entonces como no familiar), alrededor del 10% de los pacientes padecen ELA familiar. En estos casos, es probable que se haya heredado una mutación genética. La causa genética más común de la ELA es una mutación que consiste en al menos 30 repeticiones del hexanucleótido GGGGCC en el gen C9orf72. Además de la ELA, las mutaciones en C9orf72 también causan demencia frontotemporal. Esta mutación es una de las muchas expansiones de repeticiones de ADN que se han identificado como causantes de enfermedades neurológicas. El descubrimiento de esta mutación de repetición expandida en 2011 abrió un nuevo campo de investigación en C9orf72 para la ELA y la demencia frontotemporal, centrado en desentrañar mecanismos y encontrar biomarcadores, así como en el desarrollo de tratamientos para prevenir los signos y síntomas clínicos en portadores de mutaciones en C9orf72.

La expansión de repeticiones GGGGCC implicada en la ELA-C9orf72 se localiza en el brazo corto del cromosoma 9, en la región genómica C9orf72 (GGGGCC en chr9:27573529-27573534, construcción hg38). Las personas neurológicamente sanas portan entre dos y 23 copias de GGGGCC en esta región; sin embargo, los pacientes con ELA-C9orf72 generalmente tienen un cromosoma 9 con cientos o miles de copias de GGGGCC (p. ej., son portadores heterocigotos de la expansión de repeticiones). Se establece un límite patogénico arbitrario de 30 copias, pero las repeticiones intermedias en el rango de 24 a 30 copias aún pueden conllevar cierto riesgo de enfermedad. No se dispone de datos suficientes para dilucidar la patogenicidad en individuos con longitudes de repetición entre 30 y aproximadamente 100 copias. A partir del *locus*, se generan múltiples transcripciones de ARNm de C9orf72, de las cuales tres variantes se han caracterizado mejor (V1, V2 y V3). En V2, la repetición se encuentra en la región promotora de C9orf72, mientras que en V1 y V3 la repetición se encuentra en el primer intrón y, por lo tanto, puede transcribirse. Se predice que la traducción de estas transcripciones principales dará lugar a isoformas proteicas cortas y largas; sin embargo, solo la isoforma larga se ha detectado de forma consistente en el cerebro humano mediante herramientas validadas.

La mayoría de los individuos portadores de expansiones repetidas comparten un pequeño número de haplotipos, lo que sugiere un efecto fundador. La mayoría de las expansiones se producen en el denominado haplotipo fundador finlandés (caracterizado por el alelo T de rs3849942), que se ha refinado a un subhaplotipo que contiene alelos de riesgo adicionales (alelo A de rs147211831 y alelo C de rs117204439). Si bien se encuentran dentro del rango saludable, estos haplotipos fundadores presentan un mayor número de unidades repetidas (es decir, una mediana de 12 unidades repetidas en el subhaplotipo fundador frente a dos unidades repetidas en los haplotipos no fundadores), lo que posiblemente aumenta la probabilidad de conversión a una longitud patológica en generaciones futuras. Dicho esto, no se han documentado expansiones *de novo* intergeneracionales de un tamaño sano a uno patógeno, y el umbral de inestabilidad podría estar entre más de 30 y alrededor de 100 repeticiones.

Aunque los enfoques basados en PCR pueden utilizarse para establecer la presencia de una repetición C9orf72 expandida, tradicionalmente se han empleado transferencias Southern para estimar su longitud. Estos estudios revelaron que la expansión de la repetición es somáticamente inestable, con una variabilidad sustancial entre y dentro de los tejidos. Esta variabilidad se ejemplifica mediante descripciones de pacientes con ELA-C9orf72 o demencia frontotemporal asociada a C9orf72 (DFT-C9orf72) que albergan alrededor de 100 repeticiones en sangre, pero miles de repeticiones en el cerebro. Ocasionalmente, se han reportado individuos que presentaron pequeñas expansiones en sangre pero expansiones mucho más largas en tejido cerebral post mortem, pero sin síntomas clínicos, quizás debido al mosaicismo cerebral, ya que solo una fracción de sus células cerebrales portaban alelos expandidos. Estos casos subrayan la dificultad de definir un tamaño de corte patogénico para la repetición, especialmente basándose únicamente en mediciones sanguíneas. Sin embargo, la duración de la expansión de las repeticiones se ha asociado con la edad de inicio de la enfermedad, la edad de toma de muestras de sangre o cerebro, y el tiempo de supervivencia tras el inicio de la enfermedad. Varios estudios también sugieren que la expansión puede contraerse en generaciones sucesivas, en particular con la transmisión paterna. Las expansiones de repeticiones de C9orf72 también se pueden detectar en datos de secuenciación de lectura corta utilizando herramientas especializadas. Sin embargo, para obtener información de longitud y secuencia altamente precisa, y establecer si la repetición está metilada y en qué medida (la metilación podría servir como un modificador de la enfermedad), se necesitan tecnologías de secuenciación de lectura larga. La secuenciación de lectura larga en tejido cerebeloso de 28 pacientes con ELA-C9orf72 o DFT-

C9orf72 mostró una longitud y composición únicas de la repetición en casi cada molécula de ADN examinada, donde el alelo expandido contenía principalmente el motivo GGGGCC, con interrupciones ocasionales por otros motivos. Aún no se han realizado estudios cuantitativos sobre el grado de metilación de la repetición de C9orf72. Estudios futuros deberían dilucidar si la metilación de la expansión de la repetición, posiblemente además de la longitud y la composición de la secuencia, podría en parte contribuir a la heterogeneidad fenotípica en los portadores de la expansión de C9orf72.

La expansión de la repetición C9orf72 es una mutación relativamente común en personas de ascendencia europea, que representa aproximadamente un tercio de los pacientes con ELA familiar y una cuarta parte de los pacientes con demencia frontotemporal familiar, además del 5-6% de los pacientes con ELA aparentemente no familiar o demencia frontotemporal. La expansión de C9orf72 es mucho menos común en otras poblaciones ancestrales, como las de África, Asia y Latinoamérica, en consonancia con la casi ausencia del haplotipo fundador en estas poblaciones. El patrón de herencia de la mutación es autosómico dominante con penetrancia incompleta, que se estima en tan solo el 20-50% en algunos estudios, pero claramente variable entre familias. Esta baja penetrancia se ha corroborado aún más mediante estudios bioinformáticos y basados en pedigrí de los Países Bajos y el Reino Unido, que encontraron expansiones de C9orf72 en alrededor del 0.12% de la población general, lo que corresponde a una tasa de portadores de 1 de cada 839 individuos.

La mayoría de los portadores sintomáticos de expansiones presentan clínicamente ELA o demencia frontotemporal, diagnosticadas según los criterios establecidos; sin embargo, otras enfermedades neurológicas también se han asociado con estas mutaciones, como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome similar a la enfermedad de Huntington. Cabe destacar que a menudo no existe confirmación neuropatológica de diagnósticos clínicos distintos a la ELA y la demencia frontotemporal. Curiosamente, en un estudio con pacientes en Irlanda, las familias con C9orf72 parecían ser discordantes, y algunos miembros de la familia desarrollaron ELA sin ser aparentemente portadores de la expansión repetida. Aunque se requieren más investigaciones, esta observación podría explicarse por la presencia de expansiones somáticas solo en el cerebro. También es razonable plantear la hipótesis de que otros factores genéticos o ambientales contribuyen al riesgo de la enfermedad en estas familias de portadores de la mutación. La posibilidad de factores genéticos o ambientales adicionales está en consonancia con mayores razones de riesgo de esquizofrenia y suicidio entre familiares de primer grado de portadores de la expansión C9orf72, en comparación con los controles basados en la población, y la observación de un endofenotipo cognitivo discernible en familiares consanguíneos de portadores de expansión que no está presente en familiares de pacientes con ELA no familiar. De hecho, la evidencia emergente sugiere un componente oligogénico para la ELA. Por ejemplo, las expansiones intermedias de repetición ATXN2 se pueden detectar en algunos portadores de la expansión C9orf72, y se asocian con un mayor riesgo de desarrollar ELA que los que no portan una expansión de repetición dentro de ATXN2, mientras que las variantes en TMEM106B parecen proteger contra el desarrollo de demencia frontotemporal en individuos que portan la expansión de repetición C9orf72. En conjunto, estos datos sugieren que los fenotipos pueden ser clínicamente diversos y genéticamente más complejos de lo que se había previsto anteriormente. Futuros estudios exhaustivos de portadores de la expansión de C9orf72, idealmente incluyendo genealogías extensas, como las recopiladas en el marco de la iniciativa de Prevención de la Demencia Frontotemporal y el Estudio de ELA Familiar Pre-sintomática, deberían ayudar a identificar modificadores fenotípicos adicionales y proporcionar orientación para el asesoramiento genético. Estos estudios de cohorte longitudinales también son cruciales para comprender la historia natural de la enfermedad C9orf72.

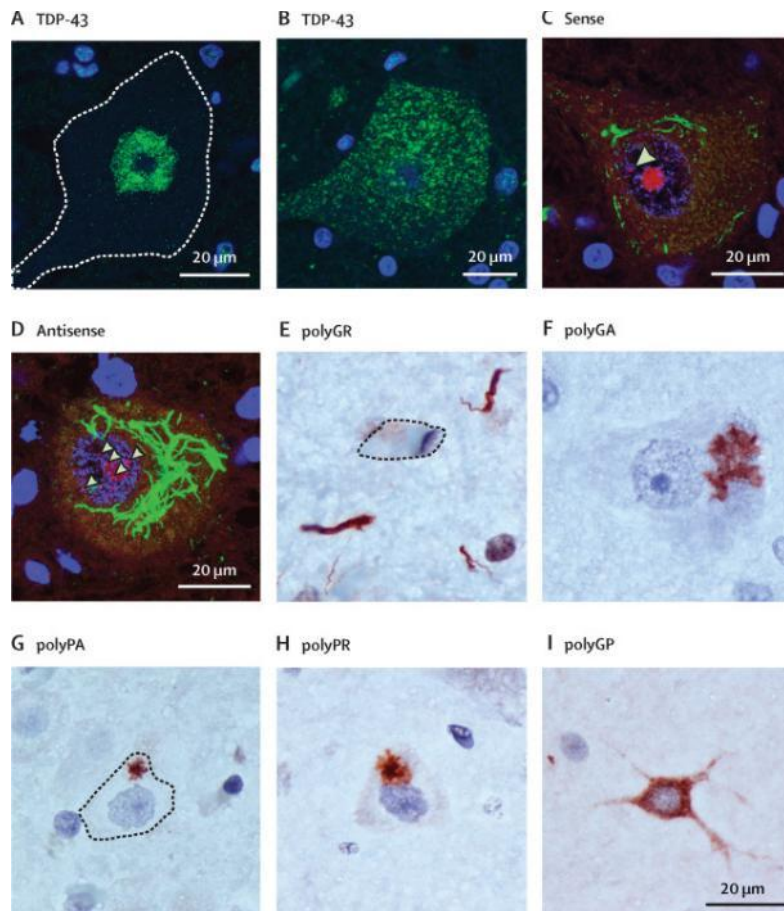
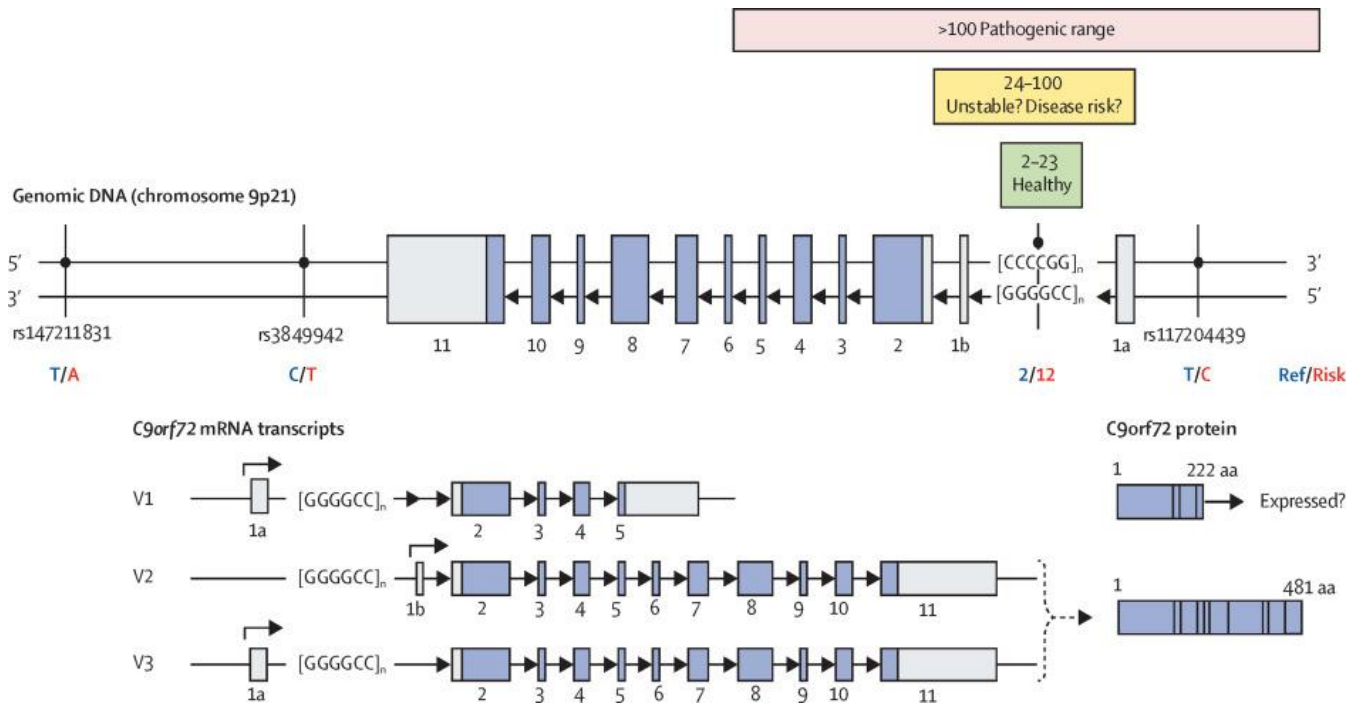
La expansión de la repetición C9orf72 es única entre las mutaciones asociadas con la ELA por su capacidad de conducir a fenotipos clínicos distintivos (desde demencia frontotemporal pura hasta ELA pura y otros síndromes clínicos similares a la enfermedad de Huntington). De hecho, algunos pacientes presentan fenotipos mixtos y no cumplen los criterios diagnósticos de ELA ni de demencia frontotemporal. A nivel de grupo, los pacientes con ELA-C9orf72 parecen ser clínicamente distintos de aquellos con ELA aparentemente no familiar. Los estudios de neuroimagen de la ELA-C9orf72 revelan afectación de la corteza motora, junto con cambios extramotrices y en la sustancia gris profunda, incluyendo el tálamo, lo cual difiere de otras formas de ELA. Sin embargo, en un contexto clínico, no es posible distinguir con fiabilidad a los individuos portadores de la expansión repetida C9orf72 de quienes no la presentan. A nivel de grupo, las características clínicas que distinguen la DFT-C9orf72 de otras formas de demencia frontotemporal aparentemente no familiar incluyen una mayor frecuencia de delirios, un mayor deterioro de la memoria de trabajo y una desregulación alimentaria más leve. Estudios de neuroimagen han reportado un mayor grado de atrofia talámica en portadores de la mutación C9orf72, ya sea con ELA o demencia frontotemporal, que en pacientes con estas enfermedades que no son portadores.

Aunque la DFT-C9orf72 suele presentarse en la adultez tardía, se ha descrito una reducción de la fluidez verbal en portadores de la mutación en ausencia de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad y cambios cerebrales estructurales, como la reducción de la girificación cortical y cambios en el tálamo y las áreas corticales posteriores que se produjeron hasta 20 años antes del inicio previsto de la enfermedad clínica. Estos hallazgos sugieren que la mutación C9orf72 podría tener efectos tempranos en el desarrollo cerebral e implican que los fenotipos clínicos son una manifestación tardía de un proceso que dura toda la vida, mediante el cual la mutación podría desempeñar un papel adverso importante en el neurodesarrollo temprano. De hecho, durante la vida, otros factores genéticos o epigenéticos, como las exposiciones ambientales, pueden interactuar con vulnerabilidades celulares y de red preexistentes. La manifestación clínica se produciría entonces cuando los mecanismos compensatorios que atenúan el riesgo se ven superados, lo que conduce a un fenotipo clínico y a un proceso progresivo de pérdida neuronal y desintegración de la red. Comprender las conexiones entre el riesgo genético, los mecanismos compensatorios, el fenotipo clínico y la progresión de la enfermedad es fundamental para el desarrollo y la administración exitosos de terapias, así como para el manejo de la enfermedad. Si las expansiones de repeticiones de C9orf72 afectan los procesos tempranos del neurodesarrollo, comprender los factores que conducen a los puntos de inflexión que impulsan las manifestaciones clínicas será esencial para una intervención terapéutica temprana.

Los agregados de TDP-43 son el sello distintivo neuropatológico de los pacientes con ELA-C9orf72. Este sello distintivo neuropatológico principal es el resultado de la localización incorrecta de la proteína de unión a ADN y ARN TAR, TDP-43, en el SNC, incluida la médula espinal. Este sello distintivo neuropatológico también lo comparten la mayoría de los casos de ELA aparentemente no familiar y aproximadamente el 45% de los casos con demencia frontotemporal aparentemente no familiar, y la mayoría de las demás formas genéticas de ELA, excepto las causadas por mutaciones en FUS o SOD1. La patología de TDP-43 se encuentra predominantemente en neuronas, pero también en la glía. La neuropatología TDP-43 tipo A se caracteriza por abundantes inclusiones citoplasmáticas neuronales y neuritas distróficas cortas en la capa cortical II, con inclusiones intranucleares ocasionales, mientras que el tipo B se caracteriza por inclusiones citoplasmáticas neuronales difusas en todas las capas corticales, con pocas neuritas distróficas. Exclusivamente en los casos de DFT con C9orf72, con frecuencia presentan una combinación de neuropatología TDP-43 tipo A y tipo B.

Las características neuropatológicas distintivas exclusivas de la ELA con C9orf72 y la DFT con C9orf72 incluyen la acumulación de ARN repetido transcrito de cadenas sentido y antisentido, y proteínas repetidas de dipéptidos resultantes de la traducción no convencional del ARN repetido. Tanto el ARN repetido sentido como el antisentido se acumulan en focos que son predominantemente nucleares, pero también se producen en el citoplasma y se pueden encontrar en el SNC y la periferia. Los focos antisentido son más numerosos en las neuronas que los focos sentido y a menudo tienen una localización perinucleolar. En consonancia con su falta de especificidad para las regiones cerebrales de relevancia clínica, los estudios que han intentado correlacionar la ubicación de los focos de ARN con las características clínicas no respaldan un papel patogénico claro. Sin embargo, varios estudios han demostrado una asociación de los focos de ARN antisentido con la patología de TDP-43 y un método mejorado de detección de focos de ARN ha demostrado una asociación de la patología de TDP-43 con los focos sentido específicamente en las neuronas motoras espinales.

La traducción del ARN repetido puede ocurrir en todos los marcos de lectura de las cadenas de ARN tanto sentido como antisentido, lo que resulta en la producción de cinco proteínas repetidas de dipéptidos diferentes: poliGA, poliGR, poliGP, poliPA y poliPR. Las cinco proteínas repetidas de dipéptidos se detectan neuropatológicamente, siendo la poliGA codificada con sentido la más abundante en el SNC, seguida por la poliGP y la poliGR codificadas con sentido; poliGA y poliGP también se han encontrado en el músculo esquelético de pacientes con ELA-C9orf72. De manera similar a TDP-43, las inclusiones de proteínas repetidas de dipéptidos ocurren predominantemente en el citoplasma de las neuronas, pero también ocasionalmente como pequeñas inclusiones nucleares similares a puntos y en neuritas distróficas. Si bien los agregados de proteínas repetidas de dipéptidos son específicos de los portadores de expansión C9orf72, su importancia en la patogénesis es incierta ya que están presentes de forma variable y no se correlacionan con áreas del SNC relevantes para la enfermedad, a diferencia de la patología TDP-43. Por ejemplo, las inclusiones de proteínas repetidas de dipéptidos se pueden detectar en el cerebelo y la corteza occipital, incluso en casos con neurodegeneración mínima y patología TDP-43. Se ha postulado que las proteínas repetidas de dipéptidos podrían ser iniciadores tempranos de la enfermedad, lo que podría explicar la falta de correlación de la ubicación de sus inclusiones con los síntomas clínicos. Algunos estudios han informado una asociación de polyGR con la patología TDP-4351 y regiones de neurodegeneración.



Sarah Mizielinska et al. Amyotrophic lateral sclerosis caused by hexanucleotide repeat expansions in C9orf72: from genetics to therapeutics. *Lancet Neurology*, Volume 24, Issue 3, p261-274, March 2025.

Esclerosis lateral amiotrófica causada por mutaciones en *TARDBP*

Las mutaciones en el gen *TARDBP*, que codifica la proteína TDP-43, representan solo entre el 3% y el 5% de los casos familiares de esclerosis lateral amiotrófica y menos del 1% de los casos aparentemente idiopáticos. Sin embargo, el descubrimiento de inclusiones neuronales de TDP-43 como el sello neuropatológico distintivo en la mayoría de los casos de esclerosis lateral amiotrófica ha transformado nuestra comprensión de los patomecanismos subyacentes a la neurodegeneración. Una sola mutación de *TARDBP* puede causar heterogeneidad fenotípica. La mayoría de las mutaciones se encuentran en el extremo C-terminal de la proteína TDP-43. En condiciones patológicas, el TDP-43 se localiza de forma errónea desde el núcleo hasta el citoplasma, donde puede fosforilarse, escindir-se y formar agregados insolubles. Esta localización errónea provoca la disfunción de las vías posteriores del metabolismo del ARN, la proteostasis, la función mitocondrial, el estrés oxidativo, el transporte axonal y la traducción local. Se están desarrollando biomarcadores para la disfunción del TDP-43 y terapias dirigidas, lo que justifica un optimismo cauteloso respecto a los enfoques de medicina personalizada que podrían mitigar los efectos posteriores de la patología del TDP-43.

Rubika Balendra et al. Amyotrophic lateral sclerosis caused by TARDBP mutations: from genetics to TDP-43 proteinopathy. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 5, p456-470, May 2025.

Depresión

50 años de inhibidores de la recaptación de serotonina: evaluación de beneficios y perjuicios

Han transcurrido más de 50 años desde el descubrimiento de la fluoxetina, más conocida por su nombre comercial: Prozac. Junto con el desarrollo de varios otros compuestos, conocidos colectivamente como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la fluoxetina transformó el tratamiento de la depresión y las enfermedades psiquiátricas asociadas. Los ISRS se toleraron mejor en comparación con los antidepresivos tricíclicos más antiguos y el suministro para una semana no fue letal en caso de sobredosis. Se estima que en 2021 se produjeron 332 millones de casos de trastorno depresivo mayor. Para muchos, los ISRS han sido de gran ayuda para el control de la salud y siguen ocupando un lugar importante en la atención médica. Sin embargo, el uso de ISRS no ha estado exento de controversia y críticas. En 2004, la FDA emitió una advertencia sobre un posible aumento del riesgo de suicidio en adultos jóvenes que tomaban un ISRS. Actualmente, se acepta ampliamente que los ISRS pueden causar un síndrome de abstinencia prolongado, lo que requiere una reducción gradual de la dosis al suspenderlos. *The Lancet* entiende que los informes de efectos adversos graves, en concreto, suicidio, están provocando un nuevo escrutinio de las directrices de prescripción y la información para los pacientes por parte de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido.

En su libro *Chemically Imbalanced*, Joanna Moncrieff, profesora de Psiquiatría Crítica y Social del *University College* de Londres, sintetiza tres cuestiones clave en torno al uso de los ISRS. En primer lugar, sobre la eficacia, Moncrieff hace referencia a un metaanálisis de 2002 que concluyó que, en comparación con el placebo, sus efectos eran clínicamente insignificantes. Sin embargo, otros estudios han demostrado su eficacia, incluyendo un metaanálisis de 2018 publicado en *The Lancet*, que concluyó que todos los antidepresivos son más eficaces que el placebo en adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, con razones de probabilidades que oscilan entre 2.23 y 1.37.

En segundo lugar, Moncrieff analiza la llamada hipótesis de la serotonina en la depresión. En 1975, Wong y sus colegas informaron que la fluoxetina aumentaba los niveles de serotonina en el cerebro de ratas al bloquear la recaptación en la sinapsis. Sin embargo, Moncrieff argumenta que la evidencia indudable que sustenta la idea de que las bajas concentraciones o la actividad reducida de la serotonina en el cerebro sean el problema sigue siendo difícil de alcanzar. Algunos psiquiatras han argumentado que delinear un mecanismo de acción claro carece de importancia mientras el tratamiento sea eficaz. No obstante, la exploración de la fisiopatología de la depresión seguirá generando un intenso intercambio científico.

En tercer lugar, Moncrieff comenta sobre la creciente medicalización de una gama cada vez mayor de problemas vitales. Ciertamente, ha habido una creciente tendencia a medicalizar la miseria o la infelicidad, junto con otros aspectos de la condición humana, como la preocupación, el mal comportamiento y el duelo. Un estudio longitudinal en Nueva Zelanda informó que el 35% de las personas de entre 11 y 15 años cumplían los criterios de un trastorno mental, cifra que aumentaba al 44% a los 45 años. ¿Representa este hallazgo un verdadero aumento de la salud mental o refleja un cambio en los criterios de lo que se considera enfermedad?

Además, la necesidad de una solución rápida contribuye sin duda a la prescripción excesiva y al uso inadecuado de medicamentos. Las últimas directrices del NICE recomiendan que los antidepresivos no se ofrezcan de forma rutinaria como tratamiento de primera línea para la depresión menos grave, a menos que la persona lo prefiera; la autoayuda guiada debería ser la primera opción de tratamiento. Los tratamientos de primera línea para la depresión más grave deberían ser la terapia cognitiva individual combinada con un antidepresivo. Sin embargo, la provisión y el acceso a servicios psiquiátricos no farmacéuticos es irregular para muchas personas e inexistente para otras, la financiación es escasa y muchos médicos generales tienen poco tiempo y pocas opciones. Una pastilla, según el razonamiento, podría ser mejor que nada. Pero el resultado es que, para demasiados pacientes, los antidepresivos se usan fácilmente, mientras que hay pocos esfuerzos por examinar y abordar los factores de estrés psicosocial subyacentes. Un análisis publicado en *The Lancet Psychiatry* estima que solo el 9.1% de las mujeres y el 7.2% de los hombres en todo el mundo con diagnóstico de trastorno depresivo mayor reciben un tratamiento mínimamente adecuado (que definen como farmacoterapia o psicoterapia). El resultado es una enorme necesidad médica insatisfecha.

Estos argumentos sobre los ISRS están plagados de controversia y muchos discrepan total o parcialmente estas ideas. Ciertamente, ni los pacientes deben dejar de tomar ISRS ni los médicos deben dejar de recetarlos. Pero 50 años después de los avances históricos en el tratamiento farmacológico que provocaron tantas esperanzas, seguimos estando muy lejos de ofrecer el nivel de atención que tantas personas necesitan, y esta necesidad continúa exigiendo la atención de las comunidades científica y médica.

Editorial. 50 years of SSRIs: weighing benefits and harms. Lancet, Volume 405, Issue 10490, p1641, May 10, 2025.

Esquizofrenia

ARN largos no codificantes en la esquizofrenia

Los ARN largos no codificantes (ARNlnc) se han convertido en reguladores cruciales de la patogénesis de la esquizofrenia, un trastorno neuropsiquiátrico complejo influenciado por factores genéticos y ambientales. Estos transcritos modulan la expresión génica a través de diversos mecanismos, como la remodelación de la cromatina, la regulación transcripcional y las modificaciones postranscripcionales. Estudios recientes han demostrado alteraciones significativas en los perfiles de expresión de lncRNA tanto en sangre periférica como en tejido cerebral de pacientes con esquizofrenia, lo que destaca su potencial como biomarcadores y dianas terapéuticas. Los lncRNA desregulados, como Gomafu, DISC-2, BDNF-AS, MEG3 y TUG1, se han vinculado a procesos de neurodesarrollo, respuestas inflamatorias y vías clave de plasticidad sináptica implicadas en la esquizofrenia. Además, se ha demostrado que los tratamientos antipsicóticos influyen en la expresión de lncRNA, lo que se correlaciona con la mejoría de los síntomas. Las diferencias específicas de sexo y edad en la regulación de lncRNA subrayan aún más su complejidad y relevancia para la fisiopatología de la esquizofrenia.

Mousavinejad SN, Hosseini SA, Mohammadpour M, Ferdosi F, Dadgostar E, Abdolghaderi S, Khatami SH. Long non-coding RNAs in schizophrenia. Clin Chim Acta. 2025 Jun 15;574:120340. doi: 10.1016/j.cca.2025.120340. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40311728.

Tratamientos para el aumento de peso en la esquizofrenia

La obesidad y los trastornos metabólicos relacionados son extremadamente comunes en pacientes psiquiátricos, particularmente en aquellos con esquizofrenia. El esclarecimiento de la neurobiología de este vínculo puede informar a médicos e investigadores sobre los enfoques terapéuticos racionales necesarios para optimizar los resultados clínicos.

La literatura actual destaca el papel fundamental del ciclo inflamación-estrés oxidativo-resistencia a la insulina en la fisiopatología de los trastornos metabólicos y neuropsiquiátricos. Se propone el concepto de «diabetofrenia» para destacar los mecanismos neurobiológicos superpuestos que subyacen a la disfunción metabólica y a los síntomas de la esquizofrenia. Los tratamientos innovadores, como la combinación de xanomelina con trospio y medicamentos basados en incretinas, demuestran un potencial alentador para abordar estos complejos desafíos de salud.

La dinámica matizada de la inflamación crónica y la sintomatología psiquiátrica subraya la importancia de abordar los factores metabólicos y de salud mental de forma cohesiva, considerando los contextos psicosociales, las preferencias dietéticas y los estilos de vida específicos. Una estrategia multidisciplinaria es esencial para incorporar asesoramiento, intervenciones dietéticas, terapias conductuales y farmacoterapia en el manejo de la esquizofrenia. La consiguiente mayor colaboración entre los profesionales de la salud puede dejar obsoletas las conceptualizaciones fragmentadas de los trastornos mentales, abriendo nuevas perspectivas para generar perspectivas sinérgicas sobre los sistemas mente-cuerpo y mejorando la salud y la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia y otras afecciones psiquiátricas.

Elman I. Treatments for weight gain in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2025 May 1;38(3):159-168. doi: 10.1097/YCO.0000000000000992. Epub 2025 Feb 12. PMID: 40009761.

Trastorno de Conducta Alimentaria

La señalización hepática IRE1 α -XBP1 promueve la anorexia mediada por GDF15 y la pérdida de peso corporal en quimioterapia

Los fármacos quimioterapéuticos a base de platino pueden provocar anorexia, un efecto perjudicial para la salud general de los pacientes con cáncer. Sin embargo, el manejo de la anorexia inducida por quimioterapia y la consiguiente pérdida de peso sigue siendo un desafío debido a la escasez de estrategias terapéuticas efectivas. El factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF15) ha recibido recientemente mucha atención en el contexto de la anorexia inducida por quimioterapia. **Yuexiao Tang y colegas** informan que el GDF15 hepático desempeña un papel crucial en la regulación del peso corporal en respuesta a los fármacos quimioterapéuticos cisplatino y doxorrubicina. Los tratamientos con cisplatino y doxorrubicina inducen la expresión hepática de GDF15 y elevan los niveles circulantes de GDF15, lo que provoca la supresión del apetito y la consiguiente pérdida de peso. Mecánicamente, la activación selectiva por quimioterapia de la vía hepática IRE1 α -XBP1 de la respuesta a la proteína desplegada (UPR) regula positivamente la expresión de GDF15. La inactivación genética y farmacológica de IRE1 α es suficiente para mejorar la anorexia y la pérdida de peso inducidas por la quimioterapia. Estos resultados identifican a IRE1 α hepático como un factor molecular impulsor de la anorexia mediada por GDF15 y sugieren que el bloqueo de la actividad de la ARNasa de IRE1 α ofrece una estrategia terapéutica para aliviar los efectos adversos de la anorexia en la quimioterapia.

Tang Y, Yao T, Tian X, Xia X, Huang X, Qin Z, Shen Z, Zhao L, Zhao Y, Diao B, Ping Y, Zheng X, Xu Y, Chen H, Qian T, Ma T, Zhou B, Xu S, Zhou Q, Liu Y, Shao M, Chen W, Shan B, Wu Y. Hepatic IRE1 α -XBP1 signaling promotes GDF15-mediated anorexia and body weight loss in chemotherapy. J Exp Med. 2024 Jul 1;221(7):e20231395. doi: 10.1084/jem.20231395. Epub 2024 May 2. PMID: 38695876; PMCID: PMC11070642.

Proteína fijadora de acil-CoA para el tratamiento experimental de la anorexia

La proteína de unión a la acil-coenzima A [ACBP, codificada por el inhibidor de la unión al diazepam (DBI)] es un estimulador del apetito filogenéticamente antiguo que se secreta de forma no convencional y dependiente de la autofagia. **Hui Chen y colegas** demostraron que las bajas concentraciones plasmáticas de ACBP/DBI se asocian con un mal pronóstico en pacientes con anorexia nerviosa, un trastorno alimentario frecuente y a menudo intratable. En ratones, la anorexia inducida por estrés crónico por restricción (CRS, por sus siglas en inglés) se acompaña de una reducción en las concentraciones circulantes de ACBP/DBI. Diseñaron un sistema químico-genético para la secreción de ACBP/DBI a través de una vía activable por biotina e independiente de la autofagia. En ratones transgénicos que expresan este sistema en hepatocitos, las elevaciones inducidas por biotina en las concentraciones plasmáticas de ACBP/DBI previnieron la anorexia inducida por CRS o agentes quimioterapéuticos como cisplatino, doxorubicina y paclitaxel. La ACBP/DBI revirtió el aumento inducido por CRS o cisplatino en las concentraciones plasmáticas de lipocalina-2 y la activación hipotalámica de los receptores anorexígenos de melanocortina 4, de los cuales la lipocalina-2 es un agonista. Las inyecciones intravenosas diarias de proteína recombinante ACBP/DBI o la implantación subcutánea de bombas osmóticas que liberan ACBP/DBI recombinante imitaron los efectos orexígenos del sistema químico-genético. En conclusión, la suplementación con ACBP/DBI extracelular y periférico podría constituir una estrategia viable para el tratamiento de la anorexia.

Chen H, Moriceau S, Joseph A, Mailliet F, Li S, Tolle V, Duriez P, Dardennes R, Durand S, Carbonnier V, Stoll G, Sauvat A, Lachkar S, Aprahamian F, Alves Costa Silva C, Pan H, Montégut L, Anagnostopoulos G, Lambertucci F, Motiño O, Nogueira-Recalde U, Bourgin M, Mao M, Pan Y, Cerone A, Boedec E, Gouveia ZL, Marmorino F, Cremolini C, Derosa L, Zitvogel L, Kepp O, López-Otín C, Maiuri MC, Perez F, Gorwood P, Ramoz N, Oury F, Martins I, Kroemer G. Acyl-CoA binding protein for the experimental treatment of anorexia. *Sci Transl Med.* 2024 Aug 14;16(760):eadl0715. doi: 10.1126/scitranslmed.adl0715. Epub 2024 Aug 14. PMID: 39141698.

Trastorno de Adicción

La teoría de la sensibilización por incentivos de la adicción

La teoría de la sensibilización por incentivos (TSI) de la adicción se publicó por primera vez en 1993 y propone que (a) los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos del cerebro median la motivación por incentivos ("deseo") de drogas adictivas y otras recompensas, pero no su impacto hedónico (gusto) al consumirlas; y (b) algunas personas son vulnerables a la sensibilización prolongada de los sistemas mesolímbicos inducida por drogas, lo que amplifica selectivamente su deseo de consumir drogas sin aumentar su gusto por ellas. **Terry E Robinson y Kent C Berridge** describen los orígenes de la TIS y evalúan su estado 30 años después. Comparan la TIS con otras teorías de la adicción, incluyendo las teorías del proceso oponente, las teorías del hábito y las teorías de la disfunción cortical prefrontal sobre el control de impulsos. También abordan las críticas a la TIS que se han planteado a lo largo de los años, como la importancia del craving en la adicción y si esta puede caracterizarse como compulsiva. Finalmente, analizan varios fenómenos contemporáneos, incluyendo el posible papel de la sensibilización a los incentivos en las adicciones conductuales, la aparición del síndrome de desregulación dopaminérgica similar a la adicción en pacientes con parkinson medicados, el papel de la captura atencional y las tendencias de aproximación, y el papel de la incertidumbre en la motivación por los incentivos.

Robinson TE, Berridge KC. The Incentive-Sensitization Theory of Addiction 30 Years On. *Annu Rev Psychol.* 2025 Jan;76(1):29-58. doi: 10.1146/annurev-psych-011624-024031. Epub 2024 Dec 3. PMID: 39094061; PMCID: PMC11773642.

Trastorno del Sueño

La plasticidad dependiente de la necesidad de sueño de un circuito talámico promueve la recuperación homeostática del sueño

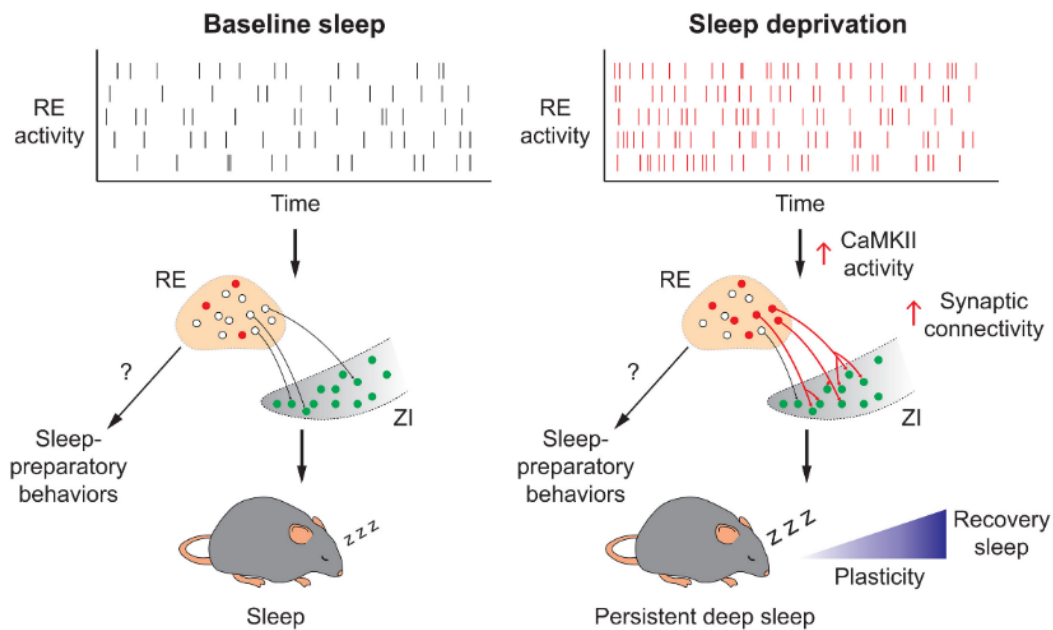
El sueño está estrechamente regulado por fuerzas homeostáticas, y el déficit de sueño conduce a un sueño de recuperación persistente y consolidado. Sin embargo, aún se desconocen las vías subyacentes al control homeostático del sueño. **Lee et al.** describen el primer circuito homeostático del sueño en mamíferos. Este circuito comprende un grupo de neuronas excitatorias en el núcleo reuniens que se activa por la necesidad de sueño y es necesario para el sueño reparador. La estimulación de estas neuronas desencadena primero la conducta presueño, seguida de un sueño profundo y persistente que puede durar horas. Este patrón de sueño se asemeja al sueño reparador y sugiere que la activación de las neuronas reuniens genera presión de sueño incluso en animales sin déficit de sueño. Silenciar este circuito durante la privación de sueño altera la cantidad y la calidad del sueño reparador, lo que sugiere que su actividad indica la acumulación de la necesidad de sueño.

El sueño está bajo control homeostático: Tras una vigilia prolongada, los animales experimentan un sueño persistente, consolidado y profundo. Aunque la regulación homeostática del sueño se ha estudiado intensamente durante el último siglo, los fundamentos biológicos de este proceso siguen siendo un enigma. Se están realizando avances en la definición de las vías moleculares que median la homeostasis del sueño. Por el contrario, no se conoce con certeza la identidad de los circuitos neuronales que detectan o transmiten señales homeostáticas del sueño.

El sueño se divide en sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y sueño no REM (NREM), considerado el más profundo y reparador. Hasta la fecha, se han identificado numerosos circuitos neuronales que promueven el sueño NREM. Sin embargo, la identidad de los grupos neuronales específicos necesarios para la acumulación de la necesidad de sueño sigue siendo incierta, y el objetivo de este estudio fue identificar dicho circuito neuronal.

A partir de un análisis de circuitos en ratones, se identificó un grupo de neuronas excitatorias en el núcleo reuniens talámico (RE) que se proyectaba a múltiples grupos posteriores promotores del sueño NREM. Una breve activación optogenética de las neuronas del RE condujo a un fenotipo inusual: sueño NREM persistente, consolidado y profundo tras un retraso. Cabe destacar que, durante este período de retraso antes de conciliar el sueño, los animales realizaron conductas preparatorias para el sueño, como el acicalamiento y la anidación. Debido a que el fenotipo de sueño persistente, consolidado y profundo se asemejaba al sueño de recuperación homeostático observado tras la privación del sueño, buscamos investigar si las neuronas RE participan en la regulación homeostática del sueño. La mayoría de las neuronas promotoras del sueño NREM presentan una mayor actividad durante este periodo. Para medir la actividad *in vivo* de las neuronas RE, se realizaron grabaciones crónicas de Neuropixels durante la privación del sueño y el sueño de recuperación. Estas grabaciones revelaron que la actividad de RE fue mayor durante la privación del sueño y/o la vigilia, y se redujo durante el sueño de recuperación. A continuación, Sang Soo Lee y colegas examinaron si esta elevada actividad de RE durante la privación del sueño era necesaria para la acumulación de la necesidad de sueño. La inhibición quimiogénica de las neuronas RE durante la privación del sueño disminuyó la cantidad, consolidación y profundidad del sueño de recuperación homeostático posterior. Las neuronas RE promueven el sueño NREM mediante la señalización a un grupo promotor de NREM previamente identificado en la zona incerta (ZI). Inesperadamente, la privación del sueño indujo cambios neuroplásticos en la conexión RE-ZI. El grado de plasticidad de RE-ZI se correlacionó con la cantidad de sueño homeostático de recuperación posterior. Además, esta plasticidad sináptica mejoró la conectividad morfológica y funcional entre los grupos neuronales de RE y ZI. Se ha descrito ampliamente que la proteína quinasa II dependiente de calcio y calmodulina (CaMKII) regula la plasticidad sináptica y se ha implicado en la regulación homeostática del sueño. La inhibición de la actividad de CaMKII en las neuronas de RE redujo la plasticidad de RE-ZI y el posterior sueño homeostático de recuperación desencadenado por la privación de sueño.

Estos hallazgos sugieren que las neuronas RE son necesarias para la acumulación de la necesidad de sueño y son capaces de generar un sueño profundo y persistente, similar al sueño de recuperación homeostático. La privación de sueño induce la plasticidad del circuito RE-ZI, fortaleciendo la conectividad de este módulo promotor del sueño. El grado de esta plasticidad se correlaciona con la cantidad de rebote homeostático del sueño, lo que sugiere que la plasticidad de RE-ZI sirve como indicador molecular de la necesidad de sueño. Estos hallazgos revelan un mecanismo por el cual la falta de sueño transforma el acoplamiento funcional de un circuito del sueño para promover un sueño profundo y persistente.



Sang Soo Lee et al. Sleep need-dependent plasticity of a thalamic circuit promotes homeostatic recovery sleep. *Science*, 19 Jun 2025, Vol 388, Issue 6753.

Trastornos del Neurodesarrollo

Trastornos monogénicos del neurodesarrollo causados por mutaciones en el gen *ARNpn U4 (RNU4-2)*

La mayoría de las personas con discapacidad intelectual (DI) no reciben un diagnóstico molecular tras las pruebas genéticas. Para identificar nuevas etiologías de DI, **Daniel Greene y colegas** realizaron un análisis de asociación genética comparando la carga de variantes raras en 41 132 genes no codificantes entre 5529 casos no relacionados y 46 401 controles no relacionados. RNU4-2, que codifica el ARN nuclear pequeño U4, un componente crítico del espliceosoma, fue el gen más fuertemente asociado. Implicaron variantes *de novo* entre 47 casos en dos regiones de RNU4-2 en la etiología de un síndrome caracterizado por DI, microcefalia, baja estatura, hipotonía, convulsiones y retraso motor. Replicaron este hallazgo en tres colecciones, lo que elevó el número de casos no relacionados a 73. El análisis de los datos diagnósticos genómicos nacionales mostró que RNU4-2 es un gen etiológico más común para la anomalía del desarrollo neurológico que cualquier gen autosómico informado previamente. Estos hallazgos se suman a la creciente evidencia de la disfunción del espliceosoma en las etiologías de los trastornos neurológicos.

Greene D, Thys C, Berry IR, Jarvis J, Ortibus E, Mumford AD, Freson K, Turro E. Mutations in the U4 snRNA gene RNU4-2 cause one of the most prevalent monogenic neurodevelopmental disorders. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2165-2169. doi: 10.1038/s41591-024-03085-5. Epub 2024 May 31. PMID: 38821540; PMCID: PMC1133284.

Epilepsia

Manejo de riesgos reproductivos en personas con epilepsia

La epilepsia es una afección neurológica común en todo el mundo, que presenta desafíos únicos para su manejo en las personas afectadas durante la edad reproductiva. La eficacia de los anticonceptivos puede verse modificada por los tratamientos con anticonvulsivos, y el embarazo puede alterar la farmacocinética de estos medicamentos. Además, aunque el tratamiento con algunos anticonvulsivos conlleva riesgos de por vida para la descendencia, la epilepsia inadecuadamente controlada puede provocar lesiones o, en casos excepcionales, la muerte de la madre. En este complejo conjunto de circunstancias, es imperativo un tratamiento anticonvulsivo seguro y eficaz, la toma de decisiones basada en la evidencia con respecto a la selección de anticonceptivos, y un asesoramiento claro y la minimización de riesgos. Si bien la toma de decisiones riesgo-beneficio se ha convertido en una práctica clínica estándar para el manejo de mujeres con epilepsia en edad fértil, las consideraciones sobre el tratamiento reproductivo también podrían ser relevantes para los hombres. La mayoría de los adultos jóvenes con epilepsia viven en países de ingresos bajos y medios, donde el acceso a anticonceptivos, anticonvulsivos con perfiles de seguridad adecuados, y atención y asesoramiento reproductivos puede ser escaso. Las estrategias para optimizar la atención a las personas con epilepsia en todas las etapas de su proceso reproductivo deben adaptarse a los entornos con recursos limitados para mejorar la salud paternofilial en todo el mundo.

Marte Helene Bjørk et al. Management of reproductive risks in people with epilepsy. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 7, p601-613, July 2025.

Epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas

La epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas es un síndrome epiléptico de inicio en la infancia que se caracteriza por diversos tipos de crisis, como las mioclónicas-atónicas, atónicas, mioclónicas, de ausencia y tónico-clónicas generalizadas. Las causas y los resultados de este síndrome son muy variables, con muchas incertidumbres en torno a su clasificación y pronóstico. Los anticonvulsivos tradicionales y la dieta cetogénica siguen siendo las principales opciones de tratamiento. Si bien dos tercios de los niños alcanzan la remisión de las convulsiones sin secuelas cognitivas ni conductuales, algunos continúan presentando convulsiones resistentes a los fármacos, discapacidad intelectual y problemas de conducta. La identificación de causas monogénicas en un subconjunto considerable de pacientes destaca la importancia de las pruebas genéticas para el desarrollo de estrategias de tratamiento personalizadas. Sin embargo, las complejidades diagnósticas han dificultado el desarrollo de ensayos para nuevas terapias. Un mejor reconocimiento de las características distintivas de la epilepsia con convulsiones mioclónicas-atónicas, junto con los avances en las pruebas genéticas moleculares, allanará el camino para una investigación clínica y un desarrollo farmacológico más específicos. Los estudios futuros deberían apuntar a identificar las causas genéticas y adecuar las opciones de tratamiento, ofreciendo la esperanza de mejores resultados a largo plazo.

Renzo Guerrini et al. Epilepsy with myoclonic-atonic seizures: an update on genetic causes, nosological limits, and treatment strategies. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 4, p348-360, April 2025

Trastornos Cerebrovasculares

Seguridad y eficacia de nerinetida en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo

En tres ensayos de neuroprotección con nerinetida para el ictus isquémico agudo, se han publicado resultados no concluyentes con respecto al criterio de valoración principal preespecificado. Sin embargo, ninguno de los ensayos replicó fielmente los criterios de inclusión de los estudios en animales que justificaron los ensayos clínicos: tratamiento en las 3 h siguientes al inicio del ictus y selección para reperusión sin trombólisis previa. **Michael Tymianski y colegas** investigaron si se podría observar un beneficio clínico con nerinetida en el subgrupo de pacientes incluidos en estos tres ensayos clínicos que cumplían los criterios utilizados en los estudios en animales.

En este metanálisis post-hoc de datos individuales de pacientes, se combinaron los datos de los ensayos ESCAPE-NA1, ESCAPE-NEXT y FRONTIER, realizados en 135 centros especializados en ictus en 13 países (Canadá, Australia, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos, Noruega, Singapur, Corea del Sur, Suecia, Suiza, Reino Unido y EE. UU.). Se incluyeron todos los participantes que se inscribieron en las 3 h siguientes al inicio del ictus isquémico agudo, que fueron tratados con el fármaco del estudio (nerinetida o placebo; aleatorización 1:1) y que fueron seleccionados para reperusión con trombólisis, trombectomía endovascular o ambas. El criterio de valoración principal fue el número de pacientes que respondieron al día 90, definido como personas con un pronóstico favorable según el criterio de valoración principal preespecificado en su respectivo ensayo. El criterio de valoración principal se analizó mediante regresión logística, ajustado por edad, gravedad del ictus y tipo de ensayo.

Entre el 26 de marzo de 2015 y el 31 de enero de 2023, se inscribieron 2487 participantes en los tres ensayos, de los cuales 690 cumplieron los criterios para este análisis agrupado (389 participantes en el grupo de nerinetida y 301 participantes en el grupo placebo). 364 (53%) de los 690 participantes eran hombres y 326 (47%) mujeres. La mediana de edad de los participantes fue de 76 años (RIC: 66-83) y la mediana de la puntuación inicial en la Escala de Ictus de los Institutos Nacionales de la Salud fue de 17 (11-21). 216 (56%) de los 389 participantes respondieron al tratamiento el día 90 en el grupo de nerinetida, en comparación con 144 (48%) de los 301 en el grupo placebo (*odds ratio* ajustada [ORa]: 1.48; IC del 95%: 1.07-2.06; $p = 0.017$). 62 (16%) de 389 personas en el grupo de nerinetida fallecieron, en comparación con 55 (18%) de 301 personas en el grupo placebo (ORa: 0.81; IC del 95%: 0.53-1.24; $p = 0.34$). No se identificaron problemas de seguridad en ninguno de los grupos.

La nerinetida mostró un beneficio clínicamente significativo en varias medidas de resultado, incluyendo la puntuación en la Escala de Rankin modificada, la incidencia de empeoramiento del ictus y el volumen de infarto. Por lo tanto, la neuroprotección con nerinetida podría estar indicada en pacientes dentro de las 3 h posteriores al inicio del ictus y que sean seleccionados para reperusión.

Michael Tymianski et al. Safety and efficacy of nerinetide in patients with acute ischaemic stroke enrolled in the early window: a post-hoc meta-analysis of individual patient data from three randomised trials. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 3p208-217 March 2025

Anticoagulantes orales directos *versus* antagonistas de la vitamina K para la trombosis venosa cerebral

Existe una necesidad insatisfecha de datos de alta calidad procedentes de estudios prospectivos sobre la seguridad y la eficacia de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) para el tratamiento de la trombosis venosa cerebral (TVC). **Anita van de Munckhof y colegas** compararon la seguridad y la eficacia de los ACOD frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) para el tratamiento de la TVC en un contexto que refleje la práctica clínica diaria.

El estudio de cohorte observacional, prospectivo e internacional sobre la TVC con ACOD fue un estudio de cohorte observacional, prospectivo e internacional, realizado en 65 hospitales de 23 países de los cinco continentes. Los pacientes elegibles fueron adultos (≥ 18 años) con TVC confirmada radiológicamente que iniciaron tratamiento anticoagulante oral con DOAC o AVK, según la práctica local, dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico. Los criterios de exclusión fueron el uso previo de anticoagulantes en el momento del diagnóstico de TVC o una contraindicación absoluta para los DOAC (p. ej., embarazo y lactancia, o enfermedad renal o hepática grave). Los datos se recopilaron durante las visitas clínicas de rutina o consultas telefónicas en el momento del diagnóstico de TVC (basal) y a los 3, 6 y 12 meses después del diagnóstico de TVC. El criterio de valoración principal fue una combinación de tromboembolia venosa sintomática y eventos hemorrágicos mayores (criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia) a los 6 meses. Los resultados principales se ajustaron según los factores de confusión: edad, función renal, cáncer activo, infecciones del SNC, uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, nivel de ingresos del país de inclusión, puntuación en la Escala de Coma de Glasgow, hemorragia intracraneal, anticuerpos antifosfolípidos, hemorragia mayor previa y tromboembolia venosa previa, utilizando la ponderación inversa de la probabilidad de tratamiento. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04660747) y está en curso.

Entre el 27 de enero de 2021 y el 15 de enero de 2024, se incluyeron 619 pacientes; 401 (65%) pacientes iniciaron tratamiento con ACOD y 218 (35%) pacientes iniciaron tratamiento con AVK. 390 (63%) de los 619 pacientes eran mujeres y 229 (37%) de los 619 pacientes eran hombres. La mediana de edad de los pacientes fue de 41 años (RIC: 28-51). Se dispuso de datos de seguimiento a 6 meses para 617 (>99%) de 619 pacientes. Doce (3%) de 401 pacientes del grupo ACOD y siete (3%) de 218 pacientes del grupo AVK presentaron un evento de resultado primario (*odds ratio* ponderado [OR]: 0.99 [IC del 95%: 0.37-3.38]). Tres (1%) de 401 pacientes del grupo ACOD fallecieron, frente a tres (1%) de 218 pacientes del grupo AVK (OR ponderado: 0.55 [IC del 95%: 0.11-2.80]).

La tasa de trombosis recurrente y hemorragia mayor no difirió entre los pacientes con TVC tratados con ACOD y AVK. Este estudio refuerza la creciente evidencia de que los ACOD son una opción de tratamiento razonable para la TVC junto con los AVK.

Financiación: Fundación Neerlandesa de Trombosis.

Anita van de Munckhof et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for cerebral venous thrombosis (DOAC-CVT): an international, prospective, observational cohort study. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 3, p199-207, March 2025

Efectos de la reducción de la presión arterial en relación con el tiempo en la hemorragia intracerebral aguda

Existe incertidumbre sobre los efectos de la reducción intensiva de la presión arterial (PA) en la hemorragia intracerebral aguda, en particular sobre el impacto del momento del tratamiento. Xia Wang y colegas evaluaron la seguridad y la eficacia del tratamiento intensivo precoz para la reducción de la presión arterial y su dependencia del momento de su administración en pacientes con hemorragia intracerebral.

Se realizó un análisis agrupado de datos de pacientes individuales de los cuatro ensayos de reducción intensiva de la presión arterial en hemorragias cerebrales agudas: INTERACT1 (n = 404), INTERACT2 (n = 2829), INTERACT3 (n = 7036) e INTERACT4 (n = 1043). INTERACT1-3 incluyó adultos con hemorragia intracerebral aguda que acudieron al estudio en las 6 h siguientes al inicio de los síntomas y presentaban una presión arterial sistólica elevada (>150 mmHg). INTERACT4 incluyó pacientes con sospecha de ictus agudo que causó un déficit motor y una presión arterial sistólica elevada (≥ 150 mmHg) en las 2 h siguientes al inicio de los síntomas, de los cuales 1029 presentaron un ictus hemorrágico. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento intensivo (PA sistólica objetivo <140 mmHg en 1 h) o recomendado por las guías (PA sistólica objetivo <180 mmHg en 1 h) para reducir la PA utilizando fármacos disponibles localmente. El resultado primario fue la recuperación funcional, definida por la distribución de puntuaciones en la escala de Rankin modificada (mRS). En un subestudio de TC, los resultados radiológicos fueron cambios relativos ($\geq 33\%$) y absolutos (≥ 6 mL) en el volumen del hematoma desde el inicio hasta las 24 h. Los efectos del tratamiento se determinaron en modelos de regresión logística ajustando el volumen del hematoma del ensayo y al inicio. La heterogeneidad en los efectos entre grupos por tiempo desde el inicio hasta la aleatorización (continuo) y la gravedad al inicio según la puntuación de hemorragia intracerebral se evaluaron añadiendo términos de interacción a los modelos. Estos ensayos están registrados en ClinicalTrials.gov (INTERACT1 NCT00226096; INTERACT2 NCT00716079; INTERACT3 NCT03209258; INTERACT4 NCT03790800). Este análisis agrupado está registrado en PROSPERO (CRD420251001539).

Entre 11 312 pacientes (edad media de 63 años [DE 12.7], 4066 [35.9%] mujeres y 7246 [64.1%] hombres), la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización fue de 2.9 h (RIC 1.8-4.1). Al cabo de una hora, la presión arterial sistólica media fue de 149.6 mmHg (DE 21.8) en el grupo de tratamiento intensivo y de 158.8 mmHg (DE 22.8) en el grupo de la pauta (diferencia de 9.13 mmHg; IC del 95%: 8.28-10.00; $p < 0.0001$). El tratamiento intensivo para la reducción de la presión arterial redujo significativamente la probabilidad de una función física deficiente (puntuaciones en la escala mRS de 3 a 6; razón de probabilidades [OR]: 0.85; IC del 95%: 0.78-0.91). En comparación con el tratamiento de las directrices, el tratamiento intensivo para reducir la presión arterial redujo significativamente las probabilidades de deterioro neurológico dentro de 7 días (OR 0.76, IC del 95% 0.66-0.88; $p = 0.0002$), muerte (0.83, 0.75-0.94; $p = 0.002$) y cualquier evento adverso grave (0.84, 0.76-0.92; $p = 0.0003$). En el subestudio CT que incluyó a 2921 pacientes, no hubo un efecto aparente del tratamiento intensivo en el crecimiento relativo (0.85, 0.70-1.03; $p = 0.09$) o absoluto (0.84, 0.68-1.04; $p = 0.12$) del hematoma en comparación con el tratamiento de las directrices. En el mismo subestudio, los efectos del tratamiento sobre la recuperación funcional y el crecimiento relativo del hematoma disminuyeron con el aumento del tiempo desde el inicio hasta la aleatorización, con un punto de corte en el efecto que cruza la unidad a las 3 h ($p = 0.002$ y $p = 0.01$ para la interacción, respectivamente).

La reducción intensiva de la presión arterial iniciada varias horas después del inicio de la hemorragia intracerebral fue segura y mejoró la recuperación funcional, sin un efecto claro sobre el crecimiento del hematoma. Los mayores beneficios para ambos resultados se obtuvieron cuando el tratamiento se inició dentro de las 3 h posteriores al inicio de los síntomas. Estos hallazgos subrayan la importancia de la intervención temprana e informan el diseño de futuros ensayos dirigidos a pacientes con mayor riesgo de expansión del hematoma.

Financiación: Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia (NHMRC); Departamento de Salud y Asistencia Social, Ministerio de Asuntos Exteriores, de la Commonwealth y de Desarrollo, Consejo de Investigación Médica y Wellcome Trust (todos del Reino Unido); Hospital de China Occidental; Sichuan Credit Pharmaceutical; Takeda Pharmaceuticals China; Instituto George para la Salud Global; Hospital Este de Shanghai de la Universidad Tongji, Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, Programa de Ciencia y Tecnología de Sichuan, Proyecto de Disciplina Clave de Neurología de Sichuan (2018-2053), Oficina de Ciencia y Tecnología de Chengdu, fondo de talentos del Hospital Popular Provincial de Sichuan y fondo de talentos del Primer Hospital Afiliado de la Facultad de Medicina de Chengdu.

Xia Wang et al. Effects of blood pressure lowering in relation to time in acute intracerebral haemorrhage: a pooled analysis of the four INTERACT trials. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 7, p571-579, July 2025.

Angiografía por TC extendida *versus* angiografía por TC estándar para la detección de trombos cardioaórticos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio

Las fuentes cardioembólicas a menudo pasan desapercibidas tras la evaluación diagnóstica estándar del ictus, lo que contribuye a las altas tasas de recurrencia. Luciano A Sposato y colegas evaluaron si una angiografía por TC de cabeza a cuello extendida al menos 6 cm por debajo de la carina (angiografía por TC extendida) puede aumentar la detección de trombos cardioaórticos en comparación con la angiografía por TC estándar (angiografía por TC estándar) en pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio.

Este ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego se realizó en el *London Health Sciences Centre, Western University*, Canadá. Los pacientes elegibles fueron adultos de 18 años o más con accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio evaluados durante los códigos de accidente cerebrovascular agudo. Los criterios de exclusión fueron alergia conocida o preocupaciones sobre la seguridad de los agentes de contraste yodados (p. ej., insuficiencia renal grave) y falta de acceso intravenoso. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir angiografía por TC estándar o angiografía por TC extendida. Los pacientes, los neurólogos que adjudicaron los eventos calificadores, los radiólogos cardioráxicos y los cardiólogos que adjudicaron los resultados del estudio fueron enmascarados a la aleatorización. Los adjudicadores se consideraron enmascarados a la aleatorización, ya que desconocían qué pacientes eran cruces, qué pacientes en el grupo de atención estándar tenían imágenes parciales de la orejuela auricular izquierda debido a variaciones normales en tamaño y forma, y qué pacientes en el grupo de angiografía por TC extendida también tenían imágenes parciales de la orejuela auricular izquierda en lugar de imágenes completas. El resultado primario de eficacia fue la detección de un trombo cardioaórtico (población por intención de tratar modificada). El criterio principal de valoración de seguridad fue el tiempo transcurrido hasta la finalización de la angiografía por TC (población tratada). El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov, NCT05522244, y está cerrado.

Entre el 17 de julio de 2023 y el 6 de mayo de 2024, se evaluó la inclusión de 963 pacientes. Se excluyó a 133 porque ya se les había realizado una angiografía por TC en su hospital local, se identificó una hemorragia intracraneal en la TC inicial sin contraste, el neurólogo especialista en ictus consideró muy improbable el diagnóstico de ictus o no fue posible la aleatorización. Se inscribieron 830 pacientes, que se asignaron aleatoriamente a angiografía por TC extendida (n = 415) o angiografía por TC estándar (n = 415). Un paciente retiró su consentimiento y fue excluido de los análisis. Se excluyeron 364 participantes que posteriormente se consideraron con síntomas similares a los de un ictus. Se incluyeron 465 pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio en la población por intención de tratar modificada (226 en el grupo de angiografía por TC extendida y 239 en el grupo de angiografía por TC estándar). 239 (51%) de los 465 pacientes eran mujeres y 226 (49%) eran hombres. La mediana de edad del grupo de análisis en el momento del reclutamiento fue de 78.0 años (RIC 69.0–84.0). El resultado primario (trombo cardioaórtico) se detectó en 20 (8.8%) de los 226 pacientes del grupo de angiografía por TC extendida y en cuatro (1.7%) de los 239 del grupo de angiografía por TC estándar (*odds ratio* 5.70, IC del 95% 1.92–16.96; p = 0.002). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de tiempo desde la activación del código ictus hasta la finalización de la angiografía por TC entre el grupo de angiografía por TC extendida (21.0 min; RIQ: 15.8–27.0 min) y el grupo de angiografía por TC estándar (20.0 min; 17.0–26.0 min). La diferencia mediana entre los grupos de angiografía por TC extendida y angiografía por TC estándar fue de 1.0 min (–1.0 a 2.5; p = 0.67).

La realización de angiografía por TC extendida durante los códigos ictus agudos es factible y aumenta la detección de trombos cardioaórticos sin retrasar la finalización de la angiografía por TC. Estudios futuros deberían evaluar si la angiografía por TC extendida puede reducir el riesgo de recurrencia de ictus al promover la anticoagulación temprana tras la detección del trombo.

Financiación: Universidad de Western y la Cátedra Kathleen y Dr. Henry Barnett de Investigación sobre Ictus.

Luciano A Sposato et al. Extended CT angiography versus standard CT angiography for the detection of cardioaortic thrombus in patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack (DAYLIGHT): a prospective, randomised, open-label, blinded end-point trial. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 6, p489-499, June 2025.

Seguridad y eficacia de la monitorización de baja intensidad frente a la monitorización estándar tras el tratamiento trombolítico intravenoso en pacientes con ictus isquémico agudo

El protocolo de buenas prácticas, universalmente aceptado, para la monitorización de pacientes que reciben trombólisis intravenosa por ictus isquémico agudo se estableció en la década de 1990. Sin embargo, el protocolo resulta engorroso para el personal de enfermería, interrumpe el sueño de los pacientes y es potencialmente menos relevante en pacientes con bajo riesgo de hemorragia intracerebral sintomática. **Craig S. Anderson y colegas** evaluaron si la implementación de un protocolo de monitorización de baja intensidad sería tan segura y eficaz como la monitorización estándar de alta intensidad para pacientes con ictus isquémico agudo de bajo riesgo.

OPTIMISTmain fue un ensayo internacional, pragmático, multicéntrico, escalonado, aleatorizado por conglomerados, controlado, de no inferioridad y con enmascaramiento de los criterios de valoración, realizado en hospitales (conglomerados) de ocho países. Su objetivo fue evaluar la no inferioridad de un protocolo de monitorización de baja intensidad frente a un protocolo estándar en adultos consecutivos con ictus isquémico agudo, clínicamente estables y con deterioro neurológico leve a moderado (puntuación <10 en la Escala de Ictus de los Institutos Nacionales de Salud) en las 2 h siguientes al inicio de la trombólisis intravenosa, según las directrices locales. Los hospitales participantes se asignaron aleatoriamente a tres secuencias de implementación a lo largo de cuatro periodos, estratificados por país y número previsto de participantes, en los que los centros cambiaron de la monitorización estándar (control) a la monitorización de baja intensidad (intervención) de forma escalonada. El protocolo de monitorización de baja intensidad incluyó evaluaciones de signos neurológicos y vitales cada 15 min durante 2 h, cada 2 h durante 8 h (en comparación con cada 30 min durante 6 h para la monitorización estándar) y cada 4 h (en comparación con cada 1 h para la monitorización estándar) hasta 24 h después de la trombólisis. El resultado primario fue la proporción de participantes con un resultado funcional desfavorable definido por una puntuación de 2 (que indica alguna discapacidad) a 6 (fallecimiento) en la Escala de Rankin modificada a los 90 días, medida por personal de investigación enmascarado a la asignación del grupo. El margen de no inferioridad se estableció en 1.15 para el riesgo relativo (RR) en la población por intención de tratar. Se utilizó un modelo lineal mixto generalizado para el análisis con ajustes por conglomerado (centro hospitalario) y tiempo (periodos de 6 meses a partir de abril de 2021), e imputación de datos de resultados faltantes. Este ensayo está registrado en Clinicaltrials.gov (NCT03734640) y en el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ACTRN 12619001556134p) y ya ha finalizado.

De los 181 hospitales evaluados para determinar su elegibilidad, 120 aceptaron participar en el ensayo y fueron asignados aleatoriamente entre el 28 de abril de 2021 y el 30 de septiembre de 2024. Sin embargo, un hospital se retiró, otro no se activó y cuatro no inscribieron a ningún paciente. En total, se inscribieron 4922 participantes en 114 hospitales: 2789 se asignaron al grupo de monitorización de baja intensidad y 2133 al grupo de monitorización estándar. 809 (31.7%) de 2552 participantes del grupo de baja intensidad y 606 (30.9%) de 1963 del grupo de monitorización estándar obtuvieron una puntuación en la Escala de Rankin modificada de 2 a 6 a los 90 días (RR: 1.03 [IC del 95%: 0.92-1.15], p de no inferioridad = 0.057). Se presentó hemorragia intracerebral sintomática en cinco (0.2%) de 2783 pacientes del grupo de baja intensidad y en ocho (0.4%) de 2122 pacientes del grupo de monitorización estándar. El número de participantes con un evento adverso grave fue similar entre el grupo de monitorización de baja intensidad (309 [11.1%] de 2789) y el grupo de monitorización estándar (240 [11.3%] de 2133).

OPTIMISTmain proporciona evidencia débil de que la monitorización de baja intensidad no es inferior a la monitorización estándar en pacientes con deterioro neurológico leve o moderado que reciben tratamiento con trombólisis para un ictus isquémico agudo. Los hospitales podrían considerar incorporar este enfoque en los servicios de ictus según las circunstancias locales.

Financiación: Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia; Beca de Desarrollo para Investigadores en Salud de Nueva Gales del Sur; Programa de Becas Iniciales para la Investigación en Enfermedades No Transmisibles de la Universidad de Medicina de Nueva Gales del Sur; Fondo para el Futuro de la Investigación Médica (para su aplicación en Australia); y Genentech (para su aplicación en EE. UU.).

Craig S Anderson et al. Safety and efficacy of low-intensity versus standard monitoring following intravenous thrombolytic treatment in patients with acute ischaemic stroke (OPTIMISTmain): an international, pragmatic, stepped-wedge, cluster-randomised, controlled non-inferiority trial. Lancet, Volume 405, Issue 10493, p1909-1922, May 31, 2025.

Terapia médica optimizada sola *versus* terapia médica optimizada más revascularización para la estenosis carotídea asintomática o sintomática de riesgo bajo a intermedio

La revascularización carotídea, que comprende la endarterectomía carotídea o la implantación de un stent, se ofrece a pacientes con estenosis carotídea para prevenir el ictus, según los resultados de ensayos aleatorizados realizados hace más de 30 años. Desde entonces, el tratamiento médico para la prevención del ictus ha mejorado. **Simone J A Donners et al.** evaluaron si los pacientes con estenosis carotídea asintomática y sintomática, con un riesgo previsto de ictus bajo o intermedio, que recibieron tratamiento médico optimizado (TMO), se beneficiarían de una revascularización adicional.

El Segundo Ensayo Europeo de Cirugía Carotídea (ECST-2) es un ensayo multicéntrico aleatorizado con adjudicación ciega de resultados, realizado en 30 centros con experiencia en ictus y revascularización carotídea en Europa y Canadá. Se reclutaron pacientes de 18 años o más con estenosis carotídea asintomática o sintomática del 50% o superior, y un riesgo previsto de ictus ipsilateral a 5 años inferior al 20% (estimado mediante la escala de Riesgo de la Arteria Carotídea [CAR]). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a TMO solo o TMO más revascularización (1:1) mediante un sistema web. El resultado principal de este análisis intermedio a 2 años fue una combinación jerárquica de resultados: (1) muerte periprocedimiento, ictus mortal o infarto de miocardio mortal; (2) ictus no mortal; (3) infarto de miocardio no mortal; o (4) nuevo infarto cerebral asintomático en las imágenes. El análisis se realizó por intención de tratar utilizando el índice de victorias; es decir, cada paciente del grupo de TMO solo se comparó como un par con cada paciente del grupo de TMO más revascularización, y se declaró una victoria para el paciente con un mejor resultado dentro del par (se declaró un empate si ningún paciente del par obtuvo un mejor resultado). El índice de victorias se calculó como el número de victorias en el grupo de TMO solo dividido por el número de victorias en el grupo de TMO más revascularización. Este ensayo está registrado en el Registro ISRCTN (ISRCTN97744893) y está en curso.

Entre el 1 de marzo de 2012 y el 31 de octubre de 2019, 429 pacientes fueron asignados aleatoriamente a TMO solo ($n = 215$) o TMO más revascularización ($n = 214$). Un paciente asignado a TMO solo retiró el consentimiento dentro de las 48 h y no se le consideró más. La mediana de edad de los pacientes fue de 72 años (RIC 65-78); 296 (69%) fueron hombres y 133 (31%) mujeres. No se registró ningún beneficio a favor de ninguno de los grupos de tratamiento con respecto al resultado jerárquico primario evaluado 2 años después de la aleatorización, con 5228 (11.4%) victorias para el grupo de OMT solo, 5173 (11.3%) victorias para el grupo de OMT más revascularización y 35 395 (77.3%) empates entre los grupos (razón de victorias 1.01 [IC del 95% 0.60–1.70]; $p = 0.97$). Para OMT solo *versus* OMT más revascularización, cuatro *versus* tres pacientes tuvieron muerte periprocedimiento, accidente cerebrovascular fatal o infarto de miocardio fatal; 11 *versus* 16 tuvieron accidente cerebrovascular no fatal; siete *versus* cinco tuvieron infarto de miocardio no fatal; y 12 *versus* siete tuvieron un nuevo infarto cerebral asintomático en las imágenes. Se produjo una muerte perioperatoria en el grupo de TMO más revascularización, atribuida a una estenosis aórtica descompensada una semana después de la endarterectomía carotídea.

No se encontró evidencia de un beneficio de la revascularización adicional al TMO durante los dos primeros años posteriores al tratamiento en pacientes con estenosis carotídea asintomática o sintomática del 50% o superior, con un riesgo previsto de ictus bajo o intermedio (evaluado mediante la puntuación CAR). Los resultados respaldan el tratamiento con TMO solo en pacientes con estenosis carotídea asintomática y sintomática de riesgo bajo o intermedio, hasta que se disponga de más datos del análisis a 5 años del ECST-2 y otros ensayos.

Financiación: Instituto Nacional para la Investigación en Salud y Atención; Asociación de Ictus; Fundación Nacional Suiza para la Ciencia; Organización Holandesa para el Conocimiento y la Innovación en Salud, Atención Sanitaria y Bienestar; Fundación de Neurología de Leeds.

Simone J A Donners et al. Optimised medical therapy alone versus optimised medical therapy plus revascularisation for asymptomatic or low-to-intermediate risk symptomatic carotid stenosis (ECST-2): 2-year interim results of a multicentre randomised trial. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 5, p389-399, May 2025.

Seguridad y eficacia de la estimulación transcraneal con corriente continua (ECC) adicional a la terapia de movimiento inducido por restricción para la recuperación motora tras un ictus

Las alteraciones motoras contribuyen sustancialmente a la discapacidad a largo plazo tras un ictus. Estudios de estimulación transcraneal con corriente continua (tDCS), combinados con diversas terapias de rehabilitación, han mostrado resultados prometedores en la reducción del deterioro motor. **Gottfried Schlaug y colegas** evaluaron la seguridad y la eficacia de tres dosis de tDCS en combinación con la terapia de movimiento inducido por restricción modificada (mCIMT) en personas que habían sufrido su primer ictus isquémico en los últimos 1 a 6 meses.

Realizaron un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo, con un criterio de valoración principal ciego y de puntuación centralizada. El ensayo se realizó en 15 centros médicos de EE. UU. Los participantes elegibles se inscribieron entre 1 y 6 meses después de su primer accidente cerebrovascular isquémico. Los criterios de inclusión requerían que los participantes tuvieran un déficit motor persistente, definido como una puntuación Fugl-Meyer de extremidades superiores (FM-UE) de 54 o inferior (de 66), y dos visitas basales consecutivas (separadas por 7-14 días) con una diferencia absoluta de 2 o menos puntos en la escala FM-UE. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento mediante un algoritmo de aleatorización adaptativa alojado en el sitio web del estudio TRANSPORT2 WebDCU. Los participantes recibieron placebo, 2 mA o 4 mA de tDCS bihemisférica durante los primeros 30 min y mCIMT con 120 min de tiempo de terapia activa por sesión, administrado en diez sesiones durante un período de 2 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio en la puntuación FM-UE desde el inicio hasta el día 15, que se analizó en todos los participantes que tienen datos tanto al inicio como después del inicio (grupo por intención de tratar modificado). Se analizaron los resultados de seguridad de todos los participantes. TRANSPORT2 está registrado en clinicaltrials.gov (NCT03826030) y su estado es completo.

Se reclutaron 129 participantes entre el 9 de septiembre de 2019 y el 14 de junio de 2024, y 43 participantes fueron asignados aleatoriamente a cada grupo. 54 (42%) de los 129 participantes eran mujeres y 69 (53%) eran blancos. Dos participantes del grupo de tratamiento simulado más mCIMT retiraron su consentimiento antes de la evaluación del día 15 y fueron excluidos del análisis principal. La mediana de la puntuación inicial de FM-UE fue de 39.0 (RIC: 30.0-46.0) en el grupo de tratamiento simulado más mCIMT, de 39.0 (RIC: 27.0-48.0) en el grupo de 2 mA más mCIMT, y de 40.0 (RIC: 27.0-48.0) en el grupo de 4 mA más mCIMT. Para el resultado primario, el cambio medio ajustado desde el inicio hasta el día 15 en la FM-UE fue de 4.91 (3.00-6.82) para el tratamiento simulado más mCIMT, 3.87 (2.00-5.74) para 2 mA más mCIMT y 5.53 (3.64-7.42) para 4 mA más mCIMT ($p = 0.39$). No se observaron eventos adversos clínicamente importantes en ningún grupo y no se reportaron muertes.

La tDCS a dosis de 2 mA o 4 mA, además de mCIMT, no condujo a una mayor reducción del deterioro motor en pacientes entre 1 y 6 meses después del ictus, pero fue segura, bien tolerada y viable para la práctica clínica. La tDCS a dosis más altas (es decir, >4 mA) podría considerarse para futuros ensayos, además de equilibrar las covariables conocidas que afectan la recuperación del ictus durante la asignación de grupos.

Financiación: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares.

Gottfried Schlaug et al. Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation in addition to constraint-induced movement therapy for post-stroke motor recovery (TRANSPORT2): a phase 2, multicentre, randomised, sham-controlled triple-blind trial. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 5, p400-412, May 2025.

Trombólisis intravenosa antes del tratamiento endovascular *versus* tratamiento endovascular solo para pacientes con oclusión de grandes vasos y lesiones en tándem carotídeo

Para pacientes con oclusión de grandes vasos y lesiones carotídeas en tándem, no está claro cuál es el mejor enfoque terapéutico. La trombólisis intravenosa, además del tratamiento endovascular, podría aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal y reducir la eficacia en esta cohorte, especialmente en pacientes sometidos a stents carotídeos agudos. En un metaanálisis de datos de participantes individuales de seis ensayos controlados aleatorizados (ECA), no se observó un beneficio claro de la trombólisis intravenosa en pacientes con ictus por oclusión de grandes vasos que eran elegibles para tratamiento endovascular directo. Fabiano Cavalcante y colegas evaluaron si la presencia de lesiones en tándem carotídeo modificaría la seguridad y la eficacia de la trombólisis intravenosa en pacientes que podrían someterse directamente a tratamiento endovascular, mediante un análisis de subgrupos secundarios preespecificado de este metanálisis de datos de participantes individuales.

Previamente, realizaron una revisión sistemática y un metanálisis de datos de participantes individuales de seis ECA que compararon la trombólisis intravenosa más tratamiento endovascular con el tratamiento endovascular solo en pacientes con ictus de circulación anterior que acudieron directamente a centros con capacidad para realizar tratamiento endovascular. Los investigadores principales de los seis ensayos identificados proporcionaron datos de participantes individuales de 2313 pacientes, que agrupamos. El resultado principal fue el resultado funcional, medido mediante la puntuación de la Escala de Rankin modificada a los 90 días. Se evaluó la heterogeneidad del efecto del tratamiento en la población por intención de tratar mediante modelos de regresión ordinal, con términos de interacción para el tratamiento y las lesiones en tándem carotídeo, seguido de un metanálisis de efectos mixtos. El análisis de sensibilidad incluyó únicamente a los pacientes que recibieron implante agudo de stents carotídeos. El estudio está registrado en PROSPERO, CRD42023411986.

De los 2313 pacientes incluidos en el metanálisis de datos individuales de pacientes, 2267 (98%) presentaban datos de lesiones carotídeas en tándem; de ellos, 1136 recibieron trombólisis intravenosa más tratamiento endovascular y 1131 solo tratamiento endovascular. 340 pacientes presentaron lesiones carotídeas en tándem (161 con trombólisis intravenosa más tratamiento endovascular, 179 con tratamiento endovascular solo) y 1927 no presentaron lesiones en tándem (975 con trombólisis intravenosa más tratamiento endovascular, 952 con tratamiento endovascular solo). La mediana de edad de los pacientes fue de 71 años (RIC: 62-78); 1003 (44.2%) pacientes fueron mujeres y 1264 (55.8%) fueron hombres. En comparación con el tratamiento endovascular solo, la adición de trombólisis intravenosa no mejoró el resultado funcional en pacientes con lesiones en tándem (*odds ratio* ajustado [acOR] 1.00, IC del 95% 0.62–1.62) ni en aquellos sin lesiones en tándem (1.17, 0.99–1.37). No se observó heterogeneidad significativa del efecto del tratamiento entre pacientes con lesiones en tándem y aquellos sin ellas (razón de *odds ratios* 0.81, IC del 95% 0.48–1.37; pinteracción = 0.44). Las tasas de hemorragia intracraneal en pacientes con lesiones en tándem fueron similares para aquellos que recibieron trombólisis intravenosa más tratamiento endovascular (58 [37%] de 155) y para aquellos que recibieron tratamiento endovascular solo (65 [38%] de 172; acOR 0.95, IC del 95% 0.59–1.54). Las tasas de hemorragia sintomática en pacientes con lesiones en tándem también fueron similares (seis [4%] de 159 en aquellos que recibieron trombólisis intravenosa más tratamiento endovascular frente a diez [6%] de 179 en aquellos que recibieron solo tratamiento endovascular; 0.81; 0.28–2.30). El análisis de sensibilidad, que incluyó únicamente a pacientes sometidos a implante agudo de stents carotídeos, mostró resultados similares a los del análisis principal.

Los hallazgos de este análisis secundario preespecificado de un metanálisis de datos de pacientes individuales muestran que, en pacientes con lesiones en tándem carotídeas, la adición de trombólisis intravenosa al tratamiento endovascular no se asoció con un aumento del riesgo de sangrado ni con una modificación del resultado funcional. Estos datos sugieren que la presencia de lesiones en tándem no debería influir únicamente en la decisión de administrar trombólisis intravenosa a pacientes que pueden someterse directamente a tratamiento endovascular.

Financiación: Stryker, Boehringer Ingelheim y Centros Médicos Universitarios de Ámsterdam, Universidad de Ámsterdam.

Fabiano Cavalcante et al. Intravenous thrombolysis before endovascular treatment versus endovascular treatment alone for patients with large vessel occlusion and carotid tandem lesions: individual participant data meta-analysis of six randomised trials. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 4, p305-315, April 2025.

Terapia farmacológica para las malformaciones cavernosas cerebrales

La malformación cavernosa cerebral sintomática es una enfermedad poco frecuente, y las personas afectadas presentan riesgo de sufrir ictus debido a hemorragia intracerebral o nuevos déficits neurológicos no hemorrágicos. La escisión microquirúrgica es el pilar de la práctica clínica estándar en todo el mundo para reducir estos riesgos, aunque la cirugía conlleva sus propios riesgos. La radiocirugía estereotáctica se puede utilizar para malformaciones cavernosas cerebrales que han causado hemorragia sintomática recurrente y no son accesibles por microcirugía sin un riesgo inaceptablemente alto de complicaciones de la cirugía, pero este procedimiento no está ampliamente disponible y la evidencia sobre sus resultados beneficiosos y adversos todavía se está acumulando. Un ensayo clínico de fase piloto reciente en pacientes con una malformación cavernosa cerebral comparó la escisión microquirúrgica o la radiocirugía estereotáctica además del tratamiento médico con el tratamiento médico solo. Un análisis cualitativo de este ensayo mostró que la mayoría de los pacientes y sus médicos prefirieron el tratamiento médico de los síntomas (p. ej., con medicamentos anticonvulsivos, rehabilitación o apoyo psicológico) sobre la cirugía. Sin embargo, en un estudio de cohorte, el tratamiento médico, que incluyó monitoreo con resonancia magnética, se consideró de valor incierto. Según organizaciones de apoyo a pacientes como *Alliance to Cure Cavernous Malformation* y *Cavernoma Alliance UK*, sería preferible un fármaco que pudiera reducir el riesgo de sangrado por malformaciones cavernosas cerebrales, y se podrían investigar múltiples objetivos farmacológicos. Hasta la fecha, se han evaluado la simvastatina y el propranolol en ensayos clínicos aleatorios de malformaciones cavernosas cerebrales sintomáticas familiares, aunque ninguno de los ensayos fue definitivo.

Rustam Al-Shahi Salman, Michael J Thrippleton. Pharmacological therapy for cerebral cavernous malformations. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 4, p276-277, April 2025

Seguridad y eficacia de atorvastatina para el resangrado en malformaciones cavernosas cerebrales

Las malformaciones cavernosas cerebrales (MCC) conllevan un alto riesgo de resangrado tras una hemorragia sintomática, con graves secuelas clínicas. Se ha demostrado que la atorvastatina previene el crecimiento y el sangrado de las MCC en modelos animales. Issam A Awad y colegas evaluaron la seguridad y la eficacia de la atorvastatina en el resangrado en pacientes con MCC tras una hemorragia sintomática.

Realizaron un ensayo aleatorizado de fase 1/2a en el Centro de Excelencia en MCC de la Universidad de Chicago. Fueron elegibles pacientes de 18 a 80 años con miocardiopatías crónicas (MCC) no tratadas que habían presentado sangrado sintomático de una lesión de MCC durante el año previo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a atorvastatina oral (80 mg al día durante 2 años) o placebo equivalente. Los investigadores, el personal clínico y los participantes no tenían conocimiento del tratamiento asignado. El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio porcentual en la deposición media de hierro lesional por año, medido mediante mapeo cuantitativo de susceptibilidad (QSM) en resonancia magnética y promediado a lo largo de 2 años; una disminución indicaría un posible beneficio y un aumento, un problema de seguridad. El criterio principal de valoración de eficacia se analizó en la cohorte modificada por intención de tratar, que incluyó a pacientes con al menos una evaluación QSM anual pareada. Los criterios de valoración de seguridad incluyeron las tasas de sangrado y eventos adversos graves que requirieron la interrupción del fármaco. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02603328) y ya se ha completado.

Entre el 25 de julio de 2018 y el 22 de julio de 2022, se evaluó la elegibilidad de 326 pacientes, y a 80 se les asignó atorvastatina (n = 41) o placebo (n = 39). 29 (36%) pacientes eran hombres y 51 (64%) mujeres. 64 (80%) pacientes (33 en el grupo de atorvastatina y 31 en el grupo placebo) se sometieron a al menos una evaluación anual de QSM pareada y se incluyeron en los análisis por intención de tratar modificados. El cambio porcentual anual medio en el QSM lesional fue de 10.88 (EE 7.29) con atorvastatina frente a 12.09 (EE 7.54) con placebo (efecto del tratamiento: -1.22; IC del 95%: -22.25 a 19.81; p = 0.91). Se reportó hemorragia sintomática en seis pacientes a los que se les asignó atorvastatina y en siete pacientes a los que se les asignó placebo (riesgo relativo: 0.81; IC del 95%: 0.31 a 2.13). Ningún paciente presentó un evento adverso grave que requiriera la suspensión del fármaco y no se registraron fallecimientos.

En personas con hemorragia sintomática causada por CCM, la atorvastatina no afectó la variación media del depósito de hierro lesional en la resonancia magnética cerebral a lo largo de 2 años, en comparación con placebo. La atorvastatina fue bien tolerada y no se observaron problemas de seguridad. El estudio proporciona un marco útil para la evaluación farmacológica basada en biomarcadores en una enfermedad rara.

Financiación: Institutos Nacionales de Salud de EE. UU.

Issam A Awad et al. Safety and efficacy of atorvastatin for rebleeding in cerebral cavernous malformations (AT CASH EPOC): a phase 1/2a, randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 4, p295-304, April 2025

Cefalea/Migraña

Seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de eptinezumab en la cefalea en racimos crónica

La cefalea en racimos crónica es una cefalea primaria poco frecuente, pero muy debilitante, que se caracteriza por un dolor de cabeza intenso que se repite en ataques diarios y no se remite durante más de 3 meses. Su tratamiento es complejo debido a las pocas estrategias disponibles. El eptinezumab, aprobado para la prevención de la migraña, es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige al péptido relacionado con el gen de la calcitonina, implicado en la fisiopatología de la cefalea en racimos. El ensayo CHRONICLE de Cristina Tassorelli y colegas evaluó la seguridad y la eficacia a largo plazo del eptinezumab para el tratamiento de la cefalea en racimos crónica.

CHRONICLE fue un ensayo clínico abierto de dosis fija de 60 semanas de duración, realizado en 28 centros especializados en cefalea de nueve países (Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Reino Unido y EE. UU.). Los participantes tenían entre 18 y 75 años y estaban diagnosticados con cefalea en racimos crónica según la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea, 3.^a edición. Se administró 400 mg de eptinezumab por vía intravenosa cada 12 semanas. El objetivo principal fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de eptinezumab mediante la evaluación de los efectos adversos relacionados con el tratamiento. La eficacia de eptinezumab se evaluó mediante la frecuencia de los ataques, la intensidad del dolor y los resultados notificados por los pacientes. CHRONICLE está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT05064397) y EudraCT (2020-001968-28) y ya ha finalizado.

Del 17 de septiembre de 2021 al 29 de junio de 2023, se inscribieron y trataron 131 participantes, de los cuales 108 (82%) completaron el ensayo. Los participantes fueron principalmente hombres (n=84 [64%]), con una edad media de 45.2 años (DE 10,8) y un tiempo medio desde el diagnóstico de 7.3 años (5.8). Se notificaron eventos adversos relacionados con el tratamiento en 106 participantes (81%), y pocos provocaron la retirada del tratamiento (cuatro participantes) o la interrupción de la infusión (un participante). Los tres eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron COVID-19 (n=29; 22%), nasofaringitis (n=24; 18%) y fatiga (n=23; 18%, más frecuente el primer día de infusión). No se produjeron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento ni fallecimientos durante el ensayo. Se observaron mejoras consistentes en la frecuencia de los ataques, la intensidad del dolor y los resultados notificados por los pacientes.

El eptinezumab fue, en general, bien tolerado en participantes con cefalea en racimos crónica, con un perfil de seguridad similar al observado previamente en participantes con migraña. Si bien se observó eficacia clínica a lo largo de 12 meses, se necesitan ensayos controlados aleatorizados (cuando sea posible) o ensayos con un diseño innovador para confirmar la relevancia clínica de estas observaciones.

Financiación: H Lundbeck A/S.

Cristina Tassorelli et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of eptinezumab in chronic cluster headache (CHRONICLE): an open-label safety trial. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 5, p429-440, May 2025.



euroespes
health

Cáncer

Las diferencias de sexo en el riesgo de cáncer de piel están relacionadas con los niveles de estrógenos

Las mujeres premenopáusicas tienen mayor probabilidad que los hombres de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Las vías activadas por la hormona sexual responsable podrían ser el objetivo de las terapias contra el cáncer.

Se sabe que envejecer aumenta el riesgo de cáncer, pero la susceptibilidad al cáncer y la respuesta a la terapia se ven influenciadas por diversos factores. Uno de ellos es el sexo, que influye considerablemente en la incidencia, la progresión y la tratabilidad de varios tipos de cáncer. Si bien cabría esperar diferencias en los cánceres que afectan a tejidos específicos del sexo, como mama, ovarios, próstata y testículos, también se observan disparidades en los cánceres que afectan a hombres y mujeres. En un artículo publicado en *Nature*, **Raymond et al.** investigan los mecanismos subyacentes a estas disparidades. Los autores analizaron datos sobre la incidencia global del cáncer, centrándose en 24 tipos de cáncer que se presentan en hombres y mujeres, pero excluyendo los cánceres en órganos específicos del sexo. El análisis reveló un patrón sorprendente: las mujeres de 15 a 55 años mostraron una mayor incidencia de varios tipos de cáncer que los hombres en el mismo rango de edad. Un tipo de cáncer de piel llamado melanoma mostró la diferencia más pronunciada: en algunos momentos, el riesgo en las mujeres era el doble que en los hombres. Por el contrario, los grupos de edad más jóvenes y mayores mostraron una tendencia inversa.

¿A qué se debe este elevado riesgo de melanoma en mujeres en edad reproductiva? Los autores proponen que las hormonas sexuales, cuyos niveles tienden a diferir notablemente entre hombres y mujeres, podrían influir. Aunque los niveles de testosterona se mantienen generalmente estables en los hombres durante toda la vida adulta, la mayoría de las mujeres experimentan una marcada disminución del estradiol, un tipo de hormona estrogénica, después de la menopausia. El momento de la elevada incidencia de melanoma coincidió con la ventana reproductiva que se caracteriza por altos niveles de estradiol, lo que apunta a un mecanismo hormonal.

Los efectos celulares del estradiol están mediados por receptores como el receptor de estrógeno- α (ER α). Al unirse al estradiol, el ER α actúa como factor de transcripción, impulsando programas genéticos que modulan el comportamiento celular. Para comprender cómo la vía estradiol-ER α influye en el desarrollo del melanoma, los autores analizaron conjuntos de datos públicos sobre cáncer e identificaron una relación con la proteína de superficie celular E-cadherina. Los tumores de melanoma de mujeres jóvenes presentaron niveles significativamente más bajos de ARN mensajero de E-cadherina que los de hombres jóvenes a una edad que coincide con niveles elevados de estradiol.

Para explorar la relación entre el estradiol y la E-cadherina, y sus consecuencias funcionales, los autores diseñaron un modelo murino de melanoma en el que el gen que codifica la E-cadherina se eliminó selectivamente en las células de melanoma. Compararon el crecimiento tumoral entre ratones control y aquellos sin E-cadherina. Tanto en ratones macho como hembras, el crecimiento del tumor primario en la piel no se vio afectado por el estado de la E-cadherina. Sin embargo, en comparación con los demás grupos, las hembras de ratones carentes de E-cadherina desarrollaron un fuerte aumento de metástasis de melanoma (excrecencias tumorales que se han propagado desde el sitio original) en los pulmones. Este patrón sugiere que la pérdida de E-cadherina en presencia de hormonas sexuales femeninas potencia la propagación metastásica de las células de melanoma. Si bien el modelo murino de los autores es una herramienta simplificada para generar condiciones bien controladas, sigue siendo relevante para muchos tumores humanos, ya que la mutación o la regulación negativa de la E-cadherina es un evento frecuente en el cáncer.

A continuación, los investigadores recurrieron al análisis de expresión génica para identificar proteínas en etapas posteriores de la vía que pudieran mediar los efectos observados. Un gen sobresalió: el GRPR se sobreexpresó selectivamente en melanomas de ratones hembra carentes de E-cadherina. Este gen codifica una proteína (receptor del péptido liberador de gastrina; GRPR) que se sabe que está elevada en varios tipos de cáncer. Los autores demostraron que la sobreexpresión de GRPR por sí sola era suficiente para impulsar la colonización pulmonar por melanoma, incluso en ratones macho. Dado que la expresión de GRP, el ligando de GRPR, es alta en los pulmones, las células cancerosas positivas para este receptor podrían manifestarse preferentemente en este órgano durante el proceso de metástasis.

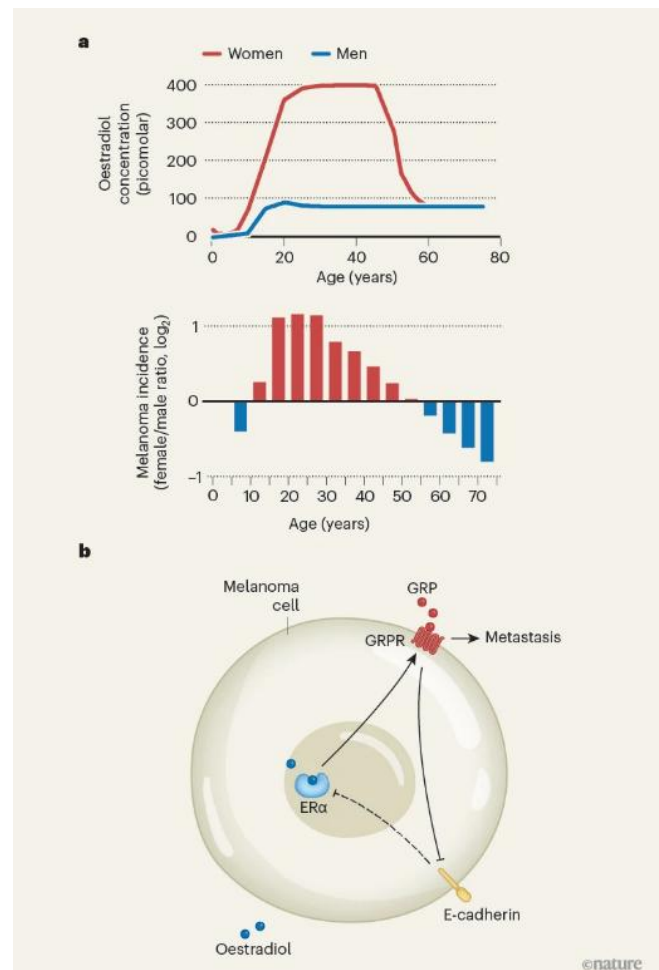
Los autores utilizaron experimentos mecánicos adicionales para descubrir un ciclo de retroalimentación. En células de melanoma, la E-cadherina y el ER α inhibieron mutuamente su expresión, lo que significa que el ER α estaba elevado cuando la E-cadherina era baja. La activación de ER α por el estradiol condujo a la

sobreexpresión de GRPR, lo que suprimió aún más la E-cadherina y mantuvo un programa transcripcional prometastásico. Cabe destacar que la expresión de GRPR está inversamente correlacionada con los niveles de E-cadherina en melanomas humanos y otros cánceres, lo que subraya la relevancia de esta vía.

¿Pueden estos hallazgos traducirse en un beneficio clínico para las mujeres afectadas? Es alentador que tanto ER α como GRPR puedan ser dirigidos con fármacos: fulvestrant es un bloqueador de ER α utilizado en el tratamiento del cáncer de mama, y RC-3095 es un inhibidor de GRPR. Utilizando cualquiera de estos fármacos, los autores lograron bloquear la metástasis del melanoma en su modelo murino. Aunque RC-3095 aún no está aprobado para uso clínico, los agentes dirigidos a GRPR, incluidos los ligandos utilizados para el diagnóstico por imagen, se están investigando en ensayos clínicos para cánceres de próstata y mama. Las imágenes GRPR podrían ayudar a identificar a las personas que se beneficiarían de un tratamiento dirigido; por ejemplo, mujeres premenopáusicas con los tipos de cáncer identificados en este estudio. La focalización en GRPR también podría ser una opción para las mujeres que no toleran terapias hormonales prolongadas, una complicación que a veces se observa durante el tratamiento del cáncer de mama.

La aplicación clínica de los hallazgos de Raymond y sus colegas requerirá una cuidadosa integración con las terapias existentes. Cabe destacar que las mujeres más jóvenes con melanoma han mostrado respuestas más deficientes a los inhibidores de puntos de control inmunitario (fármacos que potencian la capacidad del sistema inmunitario para destruir las células cancerosas) que los individuos mayores y los hombres. Por lo tanto, la focalización en el eje ER α -GRPR podría representar una estrategia combinatoria racional para superar la resistencia al tratamiento en este grupo de pacientes.

Este estudio destaca el papel crucial, y a menudo poco explorado, de las hormonas sexuales en la biología del melanoma, lo que subraya la necesidad de investigación y enfoques terapéuticos estratificados por sexo. Además del melanoma, los hallazgos epidemiológicos ofrecen una visión de otros tipos de cáncer que requieren mayor investigación. Cabe destacar que las mujeres premenopáusicas también presentan una incidencia significativamente mayor de cáncer gástrico, de vejiga y de tiroides que los hombres, pero presentan una menor incidencia de cáncer oral y de hígado. Es probable que estas diferencias se vean influenciadas por factores conductuales, ambientales y genéticos. Estudios rigurosos y bien controlados serán esenciales para determinar si las causas subyacentes de las diferencias de género en el cáncer podrían revelar nuevos objetivos de tratamiento viables.



Svenja Meierjohann. *Nature*, 17 June 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01708-6>

Bray, F. et al. *CA Cancer J. Clin.* 74, 229–263 (2024).

Dong, M. et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 29, 1389–1397 (2020).

Vellano, C. P. et al. *Nature* 606, 797–803 (2022).

Pala, L. et al. *Semin. Oncol.* 50, 34–39 (2023).

Xiao, T. et al. *Nature Rev. Cancer* 24, 338–355 (2024).

Raymond, J. H. A. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09111-x> (2025).

Generación de células T CAR *in vivo* para el tratamiento del cáncer y las enfermedades autoinmunes

Las terapias con receptores de antígenos quiméricos (CAR) y células T han tenido un gran éxito en el tratamiento de neoplasias malignas de células B y también tienen potencial para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, los complejos regímenes de fabricación y acondicionamiento han limitado su accesibilidad y escalabilidad. **Hunter et al.** informan sobre un sistema de administración génica para generar células CAR-T *in vivo* mediante la dosificación de una nanopartícula lipídica dirigida a CD8 que porta ARNm CAR anti-CD19. Datos de modelos de roedores y primates no humanos (NHP) demostraron el control tumoral. En modelos autoinmunes, se observó una depleción profunda y transitoria de células B en la sangre y los tejidos de NHP, lo que resultó en un "reinicio inmunitario". Esta estrategia podría proporcionar una alternativa disponible, no viral y escalable a la inmunoterapia con células CAR-T *ex vivo*.

Las terapias con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) han transformado el tratamiento de las neoplasias malignas de células B. Sin embargo, su aplicación más amplia se ve limitada por la complejidad de los procesos de fabricación y la necesidad de quimioterapia linfodeplecionista, lo que restringe la accesibilidad del paciente. Theresa L. Hunter y colegas presentan una estrategia de ingeniería *in vivo* que utiliza nanopartículas lipídicas dirigidas (tLNP) para la administración de ARN mensajero a subgrupos específicos de células T. Estos tLNP reprogramaron linfocitos T CD8⁺ tanto en muestras de donantes sanos como de pacientes con enfermedades autoinmunes. La dosificación *in vivo* resultó en el control tumoral en ratones humanizados y la depleción de linfocitos B en monos cinomolgos. En monos cinomolgos, los linfocitos B reconstituidos tras la depleción fueron predominantemente ingenuos, lo que sugiere un restablecimiento del sistema inmunitario. Al eliminar la necesidad de una compleja fabricación *ex vivo*, esta plataforma de tLNP tiene el potencial de hacer que las terapias con linfocitos T CAR sean más accesibles y aplicables en otras indicaciones clínicas.

Theresa L. Hunter et al. In vivo CAR T cell generation to treat cancer and autoimmune disease. Science, 19 Jun 2025, Vol 388, Issue 6753, pp. 1311-1317.

Eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento de primera línea con lurbinectedina más atezolizumab en el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso

A pesar de la mayor eficacia con inhibidores de puntos de control inmunitario de primera línea más quimioterapia basada en platino para el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-ES), la supervivencia sigue siendo baja. **Luis Paz-Ares y colegas** compararon lurbinectedina más atezolizumab y atezolizumab solo como terapias de mantenimiento en pacientes con CPCP-ES sin progresión tras la terapia de inducción con atezolizumab, carboplatino y etopósido.

IMforte fue un ensayo clínico aleatorizado, abierto y de fase 3, realizado en 96 hospitales y centros médicos de 13 países (Bélgica, Alemania, Corea del Sur, España, Estados Unidos, Grecia, Hungría, Italia, México, Polonia, Reino Unido y Taiwán). Los pacientes elegibles tenían 18 años o más y no habían recibido tratamiento con CPCP-ES. Recibieron cuatro ciclos de 21 días de tratamiento de inducción (atezolizumab, carboplatino y etopósido). Tras completar el tratamiento de inducción, los pacientes elegibles sin progresión de la enfermedad fueron asignados aleatoriamente (1:1) mediante bloques permutados (Sistema de Respuesta de Voz/Web Interactiva) para recibir tratamiento de mantenimiento intravenoso cada 3 semanas con lurbinectedina (3.2 mg/m²; con profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos) más atezolizumab (1200 mg). Los dos criterios de valoración principales fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global, evaluadas por un centro de revisión independiente (IRF), medidas desde la aleatorización hasta la fase de mantenimiento. Los criterios de valoración de eficacia se evaluaron en el conjunto completo del análisis, que incluyó a todos los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento de la fase de mantenimiento, independientemente de si recibieron el tratamiento asignado en el estudio. La

seguridad se evaluó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de lurbinectedina o atezolizumab, y se analizó según el tratamiento recibido. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT05091567 y el reclutamiento está cerrado.

Entre el 17 de noviembre de 2021 y el 11 de enero de 2024, se seleccionó a 895 pacientes para su inclusión, de los cuales 660 (74%) se incluyeron en la fase de inducción. Entre el 24 de mayo de 2022 y el 30 de abril de 2024, 483 (73%) de 660 pacientes ingresaron a la fase de mantenimiento y fueron asignados aleatoriamente a lurbinectedina más atezolizumab (n = 242) o atezolizumab (n = 241). En la fecha de corte de los datos (29 de julio de 2024), la supervivencia libre de progresión del IRF fue mayor en el grupo de lurbinectedina más atezolizumab que en el grupo de atezolizumab (cociente de riesgos instantáneos [HR] estratificado: 0.54 [IC del 95%: 0.43-0.67]; p < 0.0001), al igual que la supervivencia global (HR estratificado: 0.73 [IC del 95%: 0.57-0.95]; p = 0.017). 92 (38%) de 242 pacientes en el grupo de lurbinectedina más atezolizumab y 53 (22%) de 240 pacientes en el grupo de atezolizumab tuvieron eventos adversos de grado 3-4. Los eventos de grado 3-4 más comunes en el grupo de lurbinectedina más atezolizumab fueron anemia (20 [8%] de 242 pacientes), disminución del recuento de neutrófilos (18 [7%] pacientes) y disminución del recuento de plaquetas (18 [7%] pacientes) y los eventos más comunes en el grupo de atezolizumab fueron hiponatremia (cinco [2%] de 240 pacientes), disnea (cuatro [2%] pacientes) y neumonía (cuatro [2%] pacientes). Los eventos adversos de grado 5 ocurrieron en 12 (5%) de 242 pacientes en el grupo de lurbinectedina más atezolizumab y seis (3%) de 240 pacientes en el grupo de atezolizumab. La incidencia de toxicidades mielosupresoras (p. ej., neutropenia y leucopenia) fue mayor en el grupo de lurbinectedina más atezolizumab que en el grupo de atezolizumab.

La supervivencia libre de progresión (IRF) y la supervivencia global fueron mayores en el grupo de lurbinectedina más atezolizumab que en el grupo de atezolizumab en pacientes con CPCP-ES, aunque con una mayor incidencia de eventos adversos. Lurbinectedina más atezolizumab representa una nueva opción terapéutica para el tratamiento de mantenimiento de primera línea en este contexto.

Financiación: F. Hoffmann-La Roche y Jazz Pharmaceuticals.

Luis Paz-Ares et al. Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet, Volume 405, Issue 10495, p2129-2143, June 14, 2025.

Retifanlimab con carboplatino y paclitaxel para el carcinoma de células escamosas localmente recurrente o metastásico del canal anal

El carcinoma de células escamosas del canal anal (SCAC) representa el 2.5% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales. La incidencia de cáncer anal ha aumentado aproximadamente un 3% anual durante la última década, principalmente debido a la infección endémica por el virus del papiloma humano (VPH). La inmunosupresión, en particular con infección concurrente por VIH, es un importante amplificador del riesgo debido a la inhibición de la eliminación de la infección primaria por VPH. Las personas con VIH tienen entre 25 y 35 veces más probabilidades de desarrollar SCAC que las personas VIH negativas.

Retifanlimab presenta actividad en el carcinoma anal de células escamosas (SCAC) avanzado con ligando 1 de muerte programada positivo que ha progresado con quimioterapia con platino. Sheela Rao y colegas evaluaron prospectivamente el beneficio de añadir retifanlimab al tratamiento inicial con carboplatino-paclitaxel para esta enfermedad.

Este ensayo clínico global, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado de fase 3 se realizó en 70 centros de 12 países de la UE, Australia, Japón, el Reino Unido y los EE. UU. Fueron elegibles los pacientes ≥18 años con SCAC localmente recurrente o metastásico inoperable, un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 o 1, sin terapia sistémica previa y VIH bien controlado (es decir, recuento de CD4+ >200/μL y carga viral indetectable). Los pacientes fueron asignados

aleatoriamente (1:1) a retifanlimab (500 mg intravenoso) o placebo cada 4 semanas con carboplatino-paclitaxel estándar hasta por 1 año. Los pacientes del grupo placebo podían cambiar a monoterapia con retifanlimab al confirmarse la progresión de la enfermedad. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión evaluada de forma independiente (es decir, tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera enfermedad progresiva documentada o muerte por cualquier causa) según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1. La eficacia se evaluó por intención de tratar. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04472429) y EUDRA-CT (2020-000826-24) y está activo, pero la inscripción está cerrada.

Entre el 12 de noviembre de 2020 y el 3 de julio de 2023, se evaluó la elegibilidad de 376 pacientes y 308 fueron asignados aleatoriamente a retifanlimab más carboplatino-paclitaxel (n = 154) o placebo más carboplatino-paclitaxel (n = 154). De los 308 pacientes, 222 (72%) eran mujeres y 86 (28%) eran hombres. La media de supervivencia libre de progresión fue de 9.3 meses (IC del 95%: 7.5-11.3) en el grupo de retifanlimab y de 7.4 meses (7.1-7.7) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos: 0.63 [IC del 95%: 0.47-0.84]; p unilateral = 0.0006). Los eventos adversos graves y de grado 3 o peor fueron más frecuentes en el grupo de retifanlimab más carboplatino-paclitaxel en comparación con el grupo de placebo más carboplatino-paclitaxel (47.4% frente a 38.8% y 83.1% frente a 75.0%, respectivamente). Los eventos adversos de grado ≥ 3 más comunes fueron neutropenia (35.1% para retifanlimab más carboplatino-paclitaxel frente a 29.6% para placebo más carboplatino-paclitaxel) y anemia (19.5% frente a 20.4%). Se presentaron cuatro eventos adversos mortales en el grupo de retifanlimab más carboplatino-paclitaxel, de los cuales solo uno (pancitopenia) estuvo relacionado con el tratamiento. Se presentó un evento adverso mortal en el grupo placebo más carboplatino-paclitaxel, que no estuvo relacionado con el tratamiento.

Retifanlimab ofrece un beneficio clínico, con un perfil de seguridad manejable, cuando se añade a la quimioterapia de primera línea en el carcinoma escamocelular avanzado del canal anal. Estos resultados sugieren que retifanlimab con carboplatino más paclitaxel debería considerarse el nuevo estándar de tratamiento para pacientes con carcinoma escamocelular avanzado del canal anal.

Financiación: Incyte.

Sheela Rao et al. Retifanlimab with carboplatin and paclitaxel for locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (POD1UM-303/InterAACT-2): a global, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10495, p2144-2152, June 14, 2025.

Cáncer Gástrico

El cáncer gástrico sigue siendo un importante problema de salud a nivel mundial, con casi un millón de nuevos casos anuales que contribuyen a más de 650 000 muertes. Epidemiológicamente, el cáncer gástrico presenta una considerable variación geográfica en su incidencia, con tasas más altas en Asia, Sudamérica y Europa del Este, y un rápido aumento de los casos de inicio temprano en personas menores de 50 años. Los principales factores de riesgo para el cáncer gástrico incluyen la infección por *Helicobacter pylori*, la dieta, la obesidad, el tabaquismo y la predisposición genética. La detección temprana mediante procedimientos diagnósticos integrales es crucial para optimizar los resultados del tratamiento. Los enfoques terapéuticos estándar para el cáncer gástrico localmente avanzado incluyen la resección quirúrgica, en particular la linfadenectomía D2, complementada con quimioterapia y radioterapia. Cada vez se implementan más técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas para la enfermedad operable y la integración de inhibidores de puntos de control inmunitario y terapias dirigidas para estadios avanzados. Las terapias emergentes, como los nuevos tratamientos dirigidos y las inmunoterapias de última generación, son prometedoras para mejorar la supervivencia y la calidad de vida. Las futuras tendencias en el manejo del cáncer gástrico se centran en la medicina de precisión, los avances continuos en inmunoterapia, los nuevos métodos de detección temprana y un enfoque multidisciplinario de la atención. Estas estrategias buscan mejorar la eficacia general del tratamiento y el pronóstico en todo el mundo.

Raghav Sundar et al. Gastric cancer. Lancet, Volume 405, Issue 10494, p2087-2102, June 07, 2025.

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es una enfermedad frecuentemente mortal con una biología tumoral agresiva que a menudo presenta síntomas inespecíficos. La mediana de supervivencia es de aproximadamente 4 meses, con una supervivencia a 5 años del 13%. Se recomienda la vigilancia en personas con cáncer de páncreas familiar, mutaciones específicas y neoplasia mucinosa papilar intraductal de alto riesgo, ya que presentan un alto riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. La quimioterapia combinada con resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular del tratamiento. Sin embargo, solo un pequeño subgrupo de pacientes son candidatos a cirugía. La quimioterapia multiagente ha mejorado la supervivencia en el ámbito paliativo de los pacientes con enfermedad metastásica, al igual que la terapia (neo)adyuvante y de inducción en pacientes con páncreas marginalmente resecable y localmente avanzado. Dado que se prevé que el cáncer de páncreas se convierta en la segunda causa principal de muerte por cáncer para 2030, se necesitan urgentemente nuevas terapias.

Thomas F Stoop et al. Pancreatic cancer. Lancet, Volume 405, Issue 10485, p1182-1202, April 05, 2025.

Terapia de células T CAR específica para la isoforma 2 de Claudin-18 (satri-cel) versus tratamiento a elección del médico para cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado

La isoforma 2 de claudin-18 (CLDN18.2) se ha convertido en una diana terapéutica prometedora para el cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica. Satricabtagene autoleucel (satri-cel; también conocido como CT041), una terapia autóloga de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para CLDN18.2, mostró una actividad prometedora en pacientes previamente tratados con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado en ensayos clínicos de fase 1. **Changsong Qi et al** informan de los resultados principales del ensayo fundamental de fase 2 (CT041-ST-01), que investigó la eficacia y la seguridad de satri-cel para el cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica.

En este ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico y abierto, realizado en China, pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado, positivos para CLDN18.2 (intensidad de expresión inmunohistoquímica $\geq 2+$ y células tumorales positivas $\geq 40\%$), refractarios a al menos dos líneas de tratamiento previas, fueron asignados aleatoriamente (2:1) a recibir satri-cel o tratamiento a elección del médico (TPC). En el grupo tratado con satri-cel, se infundió hasta tres veces a una dosis de 250×10^6 células. En el grupo TPC, se administró uno de los fármacos de referencia (nivolumab, paclitaxel, docetaxel, irinotecán o rivoceranib [apatinib]), según decisión médica. Quienes presentaron progresión de la enfermedad o intolerancia al fármaco en el grupo TPC pudieron recibir posteriormente satri-cel, si cumplían los requisitos. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, evaluada por un comité de revisión independiente, en la población con intención de tratar. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04581473) y no admite nuevos pacientes.

Entre el 22 de marzo de 2022 y el 29 de julio de 2024, se evaluó a 266 pacientes, de los cuales 156 fueron asignados aleatoriamente al grupo satri-cel ($n = 104$) o al grupo TPC ($n = 52$). 88 (85%) pacientes del grupo satri-cel y 48 (92%) pacientes del grupo TPC recibieron el fármaco del estudio. En el grupo satri-cel, 28 (27%) pacientes habían recibido previamente tres o más líneas de tratamiento y 72 (69%) pacientes presentaron metástasis peritoneal. En el grupo TPC, diez (19%) pacientes habían recibido previamente tres o más líneas de tratamiento y 31 (60%) pacientes presentaron metástasis peritoneal. La mediana del tiempo de seguimiento para la supervivencia libre de progresión fue de 9.07 meses (IC del 95%: 6.21–13.01) en el grupo satri-cel y de 3.45 meses (IC del 95%: 2.89–no estimable) en el grupo TPC, según el método de Kaplan-Meier inverso. En la población por intención de tratar, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3.25 meses (IC del 95%: 2.86–4.53) en el grupo de satri-cel y de 1.77 meses (1.61–2.04) en el grupo de TPC (cociente de riesgos instantáneos: 0.37 [IC del 95%: 0.24–0.56]; $p < 0.0001$ del análisis de rango logarítmico unilateral). En el grupo de análisis de seguridad (todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio), se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior en 87 (99%) de los 88 pacientes del grupo de satri-cel y en 30 (63%) de los 48 pacientes del grupo de TPC. Los eventos adversos emergentes del tratamiento de grado 3 o peor más frecuentes fueron la

disminución del recuento de linfocitos (86 [98%] de 88 pacientes), la disminución del recuento de leucocitos (68 [77%] pacientes) y la disminución del recuento de neutrófilos (58 [66%] pacientes) en el grupo de Satri-cel. El síndrome de liberación de citocinas se presentó en 84 (95%) de los 88 pacientes del grupo de Satri-cel.

Este es el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado de terapia con células T CAR en tumores sólidos a nivel mundial. El tratamiento con Satri-cel resultó en una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión, con un perfil de seguridad manejable. Estos resultados respaldan a Satri-cel como un nuevo tratamiento de tercera línea para pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado.

Financiación: CARsgen Therapeutics.

Changsong Qi et al. Claudin-18 isoform 2-specific CAR T-cell therapy (satri-cel) versus treatment of physician's choice for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (CT041-ST-01): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet, Volume 405, Issue 10494, p2049-2060, June 07, 2025.

Relacorilante y nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino

Relacorilant, un antagonista selectivo de los receptores de glucocorticoides, primero en su clase, aumenta la sensibilidad del tumor a la quimioterapia al reducir la señalización del cortisol. **Alexander B Olawaiye y colegas** estudiaron si la adición de relacorilant al nab-paclitaxel mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general en mujeres con cáncer de ovario resistente al platino.

Este ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto de fase 3 (ROSELLA [GOG-3073/ENGOT-ov72]) se llevó a cabo en 117 hospitales y centros de tratamiento oncológico comunitario de 14 países de Australia, Europa, Latinoamérica, Norteamérica y Corea del Sur. Las pacientes debían tener 18 años o más y presentar un diagnóstico confirmado de cáncer de ovario, peritoneal primario o de trompas de Falopio, epitelial (es decir, seroso de alto grado, endometriode o carcinosarcoma con un componente epitelial $\geq 30\%$) resistente al platino; hasta tres líneas previas de tratamiento anticanceroso y tratamiento previo con bevacizumab, así como progresión de la enfermedad o intolerancia al tratamiento más reciente; enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST; versión 1.1); un estado funcional del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 o 1; y una función orgánica adecuada. Los pacientes fueron asignados (1:1) a tratamiento con relacorilant (150 mg por vía oral el día anterior, durante y después de la infusión de nab-paclitaxel) más nab-paclitaxel (80 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días) o monoterapia con nab-paclitaxel (100 mg/m² por vía intravenosa según la pauta mencionada). Los criterios de valoración principales fueron la supervivencia libre de progresión, evaluada mediante una revisión central independiente y enmascarada según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (versión 1.1), y la supervivencia global, y se evaluaron en todos los pacientes asignados aleatoriamente por intención de tratar. La población de seguridad incluyó a todos los pacientes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. Este ensayo se registró en ClinicalTrials.gov con el número NCT05257408 y está en curso.

Entre el 5 de enero de 2023 y el 8 de abril de 2024, 381 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de combinación (n = 188) o al grupo de monoterapia con nab-paclitaxel (n = 193). Los pacientes que recibieron relacorilant más nab-paclitaxel presentaron una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión, evaluada mediante una revisión central independiente y ciega, en comparación con los que recibieron nab-paclitaxel en monoterapia (cociente de riesgos instantáneos: 0.70 [IC del 95%: 0.54-0.91]; mediana: 6.54 meses [IC del 95%: 5.55-7.43] frente a 5.52 meses [3.94-5.88]; rango logarítmico estratificado, p = 0.0076). En el análisis intermedio planificado, se observó una diferencia clínicamente significativa en la supervivencia global con la adición de relacorilant a nab-paclitaxel (0.69 [IC del 95%: 0.52-0.92]; 15.97 meses [IC del 95%: 13.47-no alcanzado] frente a 11.50 meses [10.02-13.57]; log-rank p = 0.0121). Los eventos adversos fueron similares en los grupos de estudio al ajustarse por la exposición a nab-paclitaxel; no se observaron nuevas señales de seguridad.

La adición de relacorilant a nab-paclitaxel prolongó la supervivencia libre de progresión, y los resultados intermedios también mostraron una mejora en la supervivencia global. En conjunto, los resultados posicionan la combinación de relacorilant y nab-paclitaxel como un posible nuevo tratamiento estándar para pacientes con cáncer de ovario resistente al platino.

Financiación: Corcept Therapeutics.

Alexander B Olawaiye et al. Relacorilant and nab-paclitaxel in patients with platinum-resistant ovarian cancer (ROSELLA): an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet, Volume 405, Issue 10496, p2205-2216, June 21, 2025.

Comparación de técnicas de imagen complementarias para el cáncer de mama

El infradiagnóstico del cáncer de mama mediante mamografía de cribado es un problema en mujeres con tejido mamario denso. La densidad mamaria, una medida de la cantidad de tejido fibroglandular, es un factor de riesgo conocido para el cáncer de mama; en las mujeres con las mamas más densas, el riesgo es cuatro veces mayor en comparación con las mujeres con mamas con tejido adiposo. En el Reino Unido, casi el 10% de las mujeres de entre 50 y 70 años tienen mamas extremadamente densas, con una sensibilidad de la mamografía ligeramente superior al 50% en el programa de cribado trienal. Las mujeres con mamas densas tienen una mayor probabilidad de que su cáncer se detecte en una etapa posterior durante el cribado, o como un cáncer de intervalo (cáncer detectado entre las rondas de cribado), con el consiguiente peor pronóstico. En los EE. UU., la Administración de Alimentos y Medicamentos exige que se informe sobre la densidad mamaria en mujeres desde septiembre de 2024. Sin embargo, no hay consenso sobre el tratamiento de las mujeres con mamas densas y los beneficios de las imágenes complementarias no están claros.

Se desconoce qué técnica de imagen complementaria es más beneficiosa para las mujeres con mamas densas que acuden a un cribado mamario. **Fiona J Gilbert y colegas** comparan la resonancia magnética abreviada, la ecografía mamaria automatizada (EMAT) y la mamografía con contraste frente a la atención estándar en mujeres con mamas densas y una mamografía negativa. Se presentan los resultados provisionales de la primera ronda de imágenes complementarias.

En este ensayo controlado aleatorizado realizado en el Reino Unido, en diez centros de cribado mamario, las mujeres (de 50 a 70 años) fueron asignadas de forma independiente por grupos (día/unidad de cribado móvil) a una resonancia magnética abreviada, EMAT, mamografía con contraste o a la atención estándar (mamografía digital de campo completo), según la disponibilidad de la modalidad en cada centro. Se invitó a las mujeres si su mamografía era negativa y presentaban mamas densas. El resultado principal fue la tasa de detección, definida como el porcentaje de mujeres con un resultado positivo en las imágenes complementarias que resultó en cáncer de mama confirmado histológicamente. El análisis se realizó según las imágenes recibidas (por intención de tratar) mediante un metanálisis en red, considerando cada centro como un estudio en el metanálisis. Se realizaron dos análisis: uno utilizando únicamente los tres grupos de intervención activa (análisis principal), que comparó las tres técnicas de imagen complementarias con respecto a la detección de cáncer, la repetición de la prueba y las tasas de biopsia, además de las resultantes de la mamografía digital de campo completo únicamente; y otro con la adición de los datos observacionales de Cambridge sobre la mamografía digital de campo completo únicamente. Este ensayo está cerrado para el reclutamiento y está registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT04097366.

Del 18 de octubre de 2019 al 30 de marzo de 2024, se reclutaron y asignaron aleatoriamente a 9361 mujeres elegibles (2318 a resonancia magnética abreviada, 2240 a ecografía transabsortiva, 2235 a mamografía con contraste y 2568 a la atención estándar). De ellos, 6305 completaron imágenes complementarias (2130 en la resonancia magnética abreviada, 2141 en la ABUS y 2035 en la mamografía con contraste) y se incluyeron en el análisis de resultados. La tasa de detección de cáncer fue de 17.4 (IC del 95%: 12.2-23.9; n = 37) por 1000 exámenes para resonancia magnética abreviada, 4.2 (1.9-8.0; n = 9) por 1000 exámenes para ABUS y 19.2 (13.7-26.1; n = 39) por 1000 exámenes para

mamografía con contraste, de los cuales 15.0 (10.3-21.1; n = 32) por 1000 mujeres para resonancia magnética abreviada, 4.2 (1.9-8.0; n = 9) por 1000 exámenes para ABUS y 15.7 (10.8-22.1; n = 32) por 1000 exámenes para mamografía con contraste fueron cánceres invasivos. Las tasas de detección de la RMN abreviada fueron significativamente mayores que las de la ABUS ($p = 0.047$) y, aunque no significativamente mayores, que las de la mamografía con contraste ($p = 0.62$). Se registró un caso de extravasación en el grupo de RMN abreviada (0.5 eventos por cada 1000 exámenes), ningún evento adverso en el grupo de ABUS y 24 reacciones al contraste yodado (17 leves [8.4 eventos por cada 1000 exámenes], seis moderadas [2.9 eventos por cada 1000 exámenes] y una grave [0.5 eventos por cada 1000 exámenes]) y tres extravasaciones (1.5 extravasaciones por cada 1000 exámenes) en el grupo de mamografía con contraste.

La RMN abreviada y la mamografía con contraste detectaron tres veces más cánceres invasivos que la ABUS, con la mitad del tamaño de los cánceres. Este estudio demuestra que las imágenes complementarias podrían conducir a una detección más temprana del cáncer en mujeres con mamas densas, pero no estima el nivel de sobrediagnóstico.

Financiación: Cancer Research UK, GE Healthcare y Bayer Healthcare.

Fiona J Gilbert et al. Comparison of supplemental breast cancer imaging techniques—interim results from the BRAID randomised controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10493, p1935-1944, May 31, 2025.

Nivolumab más ipilimumab versus lenvatinib o sorafenib como tratamiento de primera línea para el carcinoma hepatocelular irreseccable

El cáncer de hígado es el sexto cáncer más común y la tercera causa principal de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo, representando casi 800 000 muertes en 2022; a nivel mundial, se prevé que los casos nuevos por año aumenten en un 55% entre 2020 y 2040. El carcinoma hepatocelular representa el 75-85% de los casos de cáncer de hígado; la tasa de supervivencia a 5 años para la enfermedad avanzada típicamente ha sido inferior al 5%. Los inhibidores de la multiquinasa, incluidos sorafenib y lenvatinib, son opciones de tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable; sin embargo, proporcionan mejoras modestas en la supervivencia global media (que oscila entre 12 y 14 meses), junto con resultados de seguridad insatisfactorios. Los regímenes basados en inhibidores de PD-L1 recibieron aprobaciones en 2020 (atezolizumab más bevacizumab) y 2022 (tremelimumab más durvalumab) como opciones de tratamiento de primera línea para el carcinoma hepatocelular irreseccable después de mostrar mejores resultados que sorafenib, con una supervivencia global media que oscila entre 16 y 19 meses. La tasa de respuesta fue del 20% con durvalumab más tremelimumab y del 30% con atezolizumab más bevacizumab, con una duración media de la respuesta que oscila entre 18 y 22 meses. A pesar de estos avances en los últimos 5 años, el pronóstico a largo plazo para los pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable sigue siendo malo y existe la necesidad de terapias alternativas.

Los pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable tienen un pronóstico desfavorable y se necesitan tratamientos con beneficios a largo plazo. **Thomas Yau y colegas** presentan los resultados del análisis provisional planificado del ensayo CheckMate 9DW, que evalúa nivolumab más ipilimumab frente a lenvatinib o sorafenib para el carcinoma hepatocelular irreseccable en primera línea.

Este ensayo clínico abierto, aleatorizado y de fase 3 incluyó a pacientes mayores de 18 años con carcinoma hepatocelular irreseccable sin tratamiento sistémico previo en 163 hospitales y centros oncológicos de 25 países de Asia, Australia, Europa, Norteamérica y Sudamérica. Los pacientes presentaban al menos una lesión medible sin tratamiento según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1, una puntuación Child-Pugh de 5 o 6 y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 o 1. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) mediante un sistema de tecnología de respuesta interactiva para recibir nivolumab (1 mg/kg) más ipilimumab (3 mg/kg) por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de cuatro dosis, seguido de nivolumab 480 mg cada 4 semanas o, a elección del investigador,

lenvatinib oral (8 mg o 12 mg al día, según el peso corporal) o sorafenib oral (400 mg dos veces al día). La aleatorización se estratificó por etiología; presencia de invasión macrovascular, diseminación extrahepática o ambas; y concentración basal de alfafetoproteína. El criterio de valoración principal fue la supervivencia global, que se evaluó en todos los pacientes asignados aleatoriamente; la seguridad fue un criterio de valoración exploratorio y se evaluó en todos los pacientes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04039607 (en curso).

Entre el 6 de enero de 2020 y el 8 de noviembre de 2021, 668 pacientes fueron asignados aleatoriamente a nivolumab más ipilimumab (n = 335) o lenvatinib o sorafenib (n = 333). El cruce temprano de las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global reflejó un mayor número de muertes durante los primeros 6 meses después de la aleatorización con nivolumab más ipilimumab (cociente de riesgos 1.65 [IC del 95%: 1.12-2.43]), pero fue seguido por una separación sostenida de las curvas a partir de entonces a favor de nivolumab más ipilimumab (0.61 [0.48-0.77]). Después de un seguimiento medio de 35.2 meses (RIC 31.1-39.9), la supervivencia global mejoró significativamente con nivolumab más ipilimumab frente a lenvatinib o sorafenib (mediana 23.7 meses [IC del 95%: 18.8-29.4] frente a 20.6 meses [17.5-22.5]; cociente de riesgos 0.79 [0.65-0.96]; log-rank estratificado bilateral p = 0.018); Las tasas de supervivencia global respectivas fueron del 49% (IC del 95%: 44-55) frente al 39% (IC del 95%: 34-45) a los 24 meses y del 38% (IC del 95%: 32-43) frente al 24% (IC del 95%: 19-30) a los 36 meses. En total, 137 (41%) de los 332 pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab y 138 (42%) de los 325 pacientes que recibieron lenvatinib o sorafenib presentaron eventos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento. Doce muertes se atribuyeron al tratamiento con nivolumab más ipilimumab y tres al tratamiento con lenvatinib o sorafenib.

Nivolumab más ipilimumab mostró un beneficio significativo en la supervivencia global frente a lenvatinib o sorafenib, así como una seguridad manejable en pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable sin tratamiento previo. Estos resultados respaldan la combinación de nivolumab e ipilimumab como tratamiento de primera línea en este contexto.

Financiación: Bristol Myers Squibb.

Thomas Yau et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet, Volume 405, Issue 10492, p1851-1864, May 24, 2025.

Efecto de la invitación a una colonoscopia *versus* una prueba inmunoquímica fecal sobre la mortalidad por cáncer colorrectal

La colonoscopia y la prueba inmunoquímica fecal son estrategias aceptadas para el cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo promedio (es decir, personas ≥ 50 años sin antecedentes personales ni familiares de cáncer colorrectal). **Antoni Castells y colegas** compararon si la invitación al cribado mediante la prueba inmunoquímica fecal no era inferior a la colonoscopia en un programa de cribado.

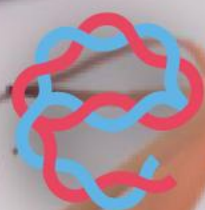
COLONPREV fue un ensayo clínico pragmático, aleatorizado, controlado y de no inferioridad, realizado en 15 hospitales terciarios de ocho comunidades autónomas de España. Los participantes elegibles eran presuntamente sanos y tenían entre 50 y 69 años, sin antecedentes personales de cáncer colorrectal, adenoma o enfermedad inflamatoria intestinal, ni antecedentes familiares de cáncer colorrectal hereditario o familiar (es decir, dos o más familiares de primer grado con cáncer colorrectal o uno diagnosticado antes de los 60 años), comorbilidades graves o colectomía previa. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a una colonoscopia única o a una prueba inmunoquímica fecal bienal antes de ser invitados al cribado. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cáncer colorrectal a los 10 años, evaluada en la población con intención de cribado. Se requirió una diferencia absoluta inferior a 0.16 puntos porcentuales para demostrar la no inferioridad. Este ensayo se registró en ClinicalTrials.gov con el número NCT00906997.

Entre el 1 de junio de 2009 y el 31 de diciembre de 2021, 57 404 personas fueron asignadas aleatoriamente para recibir una invitación a una colonoscopia (n = 28 708) o a una prueba inmunoquímica fecal (n = 28 696). La población con intención de cribado consistió en 26.332 personas en el grupo de colonoscopia y 26 719 en el grupo de prueba inmunoquímica fecal. En la población con intención de cribado, la participación en cualquier tipo de cribado fue del 31.8% en el grupo de colonoscopia y del 39.9% en el grupo de prueba inmunoquímica fecal (riesgo relativo [RR]: 0.79 [IC del 95%: 0.77 a 0.82]). La prueba inmunoquímica fecal no fue inferior a la colonoscopia en cuanto al riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal a los 10 años: el riesgo fue del 0.22% (55 muertes) en el grupo de colonoscopia y del 0.24% (60 muertes) en el grupo de prueba inmunoquímica fecal (diferencia de riesgo: -0.02 [IC del 95%: -0.10 a 0.06; RR: 0.92 [IC del 95%: 0.64 a 1.32]; p de no inferioridad = 0.0005).

La participación en el cribado fue mayor entre las personas invitadas al cribado mediante prueba inmunoquímica fecal que entre las personas invitadas al cribado mediante colonoscopia. Según la participación observada en este estudio, un programa basado en prueba inmunoquímica fecal no fue inferior a un programa basado en colonoscopia en cuanto a la mortalidad relacionada con el cáncer colorrectal.

Financiación: Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer e Instituto de Salud Carlos III.

Antoni Castells et al. Effect of invitation to colonoscopy versus faecal immunochemical test screening on colorectal cancer mortality (COLONPREV): a pragmatic, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet, Volume 405, Issue 10486, p1231-1239, April 12, 2025.



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

De la innovación al impacto en las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo y una importante fuente de discapacidad. Las muertes mundiales por enfermedades cardiovasculares aumentaron de 12.4 millones en 1990 a 19.8 millones en 2022, lo que refleja no solo el crecimiento y el envejecimiento de la población, sino también una mayor exposición a factores de riesgo modificables. Cabe destacar que la OMS estima que más del 75% de las muertes por enfermedades cardiovasculares se producen actualmente en países de ingresos bajos y medianos (PIBM). Estos cambios marcan una coyuntura crítica: tras los éxitos del pasado, el control de las enfermedades cardiovasculares se enfrenta a nuevos y amplios desafíos.

Los recientes avances en cardiología merecen reconocimiento. Las mejoras terapéuticas en el tratamiento de la miocardiopatía amiloide, la miocardiopatía hipertrófica y las arritmias hereditarias han mejorado significativamente la atención, que anteriormente se limitaba al manejo sintomático o invasivo. Nuevos agentes cardiometabólicos, como los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores de SGLT2, están transformando el manejo de la obesidad, la diabetes y la insuficiencia cardíaca. Estos y otros avances demuestran que una mejor comprensión de la fisiopatología puede mejorar la atención. Sin embargo, estos avances aún no se han traducido en mejoras sostenidas a nivel poblacional.

El desafío para futuros avances en cardiología podría residir en la fisiopatología de la propia enfermedad cardiovascular. Muchas enfermedades cardiovasculares siguen siendo poco conocidas a nivel molecular. La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, que afecta a casi la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, es un ejemplo prototípico: sus mecanismos subyacentes siguen sin estar claros, lo que posiblemente deja dianas terapéuticas cruciales sin descubrir. Otros campos se han visto transformados por la clasificación molecular, los factores desencadenantes diana y los biomarcadores mecanicistas. Por ejemplo, una mejor comprensión de la inmunobiología de los cánceres impulsó una rápida transición de las inmunoterapias citotóxicas a las de precisión, transformando los resultados en melanoma, linfoma y cáncer de pulmón. ¿Por qué la cardiología no ha experimentado avances equivalentes? ¿Se debe a la compleja interacción genético-ambiental en las enfermedades cardiovasculares? ¿A la escasez de muestras de tejido para estudios mecanísticos? ¿Al uso de criterios de valoración de ensayos que favorecen las intervenciones generales sobre las dirigidas? Se están logrando avances en la fenotipificación y la estratificación molecular, especialmente en lo que respecta a la inflamación, el colesterol remanente y la disfunción metabólica, pero persisten importantes lagunas de conocimiento.

Una razón no es la falta de innovación, sino que sus beneficios se distribuyen de forma desigual y, a menudo, no están alineados con los factores desencadenantes de la enfermedad. La implementación fragmentada, las desigualdades arraigadas y las lagunas de conocimiento impiden que incluso los avances más prometedores cambien la trayectoria global de las enfermedades cardiovasculares. Se necesita una mayor inversión en investigación fundamental para superar estas brechas y descubrir nuevas terapias.

Sin embargo, muchas innovaciones podrían no llegar nunca a quienes más las necesitan. En los países de ingresos bajos y medios, incluso los medicamentos cardiovasculares básicos siguen siendo escasos: una encuesta mundial reveló que las estatinas estaban disponibles solo en aproximadamente el 5% de las clínicas públicas y, a menudo, costaban el equivalente a varios días de salario al mes. La atención avanzada es aún menos accesible; por ejemplo, la tasa media de implantación de marcapasos en África en 2013 fue aproximadamente 200 veces menor que en Europa. Los inhibidores de PCSK9, los dispositivos implantables y los reemplazos de válvulas transcáteter son prácticamente inexistentes fuera de los centros terciarios. Incluso intervenciones de bajo costo como las polipíldoras siguen siendo infrautilizadas. Las herramientas digitales y comunitarias, como los recordatorios por SMS y las visitas domiciliarias de trabajadores de la salud comunitarios, han mejorado la detección de casos, la adherencia al tratamiento y el control de la presión arterial en múltiples ensayos, pero carecen de una amplia expansión. Estas disparidades ponen de relieve que la innovación debe ser inclusiva: los avances científicos son insuficientes a menos que se puedan distribuir de forma equitativa. Una reducción sustancial de las enfermedades cardiovasculares también requiere una atención agresiva a los factores

físicos, conductuales, sociales y ambientales, incluyendo intervenciones políticas como los impuestos al tabaco, un diseño urbano que fomente el transporte activo y la provisión de dietas nutritivas, junto con la participación comunitaria, la educación para la salud y sin perder de vista los beneficios potenciales que se pueden obtener de tratamientos de vanguardia como la terapia génica, las terapias de ARN, los xenotrasplantes y la atención basada en inteligencia artificial.

Editorial. From innovation to impact in cardiovascular disease. Lancet, Volume 405, Issue 10494, p2023, June 07, 2025.

Replanteando la enfermedad coronaria

Durante décadas, el enfoque clínico de la enfermedad coronaria se ha centrado en los efectos agudos de la oclusión coronaria y su culminación en isquemia miocárdica; este enfoque ha moldeado las estrategias de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, la enfermedad coronaria aterosclerótica es una afección progresiva y de por vida que comienza mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Sin un cambio de mentalidad, se están perdiendo oportunidades para la detección temprana, la prevención y el tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, se prevé que la enfermedad coronaria aterosclerótica cause 10.5 millones de muertes anuales para 2050. La Comisión *The Lancet* sobre el replanteamiento de la enfermedad coronaria, fruto de más de dos años de trabajo de 24 expertos internacionales liderados por Rasha Al-Lamee (*Imperial College London*, Londres, Reino Unido), aboga por una transición de un enfoque centrado en la isquemia a uno que priorice el ateroma, así como por una redefinición de la enfermedad coronaria como una afección crónica que exige una intervención proactiva en cada etapa de la vida. Su publicación marca un momento crucial en nuestra comprensión de la enfermedad coronaria aterosclerótica.

Si bien se reconoce la necesidad de centrar la atención en el ateroma como principal causa de isquemia, implementar esta transición supone un reto. Una de las principales dificultades radica en identificar a las personas con riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica. Tradicionalmente, la atención cardiovascular se ha basado en la presentación sintomática para guiar a los pacientes a través de las vías de diagnóstico y tratamiento. La Comisión sugiere que debemos centrarnos en las personas que podrían presentar aterosclerosis pero no presentan signos ni síntomas evidentes. Sin embargo, es probable que este cambio requiera una reestructuración sustancial de los servicios de cardiología. La mayoría de las herramientas existentes para la evaluación del riesgo cardiovascular (p. ej., QRISK, SCORE y la Calculadora de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica) se diseñaron para pacientes sintomáticos. En consecuencia, la identificación precisa y oportuna de las personas con aterosclerosis temprana se convierte en un desafío, además de un objetivo. La identificación de la aterosclerosis asintomática requerirá estrategias de cribado innovadoras, y la comunidad de investigación cardiovascular deberá replantear las definiciones de riesgo y desarrollar nuevas puntuaciones de riesgo personalizadas que tengan en cuenta las características demográficas únicas de las poblaciones más jóvenes, que podrían no ajustarse a los perfiles de riesgo tradicionales.

Una vez identificadas las personas con aterosclerosis temprana, la siguiente pregunta importante se refiere al tratamiento. ¿Deberían todas las personas comenzar el tratamiento con estatinas o antiagregantes plaquetarios, o debería reservarse el tratamiento para quienes se consideran de alto riesgo? Se necesitan datos sólidos para determinar si la intervención temprana en personas asintomáticas con aterosclerosis puede generar beneficios rentables. Los antecedentes familiares también desempeñan un papel fundamental en la evaluación del riesgo, pero con frecuencia se subestiman en la práctica clínica.

Los avances tecnológicos, como la imagenología cardíaca y la inteligencia artificial, podrían ayudar a afrontar estos desafíos. Sin embargo, junto con las mejoras en la detección, el diagnóstico y el tratamiento, no debe pasarse por alto la importancia de las intervenciones en el estilo de vida para controlar factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión y la mala alimentación. La importancia crucial del manejo de la aterosclerosis debe comunicarse de forma que resuene con las personas a nivel personal, haciendo que el mensaje sea accesible y práctico, y apoyando a la población para que se comprometa con acciones prácticas y gratificantes que puedan promover la salud.

cardiovascular. Los cambios propuestos por la Comisión deberán adaptarse a los diferentes contextos sanitarios, en particular en entornos con recursos limitados, como el Sudeste Asiático y África, donde la carga de enfermedades cardiovasculares está aumentando.

El progreso en la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria se ha estancado. La enfermedad coronaria sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo y una enorme fuente de carga de enfermedad. Esta Comisión sirve como recordatorio de que el diagnóstico de isquemia a menudo llega demasiado tarde para los pacientes. El manejo de la aterosclerosis a lo largo de la vida debe convertirse en la norma si se desea mejorar la evolución de los pacientes y, de hecho, si se espera evitar que la mayoría de la población padezca enfermedad arterial coronaria. La Comisión sienta las bases para un esfuerzo conjunto para redefinir los enfoques de la salud cardiovascular. Destaca importantes desafíos para los sistemas de salud, la comunidad investigadora y la práctica clínica, pero también oportunidades. Como señala la Comisión, un cambio radical en la perspectiva sobre la enfermedad arterial coronaria aterosclerótica podría salvar hasta 8.7 millones de vidas al año.

Editorial. Rethinking coronary artery disease: a call to action. Lancet, Volume 405, Issue 10486, p1203, April 12, 2025.

Manejo de por vida de la valvulopatía: tratamiento temprano y correcto desde el primer intento

La valvulopatía es una causa importante de muerte y discapacidad, y su incidencia está aumentando debido al envejecimiento de la población mundial. Existe una amplia variación geográfica en la causa de la valvulopatía: las enfermedades reumáticas son más prevalentes en los países de ingresos bajos y medios, mientras que las enfermedades degenerativas lo son en los países de ingresos altos. En la actualidad, cuando la mayoría de las personas son diagnosticadas y derivadas, el efecto del tratamiento a menudo se considera paliativo en lugar de curativo, y la supervivencia sin intervenciones cardíacas para pacientes con síntomas graves es menor que para algunas enfermedades malignas (p. ej., cáncer de próstata, vejiga y colorrectal). También existe una amplia variación global en el acceso potencial al tratamiento para la enfermedad de la válvula cardíaca, y hay una provisión insuficiente global de opciones de tratamiento de alta calidad. En las últimas décadas se ha presenciado un enorme crecimiento de nuevos tratamientos intervencionistas transcatóter para la enfermedad cardíaca estructural, lo que brinda la posibilidad de opciones de tratamiento menos invasivas para los pacientes en lugar de enfoques quirúrgicos. Los médicos han desarrollado el concepto de manejo de por vida, que sugiere diferentes combinaciones de tratamientos quirúrgicos o intervencionistas. La evidencia actual sugiere que la derivación temprana para el tratamiento de la enfermedad valvular cardíaca tiene el mayor potencial para mejorar la supervivencia del paciente a niveles similares a la población general. Sin embargo, el número de pacientes con enfermedad valvular cardíaca (específicamente insuficiencia mitral y tricúspide) derivados para tratamiento invasivo es menos del 25% de los que cumplen las indicaciones para la derivación, como se ve en estudios ingleses y estadounidenses. Esta llamada inercia de derivación podría estar relacionada con los riesgos percibidos del tratamiento. La percepción del riesgo comienza con los pacientes, que a menudo atribuyen los síntomas de la enfermedad valvular (es decir, dificultad para respirar y cansancio) a signos de envejecimiento y no acceden a ayuda. El proceso continúa con los médicos generales y los cardiólogos conservadores, que podrían percibir los riesgos de la intervención como más altos que los documentados en los ensayos. Finalmente, la cirugía generalmente genera la mayor percepción de riesgo tanto entre los pacientes como entre los profesionales sanitarios, aunque la mortalidad a corto plazo no suele diferir de la observada en las intervenciones transcatóter. Si bien las intervenciones transcatóter muestran una menor mortalidad a corto plazo en comparación con la cirugía, esta diferencia desaparece cuando los pacientes son derivados precozmente. Sin embargo, una limitación de los ensayos de riesgo bajo y riesgo medio es la falta de datos robustos a largo plazo y la presencia de sesgos (como la desviación del tratamiento asignado, la realización de procedimientos concomitantes o la relevancia de los criterios de valoración) que se aplican a los ensayos aleatorizados. Además, existen múltiples registros de la vida real en Europa y EE. UU. donde la mortalidad a largo plazo es sustancialmente menor (más del 40%) en pacientes ajustados al riesgo con una estrategia quirúrgica, una dimensión difícil de explicar únicamente con

sesgos. A pesar de estos datos, a un número cada vez mayor de pacientes se les ofrecen procedimientos transcatóter, como se ha observado en EE. UU. y Alemania. Este aumento se correlaciona con una reducción gradual del volumen de procedimientos quirúrgicos, lo que conlleva el riesgo de una atención deficiente al paciente.

Por lo tanto, recomendamos la derivación temprana de pacientes con valvulopatía a redes de especialistas en cardiología que incluyan un amplio equipo multidisciplinario. Este equipo puede evaluar a cada paciente para individualizar y adaptar las decisiones de tratamiento que mejor se adapten a su manejo a lo largo de su vida, equilibrando los resultados a corto y largo plazo y comenzando desde la primera intervención. Las redes de cardiología sugeridas podrían diseñarse de forma similar a las juntas de tumores en oncología, donde cardiólogos intervencionistas, cirujanos, especialistas en insuficiencia cardíaca, especialistas en imagen y médicos remitentes pueden interactuar desde el principio para adaptar la mejor opción de tratamiento para cada paciente. Estas redes podrían reunirse virtualmente y facilitarían la derivación temprana de médicos generalistas a especialistas. La literatura sobre procedimientos de válvulas aórticas, mitrales y tricúspides sugiere que la selección del paciente adecuado para el tratamiento adecuado en el momento oportuno puede tener implicaciones pronósticas para cada paciente y un posible ahorro de costos para los sistemas de salud a largo plazo. Con procedimientos como la reparación de la válvula mitral o tricúspide, el procedimiento de Ross, y las válvulas mecánicas más nuevas que requieren niveles más bajos de anticoagulación, existen avances en cirugía cardíaca que están afectando positivamente los resultados a largo plazo. **Torsten Doensta y colegas** creen que las redes de cardiología (como las juntas de tumores) deben evaluar los resultados tanto tempranos como a largo plazo. El mensaje para los médicos involucrados en el manejo de la enfermedad valvular cardíaca es que deriven a los pacientes a equipos de cardiología de forma temprana y que estos formen redes más amplias para identificar los tratamientos más duraderos con el menor riesgo. El manejo a lo largo de la vida significa que, cuando se elige un procedimiento invasivo, es mejor realizarlo de forma temprana y correcta, a la primera.

Torsten Doensta et al. Lifetime management of heart valve disease—treat it early and treat it right, first time. Lancet, 9 June 2025

Válvula ACURATE neo2 frente a válvulas cardíacas transcatóter disponibles comercialmente en pacientes con estenosis aórtica grave

ACURATE neo2 es una válvula cardíaca transcatóter de celda abierta, supraanular y autoexpandible, disponible comercialmente en más de 50 países, pero que no se ha evaluado previamente en un ensayo aleatorizado. El objetivo de ACURATE-IDE fue evaluar prospectivamente la seguridad y la eficacia del reemplazo valvular aórtico transcatóter (TAVR) con la válvula ACURATE neo2 en comparación con las válvulas disponibles comercialmente para el tratamiento de la estenosis aórtica sintomática grave.

En este ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad, se reclutaron pacientes con estenosis aórtica grave sintomática y cualquier nivel de riesgo quirúrgico en 71 centros médicos de EE. UU. y Canadá. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente (1:1) a TAVI con ACURATE neo2 o una de las válvulas de control, SAPIEN 3 (SAPIEN 3 o SAPIEN 3 Ultra) o Evolut, mediante aleatorización por bloques permutados con un generador de números pseudoaleatorios, y estratificados por centro de investigación clínica y tipo de válvula de control. Todos los dispositivos se implantaron según las instrucciones del fabricante. El criterio de valoración principal fue una combinación de mortalidad por cualquier causa, todos los ictus y rehospitalización al año, cuya no inferioridad se evaluó mediante un enfoque bayesiano. El análisis principal se realizó en la población por intención de tratar y los análisis de sensibilidad se realizaron en la población implantada. El margen de no inferioridad fue del 8.0%. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03735667, y está en curso.

Entre el 10 de junio de 2019 y el 19 de abril de 2023, se reclutaron 1500 pacientes, de los cuales 752 fueron asignados aleatoriamente al grupo ACURATE neo2 y 748 al grupo control. La mediana de edad de los participantes fue de 79 años (RIC: 74-83). 778 (51.9%) de los 1500 pacientes eran mujeres y 721 (48.1%) eran hombres. Al año, la probabilidad media posterior del criterio de valoración principal compuesto fue mayor en el grupo ACURATE neo2 (16.2% [intervalo de credibilidad bayesiano del 95%: 13.4-19.1]) que en el grupo control (9.5% [7.5-11.9]; diferencia intergrupar: 6.6% [3.0-10.2]). El límite superior de la diferencia entre tratamientos superó el margen de no inferioridad preestablecido del 8%, con una probabilidad posterior de diferencia entre tratamientos >0.999. Al año, el grupo ACURATE neo2, tuvo tasas de Kaplan-Meier significativamente más altas del punto final compuesto de mortalidad por cualquier causa, todos los accidentes cerebrovasculares y rehospitalización (14.8% [IC del 95%: 12.5-17.6] frente a 9.1% [7.2-11.4]; razón de riesgos [HR] 1.71 [IC del 95%: 1.26-2.33]; $p = 0.0005$). Al año, la mortalidad por cualquier causa ocurrió en 36 de 752 pacientes en el grupo ACURATE neo2 frente a 28 de 748 pacientes en el grupo control (HR 1.30 [IC del 95%: 0.80-2.14]), accidente cerebrovascular en 41 pacientes frente a 25 pacientes (1.68 [1.02-2.75]) y rehospitalización en 38 pacientes frente a 25 pacientes (1.57 [0.95-2.61]). La mortalidad cardiovascular (3.7% frente a 1.8%, $p = 0.024$) y el infarto de miocardio espontáneo al año (2.4% frente a 0.7 %, $p = 0.0092$) fueron más frecuentes en el grupo ACURATE neo2 que en el grupo control. La insuficiencia aórtica protésica (central y paravalvular) al año fue significativamente más frecuente en el grupo ACURATE neo2 que en el grupo control (insuficiencia aórtica leve: 42.5% frente a 24.8%, $p < 0.0001$; moderada: 4.4% frente a 1.8%, $p = 0.0070$; grave: 0.5% frente a 0%; $p = 0.12$).

En pacientes con estenosis aórtica grave sintomática, la TAVR con ACURATE neo2 no cumplió con los requisitos de no inferioridad y resultó en resultados significativamente peores en cuanto al criterio de valoración principal (mortalidad por cualquier causa, ictus y rehospitalización al año), en comparación con las válvulas comerciales.

Financiación: Boston Scientific.

Raj R Makkar et al. ACURATE neo2 valve versus commercially available transcatheter heart valves in patients with severe aortic stenosis (ACURATE IDE): a multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet, Volume 405, Issue 10494, p2061-2074, June 07, 2025.

El espectro cambiante de las enfermedades cardiovasculares

Los avances en la prevención de enfermedades cardiovasculares suelen considerarse uno de los mayores logros de salud pública de los últimos 50 años. El progreso alcanzado se basa en esfuerzos que cuestionan la inevitabilidad de los eventos vasculares, lo que condujo al descubrimiento de factores de riesgo modificables y enfoques sistemáticos para prevenir la exposición de la población. Estos esfuerzos de prevención han llevado a reducciones drásticas en la mortalidad y morbilidad vascular prematura en muchas partes del mundo desde la década de 1960. Sin embargo, esta tendencia a la baja parece haberse estancado o incluso revertido en varios países de altos ingresos. Esta tendencia también parece ser cierta para la morbilidad cardiovascular, con pocos cambios en el número de personas con diagnóstico reciente de enfermedad cardiovascular desde mediados de la década de 2000, incluso considerando el envejecimiento de la población. Se cree que el aumento en la prevalencia de la obesidad, la diabetes y la enfermedad renal crónica sustenta estas tendencias desfavorables.

Una perspectiva menos debatida es cómo los cambios en los tipos de presentaciones de enfermedades cardiovasculares podrían afectar la carga poblacional general y nuestro enfoque de prevención de enfermedades cardiovasculares.

Una serie de estudios recientes a gran escala han aportado nuevos conocimientos a esta perspectiva al investigar las tendencias a largo plazo en diferentes afecciones cardiovasculares. Estos nuevos estudios muestran que las tendencias generales estables en la morbilidad cardiovascular enmascaran una combinación cambiante de casos de presentaciones de enfermedades cardiovasculares. Las reducciones sostenidas en las tasas de síndromes coronarios agudos y accidentes cerebrovasculares

son evidentes, y contrastan con las tasas estables o en aumento de enfermedades no ateroscleróticas, como arritmias cardíacas, valvulopatías y tromboembolia venosa. Como resultado de estas nuevas y variables tendencias, las enfermedades tradicionalmente consideradas las más comunes, como la cardiopatía coronaria y el accidente cerebrovascular, ahora representan menos de la mitad de la morbilidad cardiovascular total. En cambio, otras enfermedades se han vuelto comparativamente más comunes. Por ejemplo, la fibrilación o el aleteo auricular es ahora el problema cardiovascular más común, y la tromboembolia venosa y el bloqueo cardíaco tienen tasas de incidencia comparables a las del accidente cerebrovascular o los síndromes coronarios agudos.

El aumento en las tasas de algunas de estas afecciones probablemente se deba a una combinación de factores biológicos y relacionados con la práctica médica (p. ej., una mejor detección con pruebas diagnósticas más sensibles, mayor concienciación, corrección del infradiagnóstico histórico y cambios en las definiciones), así como a una mayor supervivencia tras eventos ateroscleróticos, lo que resulta en que los pacientes desarrollen afecciones cardiovasculares adicionales durante sus años de vida adicionales. Independientemente de la explicación exacta del cambio observado, el creciente número de personas con estos problemas tiene importantes implicaciones para los servicios de salud y la carga general de enfermedad en la población.

¿Qué podemos hacer ahora? Debemos reflexionar sobre las estrategias de prevención actuales en el contexto de la contribución cambiante de las diferentes afecciones cardiovasculares. En el caso de muchas enfermedades cardiovasculares, como las valvulopatías no reumáticas o la fibrilación auricular, la práctica médica actual sigue centrándose principalmente en el manejo de los síntomas y la prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Las últimas directrices de prevención de enfermedades cardiovasculares, tanto de sociedades clínicas estadounidenses como europeas, siguen centrándose principalmente en las enfermedades ateroscleróticas, al igual que las puntuaciones de riesgo utilizadas para identificar a las personas de alto riesgo en la práctica clínica.

Estrategias más integrales para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares y sus consecuencias podrían requerir un mayor esfuerzo de investigación para investigar los mecanismos y los factores de riesgo potencialmente modificables de las cardiopatías no ateroscleróticas e identificar intervenciones eficaces para modificarlos.

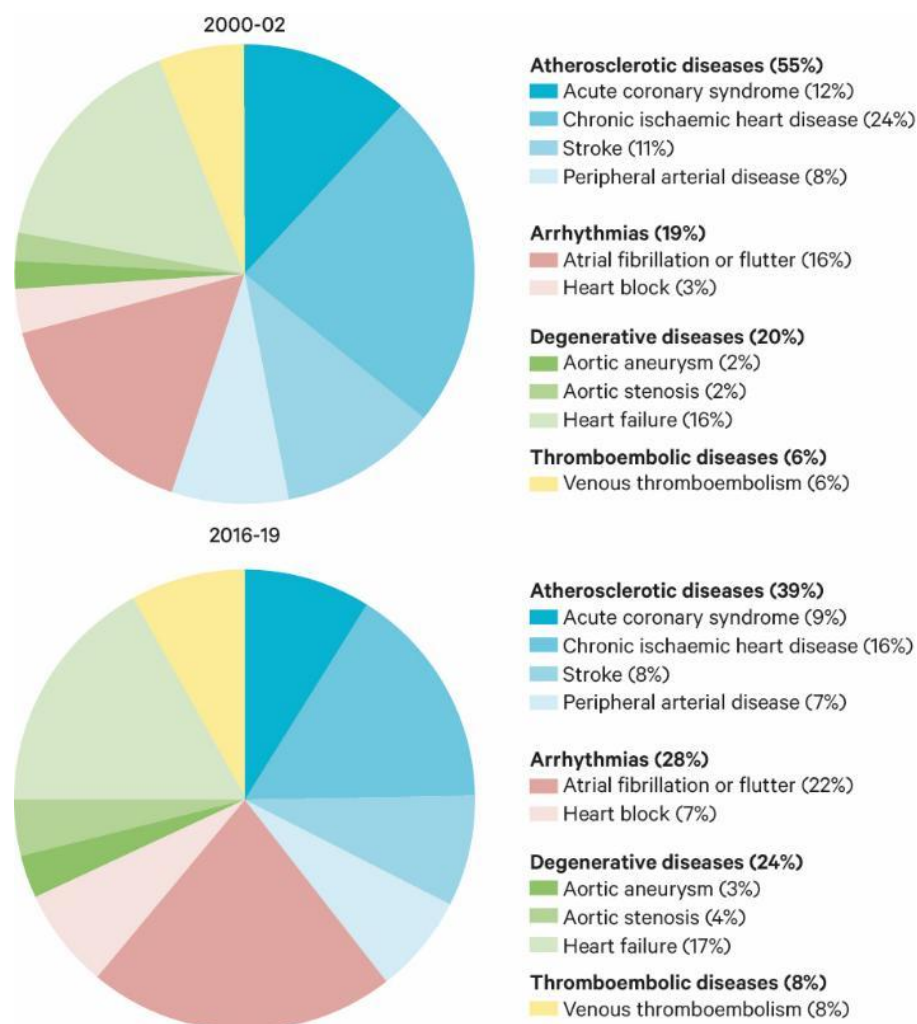
El estudio de las exposiciones nocivas y los posibles mecanismos en todo el espectro de presentaciones cardiovasculares probablemente abarcará tanto marcadores cardiovasculares bien establecidos como nuevos. Muchos de los factores de riesgo modificables de la cardiopatía aterosclerótica, como la presión arterial, el tabaquismo o la inactividad física, también están implicados en diversas otras afecciones cardiovasculares; sin embargo, su función exacta, la magnitud del efecto y las interacciones entre ellos están menos bien establecidas. También se han reportado efectos diferenciales, por ejemplo, asociaciones de riesgo inversas entre el colesterol y la fibrilación auricular, la presión arterial y la tromboembolia venosa, y entre la diabetes y el aneurisma aórtico. Estas asociaciones inversas merecen ser investigadas con más detalle y, de confirmarse, comprender mejor sus implicaciones.

Además de los factores de riesgo bien reconocidos para la enfermedad vascular, se ha demostrado que otros descubiertos más recientemente (p. ej., inflamación, afecciones inmunomediadas, senescencia celular y terapias contra el cáncer) contribuyen a una amplia gama de resultados cardiovasculares más allá de la aterosclerosis. Hasta la fecha, el diseño de intervenciones efectivas dirigidas a estos nuevos factores de riesgo se ha quedado atrás en comparación con las dirigidas a los factores de riesgo convencionales y merece esfuerzos específicos de investigación e implementación. Varias intervenciones farmacológicas también han mostrado avances prometedores hacia el objetivo de intervenciones efectivas, y tanto las terapias farmacológicas existentes como las nuevas han mostrado potencial en la prevención de la enfermedad cardíaca no aterosclerótica en los últimos años. Por ejemplo, se están investigando enfoques para prevenir o retardar la progresión de la estenosis aórtica, con nuevos biomarcadores y objetivos terapéuticos, como la lipoproteína(a), la vitamina K o el fosfato, que muestran potencial y hay ensayos en curso. De manera similar, la fibrilación auricular podría no ser una consecuencia inevitable del envejecimiento, y la prevención primaria podría ser posible mediante tratamientos como la inhibición de la renina-angiotensina o la

aldosterona. De igual manera, las terapias existentes, como las terapias para reducir los lípidos o la presión arterial, tienen un papel en la reducción del desarrollo de afecciones como la insuficiencia cardíaca y los aneurismas aórticos. Nuevos agentes, como los inhibidores de SGLT2 y los agonistas del receptor GLP-1, han mostrado efectos pleiotrópicos que podrían contribuir a la prevención de la insuficiencia cardíaca, las arritmias y la enfermedad valvular, aunque los mecanismos por los cuales esto se puede lograr todavía están bajo investigación.

Ampliar el enfoque de la prevención de enfermedades cardiovasculares probablemente también implicará un cambio de perspectiva en muchos otros aspectos, incluyendo el pronóstico de riesgo personalizado y a largo plazo para abarcar un espectro más amplio de eventos con un inicio más temprano de la prevención dirigida. Las futuras ecuaciones de riesgo probablemente evaluarán, de forma dinámica y precisa, el riesgo individual de desarrollar complicaciones cardiovasculares individuales y recomendarán el régimen de tratamiento preventivo más adecuado. Las colaboraciones de riesgo de las sociedades cardíacas europeas y estadounidenses ya han comenzado a considerar una gama más amplia de factores de riesgo y consecuencias, en diversas poblaciones, y es probable que se sigan más iniciativas.

Se espera que el reconocimiento del espectro evolutivo de las enfermedades cardiovasculares impulse una mayor investigación en la prevención de enfermedades no ateroscleróticas, el desarrollo de puntuaciones de riesgo que consideren y equilibren los riesgos en una serie de consecuencias cardiovasculares, ensayos clínicos para probar nuevas intervenciones o explorar indicaciones más amplias de las existentes y, en última instancia, directrices de prevención basadas en la evidencia que abarquen toda la gama de afecciones que contribuyen cada vez más a la carga social actual de enfermedades cardiovasculares.



Nathalie Conrad, Kazem Rahimib, John J V McMurray, Barbara Casadeid. *The changing spectrum of cardiovascular diseases. Lancet*, 9 June 2025.

Una mejor atención de la hipertensión requiere medición y gestión en centros de salud, no cribado masivo

Un mejor control de la hipertensión puede salvar millones de vidas, pero el cribado masivo de la hipertensión, un enfoque común, representa un obstáculo para el progreso. Aunque políticamente atractivo, el cribado masivo desvía recursos que se destinarían a mejorar los servicios de atención primaria. El tratamiento de la hipertensión requiere atención continua y a largo plazo. El cribado masivo es ineficiente: muchas personas con hipertensión no se someten a cribado o no se realizan de forma precisa; la mayoría de las personas derivadas no realizan seguimiento. Muchos de los que hacen seguimiento resultan no tener hipertensión; y entre aquellos que tienen hipertensión, pocos inician y se adhieren al tratamiento. La medición universal de la presión arterial entre todos los adultos que asisten a centros de salud es mucho más efectiva y facilita el tratamiento y la atención continua. El cribado universal en centros de salud puede mejorar el diagnóstico y el control sustancialmente, incluso entre las poblaciones marginadas. La implementación de este enfoque requiere que los centros tengan monitores de presión arterial validados, criben rutinariamente al menos a todos los pacientes de 30 años o más, y aumenten el número y la proporción de pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión cuya presión arterial está en el objetivo (por ejemplo, <140/90 mm Hg). La única manera de controlar la hipertensión es fortalecer la detección y el tratamiento en los centros de salud. Para prevenir ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, muerte y otras complicaciones de la hipertensión no tratada o tratada inadecuadamente, los países deben rastrear y aumentar constantemente el resultado que importa: el número de pacientes en tratamiento cuya presión arterial está controlada.

Thomas R Frieden et al. Improved hypertension care requires measurement and management in health facilities, not mass screening. Lancet, Volume 405, Issue 10492p1879-1882 May 24, 2025.

Resultados tras intervención coronaria percutánea guiada por reserva fraccional de flujo frente a injerto de derivación de la arteria coronaria (FAME 3)

Los resultados a largo plazo tras una intervención coronaria percutánea (ICP) o una cirugía de revascularización coronaria (CABG) podrían estar cambiando gracias a la mejora de las técnicas y la terapia médica. **William F. Fearon y colegas** hacen un análisis final preespecificado del ensayo de Reserva Fraccional de Flujo (FFR) frente a Angiografía para la Evaluación Multivaso (FAME) 3 que tuvo como objetivo reevaluar su eficacia comparativa a los 5 años.

FAME 3 fue un ensayo multicéntrico aleatorizado que comparó la ICP guiada por RFF utilizando stents liberadores de zotarolimus de última generación frente a la CABG en pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos que no afectaba el tronco común izquierdo. Participaron en el ensayo 48 hospitales de Europa, EE. UU., Canadá, Australia y Asia. Los pacientes (≥ 21 años sin shock cardiogénico, sin infarto de miocardio reciente con elevación del segmento ST, sin disfunción ventricular izquierda grave ni CABG previa) fueron asignados aleatoriamente a ICP o CABG mediante un sistema web. Al año, la ICP guiada por RFF no alcanzó el umbral preestablecido de no inferioridad para el desenlace de muerte, ictus, infarto de miocardio o nueva revascularización frente a la CABG. El criterio de valoración principal de este análisis por intención de tratar fue la incidencia a los 5 años del desenlace compuesto preestablecido de muerte, ictus o infarto de miocardio. El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov, NCT02100722, y ya está finalizado; este es el informe final.

Entre el 25 de agosto de 2014 y el 28 de noviembre de 2019, 757 de 1500 participantes fueron asignados a ICP y 743 a CABG. Se realizó un seguimiento de 5 años en 724 (96%) pacientes asignados a ICP y 696 (94%) asignados a CABG. A los 5 años, no se observaron diferencias significativas en la variable combinada de muerte, ictus o infarto de miocardio entre ambos grupos, con 119 (16%) eventos en el grupo de ICP y 101 (14%) en el grupo de CABG (cociente de riesgos instantáneos: 1.16 [IC del 95%: 0.89-1.52]; $p = 0.27$). No hubo diferencias en las tasas de mortalidad (53 [7%] frente a 51 [7%];

0.99 [0.67–1.46]) ni de accidente cerebrovascular (14 [2%] frente a 21 [3%]; 0.65 [0.33–1.28]), pero el infarto de miocardio fue mayor en el grupo de ICP que en el grupo de CABG (60 [8%] frente a 38 [5%]; 1.57 [1.04–2.36]), al igual que la revascularización repetida (112 [16%] frente a 55 [8%]; 2.02 [1.46–2.79]).

En el seguimiento a 5 años, no se observó una diferencia significativa en el resultado compuesto de muerte, ictus o infarto de miocardio tras la ICP guiada por RFF frente a la CABG, aunque la incidencia de infarto de miocardio y la revascularización repetida fueron mayores con la ICP. Estos resultados aportan evidencia actual que permite una mejor toma de decisiones compartida entre médicos y pacientes.

Financiación: Medtronic y Abbott Vascular.

William F Fearon et al. Outcomes after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting (FAME 3): 5-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet, Volume 405, Issue 10488, p1481-1490, April 26, 2025.

Reserva fraccional de flujo derivada de la angiografía frente a ecografía intravascular para guiar la intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Las decisiones de revascularización basadas en la reserva fraccional de flujo (FFR) obtenida mediante angiografía o la optimización de la implantación de stents con ecografía intravascular producen resultados clínicos superiores en comparación con la intervención coronaria percutánea (ICP) guiada únicamente por angiografía. Sin embargo, las diferencias en los resultados cuando se utiliza un único abordaje para ambos fines siguen sin estar claras. **Xinyang Hu y colegas** evaluaron la no inferioridad de la RFF obtenida mediante angiografía frente a la guía ecográfica intravascular en cuanto a los resultados clínicos a los 12 meses en pacientes con estenosis angiográficamente significativa.

Este ensayo clínico de no inferioridad, abierto, multicéntrico, aleatorizado e iniciado por investigadores, realizado en 22 centros de China, incluyó a pacientes de 18 años o más con sospecha de cardiopatía isquémica y con una estenosis de al menos el 50% en las arterias coronarias epicárdicas de al menos 2.5 mm mediante estimación visual en la angiografía coronaria. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a someterse a una ICP guiada por RFF obtenida mediante angiografía o ecografía intravascular, incluyendo la toma de decisiones sobre la revascularización y la optimización de los implantes de stents según los criterios preespecificados de ICP y los objetivos óptimos de ICP. No se permitió el uso simultáneo de ambas modalidades. La aleatorización se realizó mediante un programa web y se estratificó en función del centro del estudio y la presencia o ausencia de diabetes. El resultado primario fue una combinación de muerte, infarto de miocardio o revascularización a los 12 meses en la población por intención de tratar, y el margen de no inferioridad fue de 2.5 puntos porcentuales. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04397211; el seguimiento a largo plazo está en curso.

Entre el 29 de mayo de 2020 y el 20 de septiembre de 2023, se inscribieron 1872 pacientes. Tras el retiro de 33 pacientes, 923 fueron asignados aleatoriamente al grupo de RFF derivada por angiografía y 916 al grupo de ecografía intravascular. La mediana de edad de la población del estudio fue de 66.0 años (RIC: 58.0-72.0), y 1248 (67.9%) pacientes eran hombres y 591 (32.1%) mujeres. Se realizó revascularización en 688 (69.5%) de los 990 vasos diana en el grupo de RFF mediante angiografía y en 797 (81.0%) de los 984 vasos diana en el grupo de ecografía intravascular. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses (RIC 12-12), el evento principal se presentó en 56 pacientes del grupo de RFF mediante angiografía y en 54 pacientes del grupo de ecografía intravascular (6.3% frente a 6.0%, diferencia absoluta de 0.2 puntos porcentuales [límite superior del IC 97.5% unilateral: 2.4], p de no inferioridad = 0.022; razón de riesgos instantáneos: 1.04 [IC 95%: 0.71 a 1.51]). La mortalidad no difirió entre ambos grupos (1.8% en el grupo con RFF derivada por angiografía frente al 1.3% en el grupo con ecografía intravascular; diferencia absoluta: 0.4 puntos porcentuales [IC del 95%: -0.7 a 1.6]; razón de riesgos instantáneos: 1.34 [0.63 a 2.83]; p = 0.45). La incidencia de angina recurrente fue baja en ambos grupos: 26 (2.8%) de 923 pacientes en el grupo con RFF derivada por angiografía y 35 (3.8%) de 916 pacientes en el grupo con ecografía intravascular.

La estrategia integral de ICP guiada por RFF derivada por angiografía, que abarca la toma de decisiones de revascularización y la optimización del stent, no fue inferior a la guía con ecografía intravascular. Este hallazgo podría tener implicaciones para futuras directrices sobre su función y aplicación.

Financiación: Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, Proyectos Clave de I+D de la provincia de Zhejiang y el Programa de Ensayos Controlados RCT del Segundo Hospital Afiliado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang.

Xinyang Hu et al. Angiography-derived fractional flow reserve versus intravascular ultrasound to guide percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease (FLAVOUR II): a multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet, Volume 405, Issue 10488, p1491-1504, April 26, 2025.

Válvulas cardíacas transcáteter SAPIEN 3 versus Myval para el implante percutáneo de válvula aórtica

El implante de válvula aórtica transcáteter (TAVI) es un tratamiento basado en las guías clínicas para la estenosis aórtica grave y las bioprótesis aórticas degeneradas. Cuando se lancen nuevas plataformas de válvulas cardíacas transcáteter (VCT) para TAVI, deben compararse con las mejores VCT contemporáneas en cuanto a su rendimiento a corto y largo plazo. El ensayo COMPARE-TAVI 1 se diseñó para comparar directamente las válvulas de tromboplastina parcial (VTP) SAPIEN 3 o SAPIEN 3 Ultra con las VTP Myval o Myval Octacor.

Este ensayo multicéntrico, aleatorizado y de no inferioridad, con todos los pacientes incluidos, se llevó a cabo en tres hospitales universitarios de Dinamarca. Los pacientes elegibles tenían 18 años o más, estaban programados para TAVI transfemoral y eran elegibles para el tratamiento con VTP SAPIEN 3 o Myval. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) al tratamiento con VTP SAPIEN 3 (29 mm de diámetro) o SAPIEN 3 Ultra (20 mm, 23 mm o 26 mm de diámetro), o con VTP Myval o Myval Octacor (20-32 mm de diámetro). El procedimiento de TAVI se realizó según la práctica local y bajo anestesia local, a menos que se produjera una laceración de la valva. El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte, accidente cerebrovascular, insuficiencia aórtica moderada o grave, o deterioro hemodinámico moderado o grave de la válvula aórtica transcateteral (VTP) al año, según los criterios del *Third Valve Academic Research Consortium*. Todos los pacientes asignados al tratamiento con VTP se incluyeron en el análisis por intención de tratar, y todos los pacientes asignados aleatoriamente se incluyeron en el análisis por protocolo. Con una tasa de eventos esperada del 13%, el margen de no inferioridad preespecificado fue del 5.3%. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04443023, y su inscripción está cerrada.

Entre el 15 de junio de 2020 y el 3 de noviembre de 2023, se inscribieron 1031 pacientes. El reclutamiento se suspendió dos veces debido a procedimientos legales relacionados con patentes. De los 1031 pacientes, 517 fueron asignados aleatoriamente a VTP SAPIEN 3 y 514 a VTP Myval. La mediana de edad de los pacientes fue de 81.6 años (RIC: 77.6-85.0), y 415 (40%) de 1031 pacientes eran mujeres y 616 (60%) eran hombres. El criterio de valoración principal se presentó en 67 (13%) de 517 pacientes asignados aleatoriamente a válvulas de prolapso de cadera SAPIEN 3 frente a 71 (14%) de 514 pacientes asignados aleatoriamente a válvulas de prolapso de cadera Myval (diferencia de riesgo -0.9% [IC 95% superior unilateral: 4.4%]; p de no inferioridad = 0.019).

Las válvulas de prolapso de cadera Myval no fueron inferiores a las válvulas de prolapso de cadera SAPIEN 3 en cuanto al criterio de valoración compuesto a 1 año de muerte, ictus, insuficiencia aórtica moderada o grave, o deterioro hemodinámico moderado o grave de la válvula de prolapso de cadera.

Financiación: Meril Life Sciences, Vingmed Dinamarca, la Fundación Danesa del Corazón y la Región de Dinamarca Central.

Christian Juhl Terkelsen et al. SAPIEN 3 versus Myval transcatheter heart valves for transcatheter aortic valve implantation (COMPARE-TAVI 1): a multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet, Volume 405, Issue 10487, p1362-1372, April 19, 2025.

Eficacia y seguridad de clopidogrel frente a aspirina en monoterapia en pacientes con alto riesgo de evento cardiovascular posterior a una intervención coronaria percutánea

La estrategia óptima para el mantenimiento antiplaquetario a largo plazo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) sigue siendo incierta. **Ki Hong Choi y colegas** compararon la eficacia y la seguridad del clopidogrel frente a la monoterapia con aspirina en pacientes que completaron una terapia antiplaquetaria dual (TAPD) de duración estándar tras una ICP con stents liberadores de fármacos.

En este ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto, pacientes de 19 años o más con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes (infarto de miocardio previo en cualquier momento antes del reclutamiento, diabetes medicación o lesiones coronarias complejas) que completaron una duración estándar de TAPD tras una ICP fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir clopidogrel (75 mg una vez al día) o aspirina (100 mg una vez al día) en monoterapia oral en 26 centros de Corea del Sur. El criterio de valoración principal fue la incidencia acumulada de un compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus, evaluado en la población por intención de tratar. Los eventos adversos se registraron como parte de los criterios de valoración secundarios. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04418479). Está cerrado a la inscripción y se está realizando un seguimiento extendido.

Entre el 10 de agosto de 2020 y el 31 de julio de 2023, se evaluó la elegibilidad de 5542 pacientes y 5506 fueron asignados aleatoriamente (2752 a monoterapia con clopidogrel y 2754 a monoterapia con aspirina). La media de tiempo entre la ICP y la aleatorización fue de 17.5 meses (RIC: 12.6-36.1 meses). Durante una media de seguimiento de 2.3 años (RIC: 1.6-3.0), el criterio de valoración principal se presentó en 92 pacientes del grupo de clopidogrel y 128 del grupo de aspirina (incidencia estimada por Kaplan-Meier a 3 años: 4.4% [IC del 95%: 3.4-5.4] frente a 6.6% [5.4-7.8]; cociente de riesgos instantáneos: 0.71 [IC del 95%: 0.54-0.93]; $p = 0.013$). Se produjo muerte por cualquier causa en 50 pacientes del grupo de clopidogrel y 70 del grupo de aspirina (2.4% [1.6-3.1] frente a 4.0% [2.9-5.0] a los 3 años; 0.71 [0.49-1.02]); infarto de miocardio en 23 pacientes del grupo de clopidogrel y 42 del grupo de aspirina (1.0% [0.6-1.4] frente a 2.2% [1.4-2.9] a los 3 años; 0.54 [0.33-0.90]); y accidente cerebrovascular en 23 del grupo de clopidogrel y 29 del grupo de aspirina (1.3% [0.7-2.0] frente a 1.3% [0.8-1.7] a los 3 años; 0.79 [0.46-1.36]). No se observaron diferencias en el riesgo de hemorragia entre los grupos de clopidogrel y aspirina (3.0% [2.0-3.9] frente a 3.0% [2.2-3.9] a los 3 años; 0.97 [0.67-1.42]). El clopidogrel no se asoció con una mayor incidencia de eventos adversos en comparación con la aspirina.

En pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes que completaron la duración estándar de TAPD tras la ICP, la monoterapia con clopidogrel, en comparación con la monoterapia con aspirina, redujo significativamente la incidencia acumulada de un compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio e ictus, sin un aumento aparente del riesgo de hemorragia.

Financiación: Dong-A ST.

Ki Hong Choi et al. Efficacy and safety of clopidogrel versus aspirin monotherapy in patients at high risk of subsequent cardiovascular event after percutaneous coronary intervention (SMART-CHOICE 3): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet, Volume 405, Issue 10486, p1252-1263, April 12, 2025.



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Seguridad y eficacia de un nuevo anticuerpo inhibidor de ANGPTL4 para la reducción de lípidos

Estudios genéticos han establecido que la proteína 4 relacionada con la angiopoyetina (ANGPTL4) es un regulador clave del metabolismo de los triglicéridos y una diana prometedora para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) más allá de los factores de riesgo tradicionales. La pérdida de la función de la ANGPTL4 humana no muestra consecuencias adversas y se asocia con una reducción de los triglicéridos y el colesterol remanente, así como con un menor riesgo de diabetes tipo 2 y ECVA. No obstante, el desarrollo de inhibidores de ANGPTL4 se ha retrasado debido a hallazgos adversos en ratones deficientes en ANGPTL4 alimentados con una dieta rica en grasas saturadas, incluyendo acumulación de lípidos en los ganglios linfáticos mesentéricos, inflamación sistémica, signos clínicos adversos y reducción de la supervivencia. Previamente, **Beryl B Cummings y colegas** informaron sobre el desarrollo y la caracterización preclínica de MAR001, un anticuerpo inhibidor de ANGPTL4; y en este estudio presentan una evaluación exhaustiva de la seguridad de la inhibición de ANGPTL4, que incluye un nuevo análisis de la pérdida genética de ANGPTL4 en la arquitectura de los ganglios linfáticos mesentéricos en humanos y dos ensayos clínicos en fase inicial.

MAR001 se evaluó en un estudio de fase 1, primero en humanos, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis única ascendente, con tres partes en las que los participantes recibieron una única inyección subcutánea de MAR001 o placebo. El estudio fue desarrollado y realizado por Novartis Biomedical Research (Cambridge, MA, EE. UU.). Los participantes elegibles inscritos en la parte 1A fueron hombres y mujeres sanos de entre 18 y 65 años con un peso corporal de al menos 50 kg y un IMC de 18-30 kg/m². Los participantes en la parte 1B pesaron al menos 70 kg y tuvieron un IMC de 30-40 kg/m². Los participantes en la parte 1C pesaron al menos 59 kg y tuvieron triglicéridos en ayunas en el rango de 200-500 mg/dL. Los objetivos principales fueron evaluar la seguridad y la tolerabilidad de una única inyección subcutánea de MAR001 hasta 141 días inclusive después de la dosis y evaluar la farmacocinética de la administración subcutánea de dosis única en participantes sanos. MAR001 se evaluó posteriormente en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 1b/2a en participantes con disfunción metabólica. El estudio se realizó en dos sitios en Australia. Los participantes elegibles fueron adultos con hipertrigliceridemia (en el rango de cribado de ≥ 1.7 mmol/L y ≤ 5.6 mmol/L; ≥ 151 mg/dL y ≤ 496 mg/dL) y antecedentes de diabetes tipo 2, o un valor en la evaluación del modelo homeostático de cribado para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) superior a 2.2 y obesidad abdominal (definida como una circunferencia de cintura >88 cm para mujeres y >102 cm para hombres; >80 cm para mujeres asiáticas y >90 cm para hombres asiáticos). El objetivo principal fue caracterizar la seguridad y la tolerabilidad de múltiples dosis de MAR001 en participantes con disfunción metabólica. El estudio de fase 1b/2a está registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT05896254.

No se encontró evidencia de adversidad clínica en la pérdida de función de ANGPTL4 en la línea germinal humana, lo que refuerza el respaldo preclínico para el inicio de estudios en humanos. Entre el 20 de noviembre de 2017 y el 10 de septiembre de 2019, en el primer estudio de fase 1 en humanos, aleatorizado, controlado con placebo y de dosis única ascendente, la parte 1A inscribió a 32 participantes sanos: seis recibieron 15 mg, 50 mg, 150 mg o 450 mg de MAR001, y ocho recibieron placebo. La parte 1B inscribió a 12 participantes: nueve recibieron 450 mg de MAR001 y tres recibieron placebo. La parte 1C inscribió a 12 participantes: ocho recibieron 450 mg de MAR001 y cuatro recibieron placebo. Entre el 24 de noviembre de 2013 y el 1 de julio de 2024, en el estudio multidosis de fase 1b/2a, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 55 participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir inyecciones subcutáneas de placebo (19 participantes) o MAR001 en dosis de 150 mg (diez participantes), 300 mg (nueve participantes) o 450 mg (17 participantes), seguido de un período de seguimiento de seguridad de 12 semanas. MAR001 fue seguro y, en general, bien tolerado, y no se observaron elevaciones de biomarcadores inflamatorios sistémicos relacionados con el tratamiento ni cambios en el tamaño de los ganglios linfáticos mesentéricos ni en la inflamación evaluada mediante resonancia magnética. MAR001 (450 mg) arrojó reducciones medias ajustadas al placebo en la semana 12 de triglicéridos del 52.7% (IC del 90%: -77.0 a -28.3) y del colesterol remanente del 52.5% (IC del 90%: -76.1 a -28.9).

La inhibición de ANGPTL4 con MAR001 puede reducir de forma segura y eficaz los triglicéridos circulantes y el colesterol remanente. Los resultados de estos ensayos respaldan la investigación y el desarrollo de MAR001 como una prometedora terapia hipolipemiente potencial para reducir el riesgo de ECVA.

Financiación: Marea Therapeutics.

Beryl B Cummings et al. Safety and efficacy of a novel ANGPTL4 inhibitory antibody for lipid lowering: results from phase 1 and phase 1b/2a clinical studies. Lancet, Volume 405, Issue 10493, p1923-1934, May 31, 2025.

Durabilidad y eficacia de solbinsiran, un ARNi conjugado con GalNAc dirigido a ANGPTL3, en adultos con dislipidemia mixta

La dislipidemia mixta, caracterizada por elevaciones en las concentraciones circulantes de triglicéridos y colesterol LDL (cLDL), es común en afecciones asociadas con la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. Los pacientes también presentan concentraciones más altas de colesterol no HDL (c-no HDL) y apolipoproteína B (apoB), y un mayor riesgo residual de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluso cuando el c-LDL está controlado. En consecuencia, las guías de prevención recomiendan el uso del c-no HDL y la apoB como objetivos lipídicos secundarios.

Aunque las partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos se consideran más aterogénicas que las partículas LDL, la mayoría de los tratamientos farmacológicos para reducir los triglicéridos tienen efectos moderados sobre las concentraciones de triglicéridos y c-LDL muy bajo (c-VLDL) y no se ha demostrado que reduzcan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque el icosapento etilo, una formulación altamente purificada de ácido eicosapentaenoico, ha demostrado que el gen ANGPTL3, utilizado para tratar la dislipidemia, reduce el riesgo cardiovascular, esta reducción no se correlacionó con el grado de disminución de los triglicéridos ni de las lipoproteínas aterogénicas, lo que sugiere que otras propiedades funcionales probablemente expliquen el beneficio clínico de este fármaco. Un enfoque molecular directo para reducir las concentraciones de triglicéridos podría lograrse mediante la inhibición de la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), un regulador clave del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las variantes raras con pérdida de función en el gen ANGPTL3 se asocian con una disminución de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, c-LDL y c-HDL, así como con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En ratones, la delección del gen ANGPTL3 redujo el desarrollo de aterosclerosis. Estos datos, combinados con los avances en las terapias basadas en ARN, han generado interés en la inhibición terapéutica de la ANGPTL3 hepática en pacientes con dislipidemia mixta.

La dislipidemia mixta, caracterizada por concentraciones elevadas de triglicéridos circulantes y colesterol LDL (c-LDL), se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El solbinsiran, un ARN de interferencia pequeño conjugado con GalNAc dirigido a la proteína hepática similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), redujo las concentraciones de triglicéridos y c-LDL en un estudio de fase 1. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la durabilidad y eficacia del solbinsiran para reducir las concentraciones de lipoproteínas aterogénicas en adultos con dislipidemia mixta.

Este ensayo clínico de fase 2, doble ciego, de brazos paralelos, aleatorizado y controlado con placebo, incluyó a adultos (≥ 18 años) con dislipidemia mixta en 41 unidades de investigación clínica de siete países. Se incluyeron pacientes que recibían estatinas de intensidad moderada o alta y presentaban concentraciones de triglicéridos en ayunas entre 1.69 mmol/L y 5.64 mmol/L, un colesterol LDL de al menos 1.81 mmol/L y un colesterol no HDL de al menos 3.36 mmol/L. Mediante un sistema interactivo de respuesta web, los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:2:2:2) para recibir solbinsiran 100 mg, solbinsiran 400 mg, solbinsiran 800 mg o placebo, mediante inyección subcutánea los días 0 y 90. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante al menos 270 días. El resultado principal fue el cambio porcentual en la concentración de apolipoproteína B (apoB) desde el inicio hasta el día 180 con solbinsiran en comparación con placebo, analizado según una estimación de eficacia (en pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio). Este ensayo se ha completado y registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05256654.

De los 585 pacientes evaluados, 205 se inscribieron en el estudio entre el 20 de julio de 2022 y el 4 de marzo de 2024. Los pacientes (111 [54%] mujeres y 94 [46%] hombres; mediana de edad de 57 años [RIC 49-65]) fueron asignados aleatoriamente a recibir solbinsiran 100 mg (n = 30), solbinsiran 400 mg (n = 58), solbinsiran 800 mg (n = 59) o placebo (n = 58). Al inicio, las concentraciones medianas de apoB fueron de 111 mg/dl (RIC 96-130), de triglicéridos de 2.64 mmol/l (RIC 2.06-3.29) y de cLDL de 3.16 mmol/l (RIC 2.57-3.82). El cambio porcentual ajustado al placebo en la concentración de apoB con respecto al valor basal en el día 180 fue del -2.8% (IC del 95%: -15.5 a 11.9; p = 0.69) con solbinsiran 100 mg; del -14.3% (-23.6 a -3.9; p = 0.0085) con solbinsiran 400 mg; y del -8.3% (-18.3 a 2.9; p = 0.14) con solbinsiran 800 mg. La administración de solbinsiran fue bien tolerada, con una baja incidencia

de efectos adversos. El número de pacientes con eventos adversos emergentes del tratamiento fue de 18 [60%] de 30 pacientes en el grupo de solbinsirán 100 mg, 30 [52%] de 58 pacientes en el grupo de solbinsirán 400 mg, 26 [44%] de 59 pacientes en el grupo de solbinsirán 800 mg y 37 [65%] de 57 pacientes en el grupo placebo.

El solbinsirán 400 mg redujo la apoB en pacientes con dislipidemia mixta y, en general, fue bien tolerado. El impacto del solbinsirán en los resultados cardiovasculares aún está por investigar.

Financiación: Eli Lilly and Company.

Kausik K Ray et al. Durability and efficacy of solbinsiran, a GalNAc-conjugated siRNA targeting ANGPTL3, in adults with mixed dyslipidaemia (PROLONG-ANG3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet, Volume 405, Issue 10489, p1594-1607, May 03, 2025.

Combinación de dosis fija de obicetrapib y ezetimiba para la reducción del colesterol LDL

Reducir el colesterol LDL previene eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Ashish Sarraju et al. evaluaron la eficacia de una combinación de dosis fija (CDF) de obicetrapib, un inhibidor de la PTEC, y ezetimiba para reducir el colesterol LDL.

Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, realizado en 48 centros estadounidenses, incluyendo hospitales, consultas privadas y grupales, y centros de investigación independientes, incluyó a participantes de al menos 18 años con antecedentes o alto riesgo de ACVSA o hipercolesterolemia familiar heterocigótica, con concentraciones de colesterol LDL de 1.8 mmol/L (70 mg/dL) o superiores, a pesar de recibir la dosis máxima tolerada para la reducción de lípidos, excluyendo ezetimiba, o con intolerancia a las estatinas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1:1) a recibir obicetrapib 10 mg más ezetimiba 10 mg CDF, obicetrapib 10 mg en monoterapia, ezetimiba 10 mg en monoterapia o placebo, administrados diariamente durante 84 días. Los criterios de valoración coprincipales en la población por intención de tratar fueron el porcentaje de cambios en el colesterol LDL en el grupo de CDF en comparación con placebo, monoterapia con ezetimiba y monoterapia con obicetrapib, y el cambio ajustado a placebo en el grupo de monoterapia con obicetrapib. El ensayo se registró prospectivamente (NCT06005597) y ya ha finalizado.

Entre el 4 de marzo y el 3 de julio de 2024, se asignó aleatoriamente a 407 participantes. La mediana de edad fue de 68.0 años (RIC: 62.0-73.0) y 177 (43%) eran mujeres. El colesterol LDL basal medio fue de 2.4 mmol/L, 2.5 mmol/L, 2.6 mmol/L y 2.5 mmol/L en los grupos placebo (n = 102), ezetimiba en monoterapia (n = 101), obicetrapib en monoterapia (n = 102) y FDC (n = 102), respectivamente. En el día 84, las diferencias porcentuales en la reducción del colesterol LDL con la FDC fueron del -48.6% (IC del 95%: -58.3 a -38.9) frente a placebo, del -27.9 % (IC del 95%: -37.5 a -18.4) frente a ezetimiba y del -16.8 % (IC del 95%: -26.4 a -7.1) frente a obicetrapib. La monoterapia con obicetrapib redujo el colesterol LDL en un 31.9% (IC del 22.1 a 41.6) frente a placebo. Las tasas de eventos adversos fueron similares en los grupos de CDF (52 [51%] de 102), obicetrapib (55 [54%] de 102) y ezetimiba (54 [53%] de 101), y las más bajas con placebo (38 [37%] de 102). Las tasas de eventos adversos graves fueron, en general, similares en los grupos de CDF (tres [3%] de 102), obicetrapib (seis [6%] de 102), ezetimiba (siete [7%] de 101) y placebo (cuatro [4%] de 102). Se registraron fallecimientos en uno [1%] de 102 participantes con CDF, uno [1%] de 102 con obicetrapib, uno [1%] de 101 con ezetimiba y ninguno con placebo.

La terapia combinada de obicetrapib y ezetimiba redujo significativamente el colesterol LDL. Esta terapia oral de un solo comprimido podría mejorar el control del colesterol LDL en pacientes con ECVA preexistente o con alto riesgo de ECVA.

Financiación: NewAmsterdam Pharma.

Ashish Sarraju et al. Fixed-dose combination of obicetrapib and ezetimibe for LDL cholesterol reduction (TANDEM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10491, p1757-1768, May 17, 2025.

La programación de las células de Kupffer por obesidad materna desencadena la enfermedad del hígado graso

Las células de Kupffer (KC) son macrófagos residentes en los tejidos que colonizan el hígado en las primeras etapas de la embriogénesis. Tras la colonización hepática, las células KC adquieren rápidamente una firma transcripcional específica de tejido, maduran junto con el hígado en desarrollo y se adaptan a sus funciones. A lo largo del desarrollo y la edad adulta, las células KC desempeñan funciones esenciales para la homeostasis hepática y del organismo, como el apoyo a la eritropoyesis fetal, el reciclaje de eritrocitos posnatales y el metabolismo hepático. Sin embargo, se desconoce si las perturbaciones de las funciones esenciales de los macrófagos durante el desarrollo contribuyen o causan enfermedad en etapas posnatales. **Hao Huang, Nora R. Balzer, Lea Seep, Iva Splichalova, Nelli Blank-Stein, Maria Francesca Viola y colegas** utilizaron un modelo murino de obesidad materna para perturbar las funciones de las células KC durante la gestación. Demostraron que las crías expuestas a la obesidad materna desarrollan enfermedad del hígado graso, impulsada por una programación aberrante del desarrollo de las células KC que persiste hasta la edad adulta. Las células KC programadas promueven la captación de lípidos por los hepatocitos mediante la secreción de apolipoproteínas. La depleción de células KC en ratones neonatos nacidos de madres obesas, seguida de la reposición con monocitos vírgenes, cura la enfermedad del hígado graso. Además, la ablación genética del gen que codifica el factor inducible por hipoxia- α (HIF1 α) en macrófagos durante la gestación previene la programación metabólica de los KC, desde la fosforilación oxidativa hasta la glucólisis, previniendo así el desarrollo de la enfermedad del hígado graso. Estos resultados establecen la perturbación del desarrollo de las funciones de los KC como un factor causal de la enfermedad del hígado graso en la edad adulta y posicionan a los macrófagos de origen fetal como mensajeros intergeneracionales críticos dentro del concepto de orígenes del desarrollo de la salud y las enfermedades.

Los factores ambientales en la primera infancia influyen fuertemente en el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles en la edad adulta, un concepto conocido como orígenes del desarrollo de la salud y las enfermedades (DOHaDs). La desnutrición materna, la obesidad, las infecciones, los contaminantes ambientales y el estrés psicosocial se han asociado con trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas, cáncer y respuestas inmunitarias desreguladas en la descendencia. A nivel celular, la activación inmunitaria materna puede alterar las células madre y progenitoras hematopoyéticas fetales (HSPC), contribuyendo a la sepsis neonatal. Una dieta materna rica en grasas (HFD) o una infección viral también pueden programar la microglía, los macrófagos residentes en el cerebro, lo que provoca trastornos neuronales. Sin embargo, sigue sin determinarse si los macrófagos extraencefálicos pueden actuar como mensajeros intergeneracionales y contribuir causalmente a la aparición de enfermedades, sirviendo como componentes celulares en las DOHaD.

Los macrófagos residentes en los tejidos, incluyendo los KC en el hígado, son células longevas derivadas del saco vitelino que apoyan el desarrollo tisular y la homeostasis mediante la producción de factores de crecimiento, moléculas de señalización y la fagocitosis de productos de desecho y células apoptóticas. El hígado, uno de los primeros órganos colonizados por macrófagos, expone tempranamente a los KC fetales a los componentes sanguíneos maternos de la placenta. Se desconoce si los factores ambientales maternos, en particular la dieta, influyen en el desarrollo y las funciones del queratocono, lo que conduce a la enfermedad hepática.

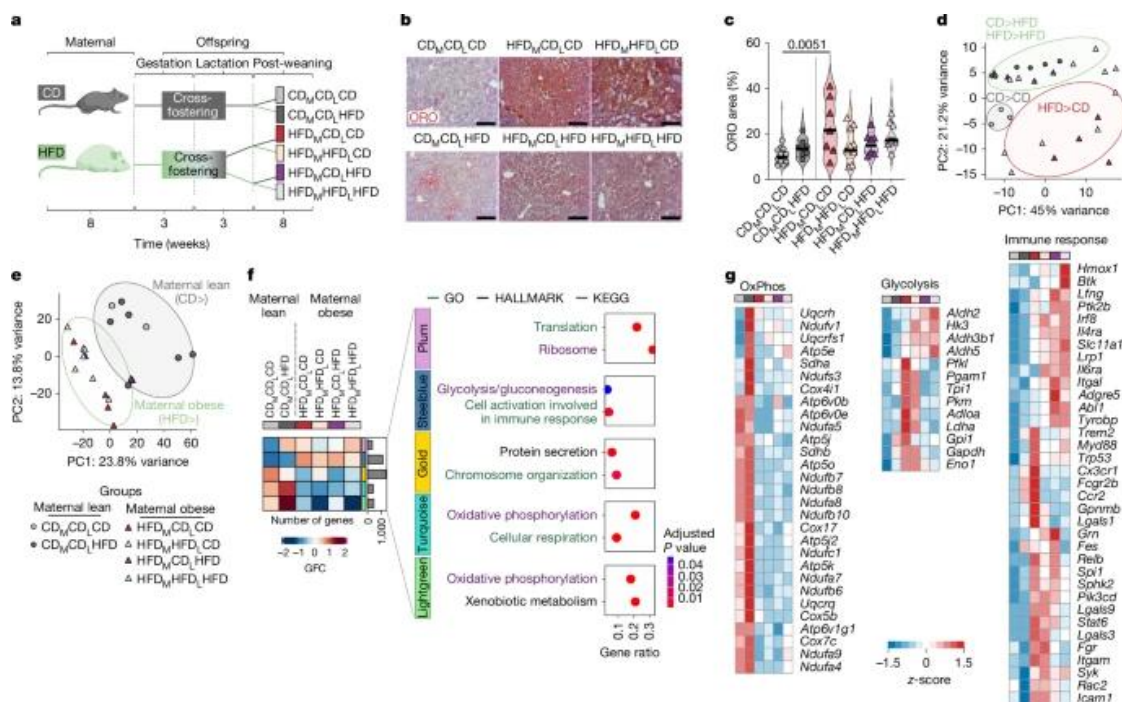
La enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (EHCM) está aumentando con la obesidad global. La EHCM puede progresar a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, fibrosis y carcinoma hepatocelular. En la EHCM inducida por la dieta, los queratocono derivados del saco vitelino pueden perder su capacidad de autorrenovación y son reemplazados, al menos parcialmente, por células similares a los queratocono derivados de monocitos, diversificando el grupo de macrófagos. Estos macrófagos se adaptan al entorno del hígado graso, alterando su epigenoma y transcriptoma, y contribuyen a la progresión de la enfermedad mediante la secreción de mediadores inflamatorios y no inflamatorios. Si bien nuestra comprensión de la MAFLD y el papel de los KC en la progresión de la enfermedad hacia la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica está creciendo, aún no está claro cómo los KC responden a la enfermedad del hígado graso (FLD) inducida por la obesidad materna en la descendencia y si impulsan la aparición de la enfermedad.

En este estudio, los autores demostraron que la obesidad materna induce una reprogramación metabólica dependiente de HIF1 α de los KC derivados del saco vitelino, que persiste hasta la edad adulta y propicia la EHG. Mediante modelos de mapeo del destino, depleción y knockout condicional (KO), combinados con perfiles multiómicos, identificaron los KC como mensajeros intergeneracionales que traducen las señales nutricionales maternas en disfunción hepática crónica. Este estudio revela una relación causal entre la alteración del desarrollo de los KC y la EHG de inicio en la edad adulta, lo que posiciona a los macrófagos derivados del saco vitelino como actores centrales en las DOHaD.

La obesidad materna se asocia con obesidad y enfermedad hepática en la descendencia de humanos y modelos animales, aunque los mecanismos aún no están claros. Los KC podrían contribuir a la EHG debido a su colonización hepática temprana y sus funciones metabólicas. Ratones hembra C57BL/6Jrcc fueron alimentados con una dieta rica en grasas durante 8 semanas, lo que produjo un aumento del peso corporal y un modelo homeostático de resistencia a la insulina. Estas condiciones dietéticas no provocaron inflamación materna, según lo evaluado mediante mediciones de citocinas y quimiocinas séricas, y solo se sobreexpresaron la interleucina-1 α (IL-1 α), el ligando 7 de quimiocinas con motivos C-C (CCL7) y la leptina. Las hembras fueron entonces cruzadas con machos alimentados con dieta control (CD). Para analizar los efectos gestacionales frente a los de la lactancia, los ratones recién nacidos fueron criados de forma cruzada y/o destetados con una CD o una dieta rica en grasas. Como grupos control maternos delgados, los autores analizaron las crías nacidas de hembras CD y alimentadas con una CD durante toda su vida o destetadas con una dieta rica en grasas. A las 11 semanas, los grupos con obesidad materna alimentados con una dieta cetogénica (CD) después del nacimiento (HFD_{MCD}LCD; M denota dieta materna durante la gestación y L se refiere a dieta de la madre adoptiva durante la fase de lactancia) o destete (HFD_{MHFD}LCD) no mostraron diferencias en el peso corporal o el peso del tejido adiposo blanco (WAT) en comparación con el grupo materno delgado en una CD. Solo los grupos en una dieta rica en grasas (HFD) después del nacimiento (CD_{MCD}LHFD, HFD_{MCD}LHFD y HFD_{MHFD}LHFD) desarrollaron obesidad, lo que indica que una dieta posterior al destete, no la obesidad materna por sí sola, determina el peso corporal general y el WAT.

Por el contrario, el contenido lipídico hepático aumentó en todos los grupos de obesos maternos, como se muestra en las tinciones con rojo-O (ORO) y hematoxilina y eosina (H&E), aunque el peso del hígado fue similar en todas las condiciones. Tanto el análisis de componentes principales como la agrupación jerárquica de los análisis lipídómicos indicaron que los grupos de obesos maternos con una dieta final de CD (HFD > CD) fueron distintos de todos los animales alimentados con una dieta final de HFD (CD > HFD y HFD > HFD), todos los cuales divergen de CD_{MCD}LCD (CD > CD). De hecho, los grupos HFD_{MCD}LCD y HFD_{MHFD}LCD mostraron un aumento significativo de especies lipídicas, como triacilglicéridos saturados, diacilglicéridos y ésteres de colesterol, mientras que los grupos CD_{MCD}LHFD materno magro, así como los grupos HFD_{MCD}LHFD y HFD_{MHFD}LHFD materno obeso, mostraron solo un aumento moderado de la acumulación de lípidos en comparación con los hígados CD_{MCD}LCD.

A continuación, los autores realizaron un perfil metabolómico sérico de más de 900 metabolitos y lípidos para evaluar si el fenotipo de EHG observado en los hijos de madres obesas también se asocia con alteraciones sistémicas, que incluso podrían servir como biomarcadores específicos. Las diferencias entre los grupos reflejaron principalmente el estado nutricional final. Comparando la descendencia CD_{MCD}LCD con la HFD_{MCD}LCD, en la que la composición corporal fue similar pero el fenotipo FLD fue más prominente en los hígados HFD_{MCD}LCD, se revelaron 129 metabolitos significativamente alterados, que se enriquecieron en las vías metabólicas "metabolismo de taurina e hipotaurina", "biosíntesis de arginina" y "metabolismo de histidina". En particular, la proporción glutamina:glutamato, dos aminoácidos que alimentan la biosíntesis de arginina, aumentó significativamente en ratones HFD_{MCD}LCD. Aunque generalmente disminuyó en FLD22, un modelo de obesidad materna ha reportado una proporción aumentada que se correlaciona con el estado metabólico del hígado, lo que sugiere un biomarcador para la FLD impulsada por la obesidad materna. En resumen, la obesidad materna induce un fenotipo FLD distinto en la descendencia en comparación con la FLD inducida por la dieta posnatal.



Huang, H., Balzer, N.R., Seep, L. et al. Kupffer cell programming by maternal obesity triggers fatty liver disease. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09190-w>

Modulación alostérica y señalización sesgada en el receptor de ácidos grasos libres 2

El receptor de ácidos grasos libres 2 (FFA2) es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que actúa como sensor principal de los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota intestinal. Por consiguiente, el FFA2 es una diana farmacológica prometedora para los trastornos inmunometabólicos. Xuan Zhang, Abdul-Akim Guseinov, Laura Jenkins, Alice Valentini, Sara Marsango, Katrine Schultz-Knudsen, Trond Ulven, Elisabeth Rexen Ulven, Irina G. Tikhonova, Graeme Milligan y Cheng Zhang informan sobre las estructuras de microscopía electrónica criogénica de FFA2 en complejo con dos proteínas G y tres clases distintas de moduladores alostéricos positivos (PAM), y describen mecanismos de activación no canónicos que involucran características estructurales conservadas de GPCR de clase A. Dos PAM interrumpen el microinterruptor de activación E/DRY5 y estabilizan la conformación del bucle intracelular 2 al unirse a las cavidades orientadas a los lípidos cerca del lado citoplasmático del receptor. Por el contrario, el tercer PAM promueve la separación de las hélices transmembrana 6 y 7 al interactuar con la hélice transmembrana 6 en la interfaz receptor-lípido. Las simulaciones de dinámica molecular y los experimentos de mutagénesis confirman estos mecanismos de activación no canónicos. Además, demostraron la base molecular del sesgo G_i versus G_q , que se debe a las distintas conformaciones del bucle intracelular 2 estabilizadas por diferentes PAM. Estos hallazgos proporcionan un marco para el diseño de moduladores de GPCR personalizados, con implicaciones que se extienden más allá de FFA2 al campo más amplio del descubrimiento de fármacos GPCR.

Zhang, X., Guseinov, AA., Jenkins, L. et al. Allosteric modulation and biased signalling at free fatty acid receptor 2. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09186-6>

Semaglutida y capacidad de marcha en personas con enfermedad arterial periférica sintomática y diabetes tipo 2

La enfermedad arterial periférica es un tipo de enfermedad vascular aterosclerótica altamente mórbida que afecta a las piernas y se estima que afecta a más de 230 millones de personas en todo el mundo. Pocas terapias mejoran la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud en personas con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores. **Marc P Bonaca y colegas** evaluaron si la semaglutida mejora la función, medida a través de la capacidad para caminar, así como los síntomas, la calidad de vida y los resultados en personas con enfermedad arterial periférica y diabetes tipo 2.

STRIDE fue un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, realizado en 112 centros de ensayos clínicos ambulatorios en 20 países de Norteamérica, Asia y Europa. Los participantes tenían 18 años o más, diabetes tipo 2 y enfermedad arterial periférica con claudicación intermitente (estadio IIA de Fontaine, capacidad para caminar más de 200 m) y un índice tobillo-brazo menor o igual a 0.90 o un índice dedo-brazo menor o igual a 0.70. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) mediante un sistema interactivo de respuesta web para recibir semaglutida subcutánea 1,0 mg una vez por semana durante 52 semanas o placebo. El criterio de valoración principal fue la relación con el valor inicial de la distancia máxima caminada en la semana 52, medida en una cinta de correr con carga constante en el conjunto de análisis completo. La seguridad se evaluó en el conjunto de análisis de seguridad. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT04560998 y ya ha finalizado.

Del 1 de octubre de 2020 al 12 de julio de 2024, se evaluó la elegibilidad de 1363 pacientes, de los cuales 792 fueron asignados aleatoriamente a semaglutida (n = 396) o placebo (n = 396). 195 (25%) participantes fueron mujeres y 597 (75%) hombres. La mediana de edad fue de 68.0 años (RIC: 61.0-73.0). La mediana estimada de la razón con respecto al valor inicial en la distancia máxima caminada en la semana 52 fue significativamente mayor en el grupo de semaglutida que en el grupo placebo (1.21 [RIC: 0.95-1.55] frente a 1.08 [0.86-1.36]; razón estimada de tratamiento: 1.13 [IC del 95%: 1.06-1.21]; p = 0.0004). Seis eventos adversos graves en cinco (1%) participantes del grupo de semaglutida y nueve eventos adversos graves en seis (2%) participantes del grupo placebo estuvieron posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento, siendo los más frecuentes los eventos gastrointestinales graves (dos eventos reportados por dos [1%] en el grupo de semaglutida y cinco eventos reportados por tres [1%] en el grupo placebo). No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento.

La semaglutida aumentó la distancia recorrida a pie en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática y diabetes tipo 2. Las implicaciones de la investigación incluyen la necesidad de futuros estudios para dilucidar mejor los mecanismos de beneficio y evaluar la eficacia y la seguridad en pacientes con enfermedad arterial periférica sin diabetes tipo 2.

Financiación: Novo Nordisk.

Marc P Bonaca et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10489, p1580-1593, May 03, 2025.



euroespes
health

Enfermedades Infecciosas

Opciones de tratamiento para apoyar la eliminación de la hepatitis C

El desarrollo de antivirales de acción directa para la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha transformado el tratamiento individual y respalda los ambiciosos objetivos de la OMS para la eliminación global de la hepatitis viral como amenaza para la salud pública para 2030. De las tres opciones de tratamiento pangenotípicas de primera línea recomendadas por la OMS, dos son las preferidas por los países de ingresos bajos y medianos bajos y están disponibles a través de fabricantes de genéricos: sofosbuvir-daclatasvir y sofosbuvir-velpatasvir. Ningún ensayo aleatorizado ha comparado estas combinaciones de tratamiento y, en ausencia de comparaciones directas y con la alta variabilidad en los precios de los genéricos, los países difieren en su elección del tratamiento de primera línea.

La OMS recomienda tratar la infección por hepatitis C con una de tres combinaciones de antivirales durante 8 a 12 semanas. Ningún ensayo aleatorizado ha comparado estos regímenes, y podrían alcanzarse altas tasas de curación con tratamientos más cortos. **Graham S. Cooke y colegas** compararon sofosbuvir-daclatasvir con sofosbuvir-velpatasvir y evaluaron posibles estrategias terapéuticas novedosas.

Realizaron un ensayo multibrazo, abierto, aleatorizado y controlado de no inferioridad en dos hospitales públicos de Vietnam. Adultos (≥ 18 años) con infección crónica por hepatitis C y fibrosis hepática leve a moderada fueron elegibles. El reclutamiento se estratificó por centro y genotipo viral (1-5 vs. 6) con asignación aleatoria 1:1 a una combinación oral de dosis fija de sofosbuvir 400 mg más daclatasvir 60 mg (sofosbuvir-daclatasvir) o sofosbuvir 400 mg más velpatasvir 100 mg (sofosbuvir-velpatasvir). Los participantes fueron asignados aleatoriamente de forma factorial de forma simultánea a una de cuatro estrategias de tratamiento: 12 semanas de atención estándar (SOC); 4 semanas de terapia con cuatro inyecciones subcutáneas semanales de interferón alfa-2a pegilado; terapia de inducción y mantenimiento con 2 semanas de terapia estándar seguida de 10 semanas de terapia 5 días a la semana; y terapia guiada por la respuesta (TGR) durante 4, 8 o 12 semanas, determinada por la carga viral al séptimo día. El resultado principal fue la respuesta virológica sostenida (RVS) 12 semanas después de la finalización del tratamiento, analizada en todos los participantes evaluables, independientemente del tratamiento recibido. Se optó por un margen de no inferioridad del 5% para la comparación farmacológica y del 10% para las comparaciones de estrategias de tratamiento. Se evaluó la seguridad en todos los participantes aleatorizados. Este ensayo está registrado en ISRCTN, 61522291, y ya ha finalizado.

Entre el 19 de junio de 2020 y el 10 de mayo de 2023, se aleatorizaron 624 participantes (470 [75%] hombres y 154 [25%] mujeres). 296 (47%) tenían el genotipo 6 y 328 (53%) tenían los genotipos 1-5. El resultado primario fue evaluable en 609 (98%) participantes. Se observó RVS en 294 (97%) de 302 participantes en el grupo sofosbuvir-daclatasvir y en 292 (95%) de 307 participantes en el grupo sofosbuvir-velpatasvir (diferencia de riesgo 2.2%, intervalo de credibilidad [ICr] del 90%: -0.2 a 4.8, dentro del margen de no inferioridad del 5%; probabilidad del 93% de que sofosbuvir-daclatasvir sea superior a sofosbuvir-velpatasvir). Se observó RVS en 148 (99%) de 150 en el grupo SOC, 143 (94%) de 152 en el grupo antiviral más interferón de 4 semanas (-4.5%, 90% ICr -8.3 a -1.3), 151 (99%) de 152 en el grupo de inducción-mantenimiento (0.6%, -1.1 a 2.7), y 144 (93%) de 155 en el grupo RGT (-5.7%, -9.6 a -2.3); todas las diferencias de riesgo estaban dentro del margen de no inferioridad del 10%. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes (11 [4%] de 313 participantes en el grupo de sofosbuvir-velpatasvir frente a seis [2%] de 311 en el grupo de sofosbuvir-daclatasvir; diferencia de riesgo -1.6% [ICr del 95% -4.2 a 0.8]) sin evidencia de diferencias entre regímenes o estrategias, pero las reacciones adversas fueron muy frecuentes en el grupo de antivirales más interferón durante 4 semanas en comparación con las otras estrategias de tratamiento (diferencia de riesgo frente al grupo de tratamiento estándar, 66.8% [59.2 a 74.0]; $p < 0.0001$).

Sofosbuvir-daclatasvir no fue inferior a sofosbuvir-velpatasvir. Se observó una alta eficacia con las nuevas estrategias, lo que podría ayudar a fundamentar los enfoques de tratamiento para poblaciones de difícil acceso.

Financiación: Wellcome Trust.

Graham S Cooke et al. Treatment options to support the elimination of hepatitis C: an open-label, factorial, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet, Volume 405, Issue 10491, p1769-1780, May 17, 2025.

Biosíntesis de purinas *de novo* para el tratamiento de la tuberculosis

La tuberculosis sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa. Dirk A. Lamprecht, Richard J. Wall, Annelies Leemans, Barry Truebody, Joke Sprangers, Patricia Fiogbe, Cadi Davies, Jennefer Wetzel, Stijn Daems, William Pearson, Vanessa Pillay y colegas informan del descubrimiento de un inhibidor de moléculas pequeñas, pionero en su clase, dirigido a PurF, la primera enzima en la vía de biosíntesis de purinas *de novo* micobacterianas. El candidato principal, JNJ-6640, mostró actividad bactericida nanomolar *in vitro*. Estudios genéticos y bioquímicos exhaustivos confirmaron que JNJ-6640 fue altamente selectivo para PurF micobacteriano. La microscopía a nivel de célula única demostró un efecto posterior en la replicación del ADN. Determinaron las concentraciones fisiológicamente relevantes de nucleobases en tejido pulmonar humano y murino, demostrando que estos niveles fueron insuficientes para preservar la inhibición de PurF. De hecho, estudios de prueba de concepto con una formulación inyectable de acción prolongada demostraron la eficacia *in vivo* del compuesto. Finalmente, demostraron que la inclusión de JNJ-6640 podría desempeñar un papel crucial en la mejora de los regímenes de tratamiento actuales para la tuberculosis farmacorresistente. JNJ-6640 es un precursor químico prometedor y que la biosíntesis *de novo* de purinas representa una estrategia novedosa para el desarrollo de fármacos contra la tuberculosis.

La tuberculosis (TB) sigue siendo una crisis sanitaria mundial crítica, y persiste como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Las estimaciones actuales indican una carga alarmante, con aproximadamente 10.8 millones de nuevas infecciones activas de TB y 1.25 millones de muertes reportadas solo en 2023. A pesar de los extensos esfuerzos de investigación y la implementación de nuevos regímenes de tratamiento con bedaquilina y pretomanida, la aparición de tuberculosis farmacorresistente representa un desafío sustancial para las iniciativas globales de control de la tuberculosis. Además, la prolongada duración del tratamiento y los posibles efectos adversos asociados con algunos de los fármacos en los tratamientos existentes contribuyen a una baja adherencia del paciente, así como a mayores tasas de fracaso terapéutico. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de regímenes de tratamiento contra la tuberculosis más eficaces, más cortos y bien tolerados. Asimismo, debido a la emergente farmacorresistencia, se requieren con urgencia nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción que contribuyan a estos futuros regímenes.

En la búsqueda de nuevos fármacos antituberculosos, la focalización en las vías metabólicas esenciales de *Mycobacterium tuberculosis*, agente causal de la tuberculosis, ha recibido considerable atención, como lo demuestra el éxito transformador de la bedaquilina en la práctica clínica. Entre estas vías, la vía biosintética *de novo* de las purinas, que resulta en la síntesis de monofosfato de inosina (IMP), destaca por su papel esencial en la fisiología de *M. tuberculosis*. Las purinas sirven como componentes esenciales para los ácidos nucleicos y las moléculas transportadoras de energía, así como moléculas de señalización, por lo que constituyen una diana atractiva para el desarrollo de fármacos antimicobacterianos. El primer y fundamental paso de la biosíntesis *de novo* de las purinas en *M. tuberculosis* es catalizado por una amidofosforribosiltransferasa, conocida como PurF. Se prevé que la inhibición de PurF interrumpa la síntesis de nucleótidos de purina, esenciales para diversos procesos celulares cruciales para la supervivencia y replicación de *M. tuberculosis*. Sin embargo, hasta ahora, PurF representaba una diana completamente inexplorada para el descubrimiento de fármacos contra la tuberculosis. En este trabajo, los autores informan el descubrimiento y la validación de un inhibidor de molécula pequeña, pionero en su clase, dirigido a PurF. Este inhibidor representa una estructura química novedosa, identificada mediante el cribado fenotípico de células completas de un conjunto diverso de compuestos activos contra micobacterias no tuberculosas. El compuesto principal, JNJ-6640, demostró una actividad bactericida excepcional *in vitro*. Una investigación exhaustiva de la diana molecular de este compuesto, mediante una serie de enfoques genéticos y bioquímicos, permitió identificar con éxito PurF. Además, estudios de prueba de concepto *in vivo* demostraron la eficacia del compuesto en modelos murinos. Finalmente, presentan evidencia convincente de que los inhibidores de PurF podrían desempeñar un papel crucial en futuros regímenes de combinación utilizados para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Este trabajo destaca el potencial de los compuestos dirigidos a PurF para contribuir a futuros regímenes de tratamiento para la tuberculosis farmacorresistente.

Para identificar nuevos inhibidores del crecimiento de *M. tuberculosis*, se inició un cribado fenotípico de células completas utilizando un conjunto de diversidad de 4924 compuestos cuya actividad se había demostrado previamente en una campaña de cribado contra *Mycobacterium avium*. Se empleó una cascada de triaje de resultados *in silico* para identificar series químicas con escasas probabilidades de éxito y buena trazabilidad química. Esto condujo a la identificación de una serie de pirrolidinopirimidinas, ejemplificada por JNJ-7310, una mezcla racémica con potencia moderada contra *M. tuberculosis* (concentración inhibitoria mínima del 90%). La separación de esta mezcla racémica en sus enantiómeros mostró actividad estereoespecífica contra *M. tuberculosis*, con un enantiómero (JNJ-0999) con una CMI₉₀ de 110 nM. Dado que el compuesto original (JNJ-7310) presenta las características clásicas presentes en varios inhibidores de quinasas conocidos, la amina secundaria entre los anillos de pirimidina y pirazol se sustituyó por un éter para eliminar esta propiedad. Esto dio como resultado la preparación de los compuestos JNJ-6627 y JNJ-6640. De nuevo, un enantiómero (JNJ-6640) fue más activo, manteniendo una potencia excepcional contra *M. tuberculosis in vitro*. El perfil de JNJ-6640 se comparó con un panel de aislados clínicos con perfiles de resistencia conocidos. No se observó una clara resistencia cruzada específica del objetivo, lo que sugiere que esta serie de compuestos tenía un nuevo modo de acción y/o resistencia en comparación con otros compuestos clínicos.

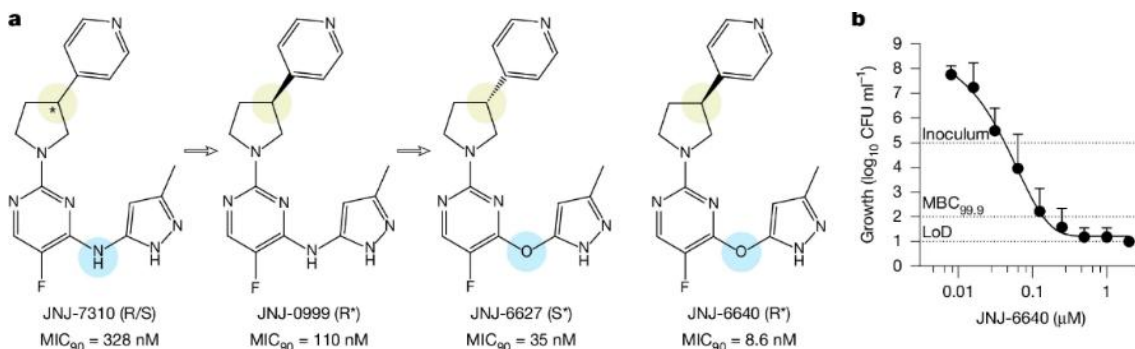
JNJ-6640 inhibe la biosíntesis de purinas. Dada su prometedora eficacia *in vitro*, los autores se centraron en identificar y validar la diana molecular de nuestra molécula principal: JNJ-6640. *M. tuberculosis* se incubó con aproximadamente 25× CMI₉₀ de JNJ-7310, JNJ-6627 o JNJ-6640 para seleccionar colonias resistentes a fármacos. Se observó una frecuencia comparable de resistencia a compuestos clínicos. Se confirmó que todos los clones seleccionados presentaban un aumento de 19 a 217 veces en la CMI₅₀ en comparación con la cepa parental sensible a fármacos, y la resistencia no tuvo efecto sobre el crecimiento bacteriano. Se observó una clara resistencia cruzada contra otros compuestos de la serie; sin embargo, no se observó resistencia cruzada contra un panel de fármacos clínicos, lo que sugiere un nuevo mecanismo de acción de los compuestos analizados. El ADN genómico de los clones resistentes se analizó mediante secuenciación completa del genoma para identificar los cambios moleculares responsables de la farmacoresistencia. Este análisis identificó cuatro polimorfismos de un solo nucleótido diferentes (I241V, F428C, F428V y S470F), todos dentro del gen que codifica la enzima PurF (purF; Rv0808). Utilizando una base de datos establecida de varianza genética de aislados clínicos de *M. tuberculosis*, encontraron que PurF está bien conservado tanto entre aislados clínicos (73% de posiciones conservadas) como entre especies de *Mycobacterium* (93% de homología promedio). Además, no se identificó ninguna mutación que confiera resistencia entre aislados clínicos circulantes de *M. tuberculosis*, lo que sugiere que no existe resistencia existente.

PurF cataliza la transferencia de un átomo de nitrógeno de la glutamina al fosforribosilpirofosfato (PRPP) para formar glutamato y fosforribosilamina (PRA) en el primer paso, y el comprometido, de la biosíntesis *de novo* de purinas. Diversos métodos *in silico* predijeron que JNJ-6640 se uniría cerca del sitio activo de la fosforribosil transferasa (PRTasa) en un modelo AlphaFold de PurF de *M. tuberculosis* (MtPurF). A la espera de determinar el modo de unión exacto mediante cristalografía de rayos X, el acoplamiento por ajuste inducido en este supuesto sitio de unión sugiere que el grupo piridilo de JNJ-6640 interactúa con P31, L283, I424 y F428. Esta predicción se ve respaldada además por las mutaciones de resistencia L283V y F428V, que se espera que afecten las interacciones hidrofóbicas e interrumpen las interacciones π - π , respectivamente. Esta posición de unión explica la mayor potencia de los enantiómeros R* (JNJ-0999 y JNJ-6640) que de los enantiómeros S* (JNJ-6627), donde la posición del grupo piridilo induce interacciones más débiles con estos aminoácidos. Además, se predice que el grupo pirazol de JNJ-6640 forma interacciones de enlace de hidrógeno con T393 y Q294. Esta interacción se optimiza en JNJ-6640 mediante la forma tautomérica del anillo de pirazol inducida por el enlace de oxígeno, lo que explica la mayor actividad en comparación con JNJ-0999.

Para evaluar el efecto de JNJ-6640 en la biosíntesis *de novo* de purinas en un contexto celular completo, midieron la incorporación de átomos de nitrógeno marcados con isótopos estables en adenina y adenosín monofosfato (AMP) tras un cotratamiento de 4 h con 100 nM de JNJ-6640 y glutamina marcada con ¹⁵N-(amida). La adición de JNJ-6640 produjo una marcada reducción en la incorporación de nitrógeno marcado en estos metabolitos de purina, lo que indica una clara inhibición de la biosíntesis *de novo* de purinas. Por el contrario, los experimentos sin marcar demostraron una acumulación de glutamina tras la inhibición de PurF durante 24 h. Se predice que PurF es esencial *in vitro* basándose en cribados previos de esencialidad a nivel de genoma y posteriormente se ha demostrado, utilizando un mutante de transposón, que es esencial para la supervivencia de *M. tuberculosis* en un modelo animal de infección. En este caso, la esencialidad del gen se confirmó mediante la supresión de la transcripción

genética con un sistema de interferencia CRISPR caracterizado (CRISPRi). Se generaron múltiples cepas con supresión de la transcripción mediada por CRISPRi, cada una con una intensidad predicha diferente de reducción de la transcripción de *purF* (supresión baja-alta). Tras la validación de cada cepa, se establecieron ensayos de crecimiento para medir el efecto de la supresión de la transcripción en la supervivencia bacteriana. Esto mostró que una baja reducción en la transcripción de *purF* tuvo un efecto limitado en el crecimiento bacteriano, mientras que una supresión alta tuvo un efecto bactericida de más de 3 logaritmos después de 9 días, lo que confirma la esencialidad de PurF. A continuación, plantearon la hipótesis de que una reducción en los niveles de proteína PurF conduciría a una mayor susceptibilidad de la cepa a JNJ-6640. De hecho, al utilizar la cepa con silenciamiento de bajo nivel de transcripción mediada por CRISPRi, demostraron que la inducción del silenciamiento de la transcripción de *purF* multiplicó por ocho la susceptibilidad a JNJ-6640, lo que proporciona evidencia adicional de la interacción con la diana. Como control, no se observó ningún cambio en la susceptibilidad a la bedaquilina tras el silenciamiento de la transcripción de *purF*.

Además de la biosíntesis *de novo* de purinas, los nucleótidos de purina también pueden producirse reciclando nucleobases mediante la vía de recuperación de purinas. En *M. tuberculosis*, esta vía de recuperación consiste en la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (Hpt; Rv3624c) y la adenina fosforribosiltransferasa (Apt; Rv2584c), que utilizan nucleobases, como la hipoxantina y la adenina. La Hpt convierte la guanina, la xantina y la hipoxantina de nuevo en guanosina monofosfato (GMP), xantosina monofosfato (XMP) e IMP, respectivamente, mientras que la Apt recicla la adenina de nuevo en AMP10. Aunque PurF es esencial para la supervivencia de *M. tuberculosis* tanto *in vitro* como *in vivo*, los autores plantearon la hipótesis de que complementar la cepa con silenciamiento de alta transcripción mediada por CRISPRi con nucleobases exógenas de hipoxantina o adenina podría rescatar el efecto de inhibición de la biosíntesis de purina. De hecho, la inhibición de la biosíntesis de purina *de novo* fue rescatada parcialmente por la hipoxantina en concentraciones superiores a 0.1 mM, mientras que la presencia de adenina tuvo un efecto limitado. Como se mostró para la inhibición genética de PurF, la adición de hipoxantina (0.03 mM) también condujo a un rescate de *M. tuberculosis* tratada con JNJ-6640, mientras que la adición de adenina, guanina o xantina no tuvo un efecto sustancial en la actividad bactericida. Dado el potencial de rescate por altos niveles de nucleobases exógenas, a continuación determinaron los niveles fisiológicos de nucleobases y nucleósidos en el tejido pulmonar humano. Las muestras de tejido pulmonar de 15 pacientes con TB y 15 pacientes sin TB (30 en total) se analizaron por espectroscopia de masas y se compararon con un experimento equivalente en ratones. Estas muestras de pacientes se recolectaron en la provincia de KwaZulu-Natal de Sudáfrica, donde se identificaron los primeros casos de TB extremadamente resistente a los fármacos (XDR-TB) en 2005. Críticamente, estos análisis revelaron que los niveles de nucleobases y nucleósidos en humanos, que oscilaban entre 0.01 y 11.79 μM , estaban por debajo de las concentraciones requeridas para rescatar la inhibición de PurF. La presencia de infección por TB no afectó los niveles de nucleobases o nucleósidos en el tejido pulmonar. Finalmente, no se observó evidencia de que la vía de rescate de purinas se sobreexpresara significativamente en respuesta al tratamiento con JNJ-6640. En conjunto, esto proporciona evidencia convincente de que JNJ-6640 inhibe la biosíntesis *de novo* de purinas y de que los niveles fisiológicos de nucleobases y nucleósidos en humanos y ratones son insuficientes para contrarrestar su actividad.



Lamprecht, D.A., Wall, R.J., Leemans, A. et al. Targeting *de novo* purine biosynthesis for tuberculosis treatment. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09177-7>

Gepotidacina oral para el tratamiento de la gonorrea urogenital no complicada

La gepotidacina, un antibacteriano bactericida triazaacenaftileno, primero en su clase, que inhibe la replicación del ADN bacteriano, demostró ser eficaz y bien tolerada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas. **Jonathan D. C. Ross y colegas** evaluaron la eficacia y la seguridad de la gepotidacina para el tratamiento de la gonorrea urogenital no complicada.

EAGLE-1 (NCT04010539) fue un estudio de fase 3, abierto, con enmascaramiento para el patrocinador, multicéntrico y de no inferioridad que evaluó la gepotidacina oral (dos dosis de 3000 mg administradas con un intervalo de 10 a 12 horas) en comparación con 500 mg de ceftriaxona intramuscular más 1 g de azitromicina oral para el tratamiento de la gonorrea. Los participantes elegibles tenían 12 años o más, un peso corporal superior a 45 kg y presentaban sospecha de gonorrea urogenital sin complicaciones (incluyendo secreción mucopurulenta), un resultado positivo en una prueba de laboratorio para *Neisseria gonorrhoeae*, o ambos. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a cada grupo de tratamiento, estratificados por sexo (anatomía urogenital original al nacer) y orientación sexual (hombres que tienen sexo con hombres [HSH], hombres que tienen sexo con mujeres [MSW] y mujeres) en combinación, y grupo de edad (edad <18 años, ≥18 a 65 años o >65 años). El criterio de valoración principal de eficacia fue el éxito microbiológico, definido como la erradicación bacteriana confirmada por cultivo de *N. gonorrhoeae* del sitio corporal urogenital en la prueba de curación (días 4-8). El margen de no inferioridad se preespecificó en -10%. El resultado primario se evaluó en la población por intención de tratar microbiológica (micro-ITT), todos los participantes asignados aleatoriamente a un tratamiento de estudio que recibieron al menos una dosis de su tratamiento de estudio y tenían *N. gonorrhoeae* sensible a ceftriaxona confirmada aislada del cultivo basal de su muestra urogenital. La población de seguridad comprendió a todos los participantes que recibieron una o más dosis de cualquier tratamiento del estudio.

Entre el 21 de octubre de 2019 y el 10 de octubre de 2023, se asignó aleatoriamente a 628 participantes (314 a cada grupo de tratamiento). En total, 39 (6%) de los 628 participantes abandonaron el estudio prematuramente (20 en el grupo de gepotidacina y 19 en el grupo de ceftriaxona más azitromicina), debido principalmente a la pérdida de seguimiento. La población micro-ITT incluyó a 406 participantes (202 en el grupo de gepotidacina y 204 en el grupo de ceftriaxona más azitromicina). La mayoría de los participantes en la población micro-ITT fueron hombres (372 [92%] frente a 34 [8%] mujeres), y hubo un mayor porcentaje de participantes que eran HSH (290 [71%]) en comparación con los participantes que eran HSH (82 [20%]). Los participantes fueron predominantemente blancos (299 [74%]) o negros o afroamericanos (61 [15%]), con 70 (17%) identificándose como hispanos o latinos. Los resultados del análisis primario de la respuesta microbiológica en la prueba de curación demostraron tasas de éxito microbiológico del 92.6% (187 de 202 [IC del 95%: 88.0 a 95.8]) en el grupo de gepotidacina y del 91.2% (186 de 204 [86.4 a 94.7]) en el grupo de ceftriaxona más azitromicina (diferencia de tratamiento ajustada: -0.1% [IC del 95%: -5.6 a 5.5]). La gepotidacina no fue inferior a la ceftriaxona más azitromicina. No se observó persistencia bacteriana de *N. gonorrhoeae* urogenital en la prueba de curación en ninguno de los grupos. El grupo de gepotidacina presentó tasas más altas de eventos adversos y eventos adversos relacionados con el fármaco, principalmente debido a eventos adversos gastrointestinales, y casi todos fueron leves o moderados. No se presentaron eventos adversos graves ni serios relacionados con el tratamiento en ninguno de los grupos.

La gepotidacina demostró no inferioridad frente a ceftriaxona más azitromicina para la gonorrea urogenital causada por *N. gonorrhoeae*, sin nuevos problemas de seguridad, lo que ofrece una novedosa opción de tratamiento oral para la gonorrea urogenital sin complicaciones.

Financiación: GSK y fondos federales de la Oficina del Subsecretario de Preparación y Respuesta, Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado.

Jonathan D C Ross et al. Oral gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea (EAGLE-1): a phase 3 randomised, open-label, non-inferiority, multicentre study. Lancet, Volume 405, Issue 10489, p1608-1620, May 03, 2025.

Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el virus de la chikungunya (PVV) en adolescentes y adultos en EE. UU.

Chikungunya es una enfermedad viral transmitida a los humanos por la picadura de mosquitos infectados, principalmente del género *Aedes* (como *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*), los mismos que pueden transmitir el dengue y el zika. El Virus del chikungunya (CHIKV), de la familia *Togaviridae*, causa fiebre alta repentina, dolor intenso en las articulaciones (frecuente y debilitante), dolor muscular, dolor de cabeza, erupciones en la piel y fatiga. Los síntomas suelen aparecer entre 3 y 7 días después de la picadura. La fiebre dura pocos días, pero el dolor articular puede persistir semanas o meses, especialmente en personas mayores. No existe un tratamiento antiviral específico. Se recomienda: Reposo, ingesta de líquidos, medicamentos para aliviar el dolor y la fiebre (como paracetamol), evitar el uso de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos al inicio hasta descartar dengue. La prevención consiste en evitar picaduras de mosquito (repelentes, mosquiteros, ropa protectora) y eliminar criaderos de mosquitos (agua estancada). En algunos lugares se están desarrollando vacunas, pero no hay una ampliamente disponible aún.

La enfermedad de chikungunya es un problema de salud pública mundial cada vez mayor. Vimkunya (anteriormente vacuna de partículas similares al virus de chikungunya, anteriormente PXVX0317) es una jeringa precargada de dosis única para inyección intramuscular. **Jason S. Richardson y colegas** presentan datos de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Vimkunya frente a placebo en adolescentes y adultos sanos de 12 a 64 años, y se evalúa la consistencia entre lotes.

Este ensayo clínico pivotal de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos se realizó en 47 centros de ensayos clínicos en EE. UU. Los participantes elegibles fueron adolescentes y adultos sanos de 12 a 64 años. Español Los participantes se dividieron en tres estratos de edad (12-17 años, 18-45 años y 46-64 años) dentro de cada centro y se asignaron aleatoriamente (2:2:2:1) para recibir uno de tres lotes fabricados consecutivamente de Vimkunya o placebo (misma composición de excipiente sin partículas similares al virus del chikungunya ni componentes de hidróxido de aluminio) el día 1 del estudio. Ni los participantes, ni el personal del centro clínico, ni el financiador conocieron las asignaciones de tratamiento individuales de los participantes hasta que todos los participantes completaron su participación en el ensayo y se limpió y bloqueó la base de datos. Los participantes asistieron a una visita de selección, seguida de una visita del día 1 que incluyó asignación aleatoria, recolección de muestra de sangre y administración de una dosis única de Vimkunya o placebo mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides. Los criterios de valoración coprimarios fueron: la diferencia en la tasa de serorrespuesta de anticuerpos neutralizantes séricos del virus chikungunya (vacuna menos placebo) el día 22; Título medio geométrico de anticuerpos neutralizantes séricos (GMT) del virus chikungunya al día 22 para la vacuna y el placebo; y cociente GMT de anticuerpos neutralizantes séricos del virus chikungunya al día 22 entre los tres pares de lotes de vacuna (A:B, B:C y A:C) en adultos de 18 a 45 años. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05072080 y EudraCT, 2023-001124-42.

Entre el 29 de septiembre de 2021 y el 23 de septiembre de 2022, se evaluó a 4215 participantes, de los cuales 3258 fueron elegibles y se inscribieron (1667 [51.2%] mujeres y 1591 [48.8%] hombres), y 3254 (99.9%) recibieron Vimkunya (n = 2790) o placebo (n = 464). La población evaluable por inmunogenicidad incluyó a 2983 participantes, de los cuales 2559 recibieron Vimkunya y 424 recibieron placebo. El día 22, 2503 (97.8%) de los 2559 participantes del grupo Vimkunya presentaron una serorrespuesta, en comparación con cinco (1.2%) de los 424 participantes del grupo placebo en la población evaluable por inmunogenicidad. La diferencia en la tasa de serorrespuesta fue del 96.6% (IC del 95%: 95.0-97.5; $p < 0.0001$). En la población evaluable por inmunogenicidad, el GMT de anticuerpos neutralizantes séricos del virus chikungunya el día 22 para el grupo vacunal fue de 1618 y para el grupo placebo fue de 7.9 ($p < 0.0001$). Al día 22, las razones de GMT seroneutralizantes para los pares de lotes (A:B, B:C y A:C) fueron de 0.98 (IC del 95%: 0.85-1.14), 0.97 (0.84-1.12) y 0.95 (0.82-1.10), respectivamente. Vimkunya presentó un perfil de seguridad favorable; la mayoría de los eventos adversos fueron autolimitados y de grado 1 o 2 de gravedad. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (656 [23.7%] de 2764 participantes en el grupo vacunado), fatiga (551 [19.9%] de 2764), cefalea (498 [18.0%] de 2765) y mialgia (486 [17.6%] de 2764).

Vimkunya induce una respuesta inmunitaria rápida y robusta. Estos hallazgos respaldan el potencial de esta vacuna para proteger a personas de 12 a 64 años de la enfermedad causada por el virus chikungunya.

Financiación: Emergent BioSolutions y Bavarian Nordic.

Jason S Richardson et al. Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adolescents and adults in the USA: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10487, p1343-1352, April 19, 2025.

Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna de partículas similares al virus chikungunya en adultos mayores de 65 años

Los adultos mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de presentar manifestaciones atípicas de la enfermedad de chikunguña, así como de consecuencias graves, incluida la muerte.

En este ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, los adultos mayores de 65 años recibieron una dosis intramuscular única de Vimkunya (anteriormente vacuna de partículas similares al virus de chikunguña) o placebo en diez centros de EE. UU. Los participantes, el personal del centro clínico y el promotor no tuvieron acceso a las asignaciones individuales de tratamiento hasta que todos los participantes completaron su participación en el ensayo y la base de datos se depuró y bloqueó. Se evaluaron los títulos de anticuerpos neutralizantes séricos (SNA) (NT80) del virus chikunguña al inicio y después de la vacunación en momentos seleccionados. La seguridad se evaluó hasta 183 días después de la administración de la dosis en todos los participantes de la población expuesta que proporcionaron datos de evaluación de seguridad. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05349617, y ya se ha completado.

Entre el 12 de mayo y el 2 de diciembre de 2022, se reclutaron 413 participantes y se asignaron aleatoriamente (1:1) para recibir la vacuna Vimkunya (n = 206) o placebo (n = 207). Se cumplieron los criterios de valoración coprincipales de superioridad inmunológica de los títulos de SNA del virus chikunguña en comparación con placebo y la media geométrica del título al día 22. Vimkunya indujo una serorrespuesta protectora (SNA NT80 $\geq$ 100, considerada la presunta respuesta de anticuerpos seroprotectores) en 149 (82%) de 181 participantes (IC del 95%: 76.1-87.2) el día 15, en 165 (87%) de 189 participantes (IC del 95%: 81.8-91.3) el día 22 y en 139 (76%) de 184 participantes (IC del 95%: 68.9-81.2) el día 183. Si bien la respuesta inmunitaria temprana fue ligeramente superior en el grupo de 65 a 74 años el día 15 en comparación con el grupo de 75 años o más, las tasas de serorrespuesta en los días 22 y 183 fueron similares. No se observaron diferencias notables en las tasas de eventos adversos entre los grupos, y la mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2 en gravedad y de corta duración. No se produjeron eventos adversos graves ni fallecimientos relacionados con la vacuna.

Lauren C Tindale y colegas proporcionan datos sólidos de adultos mayores de 65 años que demuestran que Vimkunya es bien tolerada y puede proporcionar una alta tasa de protección en las 2 semanas posteriores a la vacunación y durante los 6 meses de seguimiento.

Financiación: Emergent BioSolutions y Bavarian Nordic.

Lauren C Tindale et al. Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adults older than 65 years: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10487, p1353-1361, April 19, 2025.

Farmacocinética y seguridad de lenacapavir

Los antirretrovirales de acción prolongada pueden abordar las barreras a la profilaxis preexposición al VIH (PrEP), como el estigma y la adherencia. En dos ensayos de fase 3, el lenacapavir subcutáneo semestral resultó seguro y altamente eficaz para la PrEP en diversas poblaciones. Como continuación de los esfuerzos en el desarrollo de la PrEP de acción prolongada, **Vamshi Jogiraju y colegas** evaluaron la farmacocinética y la seguridad de dos formulaciones de lenacapavir intramuscular anual.

Este estudio de fase 1, abierto, en participantes de 18 a 55 años sin VIH evaluó la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de dos formulaciones de lenacapavir de ácido libre administradas mediante inyección intramuscular ventroglútea en una dosis única de 5000 mg (formulación 1 con etanol al 5% p/p, formulación 2 con etanol al 10% p/p). Se recogieron muestras farmacocinéticas en momentos preespecificados hasta la semana 56. Las concentraciones plasmáticas de lenacapavir se midieron mediante un método validado de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem y se resumieron mediante un análisis no compartimental. Los parámetros farmacocinéticos evaluados incluyeron el área bajo la curva de concentración-tiempo para el intervalo de dosificación anual,

calculado del día 1 al 365 (AUC_{días 1-365}), la concentración plasmática máxima, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima y la concentración mínima (C_{mínima}). Los datos de concentración plasmática de los estudios de fase 3 de lenacapavir subcutáneo semestral (PURPOSE 1 y PURPOSE 2) se combinaron para compararlos con las formulaciones de lenacapavir intramuscular anual. Se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad, incluyendo las puntuaciones de dolor notificadas por los participantes.

Veinte participantes recibieron la formulación 1 de lenacapavir y 20 recibieron la formulación 2. Para la estimación de los parámetros farmacocinéticos, el tamaño de la muestra varió a lo largo del tiempo, con al menos 13 participantes (formulación 1) y al menos 19 participantes (formulación 2) debido a interrupciones tempranas del tratamiento por motivos no relacionados con el fármaco en estudio. Después de la administración de lenacapavir intramuscular, las concentraciones aumentaron rápidamente y el tiempo medio hasta la concentración máxima fue de 84.1 días (RIC 56.1–112.0) para la formulación 1 y de 69.9 días (55.3–105.5) para la formulación 2. La concentración media más alta de lenacapavir intramuscular una vez al año (247.0 ng/mL [RIC 184.0–346.0] para la formulación 1, 336.0 ng/mL [233.5–474.3] para la formulación 2) se mantuvo por encima de la concentración media más alta de lenacapavir subcutáneo dos veces al año (67.3 ng/mL [46.8–91.4]). La media de C_{mín} al final de las 52 semanas para la formulación 1 fue de 57.0 ng/ml (RIC: 49.9–72.4) y para la formulación 2 fue de 65.6 ng/ml (RIC: 41.8–87.1), superando la mediana de C_{mín} de lenacapavir subcutáneo semestral de 23.4 ng/ml (RIC: 15.7–34.3) al final de las 26 semanas. La mediana de AUC días 1–365 para la formulación 1 fue de 1011.1 h*µg/ml (RIC: 881.0–1490.2) y para la formulación 2 fue de 1274.0 h*µg/ml (RIC: 1177.3–1704.8). Los eventos adversos fueron en su mayoría de grado 1 o 2. El más común fue el dolor en el lugar de la inyección (16 [80%] participantes recibieron la formulación 1, 15 [75%] recibieron la formulación 2), que fue generalmente leve, se resolvió en una semana y se redujo sustancialmente con el pretratamiento con hielo.

Tras la administración de lenacapavir intramuscular una vez al año, las concentraciones plasmáticas medias superaron las asociadas con la eficacia en estudios de fase 3 de lenacapavir subcutáneo dos veces al año para la PrEP durante al menos 56 semanas. Ambas formulaciones fueron seguras y bien toleradas. Estos datos demuestran el potencial para la prevención biomédica del VIH con un intervalo de dosificación anual.

Financiación: Gilead Sciences.

Vamshi Jogiraju et al. Pharmacokinetics and safety of once-yearly lenacapavir: a phase 1, open-label study. Lancet, Volume 405, Issue 10485, p1147-1154, April 05, 2025.

La carga de la encefalitis

Encefalitis International ha conmemorado el 22 de febrero como el Día Mundial de la Encefalitis desde 2014. La organización sin fines de lucro (anteriormente denominada Sociedad de Encefalitis) trabaja arduamente para impulsar la investigación y concienciar sobre las necesidades de pacientes y cuidadores. Tras una década de múltiples esfuerzos para generar interés dentro y fuera de la comunidad neurológica, el 22 de febrero de este año, Encefalitis International celebra un día especial de concienciación que coincidirá con el lanzamiento de un informe técnico de la OMS titulado "Encefalitis: amenazas globales, tendencias e implicaciones para la salud pública". Con este tipo de documento conciso, la OMS reconoce un problema de salud pública y resume sus directrices para abordarlo. Un Informe Técnico no pretende ser una guía clínica, sino que denota el reconocimiento de la urgencia de contar con mejores recursos diagnósticos y terapéuticos. Este Informe apoya la vigilancia y la investigación sobre la encefalitis como prioridades globales.

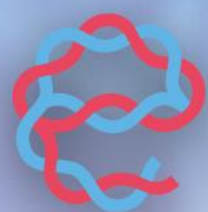
El cerebro sano mantiene la homeostasis inmunitaria mediante mecanismos que aún no se comprenden por completo. Cuando la homeostasis se ve alterada por ciertos desencadenantes inmunitarios, como agentes infecciosos o el reconocimiento autoinmunitario de antígenos del SNC, puede producirse una inflamación del parénquima cerebral y provocar encefalitis. Los virus son la principal causa a nivel mundial, en particular el virus de la encefalitis japonesa y el virus del herpes simple, que causan alrededor del 40% de los casos. Sin embargo, el agente infeccioso puede variar según la estación y la ubicación geográfica, y también puede ser bacteriano, fúngico o parasitario. La autoinmunidad podría ser la causa de otro 20-30% de los casos de encefalitis. Sin embargo, en una

proporción considerable de pacientes, lamentablemente, no se encuentra el desencadenante de su encefalitis. En personas con encefalitis aguda, las urgencias más comunes son el edema cerebral y el estado epiléptico, que requieren intervención inmediata y, a menudo, cuidados intensivos. En estos casos, y en pacientes con cuadros subagudos, el tratamiento para abordar la causa de la inflamación es crucial y debe administrarse de forma temprana. De lo contrario, las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados pueden superar el 10%, incluso en entornos con recursos suficientes, y las secuelas neurológicas a largo plazo son prevalentes. El informe técnico de la OMS reconoce que la encefalitis afecta de forma desproporcionada a personas en países de ingresos bajos y medianos, donde la mortalidad y la morbilidad son muy elevadas, especialmente en entornos rurales y zonas donde prevalecen arbovirus transmitidos por mosquitos y otras infecciones emergentes.

El diagnóstico de pacientes con encefalitis es complejo y, a menudo, inalcanzable en entornos de bajos recursos, ya que un diagnóstico definitivo requiere resonancia magnética y análisis de LCR. El diagnóstico, infeccioso o no infeccioso, también se ve facilitado por otras pruebas, como la PCR o las pruebas de anticuerpos neuronales, que requieren laboratorios acreditados e interpretación experta. Una biopsia cerebral también podría ser necesaria para descartar otras enfermedades, como vasculitis o glioma. El diagnóstico diferencial suele ser largo y arduo, y para la mayoría de los pacientes, incluidos los niños, un enfoque clínico preventivo implica administrar aciclovir intravenoso o inmunoterapias una vez que se sospecha encefalitis, pero antes de identificar el desencadenante de la inflamación. Los diagnósticos erróneos son frecuentes y conducen a tratamientos innecesarios, con sus efectos secundarios asociados. Sin embargo, se sabe que los retrasos en el inicio del tratamiento provocan recaídas y malos resultados. Muchos signos y síntomas (es decir, convulsiones, psicosis, trastornos del movimiento y disautonomía) pueden persistir durante semanas y la hospitalización puede prolongarse. En casos paraneoplásicos de encefalitis autoinmune, la detección del cáncer es primordial, de modo que la extirpación del tumor causante pueda evitar mayores riesgos de discapacidad y muerte. Por lo tanto, es esencial un enfoque multidisciplinario para el manejo y la atención.

Para abordar dicha complejidad en el diagnóstico y el tratamiento, el Informe Técnico insta apropiadamente a establecer "vías de atención basadas en la evidencia de servicios sociales y de salud coordinados" y a que los países alineen sus estrategias de prevención y atención médica sobre la encefalitis con las propuestas por la iniciativa de la OMS para Derrotar la meningitis para 2030 y su Plan de Acción Mundial Intersectorial sobre la Epilepsia y Otros Trastornos Neurológicos (IGAP). Los neurólogos están en el centro de la atención multidisciplinaria, y debe priorizarse su acceso a diagnósticos y tratamientos esenciales. El Informe Técnico también expone la urgente necesidad de investigación clínica en encefalitis y una mayor comprensión de los mecanismos de inmunidad e inflamación cerebral. Mejores ensayos de diagnóstico y opciones terapéuticas que podrían ser fácilmente utilizadas por los profesionales de la salud también en entornos rurales y pobres requieren una inversión sustancial en investigación neuroinmunológica en este momento. Esperemos que los futuros Días Mundiales de la Encefalitis marquen los avances científicos necesarios para abordar la carga de enfermedad en todo el mundo.

Editorial. A pivotal recognition of the burden of encephalitis. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 3, p179, March 2025



euroespes
health



Genómica

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich es una enfermedad neurodegenerativa poco frecuente, causada principalmente por una expansión homocigótica de repeticiones GAA en el gen FXN, lo que provoca una deficiencia de la proteína mitocondrial frataxina. La característica clínica distintiva es la ataxia, una pérdida progresiva del equilibrio y la coordinación, y estudios de historia natural han descrito la heterogeneidad en la progresión de los síntomas neurológicos; sin embargo, los pacientes pueden presentar comorbilidades no neurológicas, como miocardiopatía, deformidades musculoesqueléticas y disfunción metabólica. Cada vez hay más evidencia que indica que la ataxia de Friedreich es una enfermedad compleja con diversos síntomas que nuestro conocimiento actual sobre la mutación genética subyacente no logra explicar por completo. Esta necesidad de una mejor comprensión y la ausencia de medidas de resultados validadas para las características no neurológicas constituyen importantes obstáculos para el desarrollo terapéutico. La aprobación de la omaveloxolona para el tratamiento de pacientes con ataxia de Friedreich representa un hito, pero persiste la necesidad urgente de realizar más ensayos para desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad. **Kathrin Reetz y colegas** integran la evidencia científica básica y la investigación clínica para ofrecer una visión general del conocimiento actual sobre las manifestaciones multisistémicas de la ataxia de Friedreich y su tratamiento. Con base en los hallazgos de estudios de historia natural, evalúan medidas de resultados y posibles biomarcadores. También abordan los hallazgos de ensayos clínicos, incluyendo avances en la modulación mitocondrial y de la frataxina, y nuevas perspectivas sobre la terapia génica y la edición génica.

Genética y epidemiología

La ataxia de Friedreich es causada por mutaciones patogénicas en el gen FXN, ubicado en el cromosoma 9, lo que produce una cantidad reducida de frataxina. Aproximadamente el 96% de los pacientes con ataxia de Friedreich son homocigotos para una expansión de repetición de GAA en el intrón 1 del gen FXN, mientras que el resto son heterocigotos compuestos, con una expansión de GAA en un alelo y otra mutación inactivante (p. ej., una mutación sin sentido o de empalme) en el otro alelo. Las repeticiones causantes de enfermedades pueden variar de 66 a 1700, pero las mutaciones con menos de 100 repeticiones rara vez causan enfermedad, en particular si se interrumpen por secuencias que no son GAA, que se estabilizan contra la expansión. Por el contrario, las repeticiones ininterrumpidas pueden expandirse a más de 300 repeticiones en una generación, lo que resulta en inestabilidad somática. Los análisis post mortem revelan una variación sustancial en la longitud de la expansión de repeticiones de GAA entre diferentes tejidos, en particular, el cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal. Aún no está claro si las expansiones de GAA son estables a lo largo de la vida de un portador de la mutación. En general, el tamaño de la repetición de GAA en el alelo más corto (GAA1) explica solo entre el 36% y el 50% de la variabilidad en la edad de inicio; la variabilidad restante podría reflejar otros modificadores genéticos y epigenéticos desconocidos.

El gen FXN codifica la frataxina, una proteína mitocondrial con un papel integral en la homeostasis del hierro, la biogénesis del grupo hierro-azufre, la reacción redox celular y la síntesis del hemo. En consecuencia, la deficiencia de frataxina da como resultado una producción reducida de ATP mitocondrial, un metabolismo del hierro perturbado y una respuesta al estrés oxidativo deteriorada, que culmina en la acumulación de hierro dentro de las mitocondrias, la generación de radicales libres y, en última instancia, la muerte celular. Los tejidos afectados por la deficiencia de frataxina tienden a depender de la fosforilación oxidativa mitocondrial y, en individuos sanos, muestran altas cantidades de expresión de frataxina. Patológicamente, el sistema nervioso se ve afectado predominantemente en las columnas dorsales y los núcleos dorsales, los tractos corticoespinales, los tractos espinocerebelosos, los núcleos dentados del cerebelo, los ganglios de la raíz dorsal y los nervios periféricos sensoriales. Altas cantidades de expresión de frataxina de tipo salvaje también se encuentran en el corazón, las células β pancreáticas, el hígado, el músculo esquelético, el timo, la piel, los dientes y la grasa parda. La vulnerabilidad tisular y la afectación patológica probablemente comienzan durante el desarrollo embrionario y continúan durante toda la vida, con una combinación de retrasos en el desarrollo y atrofia.

Signos y síntomas multisistémicos

La ataxia de Friedreich suele manifestarse antes de los 25 años, con mayor frecuencia entre los 8 y los 15 años, aunque su inicio puede variar desde la primera infancia hasta la adultez tardía, con un mayor número de repeticiones GAA1 asociado a un inicio más temprano. El diagnóstico se basa en la presentación clínica y las pruebas genéticas. Los primeros síntomas más comunes son la inestabilidad de la marcha (en aproximadamente el 77% de los pacientes), la escoliosis (23%) y las caídas (20%). La ataxia de Friedreich es una enfermedad de progresión lenta y, por lo general, terminal. Los pacientes suelen depender de una silla de ruedas al principio de la adultez. La esperanza de vida media es de 35 a 40 años, aunque el pronóstico es muy variable y algunos pacientes sobreviven hasta la séptima u octava década. La aparición temprana, el gran tamaño de repetición de GAA y la presencia de diabetes y miocardiopatía confieren una desventaja pronóstica. La mortalidad resulta principalmente de la enfermedad cardíaca (en alrededor del 62% de los casos), en particular insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias, y las causas no cardíacas, como la bronconeumonía relacionada con disfagia (28%), representan una proporción menor de muertes. El sello clínico es la ataxia, que conduce a una pérdida progresiva del equilibrio y la coordinación. Los pacientes pueden presentar muchos otros signos y síntomas, como disfagia, neuropatía, espasticidad, depresión, alteraciones del sueño, síndrome de piernas inquietas, alteraciones urinarias y dolor, así como comorbilidades como miocardiopatía, deformidades musculoesqueléticas que afectan la columna vertebral (escoliosis) y los pies, diabetes y deficiencias visuales o auditivas.

La ataxia de inicio tardío, definida como la aparición de los síntomas después de los 25 años, y la ataxia de inicio muy tardío, definida como la aparición de los síntomas después de los 40 años, representan aproximadamente el 17% de los casos. Los pacientes con ataxia de inicio tardío y muy tardío suelen presentar síntomas más leves y de progresión más lenta, y una menor prevalencia de miocardiopatía y anomalías esqueléticas que los pacientes con un inicio típico. La retención de los reflejos tendinosos profundos y la espasticidad prominente son comunes, lo que a veces provoca retrasos en el diagnóstico. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la ataxia telangiectasia, la ataxia con apraxia oculomotora, la ataxia con deficiencia de vitamina E y la abetalipoproteinemia pueden simular clínicamente la ataxia de Friedreich. Estos diagnósticos diferenciales pueden distinguirse por síntomas clínicos específicos (movimientos oculares, telangiectasia ocular y espasticidad), análisis de sangre, electrofisiología y pruebas genéticas.

Síntomas neurológicos y psiquiátricos

La ataxia axial y apendicular es un síntoma universal en todos los pacientes y se atribuye etiológicamente a patología cerebelosa y disfunción de la columna posterior, raíces dorsales y nervios periféricos, lo que conlleva pérdida del sentido de la posición. La disartria puede afectar gravemente la calidad de vida debido a dificultades de comunicación y podría confundir las evaluaciones cognitivas de la fluidez verbal. La disfagia es muy común, presentándose en el 69-98% de los casos, y la neumonía por aspiración podría ser la segunda causa más común de muerte después de las causas cardíacas. La espasticidad se presenta con mayor frecuencia en personas con enfermedad avanzada y en la forma de inicio tardío. En personas con ataxia de Friedreich de inicio tardío, la espasticidad puede manifestarse como el síntoma principal de presentación. Las estimaciones de prevalencia oscilan clásicamente entre el 12% y el 15% en personas con inicio típico y entre el 33% y el 40% en personas con inicio tardío.

La neuropatía periférica sensitiva se presenta casi invariablemente en pacientes con ataxia de Friedreich y afecta predominantemente las extremidades inferiores, lo que provoca ataxia sensitiva y, a menudo, dolor neuropático. Las pruebas electrofisiológicas suelen revelar potenciales de acción de los nervios sensoriales inalcanzables o de baja amplitud, con estudios de conducción motora regulares o solo levemente anormales. Los trastornos urinarios, especialmente la urgencia y la micción frecuente, se presentan en el 23-80% de los pacientes.

Se han reportado trastornos afectivos como la depresión y la ansiedad no solo en personas con ataxia de Friedreich, sino también en sus familias, lo que pone de relieve el amplio efecto de esta enfermedad neurológica en su bienestar emocional y social. Las estimaciones varían del 14% al 36% de los

pacientes con ataxia de Friedreich para la depresión mayor al 50% al 92% para alteraciones mínimas del estado de ánimo. La función cognitiva está en gran medida preservada y los pacientes no suelen tener un deterioro cognitivo significativo. Sin embargo, se ha informado de un menor rendimiento cognitivo en comparación con los participantes de control sanos en algunos dominios, como la función ejecutiva, la atención, las habilidades visoespaciales o la cognición social. El perfil cognitivo específico de los pacientes con ataxia de Friedreich aún no se comprende completamente, en particular el grado en que las evaluaciones cronometradas de las capacidades cognitivas pueden confundirse por la discapacidad física, en particular la ataxia de las extremidades y la disartria.

Síntomas cardíacos

La enfermedad cardíaca se presenta en el 40-85% de los pacientes con ataxia de Friedreich. La característica cardíaca distintiva, la miocardiopatía, se caracteriza por un grosor concéntrico y aumentado de la pared ventricular asociado con una cavidad ventricular izquierda normal o pequeña. En las primeras etapas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo suele estar preservada, pero puede disminuir a medida que progresa la enfermedad. Los predictores de mortalidad y progresión de la insuficiencia cardíaca incluyen mayores expansiones de repeticiones de GAA1, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más baja y un índice de masa ventricular izquierdo más alto. En particular, las mediciones cardíacas parecen no estar relacionadas con la gravedad de la ataxia, lo que sugiere una disparidad entre el avance gradual de la neurodegeneración y la aparición de la enfermedad cardíaca. Las evaluaciones diagnósticas incluyen el electrocardiograma, que generalmente muestra una repolarización anormal temprana con inversión de la onda T, y la ecocardiografía para identificar el engrosamiento del tabique ventricular y la pared ventricular izquierda. Como complemento a estas evaluaciones diagnósticas, la resonancia magnética cardíaca con gadolinio puede detectar remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo, indicada por la relación masa-volumen, y fibrosis miocárdica focal. El realce tardío de gadolinio, que puede ser lateral subepicárdico o transmural, indica fibrosis de reemplazo densa. En general, la evidencia sugiere un proceso progresivo de afectación cardíaca, desde anomalías eléctricas tempranas hasta la aparición posterior de hipertrofia cardíaca y fibrosis densa, que finalmente conduce a disfunción cardíaca.

Síntomas musculoesqueléticos

La debilidad muscular progresiva suele comenzar distalmente y con frecuencia exacerba la inmovilidad relacionada con la ataxia. La escoliosis, el síntoma no neurológico más común, se presenta en el 63-90% de los pacientes, y suele ser evidente antes de la aparición de los síntomas neurológicos. La escoliosis es principalmente consecuencia de la debilidad neuromuscular y suele caracterizarse por una curvatura torácica izquierda e hipercifosis. Un amplio análisis retrospectivo de datos del registro de Medidas de Resultados Clínicos de la Ataxia de Friedreich (FACOMS) reveló que las expansiones más largas de repeticiones GAA1 se asociaban con una edad más temprana de la cirugía de escoliosis. Las deformidades del pie son comunes, con una prevalencia del 59% de los pacientes, siendo el pie cavo la más común, caracterizado por un arco plantar anormalmente elevado.

Síntomas metabólicos

El riesgo de diabetes aumenta en pacientes con ataxia de Friedreich en comparación con la población general, aunque su prevalencia es baja en comparación con la de otras manifestaciones multiorgánicas. Aunque aproximadamente el 30% de los pacientes con ataxia de Friedreich tienen intolerancia a la glucosa, solo el 7-9% desarrolla diabetes, en contraste con estimaciones anteriores de hasta el 18% de los pacientes. El estudio anterior no exigió pruebas genéticas para la inclusión, e incluyó solo a pacientes con inicio antes de los 20 años con evidencia de miocardiopatía (es decir, un grupo de pacientes mucho más gravemente afectado). La hipótesis predominante implica la disfunción mitocondrial inducida por la deficiencia de frataxina como un contribuyente primario a la disfunción de las células β pancreáticas y una mayor sensibilidad a la muerte de células β inducida por estrés metabólico y del retículo endoplasmático. Esta hipótesis está respaldada por hallazgos que indican que ni la composición corporal ni el IMC están asociados con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 en estos pacientes. No obstante, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la diabetes en pacientes con ataxia de Friedreich siguen siendo difíciles de alcanzar.

El crecimiento se altera en pacientes con ataxia de Friedreich, ya que el bajo peso es característico en niños con cualquier trastorno mitocondrial, y el IMC se correlaciona con la producción de ATP en niños con un trastorno mitocondrial, ya que se sabe que la producción de energía mitocondrial se correlaciona con el IMC relacionado con la edad en niños con trastornos mitocondriales subyacentes. Los pacientes pediátricos a menudo tienen baja estatura, y los niños tienen un retraso en el crecimiento repentino y las niñas tienen una velocidad máxima de altura más lenta en comparación con una población de referencia pediátrica sana, lo que podría indicar una maduración puberal alterada. A diferencia de los pacientes con otros trastornos neurodegenerativos, como la esclerosis lateral amiotrófica, la ataxia espinocerebelosa y la enfermedad de Huntington, en quienes el bajo peso es común, los adultos con ataxia de Friedreich con frecuencia tienen sobrepeso. Un supuesto mecanismo para su obesidad constituye la deficiencia de frataxina en las células adiposas blancas, que puede conducir a un aumento en el tamaño de los adipocitos, hipovascularización, producción de adipocinas proinflamatorias, reclutamiento de células inmunes y fibrosis, como se observó en ratones knock out de FXN. Se ha descrito una estrecha comunicación cruzada en el modelo de ratón entre el tejido adiposo blanco y la microbiota intestinal que mantiene sinérgicamente la homeostasis metabólica. En ratones, se encontró que una dieta obesogénica agravaba la disfunción metabólica causada por la deficiencia de frataxina. La inflamación podría desempeñar un papel importante, aunque poco investigado, ya que los pacientes con ataxia de Friedreich podrían tener una inflamación subclínica de bajo grado. Estudios que utilizaron PET [18F]-FEMPA y analizaron las citocinas inflamatorias en sangre como marcadores de activación glial han proporcionado la primera evidencia de neuroinflamación en pacientes con ataxia de Friedreich. Un estudio que utilizó ARN de una sola célula en un modelo de ratón con ataxia de Friedreich mostró que la microglía deficiente en frataxina había aumentado las reacciones a los estímulos inflamatorios (lipopolisacárido) caracterizados por una mayor expresión de marcadores similares a M1 (marcadores proinflamatorios, p. ej., CD86⁺), una expresión reducida de marcadores similares a M2 (marcadores antiinflamatorios, p. ej., CD206) y una mayor producción de citocinas proinflamatorias. Por el contrario, el tratamiento con butirato puede contrarrestar estos cambios inmunometabólicos, iniciando una respuesta antioxidante a través de la vía itaconato-Nrf2-GSH y reduciendo la inflamación. En general, se sabe poco sobre la compleja interacción entre la inflamación, la activación inmunitaria, el metabolismo, el microbioma intestinal y la aparición de diabetes en personas con ataxia de Friedreich. Sin embargo, estudios preliminares sugieren que una mejor comprensión de los mecanismos inmunometabólicos podría conducir a la identificación de dianas terapéuticas para esta rara enfermedad. Aunque la reducción de frataxina se acepta ampliamente como la causa subyacente de la ataxia de Friedreich, aún no se ha establecido si la afectación órgano-específica se debe únicamente a la deficiencia de frataxina o también a la comunicación interorgánica.

Tratamiento

La omaveloxolona es el primer medicamento disponible para el tratamiento de pacientes mayores de 16 años y fue aprobada por la FDA en 2023, y por la Comisión Europea, en nombre de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en 2024. La omaveloxolona es un activador de la vía del factor nuclear (derivado eritroide 2) similar a 2 (Nrf2), que regula genes antioxidantes (p. ej., NQO1, SRXN1 y TXNRD1) y la actividad mitocondrial para neutralizar el estrés oxidativo. La farmacodinamia, la seguridad y la eficacia se evaluaron en un estudio de dos partes (MOXIe; un ensayo multicéntrico en 11 instituciones clínicas de EE. UU., Europa y Australia). El estudio de rango de dosis inicial (parte 1) estableció 160 mg/día como la dosis óptima. El ensayo de fase 2 (parte 2) mostró sus efectos beneficiosos con respecto al resultado primario, con una mejora de 1.55 puntos en las puntuaciones de la Escala de calificación de ataxia de Friedreich modificada (mFARS) (panel 1) a las 48 semanas en el grupo de omaveloxolona (n = 51), en comparación con un deterioro de 0.85 puntos en el grupo placebo (n = 52). A los pacientes que completaron la parte 2 se les ofreció participar en un estudio de extensión de etiqueta abierta por hasta 144 semanas adicionales. La asignación inicial del tratamiento se mantuvo ciega, de modo que se aplicó un diseño de inicio diferido en el análisis de los datos de 73 participantes. Entre el final de la segunda parte y la inscripción en la extensión abierta, hubo un período de lavado de 4 semanas. Durante este período, las puntuaciones mFARS de los pacientes tratados con omaveloxolona empeoraron a partir de las 48 semanas de tratamiento. En el estudio de extensión abierta, los pacientes tratados inicialmente con omaveloxolona mantuvieron su beneficio

durante la mayoría de los puntos temporales en comparación con aquellos tratados inicialmente con placebo (-2.91 puntos mFARS ± 1.437), en comparación con los pacientes que inicialmente recibieron placebo. Además, un análisis de emparejamiento de propensión de los datos del estudio MOXIe y los datos del registro de historia natural FACOMS mostró que los pacientes tratados con omaveloxolona tuvieron beneficios persistentes durante un período de 3 años, en comparación con los individuos no tratados, con un cambio menor desde el inicio en la mFARS cada año.

Un efecto adverso común de la omaveloxolona es la elevación de las aminotransferasas, que se presentó en 19 (37%) de los 51 participantes en el estudio MOXIe parte 2; los primeros resultados del tratamiento clínico mostraron que, durante el primer año, el 56.6% de los pacientes presentó al menos un valor de transaminasico por encima del límite superior de la normalidad. Sin embargo, la elevación de las concentraciones de aminotransferasas suele ocurrir poco después del inicio del tratamiento y revertirse en un plazo de 12 semanas, y parece estar relacionada con la activación de Nrf2 más que con la lesión hepática. También se observa con frecuencia un aumento de las concentraciones de colesterol. La magnitud de las mejoras observadas con el tratamiento con omaveloxolona es comparable al grado de deterioro funcional que los pacientes con ataxia de Friedreich suelen experimentar en el transcurso de 2 años, según datos de pacientes similares en el estudio de historia natural FACOMS. Sin embargo, el número relativamente pequeño de participantes y el hecho de que la elevación de las aminotransferasas pudiera haber llevado a la ruptura del cegamiento representan limitaciones importantes en el ensayo. Dada la aparición temprana de la ataxia de Friedreich, priorizar los ensayos clínicos pediátricos parece crucial.

Estimulación cerebral no invasiva

La evidencia sobre el uso de la estimulación cerebral no invasiva en el tratamiento de pacientes con ataxia de Friedreich es limitada, pero algunos estudios han demostrado un posible beneficio terapéutico. Un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, que utilizó estimulación transcraneal de corriente continua cerebelosa anódica durante 5 días en 24 pacientes, mostró una mejoría de la ataxia y de los síntomas cognitivos. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados más amplios para determinar los protocolos de estimulación óptimos y su eficacia en pacientes con ataxia de Friedreich.

Rehabilitación y cuidados paliativos

El manejo clínico de los pacientes con ataxia de Friedreich sigue siendo principalmente sintomático y se centra en apoyar el mantenimiento de la función. La mayoría de los síntomas se controlan mejor mediante un enfoque multidisciplinario, que incluye rehabilitación y tratamiento farmacológico según las directrices. El manejo incluye fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia. La fisioterapia debe centrarse en la marcha, el equilibrio, la coordinación, la postura y la fuerza muscular. Se fomenta la actividad física a lo largo de la vida, ya que la rehabilitación y la fisioterapia pueden beneficiar a las personas con ataxia de Friedreich a cualquier edad o etapa de la enfermedad, y ayudar a retrasar o mejorar el deterioro funcional. Un metaanálisis sugirió que el ejercicio terapéutico podría reducir la gravedad de la ataxia, pero los estudios incluidos en el metaanálisis han arrojado resultados contradictorios. También se recomiendan encarecidamente los cuidados paliativos tempranos y la planificación anticipada de la atención.

Ensayos clínicos en curso

Diseñar ensayos con la potencia estadística suficiente para una enfermedad rara multisistémica, de progresión lenta y heterogénea supone un reto. Los esfuerzos se ven obstaculizados aún más por la inconsistencia de las correlaciones genotipo-fenotipo y la escasez de biomarcadores. No obstante, varios ensayos clínicos investigan diversos enfoques terapéuticos. Estos enfoques incluyen la mejora de la función mitocondrial y la reducción del estrés oxidativo; la modulación de las vías metabólicas controladas por la frataxina; la sustitución de frataxina, estabilizadores o potenciadores de las concentraciones de frataxina; el aumento de la expresión del gen FXN; y, finalmente, la sustitución y edición génica.

El primer ensayo clínico que probó la omaveloxolona se completó con éxito; sin embargo, los ensayos futuros deben investigar su seguridad y eficacia a largo plazo en niños. Se planea un estudio de

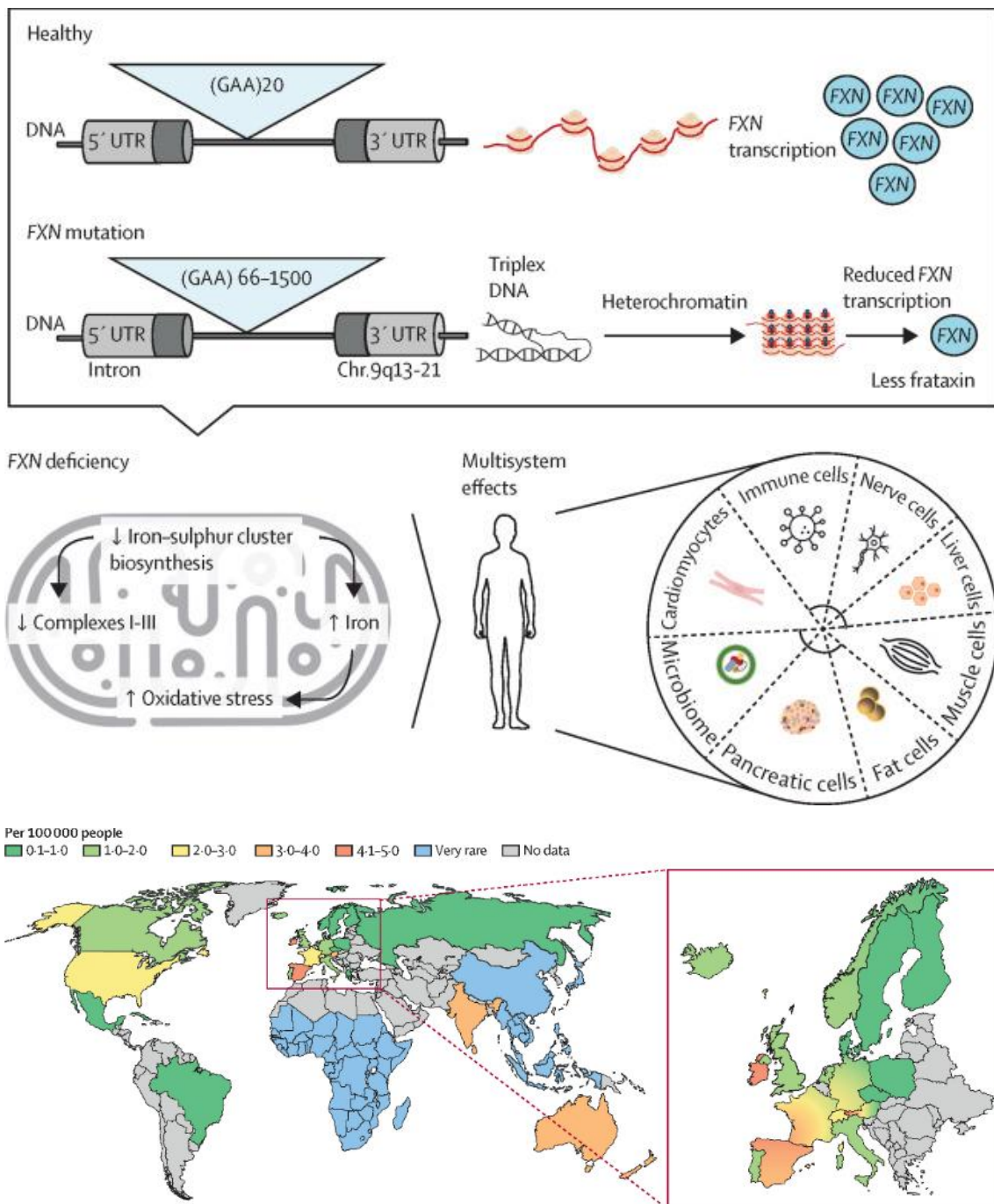
seguridad posautorización (fase 4) en todos los pacientes que reciben el fármaco, con un ensayo clínico independiente previsto para niños, y se ha iniciado un estudio de fase 1 (NCT06054893) para evaluar la farmacocinética en tres cohortes pediátricas. La vatiquinona (PTC-743) es una pequeña molécula de administración oral que inhibe la 15-lipoxigenasa, una enzima crucial que participa en la regulación del estrés oxidativo, la ferroptosis y las vías inflamatorias. El estudio de fase 3 MOVE-FA, que investigó la vatiquinona, no alcanzó su criterio de valoración principal: un cambio en la puntuación mFARS a lo largo de 72 semanas. Sin embargo, en el estudio de extensión a largo plazo, tras 36 meses, el grupo de tratamiento presentó un aumento de 3.75 puntos en la puntuación mFARS, en comparación con un aumento de 7.48 puntos en el grupo placebo. La vatiquinona produjo un beneficio de 3.7 puntos ($p > 0.001$, $n = 70$), lo que corresponde a una ralentización del 50% de la progresión de la enfermedad. Se está llevando a cabo un ensayo de fase 2 (NCT05485987) en niños pequeños (menores de 7 años). El elamipretido es un péptido que se localiza en la membrana mitocondrial interna, donde se une a la cardiolipina y modula la función mitocondrial. En estudios experimentales, aumentó la respiración mitocondrial y la producción de ATP, y redujo la formación de concentraciones de especies reactivas de oxígeno patógenas. Recientemente se completó un ensayo clínico de fase 1/2 (NCT05168774) con elamipretido, que compara diferentes regímenes de dosificación en personas con ataxia de Friedreich y pérdida de visión o cardiopatía avanzada, y se esperan los resultados.

Un estudio de intervención (NCT04192136) investiga el efecto combinado del ejercicio y 300 mg de ribósido de nicotinamida sobre el consumo máximo de oxígeno en pacientes con ataxia de Friedreich, para probar la hipótesis de que la intervención mejorará la fosforilación oxidativa mitocondrial en el músculo esquelético y aumentará la masa muscular. Un estudio monocéntrico de fase 2 en Italia (EudraCT 2021-006274-23) está investigando si el dimetilfumarrato aumenta las concentraciones de frataxina en los linfocitos de pacientes con ataxia de Friedreich.

Nomlabofusp (CTI-1601) es una terapia de reemplazo de frataxina administrada por vía subcutánea. Esta proteína de fusión recombinante incluye un péptido que penetra en las células y facilita la administración de frataxina humana a las mitocondrias, aumentando sus concentraciones. Los estudios de fase 1 y 2a con nomlabofusp mostraron aumentos dosis-dependientes de las frataxinas medidas en tejidos periféricos. Se está llevando a cabo una extensión abierta del estudio y se están planificando estudios de eficacia pediátricos y de fase 3.

DT-216 utiliza pequeñas moléculas quimeras dirigidas al gen FXN que se dirigen a la expansión de repeticiones GAA de FXN para modular los procesos transcripcionales nativos de la célula y restaurar la producción de frataxina. Este fármaco se administra por vía intravenosa. Un estudio de fase 1a (NCT05573698), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis única ascendente, reveló que el DT-216 fue bien tolerado y provocó un aumento dosis-dependiente de las concentraciones de ARNm de frataxina en biopsias de músculo esquelético. Se ha iniciado un estudio abierto de fase 1/2 (NCT06874010) para evaluar un fármaco de segunda generación con farmacocinética mejorada, el DT-216P2.

LX2006 es una terapia génica basada en virus adenoasociados (VAA) diseñada para restaurar las concentraciones de frataxina en una única infusión intravenosa. Dos ensayos de fase 1 de dosis ascendente en pacientes con ataxia de Friedreich y miocardiopatía, el SUNRISE-FA y el ensayo iniciado por investigadores de *Weill Cornell Medicine*, informaron una reducción del 25% en el índice de masa ventricular izquierda en el 75% de los pacientes con índice de masa ventricular izquierda elevado al inicio a los 12 meses. mejoras clínicamente significativas en los biomarcadores cardíacos, las medidas funcionales y la expresión de frataxina en todos los pacientes, y ningún evento adverso grave.⁸⁹ Ahora se está planificando un ensayo de registro.



Kathrin Reetz et al. Friedreich's ataxia—a rare multisystem disease. *Lancet Neurology*, Volume 24, Issue 7, p614-624, July 2025.

Pangenoma del arroz silvestre y cultivado

Oryza rufipogon, el progenitor silvestre del arroz cultivado asiático *Oryza sativa*, es un recurso importante para el mejoramiento del arroz. **Dongling Guo, Yan Li, Hengyun Lu, Yan Zhao, Nori Kurata, Xinghua Wei, Ahong Wang y colegas** presentan un pangenoma de arroz silvestre cultivado basado en 145 ensamblajes a nivel cromosómico, que comprende 129 accesiones genéticamente diversas de *O. rufipogon* y 16 variedades diversas de *O. sativa*. Este pangenoma contiene 3,87 Gb de secuencias que están ausentes en el genoma de referencia de *O. sativa ssp. japonica* cv. *nipponbare*. Capturaron ensamblajes alternativos que incluyen información heterocigótica faltante en los ensamblajes primarios

e identificaron un total de 69 531 pangenes, con 28 907 genes centrales y 13 728 genes específicos del arroz silvestre. Observaron una mayor abundancia y una diversidad significativamente mayor de análogos de genes de resistencia en el arroz silvestre que en los cultivares. Este análisis indica que dos subpoblaciones cultivadas, intro-indica y basmati, se generaron a través de flujos génicos entre cultivares en el sur de Asia. También proporcionan evidencia sólida que respalda la teoría de que la domesticación inicial de todo el arroz cultivado en Asia ocurrió solo una vez. Además, registraron 855 122 polimorfismos de un solo nucleótido diferenciados y 13 853 variaciones de presencia-ausencia diferenciadas entre indica y japónica, que podrían atribuirse a la divergencia de sus respectivos ancestros y a la existencia de un cuello de botella genético mayor en la japónica. Este estudio proporciona recursos de referencia para mejorar el arroz y enriquece nuestra comprensión de los orígenes y el proceso de domesticación del arroz.

El arroz cultivado asiático (*Oryza sativa* L.) se domesticó a partir de su progenitor silvestre *O. rufipogon* y es uno de los cultivos alimentarios más importantes del mundo. Aumentar la producción de arroz es crucial para abordar los desafíos globales y satisfacer la demanda alimentaria impulsada por el rápido crecimiento poblacional y los cambios ambientales. La especie *O. rufipogon*, geográfica y genéticamente diversa, constituye un reservorio genético clave que contiene valiosos rasgos de resistencia al estrés y competitividad frente a las malezas para el mejoramiento genético del arroz moderno.

Desde la publicación de los genomas preliminares de los cultivares *O. sativa ssp. japonica* y *O. sativa ssp. indica*, y del primer genoma de referencia completo del arroz japonica *Nipponbare*, se han realizado numerosos estudios genómicos exhaustivos sobre diversas variedades de arroz cultivado. Un único genoma de referencia no puede representar completamente la diversidad genética de una especie y podría obstaculizar la investigación en genómica funcional. Los estudios de pangenoma ofrecen una visión integral de la diversidad genética, la evolución de las especies y el mejoramiento de cultivares. Se han realizado estudios de pangenoma del arroz mediante secuenciación de nueva generación a gran escala. Los avances en secuenciación, y especialmente en la tecnología de lectura larga, han mejorado la investigación del pangenoma del arroz al permitir una identificación más precisa de las variaciones estructurales (VE) y una descripción completa de la diversidad genética.

Los estudios de genética de poblaciones han revelado que el antiguo arroz japónica se domesticó inicialmente a partir de la población de *O. rufipogon* grupo IIIa (Or-IIIa) en China, y que el arroz indica se domesticó posteriormente cuando el antiguo arroz japónica se extendió hacia el sur y el oeste de Asia y se cruzó con la población local de *O. rufipogon* grupo I (Or-I). A partir de esto, se propuso el modelo de «orígenes múltiples pero domesticación única» para diferentes subespecies de arroz. La construcción del primer pangenoma del arroz basado en sintelogs respaldó aún más la hipótesis de la domesticación única. También se propuso un modelo de arroz de orígenes múltiples, que sugería domesticaciones separadas e independientes para japónica, indica y *O. sativa ssp. aus*. Sin embargo, la investigación actual sobre el pangenoma del arroz se centra principalmente en poblaciones cultivadas, y se carece de investigaciones sobre diversos recursos silvestres, especialmente *O. rufipogon*. Por lo tanto, la construcción de un pangenoma de alta calidad de *O. rufipogon* es esencial para orientar futuras estrategias de mejoramiento del arroz y comprender las vías evolutivas y de domesticación.

En este estudio, los autores construyen una referencia completa del pangenoma de *O. rufipogon*–*O. sativa* de 145 genomas a nivel cromosómico, utilizando principalmente la secuenciación de alta fidelidad (HiFi) de PacBio. Identificaron con precisión una amplia gama de variaciones de secuencia y anotaron completamente los modelos genéticos y los elementos transponibles (ET) en los genomas de arroz cultivado y silvestre. Examinaron la diversidad de secuencias mediante la captura de ensamblajes alternativos que incluyen información heterocigótica ausente en los ensamblajes primarios de 133 genomas HiFi. Realizaron un análisis profundo de flujos génicos complejos, tanto dentro de los cultivares como entre cultivares y arroz silvestre, delineando las vías evolutivas y de domesticación de diversos tipos de arroz. Este estudio proporciona evidencia sólida que respalda la hipótesis de que las regiones de domesticación inicial de todo el arroz cultivado asiático tuvieron un origen monofilético a partir de Or-IIIa, el ancestro del arroz japónica. Estos hallazgos arrojan luz sobre los cambios genómicos ocurridos en el arroz cultivado durante sus procesos de origen y domesticación, y proporcionan recursos valiosos para mejorar las variedades de arroz en términos de rendimiento, calidad, adaptabilidad ambiental y resistencia a enfermedades y estrés.

(<50 pb) en los casos de pérdida en comparación con los adultos. En general, estos hallazgos indican que alrededor de 1 de cada 136 embarazos se pierde debido a un genotipo patogénico de variante de secuencia pequeña en el feto. Estos resultados resaltan la vasta diversidad de secuencias que se pierde en el embarazo temprano.

Las mutaciones de la línea germinal se transmiten de progenitores a sus descendientes. Ocurren antes de la formación de un óvulo fecundado, se encuentran en todas las células de la descendencia y pueden evaluarse mediante muestras de tejido somático. Existe un amplio conocimiento sobre las mutaciones de la línea germinal que aparecen *de novo* en la descendencia (DNM). La mayoría de las DNM son de origen paterno, aunque existen regiones genómicas en las que la contribución parental es casi igual. Las DNM contribuyen al riesgo de enfermedad, su frecuencia se correlaciona con la edad parental en el momento de la concepción y se agrupan en áreas cercanas a eventos de recombinación. Sin embargo, se sabe poco sobre las DNM que impiden que un óvulo fecundado llegue a término y no está claro por qué algunos sitios o genes carecen de variantes de secuencia y por qué algunas variantes nunca se observan en estado homocigoto.

La recombinación baraja el genoma entre generaciones, lo que permite la selección de ciertos haplotipos en favor de otros. Si bien esto proporciona una ventaja evolutiva, el proceso de recombinación tiene un costo, ya que es mutagénico. Un fallo en la recombinación durante la meiosis también puede resultar en aneuploidías, es decir, cromosomas adicionales (trisomías) o faltantes (monosomías). Una cuarta parte de los embarazos termina en aborto espontáneo y aproximadamente la mitad de las pérdidas se explican por aneuploidías de un solo cromosoma o un juego adicional de cromosomas (triploidías). Una variante de secuencia en SYCE2 se asocia con patrones de recombinación y aborto espontáneo, con un efecto más pronunciado en cromosomas más largos. Las aneuploidías de cromosomas más grandes son más raras en abortos espontáneos que en blastocistos de fertilización *in vitro*. En general, esto indica que existe una considerable variación estructural presente en el aborto espontáneo temprano, a la que solo se puede acceder mediante el muestreo directo de productos de la concepción que no llegan a término.

Encontrar las causas genéticas del aborto espontáneo cromosómicamente normal (euploide) también ha resultado difícil. Estudios genéticos previos sobre la pérdida gestacional euploide se han centrado principalmente en pérdidas tardías o en embarazos complicados por anomalías estructurales, mientras que los estudios sobre pérdidas tempranas se han visto limitados por la inaccesibilidad del material fetal y la contaminación de células maternas. Por lo tanto, el papel de las variantes de secuencia pequeña (SSV, indeles pequeños y variantes de un solo nucleótido [SNV]) y las variantes del número de copias (CNV) no se ha evaluado directamente a escala en la pérdida gestacional temprana.

A pesar de su elevado coste social, la pérdida gestacional temprana está poco investigada y existen escasas intervenciones terapéuticas. El estudio *Copenhagen Pregnancy Loss* (COPL) se inició para mejorar la comprensión de la pérdida gestacional mediante el reclutamiento a gran escala de pacientes consecutivas con diagnóstico clínico de pérdida gestacional, la fenotipificación detallada y el muestreo exhaustivo de material fetal y parental. Los autores presentan los resultados del estudio genómico de 467 tríos afectados por pérdida gestacional (feto, madre y padre), incluyendo 1007 muestras fetales y 934 muestras parentales. Esto permitió documentar la diversidad de secuencias presente únicamente en la pérdida gestacional temprana y describir la compleja interacción entre la recombinación meiótica y las mutaciones puntuales.

Arnadottir, G.A., Jonsson, H., Hartwig, T.S. et al. Sequence diversity lost in early pregnancy. *Nature* 642, 672–681 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09031-w>

Seguimiento celular multigeneracional de la replicación del ADN y el daño hereditario del ADN

La heterogeneidad celular es una característica universal de la vida. Si bien los procesos biológicos afectados por la variación intercelular son múltiples, desde la plasticidad del desarrollo hasta la heterogeneidad tumoral y las respuestas diferenciales a fármacos, las causas de la heterogeneidad celular siguen siendo en gran medida inciertas. Las firmas mutacionales y epigenéticas de la (epi)genómica del cáncer son eficaces para deducir los procesos que moldearon la evolución del genoma del cáncer. Sin embargo, los análisis retrospectivos enfrentan dificultades para resolver cómo surge la heterogeneidad celular y se propaga a las generaciones celulares posteriores. **Andreas Panagopoulos, Merula Stout, Sinan Kilic, Peter Leary, Julia Vornberger, Virginia Pasti y colegas** utilizaron el rastreo multigeneracional de células individuales basado en proteínas marcadas endógenamente y herramientas computacionales diseñadas a medida para dilucidar cómo las perturbaciones oncogénicas inducen asimetría de células hermanas y heterogeneidad fenotípica. La edición genómica dual basada en CRISPR permitió el rastreo simultáneo de patrones de replicación de ADN y lesiones endógenas hereditarias de ADN. Se rastrearon árboles de linaje celular de hasta cuatro generaciones en células de crecimiento asincrónico, y los análisis de linaje con resolución temporal se combinaron con mediciones de punto final del ciclo celular y marcadores de daño del ADN mediante tinción iterativa. Además de revelar la dinámica de replicación y reparación, la herencia de daños y la aparición de heterogeneidad en células hermanas a lo largo de múltiples generaciones celulares, mediante la combinación con la transcriptómica unicelular, delinearon cómo eventos oncogénicos comunes desencadenan múltiples rutas hacia la poliploidización con distintos resultados para la integridad genómica. Este estudio proporciona un marco para analizar la plasticidad fenotípica a nivel unicelular y arroja luz sobre procesos celulares que podrían asemejarse a eventos tempranos durante el desarrollo del cáncer.

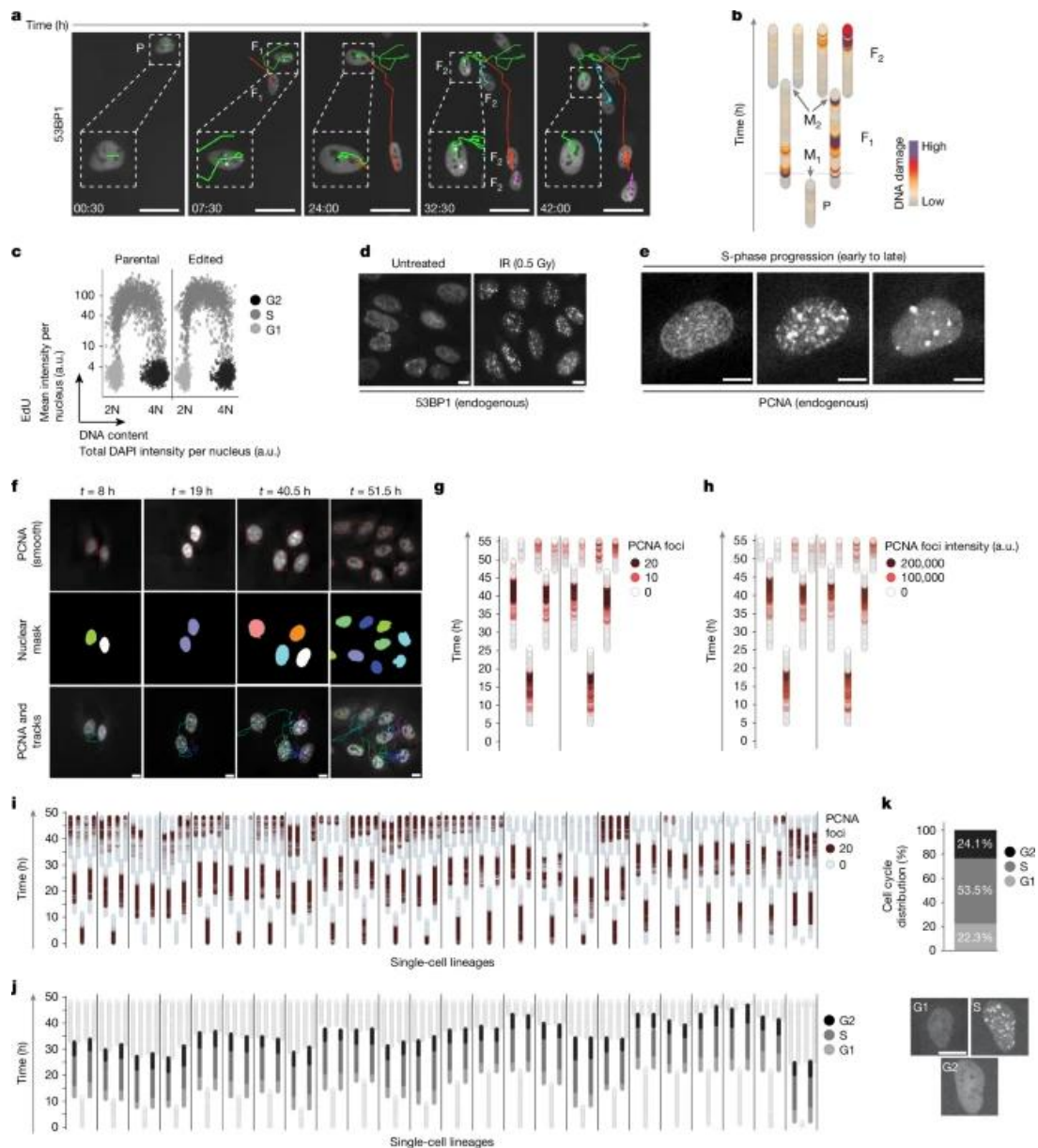
La heterogeneidad celular, tanto genética como no genética, es omnipresente en la naturaleza, pero no está suficientemente representada en el comportamiento de conjunto de las poblaciones celulares. Los procesos estocásticos en las células, como los que intervienen en la transcripción, la traducción, el recambio proteico y la división celular, provocan fluctuaciones en los componentes celulares y en las reacciones bioquímicas que pueden impulsar la variabilidad fenotípica. Esta variación estocástica puede verse atenuada o amplificada por factores deterministas, la mayoría de los cuales son desconocidos.

La plasticidad fenotípica es un sello distintivo del cáncer, y la mayoría de los tumores muestran heterogeneidad espacial y temporal, tanto genética como no genética, lo que afecta la adaptabilidad y la resistencia a las terapias contra el cáncer. La evolución somática darwiniana clásica, impulsada por mutaciones, selección y expansión clonal, parece ser insuficiente para explicar plenamente la progresión del cáncer y las respuestas a las terapias. Además, las lesiones genómicas que condicionan la evolución y adaptación del genoma del cáncer no suelen resolverse en un solo ciclo celular, sino que se segregan en generaciones celulares posteriores. Se desconoce cómo se entrelazan la heterogeneidad genética y no genética, así como la dinámica con la que surge y se propaga la heterogeneidad fenotípica a lo largo de las generaciones celulares.

La poliploidización por duplicación del genoma completo ocurre con frecuencia en el cáncer y se asocia con una mayor variabilidad fenotípica. La poliploidización puede provocar inestabilidad cromosómica y aneuploidía, que se correlacionan con la resistencia a la terapia y un pronóstico desfavorable para los pacientes. La aneuploidía puede surgir por una división celular errónea, y las divisiones celulares asimétricas promueven la variabilidad intercelular, incluyendo heterogeneidad tanto genética como no genética. Existen vías alternativas para la poliploidización, pero aún no se ha esclarecido cómo afectan la integridad del genoma y la variabilidad celular entre las células cancerosas.

Un factor principal en la carcinogénesis es el estrés replicativo inducido por oncogenes. El estrés replicativo endógeno e inducido por oncogenes da lugar a lesiones hereditarias del ADN que se transmiten a través de la división celular a las células hijas. Estas lesiones hereditarias pueden ser una consecuencia inevitable de la activación estocástica del origen de replicación, lo que resulta en ADN subreplicado en grandes replicones del genoma humano. En las células hijas, las lesiones genómicas hereditarias regulan la duración de G1 y determinan la decisión entre la quiescencia y el compromiso

del ciclo celular. Están unidas por el lector de cromatina 53BP1, que las protege de la degradación nucleolítica y regula su tiempo de replicación en la siguiente fase S. Si bien representan un paradigma para la herencia de las lesiones genómicas, no está claro si las cicatrices de cromatina marcadas por 53BP1 afectan la heterogeneidad de las células hermanas y se propagan a generaciones celulares posteriores. En este estudio, para superar las limitaciones del rastreo celular y complementar los análisis retrospectivos de la evolución de células cancerosas centrados en la genómica, diseñaron un enfoque cuantitativo multigeneracional para el rastreo de células individuales y el análisis de linaje. Este enfoque se basa en el marcaje de proteínas endógenas mediante edición genómica mediada por CRISPR-Cas9, algoritmos de segmentación y rastreo celular a medida, y mediciones de puntos finales de células individuales mediante tinción iterativa. Aplicado a diversas condiciones de estrés de replicación oncogénica y daño del ADN, proporciona información con resolución temporal sobre la herencia del daño y la aparición de asimetría en células hermanas, y arroja luz sobre las vías de poliploidización y la variabilidad fenotípica asociada que pueden contribuir a la evolución del cáncer.



Panagopoulos, A., Stout, M., Kilic, S. et al. Multigenerational cell tracking of DNA replication and heritable DNA damage. *Nature* 642, 785–795 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08986-0>

Análisis de la evolución de la expresión génica embrionaria

La expresión génica puede cambiar rápidamente, pero también puede estar muy limitada incluso a lo largo de largas escalas evolutivas. **Large et al.** analizaron la expresión génica a lo largo del desarrollo de dos especies de nematodos: *Caenorhabditis elegans* y *C. briggsae*. Estas dos especies tienen linajes celulares deterministas, lo que permitió a los investigadores comparar células equivalentes, algo que no siempre es cierto en otros organismos distantes. Descubrieron que la regulación génica implicada en el desarrollo estaba muy conservada, pero muchos genes poco expresados y específicos de cada célula se han alterado con el tiempo. Los tipos de células neuronales también mostraron una mayor divergencia en comparación con otros tejidos. Este conjunto de datos proporciona información importante sobre la evolución de la expresión génica en estos importantes organismos modelo.

Se desconoce cómo cambian a lo largo de la evolución los patrones de expresión génica durante el desarrollo, desde las células progenitoras hasta las terminales. Estudios recientes de genómica del desarrollo de células individuales han demostrado la posibilidad de medir exhaustivamente los transcriptomas de todos los diversos tipos de células progenitoras y terminales presentes en embriones animales. Los cambios en la regulación génica durante el desarrollo pueden tener una función adaptativa o podrían ocurrir a pesar de una función celular aparentemente conservada, un fenómeno denominado deriva de sistemas de desarrollo. Dado que la mayoría de los estudios previos se han centrado en un pequeño número de genes o tipos celulares, se desconoce en qué medida la expresión génica y su dinámica cambian a lo largo de la evolución para el conjunto completo de genes y tipos celulares.

Caenorhabditis elegans es un organismo modelo de desarrollo ampliamente estudiado, notable por su linaje invariante y su catálogo completo de tipos celulares. La especie emparentada *C. briggsae* divergió de *C. elegans* hace más de 20 millones de años, pero se desarrolló a través de un linaje esencialmente idéntico de progenitores del desarrollo, lo que resultó en la misma lista de tipos de células terminales. Esto convierte a *Caenorhabditis spp.* en un sistema ideal para comparar la expresión génica de tipos celulares equivalentes a lo largo de la evolución y determinar qué células y genes presentan mayor o menor divergencia de expresión.

Christopher R. L. Large compararon la expresión génica en más de 175 000 células de cada especie, abarcando desde la embriogénesis hasta la gastrulación y la diferenciación terminal. Anotaron estas células para identificar 429 tipos de células progenitoras y terminales compartidas, lo que permitió comparar la expresión génica a escala de organismo completo. Posteriormente, identificaron características que predicen la expresión conservada para cada gen y tipo celular. Descubrieron que la mayor parte de la expresión génica está conservada, pero la expresión de miles de genes ha divergido entre estas especies, incluyendo un número considerable que ha experimentado cambios en el momento de expresión. En particular, la expresión de factores de transcripción del desarrollo y sus redes reguladoras génicas predichas se mantuvieron en gran medida conservadas entre especies. Al comparar tipos celulares homólogos entre especies, observaron que algunos tipos celulares, incluyendo las neuronas embrionarias, mostraron tasas de evolución del transcriptoma más altas que otros, como las del intestino y el músculo. A lo largo del desarrollo, el punto medio de la embriogénesis, en promedio, presentó un cambio transcriptómico reducido, lo que proporcionó evidencia adicional para el modelo postulado de "reloj de arena del desarrollo". Sin embargo, estos patrones de conservación específicos de cada etapa variaron entre los tipos celulares. Finalmente, determinaron el destino de la expresión evolutiva de muchos genes duplicados, incluyendo casos de posible neofuncionalización, subfuncionalización y pseudogenización.

Este trabajo proporciona una comprensión, con resolución de linaje, de la evolución de la expresión génica a nivel de todo el genoma a escala embrionaria. Proporciona mediciones cuantitativas del grado de evolución de la expresión génica e infiere variación celular específica en la expresión génica. Las diferencias de expresión observadas proporcionan numerosos ejemplos que pueden guiar futuros estudios mecanísticos de la evolución regulatoria. Finalmente, este conjunto de datos proporcionará un recurso integral para guiar el estudio de la evolución de la expresión génica en sistemas donde se desconoce la conservación del linaje.

Christopher R. L. Large et al. Lineage-resolved analysis of embryonic gene expression evolution in C. elegans and C. briggsae. Science, 19 Jun 2025, Vol 388, Issue 6753.



euroespes
health

Terapia génica

Aprobación de la terapia génica para la distrofia muscular de Duchenne: una perspectiva europea

La terapia génica se ha convertido en un enfoque prometedor para enfermedades previamente intratables, como la distrofia muscular de Duchenne (DMD), un trastorno progresivo causado por mutaciones en la DMD que provoca pérdida temprana de la deambulación y muerte prematura. Como el ADN complementario de la distrofina excede la capacidad de los vectores virales actuales, se han desarrollado transgenes de microdistrofina. La transferencia de genes de microdistrofina modifica sustancialmente la progresión de la enfermedad en modelos animales.

El Programa de Aprobación Acelerada de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) permite la aprobación temprana de medicamentos que tratan afecciones graves con necesidades no satisfechas con base en un criterio de valoración sustituto razonablemente validado que predice el beneficio clínico. En junio de 2023, la FDA de los Estados Unidos otorgó la aprobación acelerada a la terapia génica de microdistrofina rAAVrh74 delandistrógeno moxe-parvovec (comercializado como Elevidys) para pacientes ambulatorios de 4 a 5 años con DMD sobre la base de la expresión del transgén en un ensayo de fase 2 (NCT03769116) en pacientes de 4 a 7 años, donde el criterio de valoración funcional (puntuación de la Evaluación Ambulatoria North Star [NSAA]) no mostró una diferencia estadísticamente significativa. Los análisis post-hoc sugirieron un beneficio en pacientes de 4 a 5 años. Los estadísticos de la FDA recomendaron precaución debido a la falta de significación del resultado general. Se requirió un ensayo confirmatorio para demostrar un beneficio clínico para la aprobación completa.

Este ensayo de fase 3 (NCT05096221) no alcanzó la significación estadística para su criterio de valoración principal (puntuación NSAA) a pesar de la robusta expresión transgénica. Tras una Solicitud de Licencia Biológica complementaria para la aprobación tradicional en pacientes mayores de 4 años con DMD, las Oficinas de Evaluación Clínica, Productos Terapéuticos y Bioestadística y la División de Bioestadística de Farmacovigilancia de la FDA de EE. UU. emitieron una recomendación de Respuesta Completa, rechazando la solicitud. En junio de 2024, el Director del Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos revocó este rechazo, citando beneficios en los resultados secundarios a pesar de que los estadísticos de la FDA de EE. UU. los consideraron ininterpretables. La decisión enfatizó las correlaciones entre los resultados secundarios y la expresión de microdistrofina. Por lo tanto, el delandistrógeno moxeparvovec recibió la aprobación completa para pacientes ambulatorios mayores de 4 años, a pesar de su eficacia no probada en comparación con placebo. De manera similar, otro ensayo de terapia génica de fase 3 basado en virus adenoasociados (AAV) (NCT04281485) que involucra un constructo diferente de microdistrofina, fordadistrogen movaparovvec, tampoco mostró eficacia clínica, a pesar de la alta expresión de microdistrofina (85%) en pacientes tratados *versus* baja expresión de microdistrofina (6% dentro del ruido de fondo de la medida) en pacientes que recibieron placebo.

Ambos ensayos de fase 3 utilizaron la puntuación NSAA como criterio principal de valoración de eficacia; la NSAA es una medida funcional validada donde un cambio de dos o tres puntos es clínicamente significativo. El ensayo de fase 1 no controlado de delandistrogen moxeparvovec en cuatro pacientes de 4 a 7 años informó una mejoría de hasta 8 puntos. Sin embargo, la progresión de la enfermedad varía ampliamente; algunos niños desarrollan función hasta los 6 años o más, mientras que otros se estabilizan o declinan, lo que complica la evaluación de la progresión lenta de la microdistrofina en ensayos de 48 semanas. En el ensayo de fase 3, la diferencia de medias de mínimos cuadrados de la NSAA fue de solo 0.65 puntos ($p = 0.2441$) a pesar de la expresión sustancial del transgén (34.2 % frente a 0.0%). Los resultados secundarios favorecieron numéricamente el tratamiento sobre el placebo, pero no alcanzaron la significación estadística debido a las restricciones de error.

Se desconoce la eficacia a largo plazo del delandistrógeno moxeparvovec. Los vectores virales no integradores, como el AAV, suelen permanecer como episomas extracromosómicos, que suelen perderse durante la división celular. Se necesita precaución al extrapolar la prometedora duración del efecto con onasemnogén abeparvovec en la atrofia muscular espinal, en la que las células neuronales diana se diferencian terminalmente. En contraste, las miofibras postmitóticas tienen capacidad

regenerativa a través de células madre que pueden entrar en el ciclo celular tras una lesión. Sin una microdistrofina completamente funcional, el daño inducido por el ejercicio y los procesos distróficos continuarán, y se prevé que el número de transgenes disminuya debido al recambio muscular, lo que hace impredecible la expresión transgénica a largo plazo. Las respuestas inmunitarias contra rAAVrh74 impiden la repetición del tratamiento con delandistrógeno moxeparvovec y limitan el acceso a otras terapias futuras basadas en AAV.

El delandistrógeno moxeparvovec tiene efectos secundarios a corto plazo manejables, como náuseas, vómitos y disminución del apetito, pero también un riesgo considerable de lesión hepática aguda que requiere inmunosupresión. En marzo de 2025, un paciente falleció por insuficiencia hepática aguda dos meses después de la infusión. La experiencia previa con terapia génica en la atrofia muscular espinal muestra que, con su uso en la práctica clínica, pueden surgir eventos adversos raros pero graves que podrían no observarse en ensayos clínicos.

Tras la aprobación de la FDA estadounidense, las agencias reguladoras de Baréin, Brasil, Israel, Kuwait, Omán, Catar y los Emiratos Árabes Unidos autorizaron el delandistrógeno moxeparvovec, lo que generó solicitudes de acceso por parte de familias europeas y varias iniciativas de financiación colectiva. El delandistrógeno moxeparvovec tiene un precio de 3.2 millones de dólares estadounidenses. El uso de productos con perfiles de riesgo-beneficio inciertos sobrecargará los presupuestos destinados a enfermedades raras, desviando recursos de otras opciones y terapias de apoyo. La aprobación de delandistrógeno moxeparvovec por parte de la FDA estadounidense ha suscitado un debate sobre los estándares para nuevas terapias y tiene implicaciones de gran alcance para los pacientes, la comunidad con DMD, los estándares regulatorios y el desarrollo de terapias. Si bien una aprobación acelerada es crucial para el tratamiento de afecciones como la DMD, el parámetro de referencia para las terapias de enfermedades raras debe mantenerse alto. Los esfuerzos deben centrarse en comprender la discrepancia entre la alta expresión de microdistrofina y la ausencia de una mejoría funcional estadísticamente significativa, ya sea debido a la omisión de ventanas terapéuticas, a las diferencias entre la microdistrofina y la distrofina de longitud completa, o al diseño del ensayo clínico.

Sigue siendo incierto quién se beneficiará de la aprobación de delandistrógeno moxeparvovec en la UE o el Reino Unido. Dado su alto coste y su naturaleza de un solo uso, se requiere más evidencia para evaluar su amplio impacto y justificar su adopción generalizada.

Hannah Jolly et al. Gene therapy approval for Duchenne muscular dystrophy: a European perspective. Lancet, Volume 405, Issue 10489, p1572-1573, May 03, 2025.



euroespes
health



Farmacogenómica

Farmacogenómica de los inhibidores del TNF

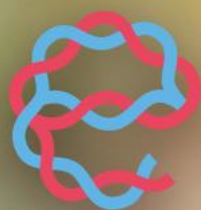
Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNFi) son fármacos biológicos que actúan sobre el TNF α , una citocina proinflamatoria clave, para suprimir la actividad de la enfermedad y aliviar los síntomas de diversas enfermedades autoinmunes, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal. **Zainab Jan y colegas** estudiaron los cinco TNFi aprobados por la FDA estadounidense, incluyendo los anticuerpos monoclonales infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol y la proteína de fusión del receptor soluble TNF α etanercept, con una breve mención de otros biosimilares disponibles para TNFi. Resumen la evidencia reciente sobre la farmacocinética, farmacodinámica y farmacogenómica de TNFi, con un enfoque particular en las variantes del antígeno leucocitario humano (HLA) en términos de su contribución genética a la respuesta a TNFi. Las variantes de HLA se han relacionado con la heterogeneidad en la eficacia y seguridad de TNFi entre los pacientes. Con base en la evidencia resumida, analizan la posible utilidad clínica de las pruebas para variantes farmacogenéticas vinculadas a la respuesta a TNFi antes de la prescripción del fármaco, y también abordan las futuras direcciones para lograr un tratamiento personalizado para los usuarios de TNFi.

Jan Z, El Assadi F, Velayutham D, Mifsud B, Jithesh PV. Pharmacogenomics of TNF inhibitors. Front Immunol. 2025 May 21;16:1521794. doi: 10.3389/fimmu.2025.1521794. PMID: 40469293; PMCID: PMC12133927.

Farmacogenómica del receptor acoplado a proteína G (GPCR)

El campo de la farmacogenética, la investigación de la influencia de una o más variantes de secuencia en los fenotipos de respuesta a fármacos, es un caso especial de la farmacogenómica, una disciplina que adopta un enfoque de todo el genoma. La secuenciación masiva paralela de nueva generación (NGS) ha permitido que la farmacogenética se integre a la farmacogenómica con respecto a la identificación de variantes asociadas con pacientes respondedores y no respondedores, la respuesta óptima a fármacos y las reacciones adversas a fármacos. La gran cantidad de variantes de GPCR, tanto raras como comunes, que se presentan de forma natural deben considerarse en el contexto de las señales provenientes de todo el genoma. Se establecieron muchos fundamentos de la farmacogenética para los genes del receptor acoplado a proteína G (GPCR), ya que son dianas primarias de un gran número de fármacos terapéuticos. Los estudios funcionales, que demuestran variantes de GPCR probablemente patógenas, han sido fundamentales para el establecimiento de modelos utilizados en el análisis *in silico*. Las variantes en los genes GPCR incluyen variantes de un solo nucleótido, tanto codificantes como no codificantes, e inserciones o deleciones (indeles) que afectan la expresión en la superficie celular (tráfico, dimerización y desensibilización/regulación negativa), la unión de ligandos y el acoplamiento a proteína G, así como variantes que resultan en un empalme alternativo que codifica isoformas/expresión variable. A medida que aumenta la cantidad de datos sobre el genoma de GPCR, cabe esperar un aumento en el uso de etiquetas de fármacos que indiquen variantes que impactan significativamente el uso clínico de agentes dirigidos a GPCR. **Miles D Thompson y colegas** analizan las implicaciones de los datos farmacogenómicos de GPCR derivados de los genomas disponibles de individuos con un fenotipado preciso de la estructura y función del receptor, así como de las interacciones receptor-ligando, y los posibles beneficios para los pacientes de una selección optimizada de fármacos. Entre los ejemplos que se analizan se incluyen el sistema renina-angiotensina en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), el probable papel de los receptores de quimiocinas en la tormenta de citocinas y las posibles intervenciones con receptores activadores de proteasas (PAR). También se analizan los recursos dedicados a GPCR, incluyendo herramientas computacionales disponibles públicamente.

Thompson MD, Reiner-Link D, Berghella A, Rana BK, Rovati GE, Capra V, Gorvin CM, Hauser AS. G protein-coupled receptor (GPCR) pharmacogenomics. Crit Rev Clin Lab Sci. 2024 Dec;61(8):641-684. doi: 10.1080/10408363.2024.2358304. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39119983.



euroespes
health



Epigenética

La variación inducida por el entorno en los ARN pequeños (ARNp) de los espermatozoides está relacionada con la expresión génica y los elementos transponibles en la descendencia

Los factores ambientales no solo afectan la condición paterna, sino que también pueden reflejarse en las siguientes generaciones, donde los ARN pequeños (ARNp) mediados por los espermatozoides pueden contribuir a la transmisión de los efectos paternos. Los ARNp desempeñan un papel clave en la línea germinal masculina en el mantenimiento y la reparación del genoma, especialmente en la respuesta al estrés ambiental y el consiguiente aumento de la actividad de los elementos transponibles (ET). **Alice M. Godden, Willian T. A. F. Silva, Berrit Kiehl, Cécile Jolly, Leighton Folkes, Ghazal Alavion y Simone Immler** investigaron cómo el entorno social (alta y baja competencia) de los machos de pez cebra *Danio rerio* afecta los ARNs pequeños en los espermatozoides y cómo estos se relacionan con la expresión génica y la actividad de las endonucleasas (TE) en sus crías. En un primer experimento, recolectaron muestras de esperma tras exponer a los machos a cada entorno social durante dos semanas para evaluar la expresión diferencial de microARN (miARN) y ARN que interactúan con piwi (piARN). En otro experimento, realizaron fertilizaciones *in vitro* tras un período de dos semanas utilizando un diseño de nidada dividida para controlar los efectos maternos y recolectamos embriones a las 24 h para evaluar la expresión diferencial de genes y TE. Desarrollaron nuevas herramientas de predicción computacional para vincular los ARNs pequeños de los espermatozoides con TE y genes expresados diferencialmente en los embriones. Los resultados respaldan la idea de que la respuesta al estrés molecular en la línea germinal masculina tiene efectos significativos posteriores en las vías moleculares, y proporcionan una relación directa entre los ARNs pequeños, los TE y la expresión génica. La importancia de la herencia no genética de la variación inducida ambientalmente en la condición paterna para la aptitud física de la descendencia es cada vez más aceptada. Diversos factores afectan no solo la condición del padre, sino también a la descendencia resultante, incluyendo la temperatura, la dieta, las interacciones sociales y el estrés. Si bien se acepta generalmente que estos efectos pueden transferirse a través de factores epigenéticos (es decir, no codificados por el ADN), como los patrones de metilación, la estructura de la cromatina y los ARN pequeños (ARNp), no está claro si estos factores que llegan a los espermatozoides son adaptativos o forman parte de la respuesta de reparación y mantenimiento de la línea germinal masculina al estrés ambiental. En este estudio, los autores se centraron en el posible papel de los ARNp en los espermatozoides en la transmisión de los efectos paternos intergeneracionales y su vínculo con la actividad de los elementos transponibles (ET) y la expresión génica en la descendencia resultante. Entre los ARNs pequeños mediados por los espermatozoides, se sabe que los ARN micro (mi) y piwi-interactuantes (pi) exhiben una expresión diferencial en los espermatozoides y pueden contribuir a la herencia no genética. Por ejemplo, en ratas noruegas macho adultas *Rattus norvegicus*, el estrés térmico alteró la expresión génica, así como la expresión de miARN en espermatocitos y espermátidas, y en el pez cebra *Danio rerio*, el estrés térmico afectó el perfil de miARN en los testículos. Los perfiles de miARN y piARN en los espermatozoides de ratones domésticos macho *Mus musculus* expuestos a traumas cuando eran jóvenes difirieron de los perfiles en los espermatozoides de ratones de control, y estas diferencias en la expresión de ARNs pequeños se relacionaron directamente con cambios en el comportamiento de la descendencia resultante. Finalmente, la exposición a largo plazo a diferentes proporciones sexuales y dietas en líneas de selección de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* condujo a diferencias en los perfiles de miRNA de los espermatozoides entre las diferentes líneas.

Sin embargo, los sRNAs también tienen un papel clave en la regulación génica y el mantenimiento y reparación del ADN en la línea germinal animal. Los miRNAs regulan postranscripcionalmente la expresión génica a través de la unión de la región semilla complementaria del miRNA maduro y la región 3' no traducida de un ARNm; un miRNA puede regular cientos de genes y, como resultado, puede afinar la expresión génica. Los piRNAs están involucrados en la protección del genoma, particularmente el genoma de la línea germinal de los TE invasivos. Los transposones de ADN son los TE más abundantes en el genoma del pez cebra y contribuyen al estado epigenético del genoma. Muchos transposones de ADN exhiben expresión específica de testículos en el pez cebra, lo que sugiere que podrían tener funciones reguladoras específicas de cada tejido. Los elementos de

repetición terminal larga (LTR) se enriquecen muy temprano en el desarrollo embrionario del pez cebra durante la activación genómica postcigótica, y los TE de ADN se expresan en etapas posteriores del desarrollo. Por lo tanto, el enriquecimiento de piRNA complementarios a los elementos LTR en estas primeras etapas del desarrollo embrionario podría ofrecer protección a la línea germinal del pez cebra en desarrollo en entornos cambiantes.

Si bien factores ambientales como la temperatura, la dieta y las toxinas interactúan directamente con los procesos fisiológicos, los efectos del entorno social en los individuos son más complejos. Una respuesta común a las interacciones sociales competitivas es el estrés, que puede causar enfermedades en los individuos directamente expuestos y puede afectar a la siguiente generación. De hecho, los entornos estresantes conducen a niveles más altos de cortisol y, en casos extremos, a la muerte en los peces cebra subordinados, ya que los peces cebra actúan agresivamente y establecerán dominio si se mantienen en parejas. Como consecuencia, se sabe que las interacciones sociales y la jerarquía social entre los machos durante la competencia por el acceso a las hembras afectan las características del eyaculado y el esperma en una amplia variedad de especies, y los machos dominantes producen más esperma en comparación con los machos subordinados. El estrés experimentado por los machos también puede transmitirse a las siguientes generaciones, potencialmente a través de la transmisión de ARNs pequeños en el esperma. En el pez cebra macho, por ejemplo, el estrés inducido por una señal de alarma antes del apareamiento condujo a una expresión diferencial en los perfiles de ARNs pequeños en el esperma, donde 12 de 213 miRNA maduros, 6 de 569 grupos de piRNA (todos enriquecidos) y 12 de 55 grupos de ARNs mostraron expresión diferencial. Además, la descendencia de estos machos estresados exhibió respuestas al estrés alteradas y un aumento de la tigmotaxis. La intensidad de la competencia entre machos experimentada por los padres antes de engendrar descendencia afecta el rendimiento de la descendencia, ya que los machos bajo alta competencia engendran descendencia con una eclosión más rápida y menores tasas de supervivencia. De manera similar, el estatus social de los machos de pez cebra inmediatamente antes de la fecundación afectó la actividad de la descendencia, y los cambios en la jerarquía social tuvieron los efectos más fuertes, donde los machos que pasaron de dominante a subordinado parecieron experimentar el mayor cambio. Actualmente se desconocen los mecanismos de estos efectos observados en el fenotipo de la descendencia.

Godden, A.M., Silva, W.T.A.F., Kiehl, B. et al. *Environmentally induced variation in sperm sRNAs is linked to gene expression and transposable elements in zebrafish offspring. Heredity* 134, 234–246 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41437-025-00752-2>

Mapecto *in vivo* de la sensibilidad a la mutagénesis de potenciadores humanos

Los potenciadores de acción a distancia son fundamentales para el desarrollo humano. Sin embargo, nuestro conocimiento limitado de las características de su secuencia funcional impide la interpretación de las mutaciones de potenciadores en enfermedades. **Michael Kosicki, Boyang Zhang, Vivian Hecht, Anusri Pampari, Laura E. Cook, Neil Slaven y colegas** determinaron la sensibilidad funcional a la mutagénesis de potenciadores del desarrollo humano *in vivo*. Centrándose en siete potenciadores activos en el cerebro, el corazón, las extremidades y la cara en desarrollo, crearon más de 1700 ratones transgénicos para más de 260 alelos potenciadores mutagenizados. La mutación sistemática de bloques de 12 pares de bases alteró colectivamente cada característica de la secuencia de cada potenciador al menos una vez. Demostraron que el 69% de todos los bloques son necesarios para la actividad normal *in vivo*, y las mutaciones resultan con mayor frecuencia en la pérdida (60%) que en la ganancia (9%) de la función. Mediante modelos predictivos, anotaron nucleótidos críticos con una resolución de pares de bases. La gran mayoría de los motivos predichos por estos modelos de aprendizaje automático (88%) coincidieron con cambios en la función *in vivo*, y los modelos mostraron una sensibilidad considerable, identificando el 59% de todos los bloques funcionales. En conjunto, estos resultados revelan que los potenciadores humanos contienen una alta densidad de características de secuencia necesarias para su función normal *in vivo* y proporcionan un valioso recurso para una mayor exploración de la lógica de los potenciadores humanos.

Los potenciadores de acción a distancia son fundamentales para regular la expresión génica de forma específica para cada tejido durante el desarrollo animal. Las secuencias potenciadoras funcionan uniéndose a factores de transcripción (FT), proteínas que influyen en el resultado transcripcional del gen diana del potenciador. Los motivos individuales de unión a FT suelen tener un tamaño de 6 a 12 pb y la mayoría de los potenciadores animales tienen cientos de pares de bases de longitud y contienen múltiples sitios de unión a FT. Los posibles sitios de unión a FT dentro de un potenciador pueden predecirse a partir de la secuencia de ADN y la unión de FT al ADN en un tejido o tipo celular determinado puede medirse directamente mediante métodos epigenómicos como la inmunoprecipitación de cromatina seguida de secuenciación. Sin embargo, dada la falta de información sobre todos los posibles eventos de unión a FT, sus contribuciones funcionales individuales y las interacciones entre los FT unidos, actualmente no podemos predecir la actividad potenciadora directamente a partir de la secuencia de ADN. Esta falta de conocimiento sobre las bases funcionales de los potenciadores nos impide predecir cómo las variantes genéticas afectan la expresión génica.

Los ensayos de reporteros potenciadores ofrecen una manera de estudiar la relevancia funcional de subregiones individuales dentro de un potenciador mediante el acoplamiento de versiones mutadas de un potenciador a un gen reportero y la medición de la expresión resultante. Fundamentalmente, estos ensayos permiten el análisis de la función potenciadora fuera del contexto genómico endógeno del potenciador, donde las interacciones con promotores y otros potenciadores pueden confundir la lectura o incluso enmascarar por completo los cambios en su actividad individual debido a la redundancia del potenciador. Los enfoques de ingeniería transgénica de ratones recientemente mejorados han permitido una evaluación a gran escala, sensible y reproducible de todo el organismo de los elementos reguladores y los efectos de la mutación en el contexto del desarrollo prenatal *in vivo* (enSERT). Estos enfoques se basan en la integración del reportero potenciador en un *locus* de puerto seguro, que puede no replicar completamente el entorno de la cromatina del *locus* endógeno. A pesar de estas limitaciones, los cambios en los patrones de actividad espacial de los potenciadores observados en estos ensayos son muy informativos sobre el impacto fenotípico de las mutaciones estudiadas en procesos complejos como el desarrollo facial, de las extremidades o cerebral. Si bien existen otros métodos complementarios para la perturbación de potenciadores (incluidos los ensayos de reporteros masivamente paralelos), estos tienden a depender de sistemas de cultivo celular *in vitro*. Los ensayos con ratones transgénicos son únicos en su capacidad para revelar el impacto de los cambios de secuencia dentro de los potenciadores en sus complejos patrones de actividad espacial *in vivo* en el desarrollo embrionario de mamíferos.

Kosicki, M., Zhang, B., Hecht, V. et al. *In vivo mapping of mutagenesis sensitivity of human enhancers*. *Nature* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09182-w>

Baja superposición de la unión de factores de transcripción al ADN y sus dianas reguladoras

Los factores de transcripción (FT) específicos de la secuencia de ADN modulan la transcripción y la arquitectura de la cromatina, actuando desde sitios reguladores en potenciadores y promotores de genes eucariotas. Aún no se ha esclarecido cómo cooperan múltiples FT para regular genes individuales. En la levadura, se cree que la mayoría de los FT regulan la transcripción mediante la unión a secuencias activadoras aguas arriba, situadas a unos pocos cientos de pares de bases aguas arriba del gen regulado. Aunque este modelo se ha validado para FT individuales y genes específicos, no se ha probado de forma sistemática. **Lakshmi Mahendrawada, Linda Warfield, Rafal Donczew y Steven Hahn** integraron información sobre las dianas de unión y expresión del conjunto casi completo de TF de levadura y demostraron que, contrariamente a lo esperado, existen pocos TF con funciones activadoras o represoras específicas, y que la mayoría de ellos presentan una doble función. Si bien casi todos los genes codificantes de proteínas están regulados por uno o más TF, este análisis reveló una superposición limitada entre la unión de TF y la regulación génica. La rápida disminución de muchos TF también reveló numerosas dianas reguladoras distantes de los sitios de unión detectables de TF, lo que sugiere mecanismos reguladores inesperados. Este estudio proporciona un estudio exhaustivo de las funciones de los TF y ofrece información sobre las interacciones entre el conjunto de TF expresados en un único tipo celular y su contribución al complejo programa de regulación génica.

El subconjunto de factores de transcripción específicos de la secuencia de ADN expresados en cualquier célula eucariota determina sus propiedades fundamentales, incluyendo los patrones de expresión génica, la identidad celular y las respuestas tanto a señales intrínsecas como a cambios ambientales. Los factores de transcripción actúan mediante interacciones directas con cofactores o la maquinaria de transcripción basal para modular el inicio o la elongación de la transcripción, o para dirigir modificaciones de la cromatina. Estudios a gran escala sugieren que solo una pequeña fracción de los factores de transcripción de mamíferos posee una potente función de activación en ausencia de otros factores de transcripción, lo que implica que la mayoría actúa en combinación para regular la transcripción. En algunos sistemas, las combinaciones de factores de transcripción muestran una potente función cooperativa, pero con mayor frecuencia parecen combinarse de forma aditiva o con una cooperatividad modesta.

Para comprender mejor el papel de los TF individuales en todo el genoma, es importante determinar cómo varía su función e importancia en diferentes genes, y cómo la variación depende del conjunto de otros TF que actúan en estos mismos elementos reguladores, el tipo de promotor diana (constitutivo o inducible) y el contexto cromosómico de cada gen. Si bien existen ejemplos claros de TF individuales con una potente función activadora o represora que regula genes cercanos, los primeros intentos de enfoques sistémicos para correlacionar la unión de los TF con dianas reguladoras han producido resultados confusos. Por ejemplo, las deleciones de genes de TF o la depleción de ARN interferente pequeño, junto con el análisis de ARNm, sugirieron una unión de TF no funcional y que los TF desempeñan funciones positivas o negativas en diferentes genes. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han basado en análisis de ARN en estado estacionario y se han realizado tras un crecimiento a largo plazo en ausencia del TF, lo que dificulta distinguir los efectos directos de los indirectos.

La levadura *Saccharomyces cerevisiae* es un excelente sistema modelo para estudiar la especificidad, la cooperatividad y la función de los TF. Muchos de los mecanismos de transcripción son compartidos con eucariotas superiores, aunque la levadura carece de potenciadores de largo alcance conocidos. La levadura posee solo alrededor de 150 TF en total, menos de una décima parte de la cantidad en humanos, lo que la hace adecuada para comparaciones funcionales y de unión a gran escala. Existe una gran cantidad de datos genéticos y bioquímicos disponibles para numerosas interacciones TF-TF y dianas reguladoras de TF, así como para TF que corregulan conjuntos de genes. Los genes codificantes de proteínas de la levadura se han clasificado según su dependencia de cofactores para factores como TFIID, SAGA, Bdf1/2 y el dominio de unión al activador del mediador (MED), denominado Tail. La transcripción de la mayoría de los genes de levadura depende de TFIID y Bdf1/2 (genes dependientes de TFIID), y muchos de estos genes se expresan constitutivamente, mientras que la transcripción de un subconjunto más pequeño de genes mayormente regulados, designados como cofactor (o coactivador) redundante (CR), puede utilizar tanto TFIID como SAGA. Cómo los TF contribuyen a la especificidad del cofactor y si ciertos TF son específicos para las clases de genes son importantes preguntas abiertas. Por ejemplo, se ha estimado que alrededor del 60% de los TF de levadura contienen un dominio de activación ácida del tipo que se une a la cola MED, sin embargo, la transcripción de solo alrededor del 6% de los genes es sensible al agotamiento rápido de la cola. Los autores utilizaron un enfoque integral para investigar las funciones de los TF a nivel de genoma, mapeando tanto las ubicaciones del ADN como los objetivos de expresión para 126 TF.

Mahendrawada, L., Warfield, L., Donczew, R. et al. Low overlap of transcription factor DNA binding and regulatory targets. Nature 642, 796–804 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08916-0>



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

La inflamación intestinal promueve la neuroinflamación mediada por células T CD4 específicas de la microbiota

La microbiota ha sido reconocida como un factor crítico en diversas enfermedades, con múltiples informes de cambios en la composición de la microbioma intestinal en contextos como la enfermedad inflamatoria intestinal y las enfermedades neurodegenerativas. Estos cambios microbianos pueden ejercer efectos sistémicos al alterar la liberación de metabolitos específicos al torrente sanguíneo, y también se ha reportado que la microbiota gastrointestinal exhibe actividad inmunomoduladora mediante la activación de la inmunidad innata y adaptativa. Sin embargo, aún no está claro cómo la microbiota contribuye a la inflamación en el sistema nervioso central (SNC), donde estos microorganismos suelen estar ausentes. **Zachary White, Ivan Cabrera, Linghan Mei, Margarette Clevenger, Andrea Ochoa-Raya, Isabel Kapustka, Joseph R. Dominguez, Jinyan Zhou, Kevin P. Koster, Shehata Anwar, Qianxun Wang y colegas** informan que los linfocitos T que reconocen bacterias filamentosas segmentadas que colonizan el intestino pueden inducir inflamación en el intestino y el SNC de ratones en ausencia de linfocitos T reguladores funcionales. Las células T CD4 específicas de comensales intestinales (células Tcomm) que presentan una desregulación en el intestino inflamado pueden infiltrarse en el SNC independientemente de su especificidad antigénica y tienen el potencial de ser reestimuladas por antígenos derivados de proteínas del huésped en el SNC mediante mimetismo molecular, con lo cual producen altos niveles de GM-CSF, IFN γ e IL-17A, lo que desencadena daño neurológico. Estas células Tcomm infiltradas inician la inflamación del SNC mediante la activación de la microglía a través de su programa encefalitogénico dependiente de IL-23R y su producción de GM-CSF independiente de IL-23R. En conjunto, estos hallazgos revelan posibles mecanismos por los cuales la perturbación de las células Tcomm puede contribuir a la inflamación extraintestinal.

Aunque se ha confirmado que pocas bacterias comensales inducen respuestas de células T específicas de antígeno, se cree que las células Tcomm preparan y expanden un repertorio diverso de receptores de células T (TCR) que abarca múltiples subconjuntos funcionales de células T que pueden ingresar a la circulación sistémica. En modelos animales de uveítis autoinmune y esclerosis múltiple, los TCR autorreactivos que reconocen IRBP y MOG de ratón pueden ser estimulados por bacterias comensales en el intestino y, posteriormente, cruzar la barrera hematoencefálica para ser reestimulados por epítomos derivados del huésped. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que diversos comensales puedan eventualmente causar inflamación tisular autoinmune. Sin embargo, sigue sin estar claro si las células T CD4 que se generan en los intestinos y son reactivas a antígenos derivados de bacterias intestinales tienen un papel importante en el desarrollo de la inflamación tisular. Además, se desconocen los mecanismos subyacentes por los cuales las células T que reconocen las bacterias intestinales pueden inducir inflamación en tejidos distales como el SNC, donde las células T CD4 son escasas.

Las bacterias filamentosas segmentadas (SFB) son bacterias comensales grampositivas formadoras de esporas que se encuentran tanto en vertebrados como en invertebrados. Las SFB pueden impulsar el desarrollo de células T auxiliares CD4 (TH17) productoras de IL-17A que reconocen antígenos derivados de las SFB en el intestino del ratón. Aunque estas SFB inmunogénicas prosperan en el íleon terminal y el ciego, la colonización por SFB también puede promover la actividad inflamatoria en las articulaciones y otros tejidos distales en diversos modelos de enfermedades autoinmunes en ratones. Se han establecido tres líneas de ratones transgénicos con TCR específicos para SFB20. Cuando se transfirieron adoptivamente células T CD4⁺ vírgenes de estos ratones transgénicos TCR a huéspedes silvestres colonizados con SFB, se diferenciaron en células ROR γ t⁺ TH17 en los ganglios linfáticos mesentéricos (gl) que drenan el intestino (gln). La mayoría de estas células T CD4⁺ expandidas, específicas para SFB, residían en la lámina propia intestinal; sin embargo, un subconjunto de estas células Tcomm fue detectable en tejidos distales, incluyendo el bazo y los pulmones. Por lo tanto, los ratones transgénicos TCR representan una herramienta ideal para explorar las relaciones entre la especificidad antigénica derivada de comensales y la patogénesis de la inflamación tisular.

White, Z., Cabrera, I., Mei, L. et al. Gut inflammation promotes microbiota-specific CD4 T cell-mediated neuroinflammation. Nature (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09120-w>

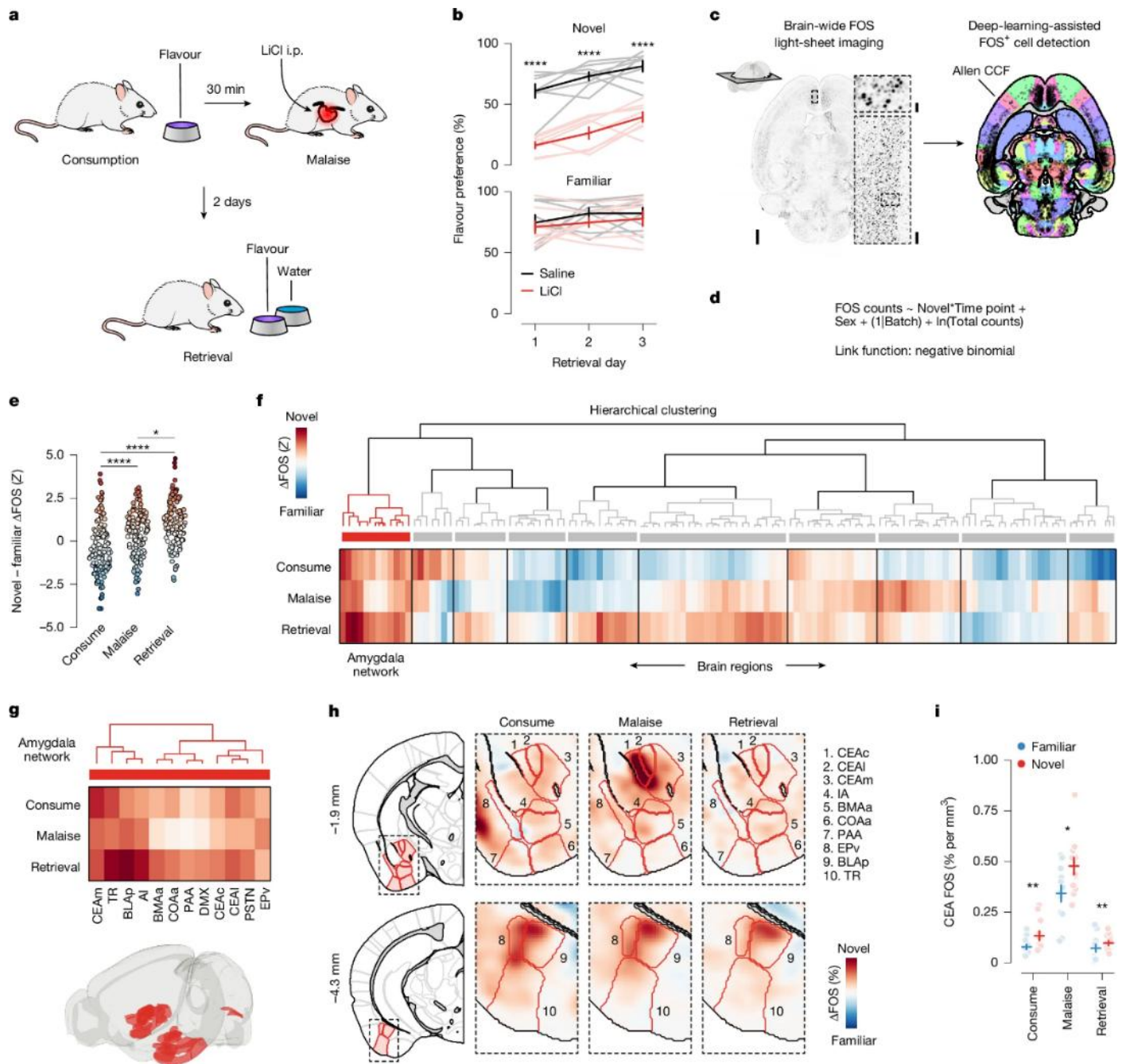
Mecanismo neuronal para el aprendizaje a partir de la retroalimentación posingestiva retardada

Los animales aprenden el valor de los alimentos basándose en sus efectos postingestivos y, por lo tanto, desarrollan aversión a los alimentos tóxicos y preferencia por los nutritivos. Sin embargo, aún no está claro cómo el cerebro puede asignar crédito a los sabores experimentados durante una comida con señales de retroalimentación postingestivas que pueden surgir tras un retraso considerable. **Christopher A. Zimmerman, Scott S. Bolkan, Alejandro Pan-Vázquez, Bichan Wu, Emma F. Keppler, Jordan B. Meares-García, Eartha Mae Guthman, Robert N. Fetcho y colegas** revelan un papel inesperado de la reactivación postingestiva de las representaciones neuronales del sabor en este proceso temporal de asignación de crédito. Para comenzar, aprovecharon el hecho de que los ratones aprenden a asociar sabores nuevos, pero desconocidos, con señales de malestar gastrointestinal retardado para investigar cómo el cerebro representa los sabores que favorecen el aprendizaje aversivo postingestivo. Los análisis de los patrones de activación cerebral revelan que una red de regiones amigdalinas es única al ser activada preferentemente por sabores nuevos en todas las etapas del aprendizaje (consumo, malestar gastrointestinal retardado y recuperación de la memoria). Al combinar registros de alta densidad en la amígdala con estimulación optogenética de neuronas del rombencéfalo que codifican el malestar, demostraron que las señales de malestar gastrointestinal retardado reactivan selectivamente las representaciones de sabores en la amígdala tras una comida reciente. El grado de reactivación de neuronas individuales, impulsado por el malestar, predice el fortalecimiento de las respuestas al sabor tras la recuperación de la memoria, lo que a su vez conduce a la estabilización de la representación a nivel poblacional del sabor recientemente consumido. Por el contrario, las representaciones de sabores en la amígdala se degradan en ausencia de consecuencias postingestivas inesperadas. De esta forma, demostraron que la reactivación postingestiva y la plasticidad de las representaciones neuronales del sabor pueden favorecer el aprendizaje a partir de la retroalimentación retrasada.

Las señales de retroalimentación posingestiva surgen del intestino a medida que se digiere y absorbe el alimento, y los animales pueden asociar esta retroalimentación retardada con los sabores experimentados durante una comida minutos u horas antes. Este proceso de aprendizaje es esencial para la supervivencia (los alimentos nutritivos son valiosos, mientras que los venenosos pueden ser mortales), pero se desconoce cómo el cerebro puede asociar un estímulo (sabor) con una señal de refuerzo retardada (retroalimentación posingestiva del intestino) que puede llegar mucho más tarde.

La aversión condicionada al sabor (AFC) constituye un ejemplo clásico de este problema de asignación de créditos. Los humanos, los roedores y otros animales desarrollan AFC cuando experimentan síntomas de intoxicación alimentaria (como malestar gastrointestinal, náuseas o diarrea), lo que produce una aversión duradera al alimento potencialmente venenoso. Los animales pueden desarrollar un AFC a alimentos nuevos tras un solo emparejamiento (es decir, aprendizaje de una sola vez), incluso con retrasos de varias horas entre la comida y el malestar general.

Los estudios previos sobre el AFC se han centrado en dos vías anatómicas principales. La primera comienza en la boca y envía señales gustativas a la corteza insular gustativa, que a su vez las transmite a la amígdala basolateral (ABL). La segunda comienza en el intestino y envía señales de malestar general a una población genéticamente definida de neuronas glutamatérgicas en el núcleo parabrancial (PB) del rombencéfalo, denominadas neuronas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estas neuronas CGRP, codificantes del malestar general, se proyectan posteriormente a la amígdala central (ACE) y al núcleo del lecho de la estría terminal (BST). Sin embargo, aún no está claro dónde y cómo las señales de sabor y malestar, temporalmente separadas, convergen finalmente en el cerebro para favorecer el aprendizaje.

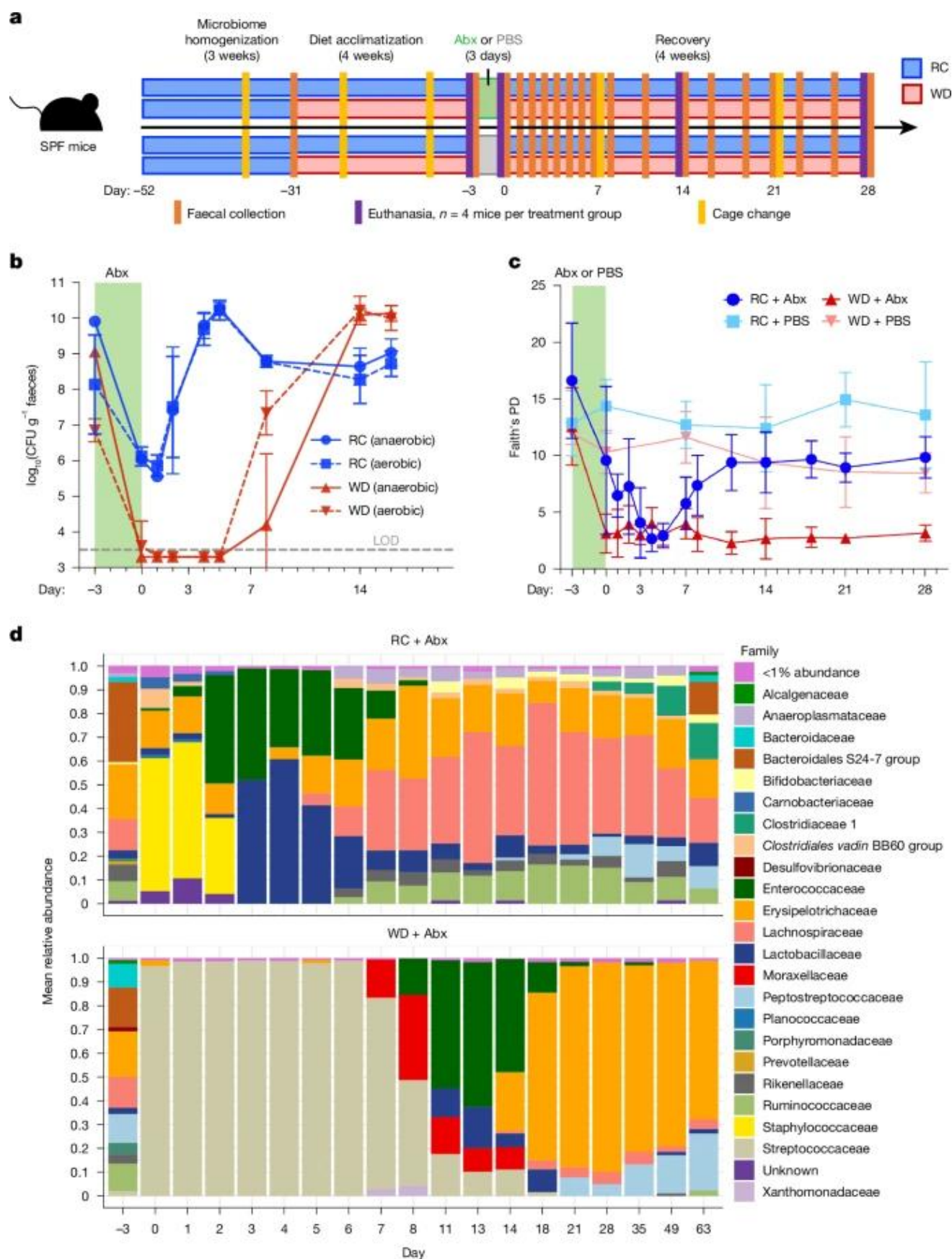


Zimmerman, C.A., Bolkan, S.S., Pan-Vazquez, A. et al. A neural mechanism for learning from delayed postingestive feedback. *Nature* 642, 700–709 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08828-z>

La dieta supera al trasplante microbiano para impulsar la recuperación del microbioma en ratones

Una dieta occidental (WD) rica en grasas y baja en fibra induce disbiosis del microbioma, caracterizada por una menor diversidad taxonómica y amplitud metabólica, lo que a su vez aumenta el riesgo de padecer una amplia gama de patologías metabólicas, inmunitarias y sistémicas. Estudios recientes han establecido que la dieta baja en carbohidratos (WD) puede afectar la resiliencia del microbioma a perturbaciones agudas como el tratamiento con antibióticos, aunque se conoce poco sobre el mecanismo de deterioro y las consecuencias específicas para el huésped de la disbiosis posantibiótica prolongada. **M. S. Kennedy, A. Freiburger, M. Cooper, K. Beilsmith, M. L. St George, M. Kalski, C. Cham, A. Guzzetta, S. C. Ng, F. K. Chan, O. DeLeon, D. Rubin, C. S. Henry, J. Bergelson y E. B. Changen** caracterizaron la trayectoria mediante la cual el microbioma intestinal recupera su perfil taxonómico y funcional tras el tratamiento con antibióticos en ratones con dieta regular (CR) o WD, y observaron que solo los ratones con CR experimentan un rápido proceso de recuperación sucesiva. El modelado metabólico indica que una dieta CR promueve el desarrollo de interacciones de alimentación cruzada sintróficas, mientras que en ratones con WD, un taxón dominante monopoliza los recursos fácilmente disponibles sin liberar subproductos sintróficos. Experimentos de intervención revelan que un entorno dietético adecuado es necesario y suficiente para una recuperación rápida y robusta del microbioma, mientras que el trasplante microbiano no lo es. Además, la disbiosis posantibiótica prolongada en ratones con WD los hace susceptibles a la infección por el patógeno intestinal *Salmonella enterica* serotipo *Typhimurium*. Estos datos desafían el entusiasmo generalizado por el trasplante de microbiota fecal (FMT) como estrategia para abordar la disbiosis, y demuestran que las intervenciones dietéticas específicas son, como mínimo, un prerrequisito esencial para un FMT eficaz y pueden ofrecer una alternativa más segura, más natural y menos invasiva.

La disbiosis inducida por la dieta predispone al microbioma al colapso tras la perturbación con antibióticos, pero se desconocen las contribuciones relativas de la dieta y la estructura de la comunidad microbiana a este fenómeno, así como el grado en que la dinámica resultante puede explicarse por interacciones metabólicas. La disbiosis microbiana puede reducir la disponibilidad de microorganismos para repoblar, y un entorno de recursos deficiente puede alterar la ecología de recuperación y la diversificación de la comunidad. Comprender estas dinámicas es esencial para seleccionar la estrategia más adecuada para la restauración del microbioma. Los autores comparan la resiliencia y la recuperación del microbioma tras la perturbación con antibióticos en las dietas del huésped, desenredan los efectos de la dieta y la resiembra microbiana en la recuperación del microbioma y proponen un modelo unificado de sucesión ecológica impulsada por la dieta en la restauración del microbioma intestinal.



Kennedy, M.S., Freiburger, A., Cooper, M. et al. Diet outperforms microbial transplant to drive microbiome recovery in mice. *Nature* 642, 747–755 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08937-9>

Las células presentadoras de antígenos dependientes de PRDM16 inducen tolerancia a antígenos intestinales

El tracto gastrointestinal está continuamente expuesto a antígenos extraños presentes en alimentos y microorganismos comensales con potencial para inducir respuestas inmunitarias adaptativas. Las células T reguladoras periféricas (pTreg) son esenciales para mitigar las respuestas inflamatorias a estos agentes. Si bien se ha demostrado que las células presentadoras de antígenos (CPA) RORγt⁺ programan células pTreg específicas de la microbiota intestinal⁵, su definición sigue siendo incompleta y se desconoce la CPA responsable de la tolerancia alimentaria. **Liuhui Fu, Rabi Upadhyay, Maria Pokrovskii, Francis M. Chen, Gabriela Romero-Meza, Adam Griesemer y Dan R. Littman** identificaron un subconjunto de CPA necesario para la diferenciación de células pTreg específicas de alimentos y microbiota, así como para el establecimiento de la tolerancia oral. El desarrollo y la función de estas CPA requieren la expresión de los factores de transcripción PRDM16 y RORγt, así como de un elemento cisregulador único, Rorc(t). La expresión génica, la accesibilidad a la cromatina y el análisis de marcadores de superficie establecen que las CPA inductoras de pTreg son de origen mieloide, distintas de las células linfoides innatas de tipo 3, y comparten perfiles epigenéticos con las células dendríticas clásicas. Por ello, las denominaron células dendríticas tolerantes PRDM16+RORγt⁺ (tolDC). Tras la alteración genética de las tolDC, observaron un aumento sustancial de linfocitos T cooperadores 2 específicos de antígenos alimentarios en lugar de células pTreg, lo que conlleva una tolerancia comprometida en modelos murinos de asma y alergia alimentaria. Análisis unicelulares de ganglios linfáticos mesentéricos recién resecados de un donante de órganos humanos, así como de múltiples muestras de intestino y amígdala humanos, revelan tolDCs candidatas con coexpresión de PRDM16 y RORC, y un transcriptoma extenso compartido con tolDCs de ratones, lo que pone de relieve una función evolutivamente conservada en distintas especies. Estos hallazgos sugieren que una mejor comprensión del desarrollo de las tolDCs y de cómo regulan las respuestas de los linfocitos T a los antígenos alimentarios y microbianos podría ofrecer nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias terapéuticas para enfermedades autoinmunes y alérgicas, así como para la tolerancia al trasplante de órganos.

Las CPA desempeñan un papel fundamental en la orquestación de la respuesta inmunitaria. Dirigen los resultados de las células T, desde diversos programas efectores hasta supresores, según las posibles amenazas de los microorganismos patógenos y el contexto ambiental. La respuesta inmunitaria adaptativa ha evolucionado para ser tolerante a los autoantígenos y para suprimir las respuestas a los antígenos presentes en la dieta y en la microbiota mutualista. La tolerancia a al menos algunos microorganismos comensales con potencial para inducir inflamación está mediada por las células pTreg, programadas por las CPA RORγt⁺. Aunque estas CPA expresan CD11c y ZBTB46, marcadores canónicos de las células dendríticas, parecen tener características distintivas y no se han caracterizado adecuadamente. Se ha propuesto que sean células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) que expresan MHC de clase II (MHCII) o subgrupos de células Janus y células Thetis, algunas de las cuales expresan AIRE5. La tolerancia a los antígenos alimentarios se establece mediante la inducción en el tracto digestivo proximal de células pTreg que inhiben las respuestas inflamatorias al antígeno presente local o distalmente. Se desconoce si la diferenciación de estas células T reguladoras (Treg) depende de CPA similares inductoras de tolerancia. Se ha propuesto que las células dendríticas clásicas (CDC), en particular las CDC1, son inductoras de células pTreg específicas del antígeno alimentario, y se ha sugerido que existe redundancia para esta función entre los diferentes tipos de CPA.

Los autores se propusieron determinar si el receptor nuclear RORγt, conocido por sus funciones críticas en la timopoyesis, la diferenciación de células T periféricas y el desarrollo de células linfoides innatas (ILC), es igualmente necesario para el desarrollo y/o la función de las APC inductoras de pTreg. También investigaron el papel de las APC-RORγt en la inducción de tolerancia al antígeno oral. Descubrieron que RORγt impulsa el desarrollo de un subconjunto único de células dendríticas que expresan PRDM16, y que tanto RORγt como PRDM16 son necesarios para que estas APC induzcan células pTreg que regulan las respuestas inflamatorias a los antígenos alimentarios y de la microbiota. Estas APC comparten muchas características con las células dendríticas clásicas, están presentes en ratones de diferentes edades, desde neonatos hasta adultos, y también se encuentran en tejidos humanos. Por lo tanto, los designaron como tolDC PRDM16+RORγt⁺ que tienen funciones críticas en la homeostasis inmunológica y cuya disfunción probablemente contribuya a múltiples enfermedades inflamatorias y alérgicas.

Fu, L., Upadhyay, R., Pokrovskii, M. et al. PRDM16-dependent antigen-presenting cells induce tolerance to gut antigens. Nature 642, 756–765 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08982-4>



eurospes
health



Miscelánea Médica

Eficacia y seguridad de Selumetinib en adultos con neurofibromatosis tipo 1 y neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables

Actualmente, no existen terapias aprobadas a nivel mundial para adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables. El estudio KOMET tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de selumetinib (ARRY-142886, AZD6244) en esta población.

Este ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3, paralelo y doble ciego, en curso, asignó aleatoriamente a adultos con neurofibroma plexiforme NF1 a ciclos de 28 días con selumetinib oral 25 mg/m² dos veces al día o placebo, con cruce a selumetinib al confirmarse la progresión radiológica o al final del ciclo 12. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta objetiva (respuesta parcial o completa confirmada), establecida mediante una revisión central independiente según los criterios de la Evaluación de la Respuesta en Neurofibromatosis y Schwannomatosis (REINS) para el ciclo 16 (selumetinib frente a placebo). Este estudio (KOMET) está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04924608 y está en curso.

En total, de los 184 participantes inscritos, 145 adultos fueron asignados aleatoriamente a selumetinib (n = 71) o placebo (n = 74). Selumetinib produjo una respuesta rápida (media de 3.7 meses), con una tasa de respuesta objetiva del 20% (n = 14/71; IC del 95%: 11.2 a 30.9) en el ciclo 16 frente al 5% (n = 4/74; 1.5 a 13.3) con placebo (p = 0.011). Los participantes con puntuaciones iniciales de intensidad de dolor crónico de al menos 3 presentaron una mayor reducción en la puntuación en el ciclo 12 con selumetinib frente a placebo (media de mínimos cuadrados [EE]: -2.0 [0.30] -2.6 a -1.4, frente a -1.3 [0.29] -1.8 a -0.7; p = 0.070), aunque esta no alcanzó la significación estadística; y una mejoría clínicamente significativa con respecto al valor inicial. El cambio desde el inicio hasta el ciclo 12 en las puntuaciones totales de PlexiQoL entre los grupos de tratamiento no fue significativo (diferencia de medias de mínimos cuadrados [EE]: -0.1 [0.59]; -1.2 a 1.1). Los eventos adversos coincidieron con el perfil de seguridad conocido de selumetinib.

En el primer ensayo internacional, aleatorizado y controlado con placebo en adultos con neurofibromas plexiformes NF1, selumetinib logró una tasa de respuesta objetiva significativa frente a placebo. No se identificaron nuevos problemas de seguridad. Las observaciones de reducción del volumen tumoral en el ciclo 16, reducción del dolor crónico y en espiga, reducción de la analgesia y disminución de la interferencia del dolor en comparación con placebo demuestran que selumetinib es eficaz en el tratamiento de los neurofibromas plexiformes en adultos con NF1.

Financiación: AstraZeneca como parte de una alianza entre AstraZeneca y Merck Sharp & Dohme, una filial de Merck, Rahway, NJ, EE. UU.

Alice P Chen et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. Lancet, Volume 405, Issue 10496, p2217-2230, June 21, 2025.

Encefalopatía autoinflamatoria por haploinsuficiencia de PTPN1

La fosforilación reversible de proteínas es un importante mecanismo regulador celular, y los miembros de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (PTP) actúan para mantener la señalización homeostática de la proteína tirosina quinasa mediante la eliminación de las fracciones de fosfato de los sustratos fosforilados. Las fosfatasa se expresan ampliamente en el sistema inmunitario y actúan como reguladores clave de la señalización en múltiples tipos de células inmunitarias.

PTP1B, codificada por PTPN1, es una PTP citoplasmática no receptora, altamente conservada evolutivamente y expresada de forma ubicua. Los ratones deficientes en Ptpn1 son viables y sanos, y demuestran una mayor sensibilidad a la insulina y resistencia al síndrome metabólico. Sin embargo,

las variantes somáticas nulas heterocigotas en PTPN1 actúan como mutaciones impulsoras en el linfoma de Hodgkin y el linfoma primario de células B del mediastino, que se asocian con una actividad reducida de la fosfatasa y una mayor fosforilación de los componentes de la vía de señalización JAK-STAT, lo que indica la pérdida de un freno negativo en la activación oncogénica de JAK-STAT. Cabe destacar que PTP1B ha sido implicado como un regulador negativo de la señalización del interferón tipo 1 (IFN) a través de varios mecanismos propuestos, incluida la desfosforilación de la tirosina quinasa TYK2 y la degradación de la proteína estimuladora de genes de IFN (STING).

Mediante el cribado agnóstico de pacientes con fenotipos de enfermedad no caracterizados para la regulación positiva de la señalización del interferón tipo I (IFN), **Gaofeng Zhu y colegas** identificaron una cohorte de individuos heterocigotos para mutaciones en PTPN1, que codifica la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B). Los autores describen el fenotipo clínico y la patología molecular y celular de esta nueva enfermedad.

En esta serie de casos, identificaron pacientes y recopilaban datos clínicos y neurorradiológicos mediante la colaboración con especialistas en neurología pediátrica y genética clínica de Europa (República Checa, Francia, Alemania, Italia, Eslovenia y el Reino Unido) e Israel. Las variantes de PTPN1 se identificaron mediante exoma y secuenciación dirigida de Sanger. La expresión de genes estimulados por IFN se determinó mediante PCR cuantitativa (q) o tecnología NanoString. Se realizaron experimentos para evaluar la expresión de ARN y proteínas e investigar la señalización de IFN tipo 1 en fibroblastos de pacientes, fibroblastos BJ-5ta immortalizados con hTERT y células RPE-1 mediante edición CRISPR-Cas9 y técnicas estándar de biología celular.

Entre el 20 de diciembre de 2013 y el 11 de enero de 2023, identificaron a 12 pacientes de 11 familias heterocigotos para mutaciones en PTPN1. Encontraron diez variantes nuevas o muy raras en PTPN1 (frecuencia en gnomAD versión 4.1.0 de $<1.25 \times 10^{-6}$). Seis variantes se predijeron como mutaciones STOP, dos involucraron nucleótidos del sitio de empalme canónico y dos fueron sustituciones sin sentido. En tres pacientes, la variante se produjo *de novo*, mientras que en nueve individuos afectados, la variante se heredó de un progenitor asintomático. El fenotipo clínico se caracterizó por el inicio subagudo (rango de edad de 1 a 8 años) de pérdida de habilidades motoras y del lenguaje en ausencia de convulsiones después de un desarrollo inicialmente normal, lo que llevó a distonía espástica y afectación bulbar. Las neuroimágenes demostraron de forma variable atrofia cerebral (a veces unilateral inicialmente) o alta señal de sustancia blanca T2. La neopterinina en el LCR estaba elevada en los diez pacientes que se analizaron, y todos los probandos demostraron una regulación positiva de los genes estimulados por IFN en sangre completa. Aunque se observó estabilización clínica y mejoría neurorradiológica tanto en pacientes tratados como no tratados, en seis de los ocho pacientes tratados, se consideró clínicamente que los corticosteroides a dosis altas produjeron una mejoría del estado neurológico. De los cuatro padres asintomáticos evaluados, la señalización de IFN en sangre fue normal (tres pacientes) o mínimamente elevada (un paciente). El análisis de sangre y fibroblastos de los pacientes mostró que las variantes de PTPN1 evaluadas condujeron a niveles reducidos de ARNm de PTPN1 y proteína PTP1B, y los ensayos *in vitro* demostraron que la pérdida de la función de PTP1B se asoció con una alteración de la regulación negativa de la señalización de IFN tipo 1.

La haploinsuficiencia de PTPN1 causa una encefalopatía autoinflamatoria inducida por IFN tipo 1. Cabe destacar que algunos pacientes mostraron estabilización, e incluso recuperación, de la función neurológica en ausencia de tratamiento, mientras que en otros, la enfermedad pareció responder a la inmunosupresión. Se necesitan estudios prospectivos para investigar la seguridad y la eficacia de estrategias específicas de inmunosupresión en esta población de pacientes. Financiación: El Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, el Consejo Europeo de Investigación y la Agencia Nacional de Investigación.

Gaofeng Zhu et al. Autoinflammatory encephalopathy due to PTPN1 haploinsufficiency: a case series. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 3, p218-229, March 2025

Conocimientos clínicos sobre la terapia de reemplazo enzimático para los trastornos por almacenamiento metabólico: lecciones de la enfermedad de Pompe

Los trastornos metabólicos por depósito, incluidos los lisosomales, plantean desafíos complejos en su manejo debido a su naturaleza progresiva y potencialmente mortal. Si bien la terapia de reemplazo enzimático ha mejorado sustancialmente los resultados en pacientes con este tipo de trastornos, sus limitaciones se han hecho evidentes tras dos décadas de uso. Han surgido nuevas características clínicas de estas enfermedades a medida que los pacientes viven más tiempo, lo que genera preguntas sin resolver sobre el tratamiento continuo y la atención a largo plazo. Están surgiendo terapias innovadoras que buscan mejorar la focalización de los tejidos, en particular en áreas previamente inaccesibles como el SNC. Estos tratamientos de nueva generación prometen mejorar los resultados de los pacientes más allá de lo que la terapia de reemplazo enzimático puede lograr. La exploración continua de nuevas estrategias terapéuticas será crucial para brindar una atención más efectiva y personalizada para estas enfermedades complejas.

Nadine A M E van der Beek et al. Clinical insights in enzyme replacement therapy for metabolic storage disorders: lessons from Pompe disease. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 3, p230-245, March 2025

La activación selectiva de los espermatozoides mediada por hembras puede remodelar las decisiones de elección de pareja basadas en el complejo mayor de histocompatibilidad en humanos

Se sabe que los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) median en la elección de pareja tanto a nivel individual como de gametos. Sin embargo, no se ha esclarecido cómo interactúan los diferentes episodios de elección de pareja asociados al CMH y cómo contribuyen a la selección total en los genes del CMH. **Annalaura Jokiniemi, Tanja Turunen, Mikko Kohonen, Martina Magris, Jarmo Ritari, Liisa Kuusipalo, Jukka Partanen y Jukka Kekäläinen** clarifican esta interacción en humanos mediante un experimento factorial completo en el que 10 hembras clasificaron primero el atractivo y la intensidad de los olores corporales de 11 machos. Posteriormente, estudiaron si las preferencias olfativas de las hembras en estas mismas 110 combinaciones macho-hembra predecían el rendimiento espermático en presencia de líquido folicular (líquido reproductivo femenino que estimula el espermatozoides). Al analizar la similitud total del CMH (incluyendo genes del CMH clásicos y no clásicos) de las combinaciones macho-hembra, observaron que las hembras preferían los olores corporales de machos con CMH similar, pero que la motilidad espermática se veía afectada positivamente por la disimilitud del CMH de las combinaciones macho-hembra. No se encontraron asociaciones únicamente para los genes del CMH clásicos. Además, las preferencias olfativas se asociaron negativamente con la motilidad espermática al final del tratamiento con líquido folicular. Estos resultados indican que los procesos de elección de pareja, tanto a nivel individual como a nivel de gametos, pueden actuar en direcciones opuestas, y los machos más atractivos no son necesariamente las parejas más óptimas tras la cópula. Finalmente, estos hallazgos sugieren que la elección de pareja mediada por gametos puede desempeñar un papel decisivo en desfavor de parejas genéticamente incompatibles para la fecundación de ovocitos.

Encontrar una pareja para aparearse es un requisito clave para los organismos que se reproducen sexualmente. En muchas especies, la elección de pareja se basa en señales químicas, y las señales olfativas desempeñan un papel especialmente importante en el proceso. En consecuencia, estudios anteriores han demostrado que las señales olfativas son sexualmente dimórficas y permiten a los individuos discriminar a sus posibles parejas de apareamiento incluso en especies que, por lo demás, son sexualmente monomórficas. En apoyo de esta opinión, se ha demostrado que las señales olfativas transmiten información detallada de las diversas características de las posibles parejas, como el sexo, la edad, el estado de dominancia, la familiaridad y el estado de salud. También se ha demostrado que cada individuo posee su propio olor corporal distintivo, lo cual puede revelar información sobre similitud genética.

Varios estudios han demostrado que el atractivo del olor corporal se ve fuertemente afectado por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH, denominado antígeno leucocitario humano, HLA, en humanos) y que los machos y las hembras suelen aparearse de forma no aleatoria según su genotipo del CMH. Se ha demostrado que la detección olfativa del genotipo del CMH se produce a través de antígenos peptídicos presentados por las moléculas del CMH, mientras que otros estudios han sugerido que las moléculas del CMH pueden afectar indirectamente al olor mediante la unión de compuestos volátiles o la configuración de la composición de la microbiota del huésped. Dado que una diversidad suficiente del MHC es importante para el desarrollo de la inmunocompetencia de la descendencia, se suele pensar que la elección de pareja basada en el MHC favorece a las parejas con MHC diferente. Sin embargo, los primeros modelos teóricos y estudios experimentales posteriores han demostrado que los individuos que poseen un número intermedio (óptimo) de moléculas de MHC diferentes tienen la mayor probabilidad de desarrollar una respuesta inmunitaria contra los patógenos predominantes.

En apoyo de los beneficios inmunológicos de la disimilitud del MHC entre machos y hembras, se ha demostrado que las preferencias de apareamiento basadas en el olfato para parejas de apareamiento con MHC diferentes ocurren en varias especies, incluidos ratones, lagartijas, murciélagos, aves y primates no humanos. Sin embargo, en línea con la hipótesis de optimalidad del MHC, también se ha demostrado que las señales olfativas median en la elección de pareja hacia una disimilitud intermedia del MHC y en contra de ambas hipótesis mencionadas anteriormente, otros estudios han encontrado preferencias de apareamiento basadas en el olor hacia parejas similares al MHC. De manera similar, en humanos, numerosos estudios han demostrado que las mujeres prefieren los olores corporales de machos con CMH diferentes, mientras que otros estudios han encontrado evidencia de preferencias tanto por la optimalidad del CMH como por la similitud del CMH. En conjunto, estos hallazgos implican que la elección de pareja asociada al CMH podría depender del contexto o ser sensible a la etapa de la historia de vida, como la edad de los sujetos del estudio. En muchas especies, la elección de pareja continúa después de la cópula mediante una elección críptica de la hembra, en la que las hembras utilizan diversos mecanismos físicos o químicos para sesgar la paternidad hacia el esperma de determinados machos. Además de la elección de pareja previa al apareamiento mencionada anteriormente, se ha demostrado que los genes MHC también desempeñan un papel importante en la elección críptica de la hembra. Estudios anteriores han encontrado que la elección femenina críptica puede sesgar la fertilización hacia machos disímiles en MHC en gallos rojos, mientras que en peces, se ha demostrado que favorece a machos similares a MHC o diversidad intermedia de MHC. Se sabe que la elección femenina críptica basada en MHC está mediada por varios fluidos reproductivos femeninos que facilitan la elección de pareja a nivel de los gametos (elección de pareja mediada por gametos, GMMC). El GMMC permite potencialmente una elección de pareja mucho más precisa que cualquier mecanismo de selección sexual preapareamiento y puede operar incluso en ausencia de una elección de pareja dependiente del MHC (preapareamiento). Además, dado que el GMMC ocurre más tarde que cualquier proceso de elección de pareja preapareamiento, puede desempeñar un papel importante en la determinación de la fuerza y la dirección generales de la selección sexual.

A pesar de la amplia evidencia de la importancia de la elección femenina críptica (y del GMMC) en varios taxones animales, no ha quedado claro si la elección femenina críptica podría ocurrir en humanos. Curiosamente, Fitzpatrick et al. (2020) demostraron recientemente en humanos que la atracción de los espermatozoides (quimiotaxis) hacia el líquido folicular de diferentes hembras dependía de la combinación macho-hembra, y que el líquido folicular atraía selectivamente los espermatozoides de machos específicos sobre otros. Además, Jokiniemi et al. (2020) demostraron (también en humanos) que la respuesta fisiológica de los espermatozoides a las secreciones del tracto reproductivo femenino (líquido folicular y moco cervical) es más intensa en combinaciones macho-hembra con HLA diferentes que en combinaciones más similares. En conjunto, estos hallazgos indican que el tracto reproductivo femenino puede mediar la elección críptica de las hembras hacia los espermatozoides de machos genéticamente compatibles. En apoyo de esta conclusión, se ha demostrado que la respuesta fisiológica del esperma (aumento de la velocidad y quimiotaxis) al líquido folicular predice el éxito de la fertilización del esperma y que el líquido folicular facilita la capacidad del esperma para fertilizar el ovocito. Además, se ha demostrado que la motilidad y la velocidad de nado del esperma son fuertes predictores de la concepción tanto natural como asistida en humanos. Por lo tanto, se puede esperar que los cambios inducidos por el líquido folicular en los rasgos de motilidad del esperma actúen como indicadores clave de la elección femenina críptica en humanos (cuando la fertilización experimental de los ovocitos no es éticamente posible).

Numerosos estudios han investigado los mecanismos de selección sexual pre-apareamiento o post-apareamiento por separado, pero se sabe mucho menos sobre cómo estos procesos de selección sexual interactúan y contribuyen al éxito reproductivo general. En consecuencia, hasta donde sabemos, solo Mahdjoub et al. (2023) han intentado investigar el efecto combinado de la selección sexual pre- y post-apareamiento. Los autores demostraron en *Drosophila melanogaster* que tanto el valor reproductivo general del macho ("calidad") como la compatibilidad macho-hembra influyeron en el apareamiento y el éxito reproductivo, pero que su importancia relativa varió entre episodios de selección sexual pre- y post-apareamiento. Además, Fitzpatrick et al. (2020) probaron recientemente si los espermatozoides de los machos nadan preferentemente (quimiotaxis) hacia los fluidos foliculares de sus parejas y no encontraron diferencias en la respuesta de los espermatozoides entre parejas y no parejas. Por otro lado, la base genética de sus resultados seguía siendo incierta, y los autores tampoco evaluaron experimentalmente las preferencias reales previas al apareamiento.

En este estudio, los autores investigaron si las preferencias de las hembras por los olores corporales masculinos antes del apareamiento predicen sus preferencias a nivel de gametos. Realizaron un diseño experimental factorial completo (North Carolina II) con 11 machos y 10 hembras (110 combinaciones macho-hembra). Todas las hembras evaluaron el atractivo de las muestras de olor corporal masculino durante sus días fértiles. Posteriormente, midieron el rendimiento espermático tras el tratamiento con líquido folicular (es decir, tras combinar alícuotas de esperma con muestras de líquido folicular de diferentes hembras) en estas mismas combinaciones macho-hembra y evaluaron si las preferencias de olor previas al apareamiento predecían el rendimiento espermático en presencia de líquido folicular. También genotipificaron a todos los participantes mediante una matriz de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de todo el genoma e imputaron sus alelos HLA de clase I y II. Por último, investigaron si la similitud HLA o la relación genética (parentesco) entre machos y hembras predecían las preferencias de apareamiento pre y post copulatorio mencionadas anteriormente.

Jokiniemi, A., Turunen, T., Kohonen, M. et al. Female-mediated selective sperm activation may remodel major histocompatibility complex-based mate choice decisions in humans. Heredity 134, 321–330 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41437-025-00759-9>

Evolución de los rasgos masculinos preferidos

La preferencia femenina ejerce selección sobre los rasgos masculinos. **Derek A. Roff** examinó cómo estas preferencias afectan a los rasgos masculinos, cómo cambian las preferencias femeninas y la correlación genética entre los rasgos masculinos y la preferencia femenina mediante un experimento en el que las hembras se aparearon con machos de su preferencia (líneas S) o con machos elegidos al azar de la población (líneas R). Se predijo que la preferencia femenina aumentaba el tiempo que los machos dedicaban al canto. Se midieron otros trece componentes del canto. La preferencia por rasgos individuales fue mayor para el tiempo dedicado al canto (CALL), el volumen (VOL) y la frecuencia de chirrido (CHIRP), pero los principales contribuyentes en la función multivariante fueron CALL y CHIRP, y la influencia univariante de VOL surgió de las correlaciones con estos rasgos. La estimación de β , el diferencial de selección estandarizado, para CALL, resultante de la preferencia femenina, mostró que se encontraba bajo una fuerte selección directa. Sin embargo, contrariamente a lo previsto, CALL no cambió a lo largo del experimento, mientras que VOL, CHIRP y otros componentes del canto sí lo hicieron. La simulación del experimento utilizando la matriz G estimada mostró que la ausencia de cambios en CALL se debió a efectos genéticos indirectos que anulaban los efectos directos. Los cambios en los componentes del canto se debieron principalmente a efectos indirectos. Este experimento demostró que la preferencia femenina puede ejercer una fuerte selección sobre los rasgos, pero la forma en que responden a dicha selección dependerá en gran medida de la matriz G. Como se predijo, la preferencia femenina disminuyó en las líneas R. Las correlaciones genéticas entre la preferencia y los rasgos preferidos no disminuyeron significativamente más en las líneas R, lo que sugiere que las correlaciones resultaron tanto del desequilibrio de ligamiento como de la pleiotropía.

En todo el reino animal, las hembras suelen mostrar preferencia por características específicas de los machos. La investigación se ha centrado tradicionalmente en un único rasgo masculino y ha examinado cómo las características de la hembra o del entorno afectan a esta preferencia. Sin embargo, las

preferencias de las hembras pueden incorporar varios caracteres masculinos, o bien, cada hembra puede preferir diferentes rasgos masculinos. Por lo tanto, la evolución de la preferencia femenina y de los rasgos masculinos preferidos depende potencialmente de complejas interacciones genéticas entre rasgos, tanto dentro como entre los sexos. Por ejemplo, los machos de muchas especies de ortópteros atraen a las hembras acústicamente con un canto que puede descomponerse en componentes como el tiempo que dedican al canto, el volumen, la frecuencia, la frecuencia del pulso, etc. Si un componente del canto se encuentra bajo la preferencia estabilizadora mientras que otro se encuentra bajo la preferencia direccional, la respuesta resultante de ambos rasgos a la selección de pareja por parte de las hembras dependerá tanto de la intensidad de la preferencia por cada rasgo, como de la heredabilidad de ambos rasgos y de la correlación entre ellos. Los componentes del canto correlacionados con los rasgos preferidos pueden cambiar como respuestas correlacionadas a los cambios en dichos rasgos, incluso si no son directamente preferidos por una hembra.

Las hembras del grillo de arena, *Gryllus firmus*, se sienten atraídas por varios componentes del canto de los machos: el tiempo que un macho dedica al canto y al menos algunos componentes del canto. Estimaciones de heredabilidad y experimentos en jardines comunes han demostrado variación genética en el tiempo dedicado al canto y algunos de los demás componentes del canto. Experimentos en jardines comunes también han mostrado variación geográfica en la preferencia femenina, lo que indica variación genética en la preferencia femenina.

Considere el siguiente experimento: a las hembras se les presenta la opción de dos machos y se aparean con el que prefieren. Con base en los experimentos anteriores, predeciríamos que el tiempo dedicado al canto aumentaría. Dado que los componentes del canto se heredan, también predeciríamos que estos cambiarían según la preferencia femenina. En cualquier experimento de selección, es necesario distinguir los efectos debidos al proceso de selección de los factores externos, como la deriva genética. Esto se puede resolver en parte mediante múltiples líneas de selección, pero normalmente se ejecutan líneas de control en las que no se aplica selección en paralelo. En el presente caso, esto consistiría en aparear hembras con machos al azar. Si la preferencia femenina está genéticamente correlacionada con los rasgos masculinos preferidos, entonces una verdadera línea de control puede no ser estrictamente posible ya que la preferencia femenina y los rasgos masculinos coevolucionarán.

Generalmente se postula que la correlación genética entre la preferencia y el rasgo preferido es generada por desequilibrio de ligamiento en lugar de pleiotropía. El razonamiento detrás de esto es que no hay un vínculo funcional obvio entre el rasgo y el proceso neurológico subyacente que genera la preferencia. Sin embargo, cualquier mutación que modificara genes para afectar tanto la preferencia como el rasgo preferido sería favorecida y aumentaría en frecuencia, creando así un componente pleiotrópico a la correlación genética. En cualquier caso, la preferencia generará selección en el rasgo y, por lo tanto, resultará en desequilibrio de ligamiento. En consecuencia, la correlación genética entre la preferencia y el rasgo preferido puede ser el resultado del desequilibrio de ligamiento y la pleiotropía. La detección experimental de una covarianza entre la preferencia y el rasgo preferido parece ser bastante común (63% en 43 estudios), pero el rango, 0.049-0.207, es bajo, como se predijo si dichas correlaciones se deben principalmente al desequilibrio de ligamiento.

Una correlación genética resultante del desequilibrio de ligamiento se verá rápidamente erosionada por el apareamiento aleatorio. En ausencia de ligamiento físico, la correlación se reducirá a la mitad en cada generación. Si la correlación genética se debe en parte a la pleiotropía, se mantendrá constante a menos que el tamaño de la población sea lo suficientemente pequeño como para que la deriva genética sea significativa. Estas observaciones nos proporcionan un método para distinguir entre la covarianza genética por desequilibrio de ligamiento únicamente y la covarianza por desequilibrio de ligamiento más pleiotropía.

Roff, D.A. *The evolution of preferred male traits, female preference and the G matrix: "Toto, I've a feeling we're not in Kansas anymore"*. *Heredity* 134, 162–174 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41437-024-00744-8>

Base molecular de la memoria posicional en la regeneración de extremidades

La amputación de una extremidad de salamandra desencadena la formación de centros de señalización distintos en las células del tejido conectivo anterior y posterior, que impulsan conjuntamente la regeneración. Las identidades anterior y posterior se establecen durante el desarrollo y se cree que persisten durante toda la vida en forma de memoria posicional. Sin embargo, se desconoce la base molecular de la memoria posicional y si esta puede alterarse. **L. Otsuki, S. A. Plattner, Y. Taniguchi-Sugiura, F. Falcon y E. M. Tanaka** identifican un circuito de retroalimentación positiva responsable de la identidad posterior en la extremidad de un ajolote (*Ambystoma mexicanum*). Las células posteriores expresan el factor de transcripción Hand residual del desarrollo, lo que las prepara para formar un centro de señalización Shh tras la amputación de una extremidad. Durante la regeneración, la señalización Shh también se produce aguas arriba de la expresión de Hand. Tras la regeneración, Shh se desactiva, pero Hand se mantiene, protegiendo así la memoria posterior. Utilizaron este circuito de regeneración para convertir las células anteriores a un estado de memoria celular posterior. La exposición transitoria de las células anteriores a Shh durante la regeneración inició un ciclo ectópico Hand2-Shh, lo que condujo a una expresión estable de Hand2 y a una capacidad duradera para expresar Shh. Estos resultados implican la retroalimentación positiva en la estabilidad de la memoria posicional y revelan que esta se reprograma con mayor facilidad en una dirección (de anterior a posterior) que en la otra. La modificación de la memoria posicional en las células regenerativas modifica sus señales de salida, lo cual tiene implicaciones para la ingeniería tisular.

Muchas células adultas retienen información posicional de la embriogénesis en forma de diferencias organizadas espacialmente en la expresión génica y la cromatina, una propiedad que podría utilizarse para diseñar tejidos regenerativos. Un sistema valioso para analizar el mecanismo de la información posicional y su contribución a la regeneración es la extremidad de la salamandra, en la que la información posicional se codifica funcionalmente en las células del tejido conectivo. Estas células muestran expresión génica diferencial y modificación de la cromatina a lo largo de los ejes de la extremidad: proximal-distal, dorsal-ventral y anteroposterior. Tras la amputación de una extremidad, las células migran y convergen en la superficie amputada para formar el blastema regenerativo. Las interacciones entre células originarias de diferentes regiones de la extremidad son necesarias para el crecimiento regenerativo. Estas memorias posicionales permiten a las células crear patrones que integran a la perfección la parte regenerada con el tejido restante del muñón. Los autores presentan el análisis molecular de un sistema de memoria posicional que impulsa la regeneración.

El eje anteroposterior es fundamental para iniciar y mantener la regeneración de las extremidades. Tras una amputación, el Fgf8 secretado por las células del blastema anterior interactúa con el Shh secretado por las células del blastema posterior para inducir el crecimiento en un ciclo de retroalimentación positiva conservado evolutivamente. La manipulación de las interacciones anteroposteriores genera resultados predecibles. Las extremidades ensambladas quirúrgicamente, ya sean solo anteriores o solo posteriores, no se regeneran. Por el contrario, se induce una extremidad accesoria (extremidad adicional) al trasplantar piel de la extremidad posterior a una herida anterior inervada (o viceversa) en un ensayo que genera discontinuidad anteroposterior. Curiosamente, los ligandos de Fgf se expresan en la cresta ectodérmica apical distal en la mayoría de los vertebrados, en lugar de anteriormente como en las salamandras. Por lo tanto, el papel crucial de las interacciones anteroposteriores en la regeneración de las extremidades surgió con la reconfiguración espacial de Fgf y Shh. Sin embargo, los mecanismos posteriores parecen ser similares, ya que la inhibición o la expresión errónea de Shh durante la regeneración de las extremidades en ajolotes produce fenotipos de reducción o expansión de los dedos similares a los observados en el desarrollo de las extremidades de pollos (*Gallus gallus*) y ratones (*Mus musculus*). Fgf8 y Shh no se expresan en extremidades de salamandras no lesionadas. Se desconoce cómo las células retienen la memoria posicional anteroposterior para activar adecuadamente la expresión de Fgf8 y Shh.

Para investigar la información posicional anteroposterior, los autores estudiaron ajolotes vivos mediante el uso de reporteros fluorescentes, rastreo de linaje y perturbaciones genéticas o farmacológicas. Descubrieron un bucle de retroalimentación positiva Hand2-Shh responsable de la identidad posterior. Al forzar este bucle en las células anteriores en regeneración, posteriorizamos su memoria posicional, lo que les permitió expresar Shh tras una amputación posterior.

Otsuki, L., Plattner, S.A., Taniguchi-Sugiura, Y. et al. Molecular basis of positional memory in limb regeneration. Nature 642, 730–738 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09036-5>

Fiebre reumática aguda

La fiebre reumática aguda (IRA) es un trastorno autoinmune resultante de la faringitis o el impétigo por estreptococo del grupo A (EGA) en niños y adolescentes, que puede evolucionar a cardiopatía reumática (CDR) con daño valvular cardíaco persistente. La CDR causa una mortalidad y morbilidad considerables a nivel mundial, predominantemente en poblaciones socioeconómicamente desfavorecidas, con una interacción entre determinantes sociales de la salud y factores genéticos que determinan el riesgo general. El diagnóstico de la IRA se basa en un conjunto de características clínicas y de laboratorio, según lo definido por los Criterios de Jones de 2015, aunque los avances en las pruebas moleculares en el punto de atención y la búsqueda continua de biomarcadores de la IRA ofrecen el potencial de revolucionar el diagnóstico. Existen lagunas persistentes en la fisiopatología de la IRA, con escasos avances terapéuticos en los últimos años. El mayor enfoque en la prevención primordial, primaria y secundaria, como los avances en el desarrollo de vacunas contra el GAS, las innovaciones en tecnología de salud digital, la mejora de las formulaciones de antibióticos para la prevención secundaria y la implementación programática descentralizada para optimizar la atención médica, ofrece soluciones viables para reducir la carga futura de IRA a nivel mundial.

Kajal Hirani et al. Acute rheumatic fever. Lancet, Volume 405, Issue 10495, p2164-2178, June 14, 2025.

Cirugía versus inyección de corticosteroides para el síndrome del túnel carpiano

La cirugía y las inyecciones de corticosteroides son tratamientos establecidos para el síndrome del túnel carpiano, pero la estrategia terapéutica óptima aún no está clara. **Wijnand A. C. Palmbergen y colegas** compararon el inicio del tratamiento con cirugía frente al inicio con una inyección de corticosteroides.

Realizaron un ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado en 31 hospitales de los Países Bajos. Los pacientes elegibles, con diagnóstico de síndrome del túnel carpiano durante al menos 6 semanas y confirmado mediante pruebas electrofisiológicas o ecográficas, fueron asignados aleatoriamente (1:1) para iniciar el tratamiento con cirugía o una inyección a través de un sistema web. La aleatorización se estratificó según síntomas unilaterales o bilaterales, síndrome del túnel carpiano con o sin enfermedad concomitante como factor de riesgo e inyecciones ipsilaterales previas. De ser necesario, se permitieron tratamientos adicionales, como inyecciones adicionales o cirugía. El resultado principal, evaluado en la población por intención de tratar, fue la proporción de pacientes recuperados (definidos como una puntuación inferior a ocho puntos en la escala de seis ítems del síndrome del túnel carpiano) a los 18 meses. El ensayo se preinscribió en el Registro ISRCTN (ISRCTN13164336) y ya ha finalizado.

Del 7 de noviembre de 2017 al 4 de noviembre de 2021, se incluyeron 934 participantes (545 mujeres y 389 hombres). 468 fueron asignados aleatoriamente al grupo de cirugía y 466 al grupo de inyecciones. A los 18 meses, 805 (86%) de los 934 participantes contaban con datos del resultado principal. En el grupo de cirugía, 243 (61%) de los 401 participantes se recuperaron, una cifra significativamente mayor que la de 180 (45%) de los 404 participantes recuperados en el grupo de inyección (riesgo relativo: 1.36; IC del 95%: 1.19-1.56; $p < 0.0001$). Se presentaron uno o más eventos adversos en 376 (86%) de los 436 participantes del grupo de cirugía y en 384 (85%) de los 453 participantes del grupo de inyección. Un participante del grupo de cirugía fue hospitalizado debido a complicaciones. No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento.

En pacientes con síndrome del túnel carpiano, iniciar el tratamiento con cirugía ofrece una mayor probabilidad de recuperación después de 18 meses en comparación con comenzar con una inyección de corticosteroides, incluso con la posibilidad de intervenciones adicionales.

Financiación: Organización Neerlandesa para la Investigación y el Desarrollo en Salud y Zorgverzekeraars Nederland.

Wijnand A C Palmbergen et al. Surgery versus corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome (DISTRICTS): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10495, p2153-2163, June 14, 2025.

Tracoma

El tracoma, la principal causa infecciosa de ceguera en todo el mundo, es una de las enfermedades tropicales desatendidas que la OMS tiene como objetivo eliminar para 2030. La enfermedad comienza en la infancia con episodios repetidos de infección conjuntival por *Chlamydia trachomatis*. Esta infección se asocia con conjuntivitis recurrente (tracoma activo) que, si no se trata, provoca tracoma cicatricial, caracterizado por la cicatrización de la conjuntiva y, potencialmente, la pérdida de pestañas (triquiasis tracomatosa) en etapas posteriores de la vida. El tracoma afecta principalmente a las comunidades más pobres y rurales; estas poblaciones suelen tener acceso limitado al agua y a las instalaciones de higiene. Las complicaciones que pueden causar ceguera son más comunes en mujeres que, en muchas culturas, cuidan desde pequeñas a niños infectados. Para eliminar el tracoma como problema de salud pública, los programas implementan un paquete de intervenciones conocido como SAFE: cirugía para tratar la triquiasis tracomatosa, administración masiva de antibióticos para tratar la infección, higiene facial y mejoras ambientales para limitar la transmisión. La estrategia SAFE ha tenido un éxito considerable en las últimas dos décadas. Para diciembre de 2024, 21 países habían erradicado la enfermedad y varios otros estaban en vías de eliminarla pronto. Sin embargo, la persistencia y el recrudecimiento del tracoma activo en algunas poblaciones podrían dificultar el logro del objetivo global de eliminación para 2030. En estos entornos, es necesario desarrollar, probar y ampliar con prontitud enfoques novedosos o más intensivos para acelerar la eliminación.

Esmael Habtamu et al. Trachoma. Lancet, Volume 405, Issue 10492, p1865-1878, May 24, 2025.

Inducción del parto frente a la atención estándar para prevenir la distocia de hombros en fetos con sospecha de gran tamaño

La distocia de hombros se define como un parto cefálico vaginal que requiere maniobras obstétricas adicionales para expulsar el feto después de que la cabeza ha salido y la tracción suave ha fallado. Las posibles complicaciones de la distocia de hombros incluyen hemorragia materna y desgarros perineales de tercer y cuarto grado. Para el bebé, las complicaciones incluyen fracturas, lesión del plexo braquial, encefalopatía hipóxico-isquémica y muerte neonatal. La distocia de hombros también puede resultar en un trauma psicológico considerable para la madre, la familia y los equipos clínicos involucrados. El daño asociado con la distocia de hombros es un motivo frecuente de litigio en obstetricia.

El manejo adecuado de la distocia de hombros incluye la concientización clínica, la capacitación del personal, protocolos y simulacros de emergencia adecuados. Las medidas preventivas comienzan con la concientización prenatal sobre los factores de riesgo, como la obesidad, la diabetes y el crecimiento y tamaño fetal. La macrosomía (definida de forma variable como un peso fetal superior a 4.0 kg o superior a 4.5 kg) y un feto grande para la edad gestacional (GEG; >percentil 90) se asocian con un mayor riesgo de distocia de hombros.

La detección de un feto GEG es un aspecto importante de la atención prenatal, que suele realizarse junto con la vigilancia del tamaño pequeño para la edad gestacional y la restricción del crecimiento fetal. El cribado estándar en el Reino Unido consiste en la evaluación seriada y el registro de la altura del fondo uterino y, si el tamaño o la trayectoria de la curva de crecimiento lo indican, la derivación para biometría ecográfica y estimación del peso fetal. En embarazos con mayor riesgo de trastornos del crecimiento (p. ej., en mujeres con diabetes), se recomienda la evaluación seriada mediante ecografía.

Un parto prematuro de un feto GEG debería reducir el peso al nacer del bebé, mitigando así el riesgo de distocia de hombros. Una revisión Cochrane de 2016 de ensayos de inducción del parto encontró un riesgo reducido de distocia de hombros asociada con partos inducidos en comparación con la conducta expectante (riesgo relativo [RR] 0.60 [IC del 95% 0.37–0.98]). Sin embargo, una revisión sistemática de 2017 encontró que esta reducción no alcanzó la significación estadística (RR 0.57 [IC del 95% 0.30–1.08]). Ambas revisiones incluyeron datos de los mismos cuatro ensayos y un total de 1190 participantes, y sus conclusiones fueron impulsadas en gran medida por los resultados del ensayo más grande, de Boulvain y colegas (con 817 participantes), que incluyó bebés con un peso al

nacer superior al percentil 95 de peso fetal estimado (PEE) y encontró que la inducción a partir de las 37 semanas de gestación redujo la incidencia de distocia de hombros grave en comparación con la conducta expectante. Debido a la evidencia emergente de posibles consecuencias a largo plazo de los partos prematuros, y la opinión continua en las directrices contemporáneas de que la inducción del parto no previene la distocia de hombros en madres no diabéticas con sospecha de feto macrosómico, Jason Gardosi y colegas consideran que este desafío clínico requería mayor investigación. Por lo tanto, realizaron un ensayo controlado aleatorizado para investigar los posibles beneficios y perjuicios de la inducción del parto a partir de las 38 semanas de gestación para reducir el riesgo de distocia de hombros y proporcionar datos que ayuden a las embarazadas con sospecha de feto grande (y a sus médicos) a tomar decisiones más informadas.

Los beneficios y los perjuicios de la inducción temprana del parto para reducir la distocia de hombros en fetos con sospecha de tamaño grande para la edad gestacional (GEG) son inciertos. El objetivo fue investigar si la inducción temprana del parto se asocia con un menor riesgo de distocia de hombros en comparación con la atención estándar.

En este ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado de fase 3, mujeres ≥ 18 años con sospecha de feto GEG (peso fetal estimado $>$ percentil 90 personalizado), identificado mediante ecografía entre las semanas 35 y 0 días (35+0 semanas) de gestación y las semanas 38+0 semanas de gestación, reclutadas en 106 hospitales de Inglaterra, Escocia y Gales en el Reino Unido, fueron asignadas aleatoriamente (1:1) mediante una aplicación web a atención estándar o inducción del parto entre las semanas 38+0 y 38+4 semanas de gestación, utilizando minimización, lugar de equilibrio, percentil de peso fetal estimado ($\leq$ percentil 95 del PFE o $>$ percentil 95 del PFE) y edad materna (≤ 35 años o > 35 años). Los criterios de exclusión clave incluyeron diabetes mellitus tratada con fármacos, diabetes gestacional y cesárea electiva o inducción ya planificada o indicada por cualquier motivo. El resultado principal fue la incidencia de distocia de hombros, evaluada por un panel de expertos independientes enmascarados que revisó las notas de parto de las participantes. Se anticipó que la inducción del parto resultaría en un parto 10.5 días antes, con un peso al nacer 300 g menor, en promedio, que con la atención estándar. Realizaron un análisis por intención de tratar (ITT) en todas las participantes para las que disponíamos de datos del resultado principal, y un análisis por protocolo en las participantes del grupo de inducción que iniciaron el parto o fueron inducidas entre las 38+0 y 38+4 semanas de gestación, frente a las participantes del grupo de atención estándar que no iniciaron el parto, fueron inducidas o se sometieron a una cesárea electiva antes de las 38+4 semanas de gestación. Este estudio se registró en la ISRCTN (18229892) y ya no se está reclutando.

Entre el 8 de junio de 2018 y el 25 de octubre de 2022, 2893 mujeres fueron asignadas aleatoriamente a inducción del parto ($n = 1447$) o atención estándar ($n = 1446$); el ensayo se interrumpió antes de alcanzar el objetivo de 4000 participantes por recomendación del comité de seguimiento de datos, tras una incidencia de distocia de hombros menor a la esperada en el grupo de atención estándar. Dos participantes del grupo de inducción y siete del grupo de atención estándar presentaban datos faltantes para el resultado principal y fueron excluidas del análisis por intención de tratar (ITT). En el análisis ITT, 33 (2.3%) de 1445 bebés en el grupo de inducción *versus* 44 (3.1%) de 1439 en el grupo de atención estándar tuvieron distocia de hombros (riesgo relativo [RR] 0.75 [IC del 95%: 0.51-1.09]; $p = 0.14$) con una diferencia media de -6.0 días (IC del 95%: -6.3 a -5.6) de gestación y -163.6 g (-190.0 a -137.1) de peso al nacer entre los grupos de ensayo. 355 (24.6%) de 1446 madres en el grupo de atención estándar fueron inducidas, dieron a luz o entraron en trabajo de parto a las 38+4 semanas de gestación o antes. En el análisis por protocolo, 27 (2.3%) de 1180 bebés en el grupo de inducción *versus* 40 (3.7%) de 1074 en el grupo de atención estándar presentaron distocia de hombros (RR 0.62 [0.41-0.92]; $p = 0.019$), y hubo una diferencia media de -8.1 días (-8.4 a -7.9) de gestación y -213.3 g (-242.0 a -184.6) de peso al nacer entre los grupos del ensayo. Una muerte neonatal ocurrió por asfixia perinatal después de distocia de hombros en el grupo de atención estándar, y una muerte neonatal ocurrió después de sepsis y neumonía congénita en el grupo de inducción. 88 (6.1%) de 1447 madres del grupo de inducción presentaron un evento adverso, frente a 108 (7.5%) de 1446 del grupo de atención estándar (RR: 0.81 [0.62 a 1.06]; $p = 0.13$). Se notificaron cifras similares de eventos adversos graves en ambos grupos.

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de distocia de hombros entre los grupos del ensayo en el análisis por intención de tratar (ITT), probablemente debido a la alta proporción de partos prematuros en el grupo de atención estándar, lo que redujo las diferencias previstas entre grupos en cuanto a edad gestacional y peso al nacer. Sin embargo, en el análisis por protocolo, en comparación con todos los partos después de las 38+4 semanas de gestación, la inducción del parto entre las 38+0 semanas de gestación y las 38+4 semanas de gestación sí mostró una reducción significativa de la distocia de hombros. Este estudio proporciona a las embarazadas con sospecha de fetos grandes para la edad gestacional (GEG) y a sus médicos información importante sobre las opciones y la toma de decisiones en cuanto al momento y el tipo de parto.

Financiación: *National Institute for Health and Care Research Health Technology Assessment Programme.*

Jason Gardosi et al. Induction of labour versus standard care to prevent shoulder dystocia in fetuses suspected to be large for gestational age in the UK (the Big Baby trial): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet, Volume 405, Issue 10491p1743-1756 May 17, 2025.

Eficacia y seguridad de la crema tópica de delgocitinib frente a las cápsulas orales de alitretinoína en adultos con eccema crónico grave de manos

El eccema crónico de manos es una enfermedad heterogénea, fluctuante y de larga duración que afecta las manos y las muñecas y afecta considerablemente la calidad de vida. En el eccema crónico de manos grave, los corticosteroides tópicos suelen ser insatisfactorios y puede requerirse un tratamiento sistémico. **Ana Maria Giménez-Arnau y colegas** realizaron un ensayo clínico comparativo de fase 3 DELTA FORCE para evaluar la eficacia y la seguridad de la crema tópica de delgocitinib frente a la alitretinoína oral, el único fármaco sistémico aprobado actualmente para el eccema crónico de manos grave.

Este ensayo aleatorizado, sin evaluación, se llevó a cabo en 102 centros de Austria, Canadá, Francia, Alemania, Italia, Noruega, Polonia, Eslovaquia, España y el Reino Unido. Adultos (≥ 18 años) con eccema crónico grave de manos fueron asignados aleatoriamente (1:1) mediante un sistema de tecnología de respuesta interactiva a delgocitinib crema 20 mg/g (dos veces al día) o alitretinoína 30 mg (una vez al día) durante un máximo de 24 semanas. El criterio de valoración principal fue la variación en la puntuación del Índice de Gravedad del Eccema de Manos (HECSI) desde el inicio hasta la semana 12. Se evaluó la eficacia de la crema de delgocitinib frente a la alitretinoína en todos los pacientes elegibles asignados aleatoriamente con datos disponibles al inicio, y la seguridad se evaluó en todos los pacientes expuestos al tratamiento del ensayo. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT05259722) y ha finalizado.

Entre el 15 de junio de 2022 y el 5 de diciembre de 2023, 513 pacientes (334 [65%] mujeres y 179 [35%] hombres) fueron asignados aleatoriamente a recibir crema de delgocitinib ($n = 254$) o alitretinoína ($n = 259$). Diez pacientes fueron excluidos tras la aleatorización por no cumplir los criterios de elegibilidad, por lo que el conjunto completo del análisis consistió en 250 pacientes del grupo de delgocitinib y 253 del grupo de alitretinoína. Un paciente del grupo de delgocitinib y tres del grupo de alitretinoína fueron excluidos del análisis principal por falta de datos de HECSI al inicio del estudio. Se observó un cambio significativamente mayor en la media de mínimos cuadrados (MEC) en la puntuación HECSI desde el inicio hasta la semana 12 con la crema de delgocitinib (-67.6 [EE 3.4]; $n = 249$) frente a la alitretinoína (-51.5 [3.4]; $n = 250$; diferencia de -16.1 [IC del 95%: -23.3 a -8.9], $p < 0.0001$). Menos pacientes informaron eventos adversos en el grupo de delgocitinib (125 [49%] de 253 pacientes) que en el grupo de alitretinoína (188 [76%] de 247). Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea (diez [4%] en el grupo de delgocitinib frente a 80 [32%] en el grupo de alitretinoína), nasofaringitis (30 [12%] frente a 34 [14%]) y náuseas (uno [$<1\%$] frente a 14 [6%]).

La crema de delgocitinib mostró una eficacia superior y un perfil de seguridad más favorable en comparación con la alitretinoína oral durante 24 semanas. Estos resultados respaldan el beneficio de la crema de delgocitinib en pacientes con eccema crónico grave de manos.

Financiación: LEO Pharma.

Ana Maria Giménez-Arnau et al. Efficacy and safety of topical delgocitinib cream versus oral alitretinoin capsules in adults with severe chronic hand eczema (DELTA FORCE): a 24-week, randomised, head-to-head, phase 3 trial. Lancet, Volume 405, Issue 10490, p1676-1688, May 10, 2025.

Trastorno de duelo prolongado

El trastorno de duelo prolongado es un trastorno de salud mental recientemente incluido en los manuales de diagnóstico a nivel mundial. **Clare Killikelly y colegas** presentan evidencia de investigación publicada que respalda firmemente la conceptualización actual del trastorno de duelo prolongado: un trastorno de salud mental diagnosticable con síntomas centrales de anhelo, preocupación o ambos, que se asocia con síntomas de dolor emocional, alteraciones de la identidad, pérdida de sentido y propósito, y deterioro funcional. El discurso público y académico en torno al trastorno de duelo prolongado ha impulsado a los investigadores a generar evidencia metodológicamente rigurosa que respalda este diagnóstico tan necesario. Un síndrome coherente de trastorno de duelo prolongado suele aparecer de 6 a 12 meses después del fallecimiento de un ser querido. El trastorno de duelo prolongado se asocia con diversos resultados adversos, incluyendo consecuencias negativas para la salud (p. ej., hipertensión arterial), aumento de las tasas de suicidio, baja satisfacción vital y mayor uso de servicios. La psicoterapia es el principal tratamiento para el trastorno de duelo prolongado. Los modelos teóricos sobre la causa y el mantenimiento del trastorno de duelo prolongado se están perfeccionando actualmente gracias a la creciente literatura empírica. El conocimiento del trastorno de duelo prolongado por parte de los profesionales de la salud general, así como de los especialistas en salud mental, es clave para una intervención temprana adecuada.

Clare Killikelly et al. Prolonged grief disorder. Lancet, Volume 405, Issue 10489, p1621-1632, May 03, 2025.

Causas y factores de riesgo de hemorragia posparto

La hemorragia posparto es una causa común de mortalidad materna en todo el mundo, representando aproximadamente el 27% de todas las muertes maternas. La definición común de hemorragia posparto es la pérdida de sangre de 500 ml o más dentro de las primeras 24 horas después del parto. Comprender las causas y los factores de riesgo podría contribuir a los esfuerzos para reducir las tasas de mortalidad estancadas por hemorragia posparto.

Las causas conocidas de hemorragia posparto incluyen atonía uterina, traumatismo del tracto genital, retención placentaria, placentación anormal y coagulopatía. Sin embargo, la prevalencia de estas causas es poco conocida. Conocer las tasas de las causas de hemorragia posparto y la carga que representan permite planificar y dotar de recursos a los servicios de salud para brindar un manejo adecuado. Estudios previos han identificado la atonía uterina como la causa más común. Confirmar esto y determinar la tasa de atonía como causa permitirá centrar la atención en la asignación adecuada de recursos para tratamientos, como los uterotónicos y los dispositivos de taponamiento uterino. De igual forma, conocer la contribución de otras causas, como la coagulopatía, permitirá una adecuada planificación y provisión de sus tratamientos.

Comprender las causas de la hemorragia posparto es necesario para brindar el tratamiento y los servicios adecuados. Conocer los factores de riesgo de la hemorragia posparto puede ayudar a abordar los factores de riesgo modificables. **Idnan Yunas y colegas** realizamos una revisión sistemática y un metanálisis para identificar y cuantificar las diversas causas y factores de riesgo de la hemorragia posparto.

En esta revisión sistemática y metaanálisis, realizaron una búsqueda sistemática de literatura en MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Library y Google Académico para encontrar estudios de cohorte sobre hemorragia posparto desde el 1 de enero de 1960 hasta el 30 de noviembre de 2024, sin restricciones de idioma. Al menos dos autores se encargaron de la selección de los estudios, la extracción de datos y la evaluación de la calidad de forma independiente. Se incluyeron estudios de cohorte poblacionales disponibles en inglés. Las tasas de las causas de hemorragia posparto, así como las razones de probabilidades (OR) brutas y ajustadas de los factores de riesgo, se agruparon mediante un modelo de efectos aleatorios. Los factores de riesgo se clasificaron como de asociación débil, moderada o fuerte según las OR agrupadas: débil (OR >1 a 1.5), moderada (OR >1.5 a 2) y fuerte (OR >2). Este estudio está registrado en PROSPERO con el número CRD42023479686.

Se sintetizaron datos de 327 estudios, que incluyeron a 847 413 451 mujeres, sin restricciones de edad, raza ni etnia. La mayoría de los estudios fueron de alta calidad metodológica. Las tasas agrupadas de las cinco causas comúnmente informadas de hemorragia posparto fueron atonía uterina (70.6% [IC del 95%: 63.9-77.3]; n = 834 707 mujeres, 14 estudios), traumatismo del tracto genital (16.9% [9.3-24.6]; n = 18 449 mujeres, seis estudios), placenta retenida (16.4% [12.3-20.5]; n = 235 021 mujeres, nueve estudios), placentación anormal (3.9% [0.1-7.6]; n = 29 638 mujeres, dos estudios) y coagulopatía (2.7% [0.8-4.5]; n = 236 261, nueve estudios). La tasa agrupada de mujeres con múltiples causas de hemorragia posparto fue del 7.8% (IC del 95%: 4.7-10.8; n = 666, dos estudios). Los factores de riesgo con una fuerte asociación con la hemorragia posparto incluyeron anemia, hemorragia posparto previa, parto por cesárea, mutilación genital femenina, sepsis, falta de atención prenatal, embarazo múltiple, placenta previa, uso de tecnología de reproducción asistida, macrosomía con un peso al nacer de más de 4500 g y distocia de hombros. Los factores de riesgo con una asociación moderada con la hemorragia posparto incluyeron IMC ≥ 30 kg/m², infección por COVID-19, diabetes gestacional, polihidramnios, preeclampsia y hemorragia anteparto. Los factores de riesgo con una asociación débil con la hemorragia posparto incluyeron la etnia negra y asiática, un IMC de 25 a 29.9 kg/m², asma, trombocitopenia, fibromas uterinos, uso de antidepresivos, inducción del parto, parto instrumental y rotura prematura de membranas.

El hallazgo de que la atonía uterina es la causa más común de hemorragia posparto respalda la recomendación de la OMS de administrar uterotónicos profilácticos a todas las mujeres que dan a luz. Conocer los factores de riesgo con una fuerte asociación con la hemorragia posparto puede ayudar a identificar a las mujeres con alto riesgo de hemorragia posparto que podrían beneficiarse de una mejor profilaxis y tratamiento. La importancia de múltiples causas concurrentes de hemorragia posparto respalda el uso de paquetes de tratamiento.

Financiación: Fundación Gates.

Idnan Yunas et al. Causes of and risk factors for postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Lancet, Volume 405, Issue 10488, p1468-1480, April 26, 2025.

Una nueva caracterización de la lesión cerebral traumática aguda: la Iniciativa de Clasificación y Nomenclatura de LCT NIH-NINDS

La gravedad clínica del traumatismo craneoencefálico (TCE) se clasifica comúnmente, según la puntuación total de la Escala de Coma de Glasgow (ECG), en leve (13-15), moderada (9-12) o grave (3-8). Se necesita un nuevo enfoque para caracterizar el TCE con mayor precisión. En 2022, los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares lanzaron una iniciativa internacional para abordar esta necesidad, centrándose en la fase aguda de la lesión. Se establecieron seis grupos de trabajo compuestos por expertos en TCE, científicos de implementación, personas con experiencia práctica y socios federales, con 94 participantes de 14 países. El nuevo marco propuesto para la caracterización del TCE agudo incorpora cuatro pilares: un pilar clínico (ECG completa y reactividad pupilar); un pilar de biomarcadores (mediciones sanguíneas); un pilar de imagen (mediciones patoanatómicas); y un pilar de modificadores (características que influyen en la presentación clínica y el pronóstico; CBI-M). El marco CBI-M proporciona una caracterización multidimensional del TCE para fundamentar el manejo clínico individualizado y mejorar el rigor científico. Las prioridades de investigación incluyen la validación del marco CBI-M, la evaluación de su aplicabilidad más allá de la fase aguda del TCE y las estrategias para su implementación clínica.

Geoffrey T Manley et al. A new characterisation of acute traumatic brain injury: the NIH-NINDS TBI Classification and Nomenclature Initiative. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 6, p512-523 June 2025.

Farmacoterapia y neuromodulación no invasiva para el dolor neuropático

Existe una importante necesidad insatisfecha de tratamientos eficaces y seguros para el dolor neuropático. **Nadia Soliman y el Grupo de Interés Especial en Dolor Neuropático** se propuso actualizar las recomendaciones de tratamiento, publicadas en 2015, basándose en la nueva evidencia de ensayos controlados aleatorizados, técnicas emergentes de neuromodulación y avances en la síntesis de evidencia.

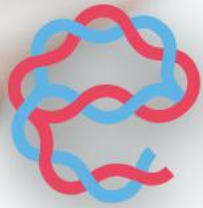
Para esta revisión sistemática y metanálisis, se realizaron búsquedas en Embase, PubMed, el Registro Internacional de Ensayos Clínicos y ClinicalTrials.gov desde el inicio de los datos para ensayos de neuromodulación y desde el 1 de enero de 2013 para intervenciones farmacológicas hasta el 12 de febrero de 2024. Se incluyeron ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que evaluaron tratamientos farmacológicos y de neuromodulación administrados durante al menos 3 semanas, o con al menos 3 semanas de seguimiento, y que incluyeron al menos diez participantes por grupo. Los ensayos incluyeron participantes de cualquier edad con dolor neuropático, definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Se excluyeron los ensayos con diseños de retiro aleatorizado con reclutamiento enriquecido y aquellos con participantes con etiologías mixtas (es decir, dolor neuropático y no neuropático) y afecciones como síndrome de dolor regional complejo, lumbalgia sin dolor radicular, fibromialgia y dolor orofacial idiopático. Se extrajeron datos resumidos por duplicado de informes publicados, y un tercer revisor independiente concilió las discrepancias en la plataforma Covidence. El resultado principal de eficacia fue la proporción de pacientes que respondieron (reducción del 50% o 30% en la intensidad del dolor inicial o alivio moderado del dolor). El resultado principal de seguridad fue el número de participantes que abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos. Se calculó la diferencia de riesgo para cada comparación y se realizó un metanálisis de efectos aleatorios. Las diferencias de riesgo se utilizaron para calcular el número necesario a tratar (NNT) y el número necesario para dañar (NND) para cada tratamiento. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo 2 y la certeza de la evidencia se evaluó mediante GRADE. Las recomendaciones se basaron en la evidencia de eficacia, eventos adversos, accesibilidad y costo, así como en la retroalimentación de participantes con experiencia práctica. Este estudio está registrado en PROSPERO, CRD42023389375.

Se identificaron 313 ensayos (284 farmacológicos y 29 de neuromodulación) para su inclusión en el metanálisis. En todos los estudios, 48 789 participantes adultos fueron asignados aleatoriamente a grupos de ensayo (20 611 mujeres y 25 078 hombres, en los que se informó el sexo). Las estimaciones de los resultados primarios de eficacia y seguridad fueron antidepresivos tricíclicos (ATC) NNT = 4.6 (IC del 95% 3.2-7.7), NNH = 17.1 (11.4-33.6; certeza moderada de la evidencia), ligandos $\alpha 2\delta$ NNT = 8.9 (7.4-11.10), NNH = 26.2 (20.4-36.5; certeza moderada de la evidencia), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) NNT = 7.4 (5.6-10.9), NNH = 13.9 (10.9-19.0; certeza moderada de la evidencia), toxina botulínica (BTX-A) NNT = 2.7 (1.8-9.61), NNH = 216.3 (23.5- ∞ ; certeza moderada de la evidencia), parches de capsaicina al 8% NNT = 13.2 (7.6-50.8), NNH=1129.3 (135.7- ∞ ; certeza moderada de la evidencia), opioides NNT=5.9 (4.1-10.7), NNH=15.4 (10.8-24.0; certeza baja de la evidencia), estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) NNT=4.2 (2.3-28.3), NNH=651.6 (34.7- ∞ ; certeza baja de la evidencia), crema de capsaicina NNT=6.1 (3.1- ∞), NNH=18.6 (10.6-77.1; certeza muy baja de la evidencia), apósitos de lidocaína al 5% NNT=14.5 (7.8-108.2), NNH=178.0 (23.9- ∞ ; certeza muy baja de la evidencia). Los hallazgos sentaron las bases para una recomendación firme del uso de ATC, ligandos $\alpha 2\delta$ e IRSN como tratamientos de primera línea; una recomendación débil para los parches de capsaicina al 8%, la crema de capsaicina y los apósitos de lidocaína al 5% como tratamientos de segunda línea; y una recomendación débil para la BTX-A, la EMTr y los opioides como tratamientos de tercera línea para el dolor neuropático.

Estos resultados respaldan una revisión de las recomendaciones del Grupo de Interés Especial en Dolor Neuropático para el tratamiento del dolor neuropático. Los resultados del tratamiento son moderados y persiste la incertidumbre en algunos tratamientos. Se necesitan más ensayos clínicos a gran escala, controlados con placebo o con placebo, realizados en periodos clínicamente relevantes.

Financiación: NeuPSIG y ERA-NET Neuron.

Nadia Soliman et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurology, Volume 24, Issue 5, p413-428 May 2025.



euroespes
health



Aging

El cerebro controla el envejecimiento

Podría existir una paradoja en la biología del envejecimiento. A medida que los humanos envejecen, su metabolismo tiende a ralentizarse, pierden masa muscular y queman muchas menos calorías. Pero ciertas células en las personas mayores parecen hacer exactamente lo contrario: consumen más energía que cuando eran jóvenes.

Estas potenciales devoradoras de energía son las células senescentes, células más viejas que han dejado de dividirse y ya no realizan las funciones esenciales que solían realizar. Debido a que parecen inactivas, los biólogos asumían que las células senescentes, similares a las zombis, consumen menos energía que sus contrapartes más jóvenes, que se replican activamente, afirma Martin Picard, psicobiólogo de la Universidad de Columbia en la ciudad de Nueva York. Pero en 2022, Gabriel Sturm, exalumno de posgrado de Picard, observó minuciosamente el ciclo vital de células cutáneas humanas cultivadas en placa y descubrió que las células que habían dejado de dividirse tenían una tasa metabólica aproximadamente el doble que la de las células más jóvenes.

Para Picard y sus colegas, el desajuste energético no era en absoluto una paradoja: las células envejecidas acumulan daños energéticamente costosos, como alteraciones en el ADN, e inician una señalización proinflamatoria. Aún no está claro cómo se corresponde esto con el gasto energético relativamente bajo de los organismos envejecidos, pero los investigadores plantean la hipótesis de que esta tensión podría ser un factor importante de muchos de los efectos negativos del envejecimiento, y que el cerebro podría desempeñar un papel clave como mediador. A medida que algunas células envejecen y requieren más energía, el cerebro reacciona despojando de recursos a otros procesos biológicos, lo que finalmente resulta en signos externos de envejecimiento, como el encanecimiento del cabello o la reducción de la masa muscular.

Picard y sus colegas denominan a este concepto el «modelo de conservación de energía cerebro-cuerpo». Y aunque muchos aspectos de la hipótesis aún no se han comprobado, los científicos trabajan para descifrar los mecanismos precisos que conectan el cerebro con los procesos asociados al envejecimiento, como la senescencia, la inflamación y el acortamiento de los telómeros (los tramos de ADN repetitivo que recubren los extremos de los cromosomas y los protegen). Este trabajo, según algunos investigadores, también está empezando a arrojar luz sobre cómo el estrés psicológico puede acelerar el envejecimiento a nivel molecular. Aunque en su día estuvo al margen de la investigación sobre el envejecimiento, esta idea se está generalizando, afirma Alessandro Bartolomucci, biólogo de la Universidad de Minnesota en Minneapolis.

Algunas de las primeras pruebas que apuntaban al papel del cerebro en el envejecimiento provinieron de estudios que revelaron los efectos del estrés psicológico en células individuales. A principios de la década de 2000, Elissa Epel, entonces investigadora postdoctoral en la Universidad de California, San Francisco (UCSF), se propuso con sus colegas examinar si el estrés crónico podía dejar una huella celular. En aquel entonces, ya existía una literatura muy amplia que vinculaba el estrés a largo plazo con la mala salud, afirma Epel, quien ahora es psicóloga de la salud en la UCSF. "Pero desconocíamos con tanta precisión lo que ocurría a nivel celular".

Por ello, los investigadores decidieron estudiar la longitud de los telómeros. Los telómeros se acortan progresivamente a lo largo de la vida de un organismo, y este proceso se ha vinculado a la senescencia y otros cambios celulares relacionados con la edad.

El equipo reclutó a un grupo de 58 mujeres sanas: 19 de ellas con un hijo sano y 39 con un hijo con una enfermedad crónica. Los investigadores concluyeron que este último grupo a menudo experimentaba mayores niveles de estrés en comparación con las mujeres con hijos sanos. El equipo de Epel descubrió que las mujeres con un hijo con una enfermedad crónica tenían telómeros más cortos que las que no los tenían, y que la longitud de los telómeros se correlacionaba con el número de años dedicados al cuidado de personas. Estos hallazgos sugieren que la exposición al estrés crónico puede introducir cambios moleculares importantes para el envejecimiento, según el biólogo Noah Snyder-Mackler de la Universidad Estatal de Arizona en Tempe.

Desde entonces, los equipos también han encontrado evidencia de acortamiento de los telómeros en personas expuestas a otros factores estresantes, como experiencias adversas en la infancia y

agotamiento laboral. Aunque algunos resultados han sido contradictorios en lo que respecta a la longitud de los telómeros, los investigadores también han recopilado evidencia que vincula el estrés con otros marcadores moleculares del envejecimiento.

Por ejemplo, Anthony Zannas, médico-científico de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, y sus colegas han demostrado, mediante estudios con grandes cohortes de personas, que los altos niveles de estrés a lo largo de la vida se asociaban con signos de envejecimiento acelerado en el epigenoma, los patrones de modificaciones químicas del genoma, como la metilación del ADN, que ayudan a regular la expresión de los genes. Estos cambios podrían estar mediados por hormonas del estrés como el cortisol. El equipo de Zannas descubrió que, en las mujeres, los niveles más altos de cortisol se relacionaban con niveles más bajos de metilación del ADN, así como con un aumento en la expresión del gen que codifica el factor de necrosis tumoral (TNF), una molécula de señalización asociada con la inflamación⁵.

Otros han estudiado estos procesos en animales. Si bien los modelos animales de estrés tienen sus limitaciones —por ejemplo, los factores estresantes humanos son mucho más complejos y pueden incluir diversos factores sociales, psicológicos y biológicos—, este trabajo ha proporcionado información mecanicista difícil de obtener en estudios con humanos. Bartolomucci y su equipo descubrieron que el estrés social crónico en roedores, como estar expuestos al comportamiento agresivo de un animal dominante, puede perjudicar la salud cardíaca y acortar la esperanza de vida. También descubrieron que la exposición a este tipo de adversidad está relacionada con un aumento de los cambios moleculares relacionados con la edad, como la acumulación de señales asociadas con la senescencia.

Por ejemplo, en un estudio realizado en 2024 con ratones macho, el equipo de Bartolomucci demostró que el estrés social durante un período relativamente breve en las primeras etapas de la vida provocó un aumento de los niveles de un marcador clave de la senescencia celular, llamado p16, en el cerebro, el tejido adiposo y las células inmunitarias. Estos cambios se produjeron únicamente en respuesta al estrés social: los animales expuestos a estrés mediante restricción física, que consistía en colocarlos en pequeños tubos durante tres horas al día durante un mes, no experimentaron una acumulación de p16.

El equipo de Snyder-Mackler ha realizado estudios similares en macacos rhesus. Estos animales tienden a formar jerarquías dentro de los grupos, y los recién llegados descienden a rangos sociales más bajos. Por lo tanto, al introducir animales secuencialmente en los grupos, los investigadores pudieron examinar los efectos del estatus social en la salud. Descubrieron que el estrés social afecta al sistema inmunitario de múltiples maneras. En las células inmunitarias de los monos con menor estatus social, provocó un aumento en la expresión de genes asociados a la inflamación. Estos efectos fueron al menos parcialmente reversibles: cuando se reordenaron las clasificaciones sociales de los animales, los patrones de expresión génica en sus células inmunitarias también cambiaron para coincidir con sus posiciones. El equipo aún no ha analizado cómo estas alteraciones afectan la esperanza de vida; los macacos pueden vivir alrededor de 30 años, lo que dificulta abordar este problema, afirma Snyder-Mackler. "Ahora contamos con un conjunto consolidado de hallazgos provenientes de esfuerzos colectivos internacionales que demuestran que el estrés crónico afecta todos los indicadores del envejecimiento a nivel celular", afirma Epel.

Estos hallazgos apuntan a una clara conexión con el cerebro, que se sabe que regula la respuesta del cuerpo al estrés tanto psicológico como físico. Sin embargo, hasta ahora, no existía un modelo que reuniera todos estos hallazgos en una única hipótesis unificada sobre cómo el cerebro podría coordinar estos procesos.

Picard y sus colegas creen que su modelo de conservación de energía cerebro-cuerpo podría proporcionar un marco para analizar cómo los efectos del estrés podrían transmitirse del cerebro al cuerpo. Su equipo incluso se ha centrado en una molécula que podría ser importante en el intercambio que se produce con la edad: el factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF15).

El GDF15 es una citocina, o mensajero celular, que algunos investigadores consideran clave en el envejecimiento humano. Se ha vinculado a procesos relacionados con el envejecimiento, como la senescencia celular y la disfunción de las mitocondrias, que son las centrales energéticas de las células, así como a enfermedades relacionadas con la edad, como el Alzheimer. También se encuentra elevado en diversas enfermedades físicas y mentales crónicas, y está implicado en las náuseas y la pérdida de apetito asociadas con el embarazo, el cáncer y otras afecciones. Aunque el GDF15 es secretado por muchos órganos, su receptor se encuentra en un solo lugar: el cerebro. Estas

características han llevado a algunos investigadores a sugerir que el GDF15 es responsable de enviar señales cerebrales sobre el estrés celular.

El equipo de Picard demostró que, en humanos, los niveles de GDF15 en sangre y saliva aumentaron en respuesta al estrés psicológico. Esto sugiere que el modelo de conservación de energía cerebro-cuerpo también podría explicar al menos una de las vías por las que el estrés psicológico, que según Picard también es un proceso que consume mucha energía, podría promover el envejecimiento.

El modelo de conservación de energía cerebro-cuerpo es atractivo por muchas razones, afirma Bartolomucci, una de ellas es su capacidad para integrar muchos fenómenos relacionados con el envejecimiento. Añade que, si bien es poco probable que una sola molécula sea el único factor desencadenante de un proceso tan complejo como el envejecimiento, la GDF15 es "una de las moléculas más interesantes" que podría desempeñar un papel. "Creo que aún queda por ver cómo se desarrollará todo esto en el contexto de un proceso de envejecimiento específico", afirma.

Los investigadores buscan con ahínco terapias farmacéuticas y conductuales que permitan a las personas vivir más tiempo y con mejor salud. Epel y su equipo, por ejemplo, han estado examinando cómo intervenciones como el ejercicio pueden mitigar algunos de los efectos del estrés sobre la edad. Algunos estudios sugieren que la actividad física podría mejorar la longevidad de diversas maneras, como el alargamiento de los telómeros en personas con estrés crónico. Este trabajo también podría tener importantes implicaciones para los ensayos clínicos en curso de fármacos antienviejecimiento; muchos investigadores afirman que será importante considerar el estrés como una variable al probar estos tratamientos en personas.

Por ahora, quedan muchas preguntas por responder. Una importante línea de investigación futura será desentrañar los efectos del tipo y el momento de los factores estresantes en la trayectoria del envejecimiento, así como cómo y cuándo se superponen los diferentes cambios biológicos relacionados con la edad. «Siempre buscamos una respuesta sencilla. Buscamos una medida del envejecimiento, como el reloj epigenético o los telómeros», afirma Epel. «Pero la biología no es tan simple».

Diana Kwon. Nature 642, 563-565 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01886-3>

La fragilidad de la población senil y las necesidades de atención en salud pública

El marco de políticas de la OMS para el envejecimiento saludable, incluido en el Informe Mundial sobre Envejecimiento y Salud, reconoce la fragilidad como el síndrome geriátrico más importante en las personas mayores y un determinante clave de la capacidad funcional. La fragilidad representa un importante desafío para la salud pública, con un impacto sustancial en las personas que la padecen, sus familias, los sistemas de salud y los servicios de apoyo social. Sin embargo, la fragilidad es una condición poco comprendida a nivel mundial. Sin una comprensión adecuada de la fragilidad y sus vías causales, los responsables de las políticas no pueden desarrollar estrategias preventivas eficaces para reducir la prevalencia de la fragilidad y la carga asociada. Además, existe una necesidad urgente de estrategias pragmáticas para integrar los enfoques de salud pública con sistemas más amplios de salud, sociales y de atención a largo plazo para mejorar el apoyo a los adultos mayores que viven con fragilidad.

La fragilidad afecta entre el 12% y el 24% de la población general de 65 años o más, dependiendo de cómo se clasifique. La afección afecta desproporcionadamente a los adultos mayores que experimentan desventajas socioeconómicas, a aquellos de orígenes cultural y lingüísticamente diversos, y a las poblaciones que residen en países de ingresos bajos y medios. Las mujeres tienen más probabilidades de verse afectadas por la fragilidad que los hombres. Clínicamente, la fragilidad se define como un estado de vulnerabilidad que resulta de la disminución progresiva de las reservas fisiológicas en múltiples sistemas orgánicos. Incluso un factor estresante menor puede conducir a un rápido deterioro de la salud de una persona con fragilidad. En consecuencia, los adultos mayores que viven con fragilidad son usuarios intensivos de los recursos de salud y atención social y son susceptibles a una variedad de resultados adversos, que incluyen caídas, pérdida de independencia, menor calidad de vida y Mortalidad. Este mayor riesgo de resultados adversos solo puede explicarse en parte por las comorbilidades subyacentes de un individuo.

Para abordar las lagunas de conocimiento e informar y desarrollar políticas públicas eficaces para prevenir la fragilidad, *The Lancet* anuncia una nueva Comisión para la reorientación de la fragilidad en la práctica clínica, la salud pública y las políticas públicas. La Comisión será una investigación científica sobre la fragilidad y se basará en la Serie de *The Lancet* de 2019 y el Seminario de 2013 sobre fragilidad. Esta Comisión tiene como objetivo reorientar globalmente la atención médica y las políticas públicas para prevenir el desarrollo y la progresión de la fragilidad a lo largo de la vida, y mejorar el acceso a una atención de alto valor basada en la evidencia para los adultos mayores con fragilidad. Para lograr este objetivo, el trabajo de la Comisión se centrará en cuatro áreas prioritarias.

En primer lugar, la fragilidad debe reconocerse como un objetivo viable de prevención y tratamiento a lo largo de la vida. La Comisión desarrollará nuevos conocimientos sobre las vías causales de la fragilidad y los factores del ciclo de vida, incluidos los determinantes sociales de la salud, que impulsan o retrasan su desarrollo y progresión.

En segundo lugar, la Comisión generará nuevos conocimientos sobre la detección temprana y el diagnóstico de la fragilidad desde un enfoque de salud pública. Existe un debate continuo sobre qué instrumento de fragilidad es el más adecuado para el cribado y la evaluación. Nuestra Comisión desarrollará un marco de diagnóstico en relación con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS y la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF). Se analizarán las implicaciones de los daños y beneficios de la identificación de la fragilidad en las personas mayores. Por ejemplo, durante la pandemia de COVID-19, en algunos países la medición de la fragilidad se utilizó de forma controvertida para descartar la atención a personas mayores específicas, sin que se hubiera realizado una investigación adecuada sobre la precisión de este proceso.

En tercer lugar, la Comisión generará nuevos conocimientos sobre el manejo óptimo de las personas mayores con fragilidad. En los últimos cinco años, la atención clínica a las personas con fragilidad se ha diversificado cada vez más, extendiéndose más allá de la medicina geriátrica y abarcando otras especialidades médicas como cardiología, oncología, ortopedia, neurología, endocrinología, cirugía y medicina de urgencias. Simultáneamente, existe una necesidad urgente de investigación sobre la fragilidad dentro de estas especialidades médicas (por ejemplo, cómo la fragilidad modera la enfermedad e impacta los resultados del tratamiento), algo que no se reconocía como esencial en el pasado. La Comisión investigará la incorporación de la fragilidad como indicador pronóstico en las especialidades médicas y, a su vez, desarrollará un marco de implementación adaptable para guiar los planes de atención al paciente. También desarrollarán nuevos conocimientos sobre cómo se pueden dirigir las intervenciones antes de un factor estresante conocido, como una cirugía electiva.

En cuarto lugar, la fragilidad debe integrarse más ampliamente en las políticas de salud pública relacionadas con el envejecimiento. La Comisión elaborará recomendaciones políticas para la reforma de la estrategia nacional de salud pública que incluya la fragilidad. Esta Comisión complementará diversas iniciativas globales, como el Decenio del Envejecimiento Saludable de las Naciones Unidas (2021-2030), el marco de políticas de la OMS para el envejecimiento saludable del Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud y el objetivo de la 78.ª Asamblea Mundial de la Salud de reorientar la atención sanitaria hacia la atención primaria. Para respaldar estas recomendaciones, se evaluarán las implicaciones para los recursos del aumento de los niveles de fragilidad.

Esta Comisión estará compuesta por expertos de alto nivel en temas relevantes, como geriatría y gerontología, salud afín, enfermería, salud pública, políticas sanitarias, ciencias de la implementación, cuidados paliativos, atención primaria, farmacología, cirugía, oncología, cardiología, ciencias sociales, epidemiología y gerociencia. Los comisionados aportan una amplia gama de perspectivas, buscando un equilibrio entre la representación de género, la diversidad geográfica, la etapa profesional y la representación multidisciplinaria. La Comisión hará especial hincapié en estrategias que se adapten a las poblaciones con disparidades en el acceso a la atención, incluyendo a quienes residen en países de ingresos bajos y medios, a las poblaciones con diversidad cultural y lingüística, y a las poblaciones rurales. Al desarrollar la Comisión, se tendrán en cuenta las perspectivas de las personas mayores, incluyendo su percepción de la fragilidad, su identificación como frágiles y su alfabetización en salud para el envejecimiento activo.

Elsa Dent, Andrew Clegg, Regina Roller-Wirnsberger, Davide L. Vetranoe, Emiel O. Hoogendijk. Reorienting frailty in clinical practice, public health, and policy: The Lancet Commission on Frailty. Lancet, 5 June 2025.



Nutrición

Energía dietética en equilibrio: es hora de actualizar los requerimientos energéticos

Los requerimientos energéticos estimados (REE) se utilizan a diario para diversos fines. En la atención clínica, proporcionan la base para planificar dietas para el mantenimiento, aumento o pérdida de peso. Además, los REE también ayudan en la planificación de programas públicos de adquisición de alimentos (p. ej., para comidas escolares y prisiones) y en la formulación de alimentos especializados (p. ej., para mujeres embarazadas y niños con desnutrición). También son importantes en el cálculo de la prevalencia de la desnutrición, el principal indicador utilizado para medir el progreso hacia el logro del Objetivo de Desarrollo Sostenible 2: Hambre Cero.

Las EER han sido objeto de escrutinio en la última década. Las críticas son justas. La creciente prevalencia del sobrepeso y la obesidad a nivel mundial ha suscitado cuestionamientos por parte de expertos en la materia sobre el enfoque utilizado para calcular las recomendaciones de ingesta energética. Las ecuaciones para las predicciones en adultos son algo arbitrarias debido a la gran variación interindividual en los niveles de actividad física, y el método recomendado para calcular los requisitos para mantener un IMC saludable ha sido criticado por ser demasiado complejo para su uso en la práctica. Los datos que fundamentan las recomendaciones para algunos grupos de población (p. ej., personas mayores, mujeres lactantes y lactantes) son escasos, y la fuente de datos para calcular las EER no representa a diversos grupos de población. Dadas estas limitaciones, es probable que las EER actuales sean inexactas, con implicaciones potencialmente de gran alcance para la práctica clínica, el gasto público en alimentos y el monitoreo global de la desnutrición. Se han introducido varias mejoras desde la primera publicación de las EER en 1973. Sin embargo, los valores actuales aún se derivan de predicciones de la tasa metabólica basal (TMB) que carecen de representación étnica y geográfica. Además, se utilizan los mismos umbrales para definir los diferentes niveles de actividad física en todas las etapas de la vida, excepto en la infancia. Desafortunadamente, la magnitud y la dirección de los errores asociados no se comprenden completamente ni son predecibles.

El desarrollo y uso de agua doblemente marcada a principios de la década de 1980 ha aumentado la precisión de la medición del gasto energético en humanos; sin embargo, las EER aún no se han actualizado. Los gobiernos del Reino Unido, Estados Unidos y Canadá se han esforzado por revisar los métodos de cálculo utilizados para las EER tras reconocer sus limitaciones. Por ejemplo, las ingestas dietéticas de referencia actualizadas de Canadá y Estados Unidos para la energía ahora se definen para la población general en lugar de para una población aparentemente sana; también se basan en datos que representan grupos de población más diversos e incluyen EER para diferentes etapas de la vida. Sin embargo, sería útil realizar investigaciones adicionales para obtener más datos sobre el gasto energético total evaluado mediante el método de referencia, la técnica del agua doblemente marcada, en diferentes grupos de etapas de la vida y con diversos IMC.

La técnica del agua doblemente marcada utiliza isótopos estables para medir el gasto energético o las calorías quemadas de una persona. El método se ha aplicado en la investigación con seres humanos desde la década de 1980 y se considera el método de referencia para evaluar el gasto energético en seres humanos en condiciones de la vida diaria. Sin embargo, la precisión del método, su elevado coste y su complejidad técnica hacen que los tamaños de muestra para los estudios de investigación individuales sean pequeños. En 2018, el Organismo Internacional de Energía Atómica de las Naciones Unidas lanzó una gran base de datos internacional de mediciones de agua doblemente marcada que ahora alberga datos de 185 estudios en 45 países, lo que representa más de 12 000 mediciones. Los análisis de estos datos compilados han desafiado nuestra comprensión del equilibrio energético, como por ejemplo, cómo cambia el gasto de energía a lo largo de la vida humana, cómo ha disminuido en las últimas décadas y cómo difiere entre sexos. Con esta base de datos, las ecuaciones predictivas para el gasto de energía se pueden estimar directamente a partir de datos básicos (como sexo, edad, altura, peso y lugar de residencia) y se pueden utilizar para estimar los requerimientos de energía de la población. Este avance metodológico es importante y tiene implicaciones de largo alcance.

Estudios individuales han comenzado a destacar algunas implicaciones potenciales de estos cambios metodológicos. Por ejemplo, algunos estudios han encontrado que las ecuaciones actuales de ingesta

de referencia dietética sobreestiman los requerimientos energéticos en diferentes grupos de edad, en comparación con las estimaciones basadas en el gasto energético total proveniente del agua doblemente marcada. Los requerimientos energéticos actuales se basan en el supuesto de que la TMB, según lo predicho por la ecuación de Schofield, es consistente en todas las regiones geográficas y subgrupos de población; sin embargo, los estudios que midieron directamente la TMB observaron un gasto energético basal menor que el previsto previamente. Se necesitan más datos (mediante el uso del método del agua doblemente marcada) para áreas geográficas específicas y diferentes entornos para establecer si los gastos energéticos basales específicos de la población deben considerarse en los requerimientos energéticos dietéticos actualizados.

Otra explicación para la discrepancia en los EER entre el método de predicción utilizado en las guías actuales y las estimaciones basadas en mediciones de agua doblemente marcada podría ser la inclusión de un ajuste por nivel de actividad física. Los análisis iniciales sugieren que la actividad física de una persona no siempre coincide con el nivel estimado utilizado para predecir los requerimientos energéticos con el enfoque actual, excepto para individuos extremadamente activos, por ejemplo, atletas de competición. Por ejemplo, estudios en una población de cazadores-recolectores y en mujeres rurales de Nigeria mostraron que, en comparación con las poblaciones estadounidenses y europeas, el enfoque actual para estimar los niveles de actividad física no reflejaba un estilo de vida activo. Además, un pequeño estudio con luchadores de Sumo en Japón reveló que las estimaciones de los requerimientos energéticos eran menores al utilizar el enfoque actual para predecir los niveles de actividad física que al utilizar el método del agua doblemente marcada. Estos hallazgos sugieren que, al cambiar la metodología para predecir el gasto energético total con base en medidas directas de las demandas energéticas en condiciones de vida libre para estimar los requerimientos energéticos de la población, ya no serán necesarias las suposiciones relacionadas con la actividad física. Sin embargo, una ecuación de predicción universal para el gasto energético total podría no funcionar para grupos de población específicos, como atletas, niños en edad de crecimiento o mujeres embarazadas y lactantes.

En la práctica clínica, podrían requerirse datos adicionales para adaptar los requerimientos energéticos a cada individuo. Con los avances en las capacidades computacionales, este requisito no debería representar un problema importante en muchos entornos clínicos, pero podría serlo en algunas regiones con recursos limitados. Lo mismo podría aplicarse a otras aplicaciones, como la adquisición de alimentos y el seguimiento de la prevalencia de la desnutrición, lo que implica que podrían requerirse datos adicionales para estas estimaciones o, si estos datos no están disponibles, podría ser recomendable la variabilidad en torno a una mediana estimada de los requerimientos. Si bien aún existen lagunas en los datos, en particular para grupos de población y regiones geográficas específicos, así como para diferentes entornos, la base de datos de agua doblemente marcada del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) puede utilizarse para analizar, estimar y documentar estas y otras posibles implicaciones aún no definidas para aplicaciones clínicas, públicas o de otro tipo.

Este año, el OIEA y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) iniciarán el proceso de actualización de los REE, comenzando con una consulta de expertos en junio de 2025. La consulta reunirá a expertos en el método del agua doblemente marcada, así como a profesionales que utilizan los requerimientos de energía alimentaria (por ejemplo, en la práctica clínica y en la adquisición pública de alimentos), para debatir las implicaciones de un cambio en los métodos para las diversas aplicaciones.

L M Neufeld, C U Loechl. Dietary energy in balance: time for an update of energy requirements. Lancet, Volume 405, Issue 10494, p2030-2032, June 07, 2025.



euroespes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 12

Epigenética y Farmacoepigenética del Autismo

Ramón Cacabelos

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

El autismo es un trastorno del desarrollo neurológico que afecta al 2% de los niños, con un fuerte componente hereditario (70-90%) y una manifestación preferencial en varones (4:1). Según su origen genómico, se han descrito varias formas genéticas (de susceptibilidad) de autismo, según la base de datos OMIM: AUTS1 (7q22), AUTS2 (7q11), AUTS3 (13q14), AUTS4 (15q11), AUTS5 (2q), AUTS6 (17q11), AUTS7 (17q21), AUTS8 (3q25-q27), AUTS9 (7q31), AUTS10 (7q36), AUTS11 (1q41), AUTS12 (21p13-q11), AUTS13 (12q14), AUTS14A (deleción de una región de 16p11.2), AUTS14B (duplicación de una región de 16p11.2), AUTS15 (mutación en el gen CNTNAP2 en 7q35-q36), AUTS16 (mutación en el gen SLC9A9 en 3q24), AUTS17 (mutación en el gen SHANK2 en el cromosoma 11q13) y AUTS18 (mutación en el gen CHD8). Existen varias formas de susceptibilidad al autismo ligadas al cromosoma X: AUTSX1, asociada con mutaciones en el gen NLGN3; AUTSX2, asociada con mutaciones en NLGN4; AUTSX3, asociada con mutaciones en MECP2; AUTSX4, asociada con una variación en la región del cromosoma Xp22.11 que contiene el gen PTCHD1; AUTSX5, asociada con mutaciones en el gen RPL10; y AUTSX6, asociada con una mutación en el gen TMLHE. También se ha descrito la asociación entre el trastorno del espectro autista (TEA) y los polimorfismos de la fosfolipasa A2 grupo IVC (PLA2G4C) y la fosfolipasa A2 grupo XIA (PLA2G12A).

Han surgido nuevos fenotipos de trastorno del espectro autista (TEA); un extenso estudio de secuenciación del exoma realizado por el Consorcio de Secuenciación del Autismo (ASC) identificó 102 genes con mutaciones *de novo* en sujetos afectados por TEA o TND similares. Ya se sabía que la mayoría de estos genes estaban implicados en el TEA o los TND, mientras que aproximadamente 30 genes se consideraron "novedosos" porque no se habían asociado previamente con el TEA o los TND o porque existía muy poca información sobre ellos en la literatura. También se han reportado microdeleciones o duplicaciones en niños con TEA a nivel cromosómico en las regiones cromosómicas 1q24.2, 2q37.3, 3p26.2, 4q34.2, 6q24.3, 7q35, 13q13.2-q22, 15q11-q13, 15q22, 16p11.2, 17p11.2, 22q11, 2q13 y Xp22.

Se han detectado trastornos citogenéticos mediante tecnología de microarrays de alta resolución, como deleciones y duplicaciones BP1-BP2 en 15q11.2. Los hallazgos de GWAS en TEA y fenotipos amplios de autismo en pedigrís extendidos se estudiaron en grandes cohortes que mostraban otras regiones cromosómicas como 1p36.22, 2p13.1, 6q27, 8q24.22, 9p21.3, 9q31.2, 12p13.31, 16p13.2 y 18q21.1. Otros estudios en TEA incluyen la deleción 15q11-q13 (ya sea de origen materno como se ve en el síndrome de Angelman o de origen paterno en el síndrome de Prader-Willi), el síndrome de deleción 15q11.2 BP1-BP2 (Burnside-Butler) u otros defectos del cromosoma 15 como duplicaciones 15q o cromosomas marcadores 15. Los trastornos genéticos reconocidos con defectos cromosómicos incluyen los síndromes de Turner (45,X), Down (trisomía 21), Williams (deleción del cromosoma 7q11.2), Smith-Magenis (deleción de 17p11.2), Shprintzen/velocardiofacial (deleción de 22q11) y Phelan-McDermid (deleción de 22q13). Un subgrupo de pacientes con TEA contiene genes candidatos con altas diferencias en la metilación del ADN que potencialmente afectan a uno de los dos alelos. Se identificaron 12 genes con altos valores efectivos, incluyendo GSDMD, MMACHC, SLC6A5 y NKX6-2, implicados en el TEA y otros trastornos neuropsiquiátricos. Se observó metilación y regulación negativa del promotor monoalélico para los genes SERHL (similar a la serina hidrolasa) y CAT (catalasa) asociados con la función del peroxisoma. Estos datos son consistentes con la hipótesis que implica una alteración de la función/biogénesis del peroxisoma en el TEA.

Un número desproporcionado de genes de susceptibilidad al TEA codifican reguladores epigenéticos, y muchas de estas mutaciones se encuentran en proteínas que regulan la cromatina, el complejo de ADN e histonas que ayuda a regular la transcripción. Varios modificadores de la cromatina (ASH1L, CHD8, CREBBP, EHMT1, NSD1) se asocian con el TEA. CREBBP acetila histonas; EHMT1 metila H3K9; y ASH1L y NSD1 promueven diferentes estados de metilación de H3K36. Algunos se asocian con la

expresión génica activa (CREBBP, ASH1L, NSD1), mientras que otros se asocian con la expresión génica represora (EHMT1, CHD8). Solo seis genes presentaron una expresión positiva (Trak2, Snap29, Prickle1, Ccnt1, Ppig y Fam214b) y negativa (Fcgrt, Dbp, Myorg, Creb3l1, Ret e Isoc1). Sin embargo, 209 genes con expresión negativa y 133 con expresión positiva fueron compartidos por la inhibición de la mayoría de los modificadores de cromatina ligados al TEA

Los SNP asociados a TEA se enriquecen con meQTL de cerebro fetal y sangre periférica. Las dianas CpG de meQTL de TEA en tejidos de cordón umbilical, sangre y cerebro se enriquecen con vías inmunitarias. Estudios multiómicos indican que existe una epifirma significativa de TEA en sangre, pero no en muestras cerebrales. No se observa aceleración de la edad en TEA, mientras que la deriva epigenética es significativamente mayor en comparación con niños sanos. Aparecen variaciones epigenéticas raras en 41 genes, 35 de los cuales nunca se asociaron con TEA. Casi todos los genes participan en vías relacionadas con la etiopatogenia del TEA (desarrollo neuronal, metabolismo mitocondrial, biosíntesis de lípidos y presentación de antígenos). Feinberg et al. (2023) exploraron si los rasgos autistas paternos y el epigenoma espermático se asociaban con rasgos autistas en niños de 36 meses de edad inscritos en la cohorte de Investigación Longitudinal del Riesgo de Autismo Temprano (EARLI). Encontraron 94 regiones metiladas diferencialmente (DMR) significativas asociadas a la Escala de Respuesta Social (SRS) infantil, y 14 DMR paternas significativas asociadas a la SRS. Muchas DMR asociadas a la SRS se relacionaron con genes implicados en el TEA y el neurodesarrollo; 6 DMR se solaparon en ambos resultados y 16 DMR se solaparon con hallazgos previos de rasgos autistas infantiles a los 12 meses de edad. Las DMR asociadas a la SRS infantil contenían sitios CpG metilados diferencialmente en cerebros post mortem de individuos con y sin autismo. La metilación de la línea germinal paterna se asocia con rasgos autistas en hijos de 3 años.

La delección del cromosoma 16p11.2 es una de las variaciones más comunes en el número de copias en el autismo y los TND relacionados. Los portadores de la delección 16p11.2 presentan una conectividad prefrontal deteriorada, lo que resulta en un acoplamiento funcional de largo alcance más débil con las regiones temporoparietales. Estos cambios funcionales se asocian con deterioros sociocognitivos. Se han reportado mutaciones genéticas en genes que codifican proteínas involucradas en la maquinaria epigenética en personas con TEA y discapacidad intelectual. Duffney et al. reportaron una mutación deletérea *de novo* del miembro e de la familia H1 del grupo 1 de histonas (HIST1H1E; c.435dupC; p.Thr146Hisfs*50), que codifica la proteína H1.4 del enlace de histonas H1, en un niño de 10 años con autismo y discapacidad intelectual. La c.435dupC en el extremo 3' del ARNm provoca un desplazamiento del marco de lectura y el truncamiento de la carga positiva en el extremo carboxilo terminal de la proteína. La mutación conlleva una reducción de la expresión proteica, lo que apoya la haploinsuficiencia de la proteína HIST1H1E y la pérdida de función como mecanismo subyacente de disfunción cerebral. Aproximadamente el 20% de los genes asociados con el autismo participan directamente en la regulación epigenética y la mayoría de estos genes pertenecen a los escritores, lectores y borradores de histonas.



Tanto la reelina (RELN) como la glutamato descarboxilasa 67 (GAD1) se han implicado en la fisiopatología del TEA. Ambos ARNm se reducen en el cerebelo (CB) de sujetos con TEA mediante un mecanismo que implica un aumento en la cantidad de MECP2 que se une a los promotores correspondientes. Zhubi et al. detectaron reducciones en los ARNm asociados con RELN y GAD1, así como aumentos en los ARNm que codifican las enzimas de translocación Ten-eleven (TET) 1, 2 y 3. También se observó un aumento de la unión de MECP2 y DNMT1 a las regiones promotoras correspondientes de GAD1, RELN y GAD2, así como una disminución de las cantidades de 5mC en ambos promotores y pocos cambios en el contenido de 5hmC en los mismos fragmentos de ADN. RELN, GAD1 y varios otros genes expresados selectivamente en neuronas GABAérgicas se encuentran inhibidos en el FC del TEA post mortem, con un aumento de la unión de DNMT1 y MECP2 a los promotores correspondientes de estos genes. El aumento de la unión de MECP2 a los promotores RELN, GAD1 y GAD2, con cantidades reducidas de 5mC y cantidades inalteradas de 5hmC presentes en estas regiones, sugiere la posibilidad de que DNMT1 interactúe con promotores seleccionados y altere sus propiedades de unión a ellos.

El gen SETD5 codifica una proteína del dominio 5 que contiene SET, una probable enzima lectora. El mal funcionamiento de SETD5 contribuye al fenotipo del TEA, como la discapacidad intelectual (DI) y el dismorfismo facial. Las mutaciones de SETD5 están presentes en el 23.8% de los pacientes que presentan características similares al autismo. La mayoría de las mutaciones se producen entre las posiciones 9 480 000-9 500 000 pb del cromosoma 3 (3p25.3) en el *locus* del gen SETD5. En todos los varones, las mutaciones en SETD5 presentan una alta penetrancia, mientras que en las mujeres el fenotipo clínico parece ser más variable. SETD5 interactúa con las proteínas de los complejos PAF1C y N-CoR, lo que podría implicar la vía de modificación de la cromatina, la cual desempeña un papel importante en el desarrollo cerebral. Las mutaciones en el gen SETD5 podrían provocar una nueva condición síndrómica en varones, vinculada al síndrome 3p25, y que puede causar discapacidad intelectual y dismorfia facial relacionadas con el TEA.

En los casos de TEA, se han identificado 58 regiones metiladas diferencialmente (RMD), incluyendo *locus* asociados a genes del sistema GABAérgico (ABAT, GABBR1) y miRNAs específicos del cerebro. Existe una superposición de las 58 RMD relacionadas con el TEA con las RMD asociadas al neurodesarrollo. Más del 68% de los casos de TEA síndrómicos e idiopáticos comparten una firma acetilómica común en más de 5000 elementos reguladores cis en la corteza prefrontal y temporal. Múltiples genes asociados con mutaciones genéticas raras en el TEA mostraron epimutaciones comunes. Las aberraciones acetilómicas en el TEA no son atribuibles a la diferenciación genética en cis-SNP y destacan genes involucrados en la transmisión sináptica, el transporte iónico, la epilepsia, las anomalías del comportamiento, la quimiocinesis, la desacetilación de histonas y la inmunidad. Existen más de 2000 *locus* de acetilación de histonas en regiones cerebrales humanas, incluyendo cuatro variantes causales candidatas para enfermedades psiquiátricas.

La haploinsuficiencia del gen SHANK3 está causalmente relacionada con el TEA, y los genes asociados al TEA también están enriquecidos con remodeladores de la cromatina. El tratamiento con romidepsina, un inhibidor muy potente de la histona desacetilasa de clase I (HDAC), alivia los déficits sociales en ratones deficientes en Shank3. La transcripción de HDAC2 está sobreexpresada en estos ratones, y la supresión de HDAC2 en la corteza prefrontal también corrige sus déficits sociales. La localización nuclear de β -catenina, una proteína de unión a Shank3 que regula la adhesión celular y la transcripción, está aumentada en ratones deficientes en Shank3, lo que indujo la sobreexpresión de HDAC2 y los déficits sociales. La romidepsina aumenta la expresión y la acetilación de histonas de Grin2a y los genes reguladores de la actina, y restaura la función del receptor NMDA y los filamentos de actina en ratones deficientes en Shank3.



El silenciamiento epigenético del gen del receptor huérfano alfa relacionado con el receptor de ácido retinoico (ROR α) ocurre en niños autistas debido a la metilación de su región promotora. Sin embargo, la metilación de la región promotora de RORA podría no considerarse un factor de riesgo epigenético común para el autismo en todas las poblaciones.

Los elementos nucleares intercalados largos-1 (LINE-1 o L1) son secuencias móviles de ADN capaces de duplicación e inserción (retrotransposición) dentro del genoma. La retrotransposición de L1 ocurre en el cerebro, lo que provoca mosaicismo somático en el hipocampo y el cerebelo. La actividad descontrolada de L1 puede promover la inestabilidad genómica y la mutagénesis, y múltiples mecanismos, incluida la condensación epigenética de la cromatina, pueden reprimir eficazmente la expresión de L1. La expresión de L1 aumenta en pacientes con síndrome de Rett, autismo y esquizofrenia. La unión de la proteína represora MeCP2 y la histona H3K9me3 a las secuencias de L1 es menor en el cerebelo autista, lo que sugiere una relajación de la represión epigenética. El aumento de la expresión de L1 se correlaciona inversamente con el estado redox del glutatión, lo que coincide con informes que indican que la expresión de L1 aumenta en condiciones prooxidantes. La expresión del factor de transcripción FOXO3, sensor de estrés oxidativo, aumenta y se asocia positivamente con la expresión de L1 y negativamente con el estado redox del glutatión.

Los elementos Alu son elementos transponibles que pueden influir en la regulación génica a través de diversos mecanismos, lo que influye en la neuropatología del TEA. Saeli et al. (2023) caracterizaron los perfiles de expresión de elementos transponibles y sus características de secuencia en los tejidos de la corteza prefrontal del TEA. La mayoría de los elementos transponibles expresados diferencialmente pertenecen a la familia Alu, con 659 *loci* de elementos Alu correspondientes a 456 genes expresados diferencialmente en la corteza prefrontal de individuos con TEA. El nivel de expresión de elementos Alu se correlacionó significativamente con 133 genes del huésped (regulación en *cis*) asociados con el TEA, así como con la supervivencia celular y la muerte celular de las células neuronales. Los sitios de unión de factores de transcripción en las regiones promotoras de elementos Alu expresados diferencialmente se conservan y se asocian con genes candidatos para el autismo, incluido RORA. Los análisis COBRA de tejidos cerebrales post mortem mostraron una hipometilación significativa en los análisis de metilación global de elementos Alu en subfenotipos de TEA, así como la metilación del ADN de elementos Alu ubicados cerca del gen RNF-135. La densidad celular neuronal, que aumentó significativamente, se correlacionó con la expresión de genes asociados con elementos Alu en la corteza prefrontal del TEA.

Las mutaciones genéticas identificadas en estudios de asociación de todo el genoma solo pueden explicar un pequeño porcentaje de los casos de afecciones humanas complejas y altamente hereditarias, incluidas las neuropsiquiátricas y los TND. Los efectos epigenéticos intergeneracionales, posiblemente desencadenados por circunstancias ambientales, pueden contribuir a su etiología. Se observaron firmas de metilación del ADN alteradas en el esperma en ratones sobreexpuestos durante el desarrollo a hormonas tiroideas como resultado de un defecto genético en la depuración hormonal (deficiencia de DIO3). Martínez et al (2022) estudiaron la expresión génica cerebral fetal y el comportamiento social adulto en descendientes genéticamente normales de la generación F2 de ratones sobreexpuestos. El cerebro de los fetos E13.5 de la generación F2 exhibió una expresión anormal de genes asociados con el autismo en humanos, incluidos *Auts2*, *Disc1*, *Ldlr*, *Per2*, *Shank3*, *Oxtr*, *Igf1*, *Foxg1*, *Cd38*, *Grid2*, *Nrxn3* y *Reln*. Estos perfiles de expresión génica anormales diferían según el sexo del ancestro expuesto. Los machos adultos de la generación F2 manifestaron una disminución significativa del interés en la interacción social y la novedad social. Los ratones de la generación F1 también exhibieron perfiles alterados en la expresión génica cerebral fetal, aunque estos perfiles fueron sustancialmente diferentes a los de la generación F2. Los ratones adultos de la generación F1 mostraron algunas anomalías en el comportamiento social que fueron sexualmente dimórficas y más leves que las de los ratones de la generación F2. La sobreexposición a la hormona tiroidea durante el desarrollo causa efectos epigenéticos intergeneracionales que impactan el comportamiento social y la expresión de genes relacionados con el autismo durante el desarrollo cerebral temprano.

Choi et al. investigaron la herencia transgeneracional de comportamientos similares al TEA y sus cambios sinápticos relacionados en el modelo animal de TEA con ácido valproico (VPA). La descendencia de la primera generación (F1) expuesta al VPA exhibió un deterioro de la sociabilidad similar al autismo y un mayor enterramiento de canicas. También mostraron una mayor susceptibilidad

a las convulsiones, hiperactividad y una disminución de la ansiedad. Los fenotipos conductuales similares al autismo encontrados en la generación F1 persistieron en la generación F2 y la generación F3. Las cortezas frontales de F1 y F3 mostraron expresiones desequilibradas de marcadores sinápticos excitatorios/inhibitorios, lo que sugiere una herencia epigenética transgeneracional.

Los niños prematuros tienen un mayor riesgo de TND, incluido el TEA. La placenta es un regulador clave de los procesos del neurodesarrollo. Freedman et al. (2023) identificaron modificaciones transcriptómicas y epigenéticas placentarias relacionadas con el diagnóstico de TEA a los 10 años en niños prematuros. Un total de 111 genes mostraron niveles de expresión en la placenta asociados con el TEA. Dentro de estos genes asociados con el TEA se encuentra un complejo regulador del TEA que comprende genes clave que predijeron el estado de caso de TEA. Los genes con expresión que predijeron el estado de caso de TEA incluyeron la Región de Punto de Rotura del Sarcoma de Ewing 1 (EWSR1) y el Bromodominio Adyacente al Dominio de Dedo de Zinc 2A (BAZ2A). De los 111 genes asociados con el TEA, nueve (8.1%) mostraron asociaciones con los niveles de metilación de CpG, mientras que 14 (12.6%) mostraron asociaciones con los niveles de expresión de miRNA. Entre estos, se identificó que la proteína 1 de interacción con FLII de unión a LRR (LRRFIP1) está controlada tanto por la metilación de CpG como por los miRNA. Este gen, así como otros identificados con epimutaciones funcionales, desempeña un papel crucial en la regulación del sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria.



Las personas con autismo a menudo sufren comorbilidades adicionales, como discapacidad intelectual. Los genes que contribuyen al autismo se agrupan en un número relativamente limitado de vías celulares, incluyendo la remodelación de la cromatina. El gen de la proteína neuroprotectora dependiente de la actividad (ADNP) es uno de los genes mutados con mayor frecuencia en el autismo sintómico. Las mutaciones heterocigotas y predichas de pérdida de función de la ADNP en individuos inevitablemente resultan en la presentación clínica con el síndrome de Helsmoortel-Van der Aa, una forma frecuente de autismo sintómico. La ADNP, una proteína de unión al ADN con dedo de zinc, desempeña un papel en la remodelación de la cromatina: la proteína está asociada con la proteína pericentromérica HP1, la proteína BRG1 del complejo central SWI/SNF y otros miembros de este complejo de remodelación de la cromatina y, en células madre murinas, con la helicasa de cromodominio CHD4 en un complejo ChAHP. Recientemente se ha demostrado que la ADNP posee actividad de procesamiento del bucle R. Las anomalías en la remodelación de la cromatina podrían estar relacionadas con la presentación clínica pleiotrópica en pacientes con síndrome de Helsmoortel-Van der Aa, según D'Incal et al. (2023).

Las vías moleculares desadaptativas que se originan en el útero, en particular un círculo vicioso entre la respuesta inmunitaria, el estrés oxidativo/disfunción mitocondrial y la disbiosis, afectan el desarrollo neurológico y el funcionamiento cerebral a lo largo de la vida y son la base de los trastornos multisistémicos progresivos que explican la pérdida sustancial de salud y el aumento de la mortalidad en el TEA.

Se ha informado que contaminantes ambientales como el plastificante ftalato de di(2-etilhexilo) (DEHP) afectan los mecanismos epigenéticos en el TEA. Alshamrani et al. (2023) estudiaron el papel de DNMT1 y la metilación general del ADN en relación con mediadores inflamatorios (CCR2, MCP-1) en los neutrófilos de niños con TEA y niños sanos con desarrollo típico (TDC). Los neutrófilos de sujetos con TEA presentan una expresión disminuida de DNMT1, lo cual se asocia con la hipometilación del ADN y el aumento de mediadores inflamatorios como CCR2 y MCP-1. El DEHP también provoca una regulación negativa de la expresión de DNMT1 en los neutrófilos de sujetos con TEA, probablemente a través de la inflamación oxidativa, ya que el tratamiento antioxidante revirtió la reducción inducida por DEHP en DNMT1.

Perini et al. (2023) investigaron la contribución de la metilación del ADN (ADNm) al riesgo de TEA e identificaron biomarcadores candidatos derivados de la interacción de los mecanismos epigenéticos con el genotipo, la expresión génica y las proporciones celulares. La proporción de células NK se redujo significativamente en hermanos con TEA, lo que sugiere un desequilibrio en su sistema inmunitario. Se identificaron regiones metiladas diferencialmente (DMR) (CLEC11A, SHANK1) implicadas en la neurogénesis y la organización sináptica.

La señalización neuronal dependiente de la actividad es una vía molecular convergente desregulada en el TEA. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una molécula clave que media la señalización neuronal dependiente de la actividad. La disminución de la señalización del BDNF dependiente de la actividad podría conferir déficits conductuales similares al autismo. Ma et al (2023) investigaron el efecto de la disminución de la señalización del BDNF dependiente de la actividad en los déficits conductuales similares al autismo utilizando ratones con knock-in genético de un alelo humano de metionina (Met) del BDNF, que ha disminuido la liberación de BDNF dependiente de la actividad sin alterar el nivel basal de BDNF. En comparación con los controles de tipo silvestre (WT), la disminución de la señalización del BDNF dependiente de la actividad indujo comportamientos similares a la ansiedad en ratones macho y hembra. La disminución de la señalización del BDNF dependiente de la actividad resultó diferencialmente en déficits sociales similares al autismo y un aumento del autoacicalamiento en ratones macho y hembra, y los ratones macho fueron más severos que los ratones hembra. Se observaron déficits de memoria espacial sexualmente dimórficos en ratones hembra BDNF⁺/Met, pero no en ratones macho BDNF⁺/Met.



El dietilestilbestrol (DES), un difenol sintético con potentes propiedades estrogénicas, causa anomalías estructurales del tracto reproductivo y aumenta el riesgo de cáncer y malformaciones genitales en hijos y nietos de madres tratadas durante el embarazo. Por el contrario, los datos sobre los efectos del DES en el desarrollo neurológico y los trastornos psiquiátricos en niños expuestos intrauterinamente y sus descendientes son escasos, especialmente en lo que respecta al TEA. La

exposición intrauterina al DES y también a otros estrógenos y progestágenos sintéticos, que son todos disruptores endocrinos, contribuye a la patogénesis del TEA. Un gran estudio epidemiológico en los EE. UU. en 2010 informó depresión grave en niños expuestos intrauterinamente, y un estudio de cohorte francés en 2016 encontró principalmente trastornos bipolares, esquizofrenia, depresión mayor, intentos de suicidio y suicidio; un estudio de cohorte danés y un gran estudio epidemiológico chino también describieron el TEA en niños expuestos intrauterinamente. Estudios moleculares sobre disruptores endocrinos demostraron la inducción transgeneracional de enfermedades y el impacto epigenético del DES (cambios en la metilación del ADN) en dos genes implicados en el neurodesarrollo (ZFP57 y ADAM TS9), según informan Soyer-Gobillard et al., (2022).

La familia de proteínas del dominio de unión a metil-CpG se ha relacionado con el TEA. El dominio 2 de unión a metil-CpG (Mbd2) se une al ADN metilado y se ha demostrado que desempeña un papel importante en el cáncer y la inmunidad. La deficiencia de Mbd2 en ratones (Mbd2^{-/-}) provoca déficits en las funciones cognitivas, sociales y emocionales. Mbd2 se une a regiones reguladoras del ADN de genes neuronales en el hipocampo y su pérdida altera la expresión de cientos de genes, con una fuerte regulación negativa de las vías génicas neuronales. Un análisis de metilación del ADN a nivel de todo el genoma reveló un patrón de metilación del ADN alterado en las regiones reguladoras del ADN de genes neuronales en ratones Mbd2^{-/-}. Los genes con expresión diferencial se superponen significativamente con los cambios en la expresión génica observados en cerebros con TEA. Los genes con regulación negativa presentan un enriquecimiento significativo de genes ortólogos humanos de riesgo de TEA. Las anomalías morfológicas hipocámpales observadas fueron similares a las encontradas en individuos con TEA y en modelos de roedores con TEA. La supresión de Mbd2 en el hipocampo recapitula parcialmente los fenotipos conductuales observados en ratones Mbd2^{-/-}. Mbd2 es un nuevo regulador epigenético de genes asociados con el TEA en humanos. La pérdida de Mbd2 causa alteraciones conductuales similares a las observadas en el TEA.

El análisis del perfil de metilación diferencial de una región reguladora del gen GAD1, utilizando organoides cerebrales generados a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) de adultos con TEA, mostró altos niveles de metilación en la mayoría de los sitios CpG dentro de la región de interés de GAD1 perfilada. El grupo con TEA mostró un mayor número de patrones únicos de metilación del ADN en comparación con los controles y una mayor varianza a nivel de CpG. Se identificaron seis sitios CpG metilados diferencialmente en el TEA, tres de los cuales residen en un sitio de unión a un factor de transcripción dependiente de la metilación.

La oxitocina (OT), el neuropéptido más abundante del cerebro, desempeña un papel importante en la relevancia social y la motivación. Los ensayos clínicos sobre la eficacia de la OT en el TEA han arrojado resultados mixtos debido, en parte, a la compleja etiología del TEA. Siecinski SK et al. (2023) investigaron si la variación genética y epigenética contribuye a los niveles endógenos variables de OT que modulan la sensibilidad a la terapia con OT e identificaron variantes genéticas con una nueva asociación con la OT plasmática, varias de las cuales residen en genes de riesgo conocidos para el TEA. También se identificó una asociación de los niveles plasmáticos de OT con la actividad transcripcional periférica y los perfiles de metilación del ADN en varios conjuntos de genes anotados.

La terapia con sales de litio se utiliza para tratar diversos trastornos neuropsiquiátricos y posee efectos neuroprotectores. Wang et al. (2023) investigaron los efectos de diferentes dosis de litio en trastornos neuroconductuales utilizando un modelo de autismo en ratas establecido mediante inyección de ácido valproico (VPA). Se observó que el litio tiene un efecto mejorador en la cognición social, la memoria social y los niveles de ansiedad en dicho modelo. La administración subcrónica de LiCl (1.0 mmol/kg) redujo significativamente el número de células positivas para Iba-1 en la región CA1 del hipocampo en el grupo VPA, acercándolo a los niveles del grupo control. Se observaron niveles significativamente más bajos del marcador proinflamatorio IL-6 en el hipocampo y el suero tras el tratamiento con litio. El litio aumentó los niveles de acetilación de H3K9 en el hipocampo de ratas expuestas a VPA.

La microdelección del *locus* del gen humano 16p11.2 confiere riesgo de TEA y discapacidad intelectual. Wang et al. (2022) estudiaron los efectos terapéuticos de fármacos epigenéticos en ratones transgénicos con la delección 16p11.2 (16p11del/+). Los ratones 16p11del/+ mostraron una reducción significativa en la acetilación de histonas en la corteza prefrontal (CPF). Un tratamiento corto (3 días) con el inhibidor de la histona desacetilasa de clase I (HDAC), MS-275, o romidepsina, condujo a una recuperación prolongada de los déficits sociales y cognitivos en ratones 16p11del/+. Simultáneamente,

el tratamiento con MS-275 revirtió la hipoactividad de las neuronas piramidales de la CPF y la hiperactividad de las interneuronas de activación rápida de la CPF. La disminución de las corrientes sinápticas mediadas por el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y el aumento de las corrientes sinápticas mediadas por el receptor GABAA en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal de ratones 16p11del/+ se restauraron a niveles control mediante el tratamiento con MS-275. La inhibición de HDAC proporciona una estrategia terapéutica altamente eficaz para los déficits conductuales y el desequilibrio entre excitación e inhibición en el modelo murino 16p11del/+.

El número de copias (NC) del ADN ribosómico (ADNr) humano ha sido difícil de analizar, y su secuencia se ha excluido de los genomas de referencia debido a su naturaleza altamente repetitiva. El *locus* 45S del ADNr codifica componentes esenciales de la célula; sin embargo, el ADNr muestra una alta variación interindividual de NC que podría influir en la salud y la enfermedad humanas. Se ha hipotetizado que las alteraciones de NC en el ADNr podrían ser un factor en el TEA y se ha demostrado que están alteradas en pacientes con esquizofrenia. Razzaq et al. (2023) estudiaron si la secuenciación de bisulfito de genoma completo puede utilizarse para cuantificar simultáneamente el CN del ADNr y medir la metilación del ADN en el *locus* 45S del ADNr. Encontraron una alta variación interindividual en el CN del ADNr y escasas diferencias intraindividuales en copias de varios tejidos post mortem. No se observaron alteraciones significativas en el CN del ADNr ni en la metilación del ADN en cerebros con TEA en 16 muestras con TEA frente a 11 muestras de control; y no se detectaron diferencias al comparar neuronas de 28 pacientes con esquizofrenia (Scz) frente a 25 controles, ni oligodendrocitos de 22 muestras de Scz frente a 20 controles. Sin embargo, se encontró una fuerte correlación positiva entre el CN y la metilación del ADN en el *locus* 45S del ADNr en múltiples tejidos (cerebro, intestino delgado, tejido adiposo y tejido gástrico). Los autores postularon un posible mecanismo de compensación de dosis que silencia copias adicionales de ADNr para asegurar la regulación homeostática de la biogénesis de los ribosomas.

Se han identificado alrededor de 365 miRNA con expresión diferencial en el TEA. Se evaluaron vías de expresión, función molecular, procesos biológicos y genes diana de 41 miRNA desregulados; 20 miRNA presentaron una expresión positiva y 21 una expresión negativa en el TEA. La causa biológica del aumento del TEA podría ser la edad avanzada de los padres y las huellas epigenéticas que esta circunstancia deja en los espermatozoides. La edad parental es un factor de riesgo conocido para el TEA. Song et al. (2022) examinaron la relación entre el envejecimiento epigenético parental y el riesgo prospectivo de sus hijos de presentar TEA y rasgos cuantitativos relacionados con el autismo. El envejecimiento epigenético acelerado en las madres, estimado mediante el reloj de Hannum, se asoció significativamente con una menor capacidad y función cognitiva en los hijos a los 12 meses, según las puntuaciones de la Escala de Aprendizaje Temprano de Mullen. También se observó una asociación marginal entre el envejecimiento epigenético materno acelerado según el reloj de Horvath y una mayor probabilidad de TEA en la descendencia a los 36 meses de edad. Por el contrario, el envejecimiento acelerado de los padres se asoció marginalmente con una disminución del riesgo de TEA en su descendencia. Se ha observado un mayor riesgo de mortalidad prematura en personas con TEA. Estudios con relojes epigenéticos como HorvathAge, HannumAge, SkinBloodAge, PhenoAge, GrimAge y la longitud telomérica basada en DNAm (DNAmTL) muestran que los pacientes con TEA tienen una tendencia a mayor aceleración de GrimAge y un aumento significativo de los niveles plasmáticos de PAI-1.





euroespes
health



Voces

Cuajo y circunstancia. *Miguel Nieto*

¿Saben lo peor de todo? Que se puede hablar de lo que ocurre sin referirse prácticamente a nadie. A nada. Se entiende todo. Se puede hablar de lo que pasa sin mencionar ningún nombre. Ninguna cantidad, por grande que sea. Ningún favor en especial. Ningún chanchullo. Sin aludir a ningún soborno en concreto. Lo más triste de todo, lo más descorazonador, es que no hace falta entrar en los detalles. Se puede saber exactamente qué pasa echando una simple ojeada. Por encima. Porque cada detalle, unido a otro detalle, unido a otra revelación, que se mezcla con más datos, que se tropieza con más filtraciones hacen una montaña. De corrupción. Tal montaña de corrupción que no te queda otra que sortearla. No se te ocurra subir para otear mejor el paisaje. Es una estupidez porque ya sabes, estás seguro, de que si subes a la montaña de mierda, sólo verás un horizonte de pudrideros por venir. Más pocilgas que forman cumbres sin que puedas evitarlo. Así que mejor, te paras lo justo y miras cómo la montaña de mierda crece con cada telediario, con cada boletín, con cada grabación, con cada negociación, con cada mentira, con los perdones. Las montañas no hacen más que crecer salvo si miras a atrás, a las lejanas, que igual las ves menos altas porque las ha erosionado el tiempo. El tiempo que todo lo amortigua. Y el olvido, que supongo es lo que nos anima a seguir adelante mientras los mandamos a todos a la mierda.

¿Quién quiere penetrar en una montaña de mierda, con lo que apesta? Con lo asqueroso que resulta andar sobre los excrementos. Cuando ya las pinzas en la nariz no sirven de nada. Un ciudadano cabal, que paga tasas por echar la basura, bien cerrada, a las horas establecidas para que la recojan, la reciclen y hasta la reconvirtan en abono, en compost para las plantas, no tiene necesidad de encararse con los que la desparraman. Al final, alguien se encargará de adecentar los contenedores. Ecológicos. Islas, que no montañas. Alguien se encargará. Un ciudadano honrado no tiene tiempo que perder en cabrearse con los que cagan y mean por las calles, porque ya paga para que le limpien la ciudad. Otros se ocupan de esos menesteres. Un votante responsable no da la menor importancia a que metan un par de papeletas de más en una urna, porque alguno se encarga, digo yo, de los censos y los escrutinios. Ya, no todo es así. Igual un contribuyente al que el fisco vigila más allá de toda duda razonable sí podría mosquearse, incluso indignarse, si se entera de que en su gobierno hay mierdas que adjudican obras para darse la vida padre. Igual también se sulfura porque los mismos se vayan de putas selectas con el dinero. Pero, bueno, ya se sabe, eso ha pasado siempre. Mordidas han existido siempre. Estas cosas ocurren desde que el tiempo es época. Que en el mundo todo es pompa y circunstancia. Favores, recomendaciones, gabelas, momios, cohechos, untadas, sobornos... ¿A quién le extrañan?

Extrañarse. Asombrarse. Me asombra el asombro de los que nunca se han asombrado de estas cosas. Si siempre ocurre igual: La mierda les cae encima, se acumula bajo sus pies, les acorrala y se amparan en la ignorancia. «Le juro que yo no sabía nada hasta esta misma mañana». No han olido ni una miaja de pestilencia. Es lo que tiene poseer pituitarias resistentes. De manual. Contratas al gestor del vertedero, que ya apuntaba maneras de guarrindongo con la cuadrilla de la que se reunió, y te lavas las manos cuando todo explota. Cosas que pasan. ¡Qué se le va a hacer!, ¿verdad? Habrá que echarlos no sea que sigan enmerdando y la sigan cagando. Todo resulta muy escatológico, sí, pero se entierra y ya está. ¿Cómo? Qué más da.

Convivir entre mierdicas (cobardes, pusilánimes) y mierdosos (despreciables) tiene sus riesgos. Sobre todo si los eliges como palmeros y gestores. Una fatalidad. A cualquiera le puede ocurrir una desgracia así. ¿Quién no ha puesto la mano en el fuego y ha salido chamuscado? Bueno, vale ¿Quién no ha metido la mano en el horno y ha salido achicharrado? Los que se extrañan, asombran y sorprenden tan a menudo, tan a destiempo, están hechos de otra pasta. Como ese maquillaje que ponen últimamente en televisión. Tan tupido. Tan triste. Una máscara griega. O egipcia. Sácame bien el perfil compungido. No me lo tengan en cuenta, ¿quién no se equivoca, verdad, en este oficio tan duro y mal pagado? Perdonen, yo no quería, oiga. Yo no sabía. Ellos sí sabían. Tú, mejor que no sepas.

Es la tentación, ¿saben? Está ahí, tan a mano, tan golosa, tan dispuesta, que se sucumbe. Casi sin querer. Y si nos pillan —quiero decir, si los pillan—, ¡qué desgracia!, le echamos cuajo a la circunstancia y le ponemos música imperial, que no sé si la corrupción apesta más que atrona.

Lo dicho. A esto que nos pasa, estamos acostumbrados. Son muchos años. Muchos episodios. Muchos cargos. Muchas siglas. Muchas banderas. No, no hace falta entrar en detalles. No hacen falta nombres. No hacen falta cifras. No nos digan más. No nos cuenten más milongas. Guárdense sus disculpas. Búsquense otros emplastos. Escupan para otro lado. No se esfuercen más en esparcir mierda. Esparcir oprobio no sé si sobre sus conciencias, o sobre las nuestras.



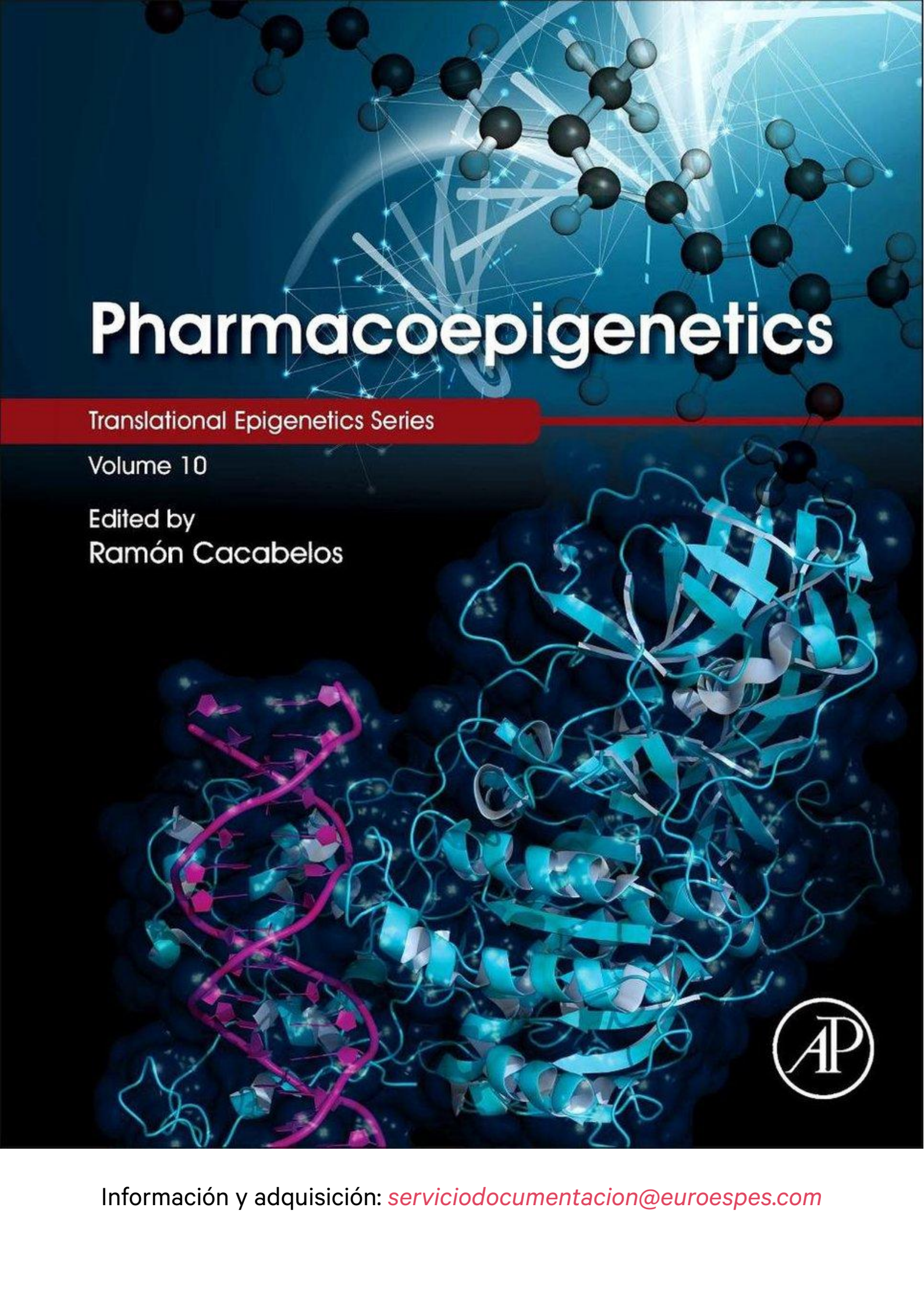
euroespes
health



Publicaciones Científicas

- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 903-950.
- Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernandez-Novoa L, Cacabelos P, Corzo L, Rodríguez S, Alcaraz M, Tellado I, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. (2019). Pharmacogenetics of Atremorine-Induced Neuroprotection and Dopamine Response in Parkinson's Disease. *Planta Médica*. 85. 10.1055/a-1013-7686.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, et al. Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2841-2886.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Naidoo V, Cacabelos N, Aliev G, Carril JC. Influence of dopamine, noradrenaline, and serotonin transporters on the pharmacogenetics of Atremorine in Parkinson's disease. *Drug Dev Res*. 2021;82(5):695-706.
- Cacabelos R, Carrera I, Martínez-Iglesias O, Cacabelos N, Naidoo V. What is the gold standard model for Alzheimer's disease drug discovery and development? *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16: 1415-1440.
- Cacabelos R, Carril JC, Cacabelos N, Kazantsev AG, Vostrov AV, Corzo L, Cacabelos P, Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's Disease: SIRT2-Related GenoPhenotypes and Implications for PharmacoEpiGenetics. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 12;20(5). pii: E1249. doi: 10.3390/ijms20051249.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Influence of pathogenic and metabolic genes on the Pharmacogenetics of mood disorders in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(4), 366.
- Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, et al. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*. 2023;24(1):27-57. doi:10.2217/pgs-2022-0137
- Cacabelos R, Carril JC, Sanmartín A, Cacabelos P. Pharmacoepigenetic processors: Epigenetic drugs, Drug resistance, toxicoepigenetics, and nutriepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 191-424.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 13302.
- Cacabelos R, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Corzo L, Cacabelos N, Pego R, Carril JC. Personalized Management and Treatment of Alzheimer's Disease. *Life*. 2022; 12: 460.
- Cacabelos R, Tellado I, Cacabelos P. The epigenetic machinery in the life cycle and pharmacoepigenetics. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 1-100.
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:8, 673-701, DOI: 10.1080/17425255.2020.1779700
- Cacabelos R. (2020) Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 5:3, 181-234, DOI: 10.1080/238089932020.1738217
- Cacabelos R. (2020) Towards a Mature Discipline of Pharmacogenomics: Epistemological Reflections. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 17: 3. <https://doi.org/10.2174/187569211701200324173840>
- Cacabelos R. (2020). Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3059. <https://doi.org/10.3390/ijms21093059>
- Cacabelos R. (Editor), *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford. 2019
- Cacabelos R. Epigenetics and pharmacoepigenetics of neurodevelopmental disorders. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 609-709.
- Cacabelos R. Informe de la Ponencia de Estudio sobre Genómica. Senado del Reino de España, 2019.
- Cacabelos R. Pathoepigenetics: The role of epigenetic biomarkers in disease pathogenesis. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; 139-189.
- Cacabelos R. Pharmacoepigenetics: A long way ahead. In: Cacabelos R (Ed.) *Pharmacoepigenetics*. Academic Press/Elsevier, Oxford, 2019; xv-xvii.
- Cacabelos R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in human diseases. *J Transl Genet Genom* 2021;5: 133-135.
- Cacabelos R. What have we learnt from past failures in Alzheimer's disease drug discovery? *Expert Opin Drug Discov*. 2022; 17(4):309-323.
- Carrera I, Cacabelos R. Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(3):295-306. doi: 10.2174 / 1570159X17666181127125704.
- Carrera I, Corzo L, Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos R. Neuroprotective Effect of Nosustrophine in a 3xTg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(9):1306. <https://doi.org/10.3390/ph16091306>
- Carrera I, Corzo L, Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Cardiovascular and lipid-lowering effects of a marine lipoprotein extract in a high-fat diet-induced obesity mouse model. *Int J Med Sci*. 2023;20(3):292-306. Published 2023 Jan 22. doi:10.7150/ijms.80727

- Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Carrera, I., Martínez, O., Rodríguez, S., Alejo, R., & Cacabelos, R. (2020). Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3), 747. <https://doi.org/10.3390/nu12030747>
- Guerra J, Cacabelos R. Genomics of speech and language disorders. *J Transl Genet Genom* 2019; 3:9. DOI: 10.20517/jtgg.2018.03.
- Guerra J, Cacabelos R. 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/COP5 Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 2446.
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Carril JC, Cacabelos N, Cacabelos R. Influence of Metabolic, Transporter, and Pathogenic Genes on Pharmacogenetics and DNA Methylation in Neurological Disorders. *Biology*. 2023; 12(9):1156. <https://doi.org/10.3390/biology12091156>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Natural Bioactive Products as Epigenetic Modulators for Treating Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):216. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ph16020216
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Carril JC, Seoane S, Cacabelos N, Cacabelos R. Gene Expression Profiling as a Novel Diagnostic Tool for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(6):5746. <https://doi.org/10.3390/ijms24065746>
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):365. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/genes14020365
- Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Corzo L, et al. Proteomic and Global DNA Methylation Modulation in Lipid Metabolism Disorders with a Marine-Derived Bioproduct. *Biology (Basel)*. 2023;12(6):806. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/biology12060806
- Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., Carril, J. C., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). DNA Methylation in Neurodegenerative and Cerebrovascular Disorders. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2220. <https://doi.org/10.3390/ijms21062220>
- Naidoo V, Martínez-Iglesias O, Cacabelos R. Targeting epigenetics as future treatments of trauma- and stress-or-related disorders. Epidrugs and epinutraceuticals. In: Youssef (Ed.). *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Vol. 31 *Translational Epigenetics Series*. Academic Press: Elsevier 2022; pp. 317-390.
- Olaia Martínez-Iglesias*, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodriguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos and Ramón Cacabelos, "AtréMoring 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>
- Cacabelos R. Farmacogenómica: Una puerta de acceso a la medicina personalizada. *Medicina Clínica*. 2024; 162 (4): 179-181.
- Cacabelos R. Genomics of Brain Disorders 4.0. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 25;25(7):3667. doi: 10.3390/ijms25073667.
- Cacabelos R, et al. Therapeutic Options in Alzheimer's Disease: From Classic Acetylcholinesterase Inhibitors to Multi-Target Drugs with Pleiotropic Activity. *Life*. 2024, 14.
- Cacabelos R. Progress in Pharmaceutical Sciences and Future Challenges. *Life*. 2024, 14.

The background of the cover features a complex molecular structure with black and white spheres representing atoms, connected by lines. A prominent DNA double helix is visible in the upper left, rendered in a light blue/white color. The overall color scheme is dark blue with glowing points and lines, suggesting a high-tech or scientific theme.

Pharmacoeugenetics

Translational Epigenetics Series

Volume 10

Edited by
Ramón Cacabelos



Información y adquisición: serviciodocumentacion@eurospes.com

Preface

- Cacabelos, R. (2025). Preface (2nd ed.). In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vols. 1–2, 2nd ed., pp. xix–xxi). Elsevier/Academic Press.

Volume 1 (*Pharmacoepigenetics*, Vol. 1, ISBN 978-0-443-34216-5)

- Cacabelos, R., Tellado, I., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., & Naidoo, V. (2025). Epigenetic machinery. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 1–98). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Cacabelos, N., Cacabelos, P., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pharmacoepigenetic processors. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 118–186). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Tellado, I., Corzo, L., Cacabelos, N., Cacabelos, P., Martínez-Iglesias, O., & Segre, R. (2025). Epigenetic drugs. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 215–566). Elsevier/Academic Press.
- Carrera, I., Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., & Cacabelos, R. (2025). Animal models in epigenetic research. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 625–640). Elsevier/Academic Press.
- Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., Carrera, I., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of AntiGan in cancer. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 821–839). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Cacabelos, N., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pathoepigenetics of vascular disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 1, 2nd ed., pp. 929–1029). Elsevier/Academic Press.

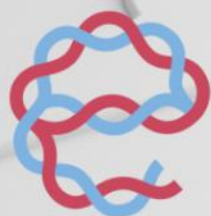
Volume 2 (*Pharmacoepigenetics*, Vol. 2, ISBN 978-0-443-34217-2)

- Cacabelos, R. (2025). The epigenetic constellation of neurodevelopment disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 2–106). Elsevier/Academic Press.
- Tellado, I., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of epilepsy. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 205–243). Elsevier/Academic Press.
- Guerra, J., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of vertigo and related vestibular syndromes. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 257–272). Elsevier/Academic Press.
- Guerra, J., Naidoo, V., & Cacabelos, R. (2025). Pharmacoepigenetics of sensorineural hearing loss. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 277–302). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., Tellado, I., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics and pharmacoepigenetics of neuropsychiatric disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 304–373). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Cacabelos, P., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics and pharmacoepigenetics of age-related neurodegenerative disorders. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 385–458). Elsevier/Academic Press.
- Martínez-Iglesias, O., Naidoo, V., Carrera, I., Corzo, L., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of Nosutrophine in Alzheimer's disease. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 477–496). Elsevier/Academic Press.
- Naidoo, V., Martínez-Iglesias, O., & Cacabelos, R. (2025). Epigenetic effects of AtreMoline in Parkinson's disease. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 500–526). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Naidoo, V., Tellado, I., Cacabelos, N., Cacabelos, P., Corzo, L., Fernández-Novoa, L., & Martínez-Iglesias, O. (2025). Pathoepigenetics of brain tumors and prevalent neoplasms. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 558–672). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., Martínez-Iglesias, O., & Naidoo, V. (2025). Binomial pathoepigenetics of type 2 diabetes mellitus and obesity. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 695–712). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Corzo, L., Carrera, I., Cacabelos, N., & Naidoo, V. (2025). Nutriepigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 766–796). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., & Naidoo, V. (2025). Toxicopigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 837–872). Elsevier/Academic Press.
- Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Carrera, I., & Naidoo, V. (2025). Epigenetics of life cycle: from prenatal events to aging. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoepigenetics* (Vol. 2, 2nd ed., pp. 873–end). Elsevier/Academic Press.



eurospes
health

Sección Promocional



euroespes health

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

Director: Dr. Ramón Cacabelos



Medicina Genómica
Medicina Personalizada

Genomic Medicine
Personalized Medicine



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

+34 985 780 505

info@euroespes.com

euroespes.com

MYLOGY



Centro Internacional de Neurociencias
y Medicina Genómica

☎ (+34) 981 780 505

International Center of Neuroscience
and Genomic Medicine

☎ (+34) 981 780 511

www.euroespes.com
info@euroespes.com



MYLOGY



Centro Internacional
de Neurociencias
y Medicina Genómica

SU IDENTIDAD FARMACOGENÉTICA EN UNA PLATAFORMA DIGITAL INTELIGENTE

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

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





Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

EuroEspes-Health

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

Tel.: +34-981-780505

E-Mail: info@euroespes.com

www.euroespes.com



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

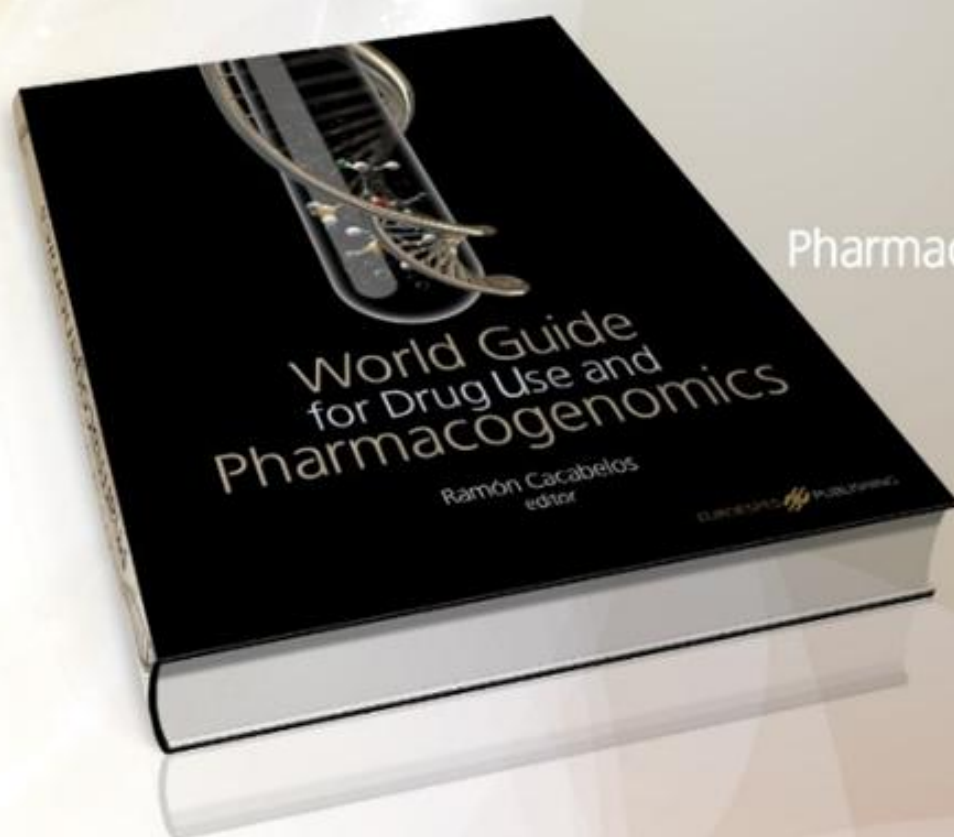
E-Mail: r.segre@euroespes.com



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

EUROESPES  PUBLISHING

Invitaciones del Editor Jefe en la revista IJMS



Prof. Dr. Ramón Cacabelos

> Website

Guest Editor

Euroespes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine,
15165 Corunna, Spain

Interests: pharmacogenomics; pharmacoepigenetics; genomics of brain disorders; neuroepigenetics;
CNS drug development; neurodegenerative disorders; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

New Trends in Alzheimer's Disease Research: From Molecular Mechanisms to Therapeutics: 2nd Edition

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

Alzheimer's disease (AD) is a health priority in developed societies, along with cardiovascular disease, cancer, stroke and major neuropsychiatric pathologies. The direct and indirect costs for the management of AD create a large economic burden for families, nations and health resources. The cost of worldwide dementia treatment currently exceeds USD 800 billion (>1% of GDP). The average cost per patient/year ranges from USD 30,000 to USD 60,000, depending on the stage of the disease, quality of medical care, social status and country. In terms of global costs (direct, indirect and social costs and costs of informal care), in 2019, the World Health Organization (WHO) estimated the total global societal cost of dementia to be about USD 1.3 trillion (>USD 2.8 trillion by 2030).

AD is the most prevalent form of dementia (50–60%). Vascular dementia (30–40%), other forms of dementia (10–15%), and mixed dementia, which is the most frequent form of dementia (>70%) in patients older than 75 years of age, are common presentations of dementia following frequent AD. AD is more frequent in women than in men; the prevalence of dementia is 30.5/1000 in males and 48.2/1000 in females.

The phenotype of AD is the consequence of the premature death of neurons associated with genomic, epigenomic, cerebrovascular and environmental factors. The clinical manifestation of dementia is characterized by progressive cognitive deterioration, behavioral changes and functional decline.

Conventionally, two forms of AD are differentiated: an early form (early onset AD, EOAD, <65 years) and a late-onset AD (LOAD, >65 years), within an apparent pathological continuum. EOAD is associated with familial forms of Mendelian genetics (familial AD, FAD), while LOAD shows a more complex pathogenesis, in which a multitude of polymorphic variants in over 600 genes distributed throughout the human genome converge with diverse environmental factors, which attribute the false phenotypic profile of sporadic AD to the disease.

Both forms of dementia exhibit common neuropathological hallmarks of amyloidopathy and tauopathy characterized by extracellular deposits of aggregated β -amyloid ($A\beta$) in senile plaques and vessels (amyloid angiopathy) and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs), formed by the hyperphosphorylation of tau proteins in microtubules and neurofilaments, likely exerting synergistic effects on AD pathogenesis. Dendritic dystrophy and desarborization, microglia activation, astrogliosis, and neuronal loss are also typical neuropathological markers in the hippocampus and neocortex, where neurotransmitter deficits (cholinergic, monoaminergic, glutamatergic, GABAergic, neuropeptidergic), neurotrophic dysfunction, neuroinflammation, oxidative-stress-related lipid peroxidation, and cerebrovascular (hypoperfusion) damage are also present.

The scientific community, pharmaceutical industry and daily medical care are facing important challenges regarding the management of dementia. The primary causes of AD and its pathogenic mechanisms are still unclear. Reliable biomarkers for an early diagnosis are not yet available. New drugs and novel therapeutic strategies that are able to slow down or halt the course of the disease are urgently needed, assuming that present medications are inefficient and not cost-effective. Since the disease destroys the neurons of susceptible patients for decades before showing symptoms, the golden dream of AD scientific research would be to find a preventive remedy, administered in pre-symptomatic phases, and capable of stopping the progressive destruction of the brain that leads to AD.

The objective of this Special Issue of *JMS* is to offer the scientific community an open space to present new findings to (i) better understand the pathogenic mechanisms responsible for this neurodegenerative disease, (ii) identify potential predictive biomarkers that anticipate risk factors and can prophylactically intervene, and (iii) develop new preventive strategies and new forms of therapeutic intervention that slow down the course of the disease once symptoms appear. The best case scenario would be to prevent the disease from manifesting itself in those cases for which it is feasible to presymptomatically identify the risk.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Published Papers (7 papers)

Mitigation of Atherosclerotic Vascular Damage and Cognitive Improvement Through Mesenchymal Stem Cells in an Alzheimer's Disease Mouse Model

by Woong Jin Lee, Kyoung Joo Cho and Gyung Whan Kim

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(23), 13210; <https://doi.org/10.3390/ijms252313210> - 9 Dec 2024

Influence of Exercise and Genistein to Mitigate the Deleterious Effects of High-Fat High-Sugar Diet on Alzheimer's Disease-Related Markers in Male Mice

by Juhi Shah, Tyler Orosz, Avneet Singh, Savan Parameshwar Laxma, Rachel E. Gross, Nicholas Smith, Spencer Vroegop, Sydney Sudler, James T. Porter, Maria Colon, Lauren Jun, Jeganathan R. Babu, Minsub Shim, Thomas L. Broderick and Layla Al-Nakkash

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(16), 9019; <https://doi.org/10.3390/ijms25169019> - 20 Aug 2024

Assessment of the Correlation and Diagnostic Accuracy between Cerebrospinal Fluid and Plasma Alzheimer's Disease Biomarkers: A Comparison of the Lumipulse and Simoa Platforms

by Farida Dakterzada, Raffaella Cipriani, Ricard López-Ortega, Alfonso Arias, Iolanda Riba-Llena, Maria Ruiz-Julián, Raquel Huerto, Nuria Tahan, Carlos Matute, Estibaliz Capetillo-Zarate and Gerard Piñol-Ripoll

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(9), 4594; <https://doi.org/10.3390/ijms25094594> - 23 Apr 2024

Feasibility and Preliminary Efficacy of American Elderberry Juice for Improving Cognition and Inflammation in Patients with Mild Cognitive Impairment

by Ashley F. Curtis, Madison Musich, Amy N. Costa, Joshua Gonzales, Hyeri Gonzales, Bradley J. Ferguson, Briana Kille, Andrew L. Thomas, Xing Wei, Pei Liu, C. Michael Greenlief, Joel I. Shenker and David Q. Beversdorf

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(8), 4352; <https://doi.org/10.3390/ijms25084352> - 15 Apr 2024

The Emerging Role of PCSK9 in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: A Possible Target for the Disease Treatment

by Gabriella Testa, Serena Giannelli, Erica Staurengi, Rebecca Cecci, Lucrezia Floro, Paola Gamba, Barbara Sottero and Gabriella Leonarduzzi

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(24), 13637; <https://doi.org/10.3390/ijms252413637> - 20 Dec 2024

From Fundamentals to Innovation in Alzheimer's Disease: Molecular Findings and Revolutionary Therapies

by Mădălina Georgeta Sighencea, Ramona Ștefania Popescu and Simona Corina Trifu

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(22), 12311; <https://doi.org/10.3390/ijms252212311> - 16 Nov 2024

Cited by 1 | Viewed by 2819

A Comprehensive Analytical Review of Polyphenols: Evaluating Neuroprotection in Alzheimer's Disease

by David Vicente-Zurdo, Esther Gómez-Mejía, Noelia Rosales-Conrado and María Eugenia León-González

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(11), 5906; <https://doi.org/10.3390/ijms25115906> - 28 May 2024

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

Molecular neurobiology plays a fundamental role in genomic medicine, especially in the study and treatment of diseases of the nervous system. Its importance can be summarized based on the following key aspects. (1) Understanding the molecular basis of diseases: It allows for the identification of genetic and molecular alterations that underlie neuropsychiatric disorders. It facilitates the understanding of the cellular and biochemical mechanisms that cause neuronal dysfunction. (2) Development of personalized therapies: The integration of molecular and genomic data allows for the design of targeted treatments that adapt to the specific genetic profile of the patient. It favors the application of gene therapies, molecular modulators and drugs that act on specific pathways involved in the pathology. (3) Identification of biomarkers: Studies in molecular neurobiology have allowed us to discover biomarkers that can predict responses to treatments and the progression of diseases. This is essential for early diagnosis and for monitoring therapeutic efficacy in clinical practice. (4) Optimizing drug safety and efficacy: By understanding how genetic variations and molecular alterations influence neuronal function, doses can be adjusted and the most appropriate drugs can be selected, reducing adverse effects and improving clinical outcomes. (5) Innovation in drug design: Molecular neurobiology facilitates the discovery of new therapeutic targets, driving the development of innovative drugs for diseases that have historically been difficult to treat. (6) Advances in technology and data integration: With the development of various techniques, such as high-throughput sequencing and proteomics, molecular neurobiology has become a powerful tool for analyzing the complexity of the brain and its alterations at the genetic and protein levels. The integration of these data into genomic medicine platforms allows us to utilize a multidisciplinary approach that can improve diagnostic and therapeutic accuracy.

Advances in genomics have transformed molecular neurobiology by enabling researchers to delve into the genetic and molecular underpinnings of brain function, development, and disease. Some of the key points that highlight the importance of genomics in this field are as follows: (1) Uncovering genetic foundations of neural function: Identification of risk variants and mapping gene expression. (2) Advancing Personalized Medicine: Tailored treatments and biomarker discovery. (3) Enhancing Understanding of Neural Networks: Systems' biology approach and epigenetic modifications. (4) Facilitating Innovative Therapeutic Strategies: Gene therapy, genome editing and target identification. (5) Accelerating Research and Translational Applications: Large-scale data integration and collaborative research initiatives.

Epigenetics plays a critical role in molecular neurobiology by regulating gene expression without altering the underlying DNA sequence. This regulation is essential for normal brain development, synaptic plasticity, learning, and memory. Some of the key points that highlight its importance encompass the dynamic regulation of gene expression, neuronal development and differentiation, role in neuroplasticity, link to neurological and psychiatric disorders, therapeutic potential (epigenetic drugs), and integration of environmental influences.

This Special Issue provides an opportunity for researchers to integrate the multidisciplinary knowledge that genomics and epigenetics bring to molecular neurobiology in the exciting field of genomic medicine, with special emphasis on the following three areas dominated by personalized medicine: knowledge of the primary causes of diseases with information from structural and functional genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics; development of molecular biomarkers, specifically designed to detect the risk of suffering from central nervous system diseases in presymptomatic phases, which will allow us to implement prophylactic interventions and preventive programs; and personalized treatments with the help of two essential disciplines—pharmacogenomics and pharmacoeugenetics.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Pharmacogenomics, 3rd Edition

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

It is a great pleasure for me to accept the kind invitation of the International Journal of Molecular Sciences to serve as Guest Editor of a Special Issue on “Pharmacogenomics”. I think that this is a timely initiative which will be of interest to most medical disciplines. Cardiovascular disorders (25%–30%), cancer (20%–25%) and brain disorders (10%–15%) represent over 60%–70% of morbidity and mortality in developed countries. Approximately 10%–20% of direct costs for disease management are attributed to pharmacological treatment, and, unfortunately, it is estimated that drug efficacy is restricted to 20%–30% of the cases treated with a particular drug in almost any medical specialty. Many different factors influence drug efficacy and safety, including the chemical properties of a drug, route of administration, disease stage, nutrition, compliance, drug–drug interactions, and pharmacogenomics.

In the coming years, the onset of a revolutionary transformation of protocols and strategies for drug development is expected. Pharmacogenomics is one of the doors through which to enter the complex building of personalized medicine.

Regulatory agencies should make recommendations to the pharmaceutical industry in favor of the introduction of pharmacogenomics in drug development and the inclusion of pharmacogenomic information on drug labels, with specific warnings for the population at risk. Educational programs are fundamental for drug prescribers to become familiar with personalized treatments. Pharmacogenetic testing should be gradually introduced into medical practice. The introduction of pharmacogenomics in routine clinical practice is fundamental for optimizing therapeutics and for reducing adverse drug reactions (ADRs), which are a major health concern worldwide. There are multiple causes of ADRs, some of which are preventable. Pharmacogenomics accounts for ≈80% of the variability in drug efficacy and safety. Over 400 genes are clinically relevant in drug metabolism, and ≈200 pharmacogenes are associated with ADRs. The condition of extensive metabolizers in the Caucasian population is lower than 20%, and about 60% of patients are exposed to potential ADRs.

I would like to invite all of you, experts and beginners in the field of pharmacogenomics, to contribute to this Special Issue with your ideas for accelerating the implementation of pharmacogenomic procedures in drug development and clinical practice.

More published papers could be found in the closed Special Issue: Pharmacogenomics and Pharmacogenomics 2.0.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Genomics of Brain Disorders 4.0

[Enlace/Link](#) 

Dear Colleagues,

This Special Issue is the continuation of our 2021 Special Issue, "Genomics of Brain Disorders 3.0" (https://www.mdpi.com/journal/ijms/special_issues/genomics_brain3).

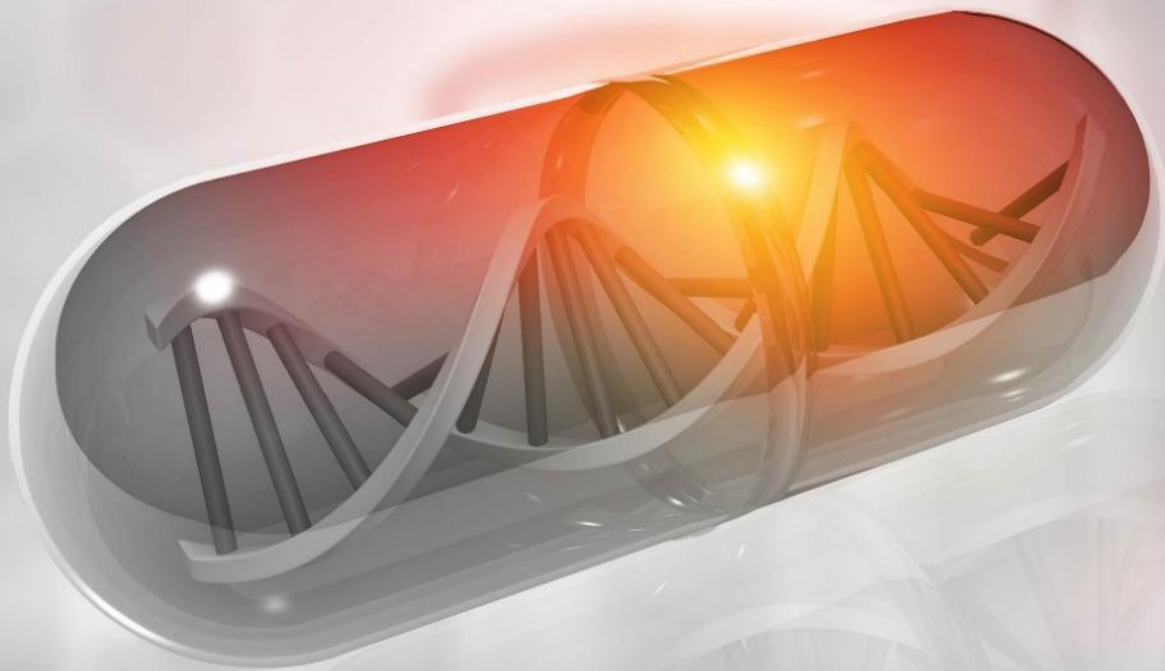
Brain disorders represent the third major problem of health and disability in developed countries after cardiovascular disorders and cancer. From a global health perspective, important issues to be addressed with regard to neuropsychiatric disorders (NPDs) are: (i) disease burden (DALYs: disability-adjusted life years; YLDs: years lived with disability; YLLs: years of life lost); (ii) the costs (direct, indirect) of disease; (iii) disease pathogenesis; (iv) the identification of presymptomatic biomarkers; (v) novel targets for drug development; and (vi) personalized treatments with pharmacogenetic procedures for optimizing drug efficacy and safety. NPDs contribute approximately 10% of the global burden of disease. About 30% of all YLDs are assigned to NPDs, especially depression, alcohol use disorders, schizophrenia, bipolar disorder, and dementia. NPDs are the leading cause of disease burden, responsible for 7.4% of global DALYs and 22.9% of global YLDs. Within NPDs, mental disorders account for 56.7% DALYs, followed by neurological disorders (28.6%) and substance use disorder (14.7%).

The global cost of NPDs is projected to be about US\$6 trillion by 2030. An estimated eight million deaths annually are attributed to mental disorders. Approximately 127 million Europeans suffer brain disorders. The total annual cost of brain disorders in Europe is about €386 billion, with €135 billion in direct medical expenditures, €179 billion in indirect costs, and €72 billion in direct non-medical costs. Mental disorders represent €240 billion (62% of the total cost, excluding dementia), followed by neurological diseases (€84 billion, 22%).

The primary cause of most brain disorders is poorly understood. In NPDs there is a convergence of multiple genomic defects distributed across the human genome with epigenetic phenomena and environmental risk factors leading to the phenotypic expression of the disease. In children, neurodevelopmental disorders are determinant for abnormal brain maturation and early mental derailment. In age-related neurodegenerative disorders, a common feature is the presence of intracellular and/or extracellular deposits of abnormally processed proteins that represent prototypical hallmarks probably contributing to premature neuronal death. A better characterization of the genomic background of mental and neurological disorders is necessary for elucidating disease-specific pathogenesis, as well as the identification of accurate biomarkers, and the implementation of novel treatments addressing pathogenic, mechanistic, metabolic, transporter and pleiotropic genes, and their products, associated with specific NPDs.

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Guest Editor

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Human Diseases II



Guest Editor:



Ramón Cacabelos

Department of Genomic Medicine, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, EuroEspes Biomedical Research Center, Bergondo, Spain.

Special Issue

Genomics and Epigenomics in Molecular Neurobiology

Message from the Guest Editor

This Special Issue provides an opportunity for researchers to integrate the multidisciplinary knowledge that genomics and epigenetics bring to molecular neurobiology in the exciting field of genomic medicine, with special emphasis on the following three areas dominated by personalized medicine: knowledge of the primary causes of diseases with information from structural and functional genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics; development of molecular biomarkers, specifically designed to detect the risk of suffering from central nervous system diseases in presymptomatic phases, which will allow us to implement prophylactic interventions and preventive programs; and personalized treatments with the help of two essential disciplines—pharmacogenomics and pharmacoepigenetics.

Guest Editor

Prof. Dr. Ramón Cacabelos

Eurospes Biomedical Research Center, International Center of Neuroscience and Genomic Medicine, 15165 Corunna, Spain

Deadline for manuscript submissions

31 July 2025



International Journal of Molecular Sciences

an Open Access Journal
by MDPI

Impact Factor 4.9
CiteScore 8.1
Indexed in PubMed



mdpi.com/si/233276

*International Journal of
Molecular Sciences*
MDPI, Grosspeteranlage 5
4052 Basel, Switzerland
Tel: +41 61 683 77 34
ijms@mdpi.com

[mdpi.com/journal/
ijms](https://mdpi.com/journal/ijms)





Protégete

E-JUR-94013
100% extracto marino.
Trachurus trachurus.



Ebiotec

Asdasdasd

Lombardi VRM, Corzo L, Carrera I, Cacabelos R. 2018. The search for biomarine derived compounds with **immunomodulatory activity**. J Explor Res Pharmacol, 3(1):30

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Etcheverría I, Seoane S, Cacabelos R. 2005. Effects of Fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and **apoptosis** in peripheral blood lymphocytes. International Immunopharmacology, 5:253-262.

Lombardi VRM, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. 2002. Enhancement in **immune function** and Growth Using E-JUR-94013®. Methods Find Exp Pharmacol, 24(9): 573:578



La vida en movimiento

Extracto
E-Podofavalin-15999
y vitamina E.
Con L-Dopa natural.



Ebiotec

Cacabelos R, Carrera I, Martínez O, Alejo R, Fernández-Novoa L, et al. 2021. Atremorine in Parkinson's Disease: From **dopaminergic neuroprotection** to pharmacogenomics. Med Res Rev. 1–46.

Cacabelos R, Carrera I, Alejo R, Fernández-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** Parkinson's Disease. Planta Med. 85(17):1351-1362.

Romero A, Parada E, González-Lafuente L, Farré-Alins V, Ramos E, Cacabelos R, Egea J. 2017. **neuroprotective effects** of E-PodoFavalin- 15999 (Atremorine®). CNS Neurosci Ther. 23:450-452.



Acción
positiva



Citicolina
Ácido pantoténico
Niacina

Ebiotec

Caamaño J, Gómez MJ, Franco A, Cacabelos R. 1994. Effects of CDP-choline on cognition and **cerebral hemodynamics** in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 16(3): 211-8. PMID: 7913981

Cacabelos R, Caamaño J, Gómez MJ, Fernández-Novoa L, Franco-Maside A, Vinagre D, Novo B, Zas R, Álvarez XA. 1995. Treatment of Alzheimer's disease with CDP-choline: Effects on **mental performance**, **brain electrical activity**, cerebrovascular parameters, and cytokine production. *Ann Psychiat*, 5: 295-315.

Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Pérez P, Laredo M, Fernández-Novoa L, Corzo L, Zas R, Alcaraz M, Secades JJ, Lozano R, Cacabelos R. 1999. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped **Alzheimer's disease** patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and **cerebral perfusion**. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 21(9):633-44. PMID: 10669911
Clinical Trial.

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

Ramón Cacabelos

Boletín Médico EuroEspes Health

Editor: Dr. Ramón Cacabelos

Secretaría de Redacción: Natalia Cacabelos

Secretaría Técnica: Dr. Vinogran Naidoo

Fotocomposición y Diseño: Elitek Solutions

Centro Internacional de Neurociencias y Medicina Genómica

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

Teléfono: (+34)981-780505

Website: www.euroespes.com

E-Mail: comunicacion@euroespes.com

protocoloasistencial@euroespes.com