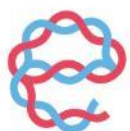




euroespes
health

Boletín Médico *Medical Journal* Vol. 56 – Noviembre 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 Noviembre

Enfermedad Mental: la pandemia silenciosa

Brevialia

La Inteligencia Artificial se hace religiosa

Emergencia de la Vida Espejo

Caballos, vacas, ovejas y cerdos editados genéticamente por CRISPR

El Proyecto Arca de Darwin descifra el genoma de las mascotas

Una Tortuga marina antigua de Líbano revela una sorprendente historia evolutiva

ADN de peces remojados en ron narra un siglo de cambio ambiental

Sacos venenosos ayudaron a los sapos a conquistar el mundo

Inmunidad arquitectónica: Las hormigas modifican sus redes de nidos para prevenir epidemias

¿Condenó el envenenamiento por plomo a los neandertales?

Espirologómeros

Un gusano de fuentes hidrotermales de aguas profundas desintoxica arsénico y azufre mediante la biomineralización intracelular del oropimente (As_2S_3)

Un mosaico de variación modular en un solo gen sustenta la coloración convergente del plumaje en aves

Retiro de asentamientos humanos costeros globales impulsado por la vulnerabilidad a los riesgos climáticos costeros

Premios Nobel de Medicina

Destino de la última hembra de alca gigante

Cerebro

Al filo de lo imposible: NeurolA

¿Por qué nos espabila la cafeína?

Científicos del perfume modifican células para que adquieran "sentido del olfato"

Comunicación intercelular en el cerebro a través de una red nanotubular dendrítica

Comportamientos

Violencia contagiosa

Un antiguo primo de los humanos probablemente construía herramientas con sus enormes manos

El chicle antiguo podría revelar cómo los primeros hombres y mujeres se repartían las tareas

El eclipse solar total desencadena comportamientos de aves al amanecer

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias

La contaminación atmosférica aumenta el riesgo de demencia

Relación directa entre consumo de alcohol y riesgo de demencia: Ningún nivel de consumo de alcohol es seguro para el cerebro

La reducción de amiloide es clínicamente beneficiosa en el Alzheimer temprano

El sistema de depuración de desechos del cerebro (Sistema Glifático) está implicado en la demencia

Enfermedad de Parkinson

Nuevas opciones terapéuticas en la enfermedad de Parkinson

¿Son las piernas inquietas un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson?

Una nueva tecnología de imagen descubre una proteína oculta que predice la enfermedad de Parkinson

Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple muestra patrones específicos de género en la progresión y la discapacidad

Depresión

La FDA aprueba el protocolo acelerado de EMT para la depresión mayor

El consumo de refrescos aumenta el riesgo de depresión mayor

¿Puede la dieta cetogénica mejorar la depresión?

La depresión podría aumentar el riesgo de enfermedades inflamatorias

¿Es efectivo el trasplante fecal para la depresión?

Los efectos de los antidepresivos sobre los factores de riesgo cardiovascular varían ampliamente

Esquizofrenia

La EMA descarta el principio activo deutetrabenazina para la discinesia tardía

Trastorno de Adicción

Distinciones científicas entre la coca y la cocaína respaldan la reforma política
Cómo los psicodélicos afectan el cerebro: Lo que sabemos y lo que creemos saber
Evolución de los hongos "mágicos" y producción de psilocibina
¿Aumenta el riesgo de psicosis el consumo de productos de cannabis con alto contenido de THC?

Trastorno del Sueño

¿Por qué necesitamos dormir?
Asociaciones entre insomnio crónico, resultados cognitivos longitudinales, PET-amiloide y cambios en la sustancia blanca en adultos mayores cognitivamente normales

Trastornos del Neurodesarrollo

Acetaminofén (Paracetamol) y Autismo
Complejidad patogénica del Autismo

Epilepsia

Epilepsia Idiopática (Genética) Generalizada

Trastornos Cerebrovasculares

Anticoagulantes en la fibrilación auricular tras una hemorragia intracraneal
Una polipíldora de tres fármacos reduce drásticamente la recurrencia del ictus en pacientes con hemorragia intracerebral

Cefalea/Migraña

Asociación de Placebos Honestos con mejoría clínica en pacientes con migraña
Tipo de cefalea vinculada a un mayor riesgo de depresión y suicidio
Enfriamiento transnasal para el alivio de la migraña
El cannabis reduce los síntomas de la migraña en el primer ensayo controlado con placebo
Los anticuerpos anti-CGRP muestran un alivio sostenido de la migraña
La FDA aprueba Ajovy de Teva para la prevención de la migraña en niños
La migraña aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares y un modelo de IA-ECG predice el riesgo de eventos vasculares en pacientes con migraña

Cáncer

Células CAR-NKT específicas para EGFRvIII modificadas con células madre alogénicas para el tratamiento del glioblastoma
Estrategias innovadoras para controlar los efectos secundarios del tratamiento del cáncer de mama
La ablación sistémica de *Kras* altera la homeostasis de las células mieloides en ratones adultos
Los inhibidores covalentes del dominio de unión RAS de PI3K α afectan el crecimiento tumoral impulsado por *RAS* y *HER2*
La acidosis orquesta adaptaciones del metabolismo energético en los tumores
La deficiencia de *MTAP* confiere resistencia tumoral a la detección de ácidos nucleicos citosólicos y a los agonistas de *STING*
La multiómica seriada revela respuestas antiglioblastoma no evidentes en análisis clínicos rutinarios

Enfermedades Cardiovasculares

La edición de bases corrige mutaciones que causan cardiopatías
Ejercicio y Tensión Arterial
AQUATIC descubre un claro perjuicio de la combinación de aspirina y anticoagulación
Primeras directrices importantes publicadas para dispositivos de oclusión de la orejuela auricular izquierda
¿Sigue siendo la warfarina una opción para pacientes frágiles con fibrilación auricular?
La nanoelectrónica flexible revela arritmogénesis en cardiomiocitos humanos trasplantados

Enfermedades Metabólicas

Muertes por cáncer relacionadas con la obesidad
Los GLP-1 podrían silenciar el "ruido de la comida" y alterar el gusto
Dosis triple de semaglutida mejora la pérdida de peso en adultos con obesidad, con y sin diabetes

Enfermedades Infecciosas

Caracterización de la inmunidad humoral y celular inducida por vacunas de ARNm que expresan las proteínas VP1 del norovirus
La gripe no es solo un resfriado
Una dosis única de penicilina iguala la eficacia de tres dosis en la sífilis
La vacuna de ARN circular que codifica un inmunógeno quimérico de B6 y M1 demuestra una respuesta inmunitaria robusta contra el virus de la hepatitis C (MPXV)
Analgésicos comunes podrían acelerar la resistencia a los antibióticos

Genómica

La mitofagia mediada por ubiquitina regula la herencia de mutaciones del ADN mitocondrial
Acumulación de mutaciones heteroplásmicas del ADNmt en nefropatías
Un eje de señalización ectópico Hedgehog impulsa el crecimiento tumoral direccional en un modelo murino de osteocondroma hereditarios

Terapia Génica

Terapias génicas basadas en AAV para enfermedades neurodegenerativas
Terapia génica para la enfermedad de Huntington
Terapia CRISPR para la amiloidosis familiar
Terapia génica para la enfermedad de Canavan
Terapia génica para el síndrome de Angelman
Terapia génica AAV para la retinosis pigmentaria
Terapia CRISPR para Angioedema Hereditario
Terapia génica basada en lentivirus para la alfa talasemia
La terapia génica con AAV preserva la audición y el equilibrio en modelos animales de sordera *CLIC5*
La FDA autoriza la primera terapia celular contra la hepatitis B
La terapia con ARNm de la telomerasa protege la piel humana contra el daño del ADN inducido por la radiación
Evaluación preclínica de las respuestas de anticuerpos a las cápsides de AAV2, AAV5, AAV8 o AAV9 basadas en vectores del virus adenoasociado (AAV) en macacos cinomolgos de laboratorio (*Macaca fascicularis*) de origen asiático o mauricio
Tratamiento de enfermedad vascular grave con CRISPR-Cas9 personalizado
Nuevos promotores específicos de fotorreceptores para terapia génica en la degeneración retiniana
La terapia génica restaura la audición en la mayoría de los niños con sordera profunda congénita
La revolucionaria terapia génica LVV cura la enfermedad del "bebé burbuja" en un estudio crucial a largo plazo
Terapia génica pionera con AAV revierte el daño renal temprano en ratones diabéticos
Terapias genéticas y epigenéticas de AAV de última generación prometen alivio del dolor a largo plazo sin opioides
Resultados clínicos comparativos de Nusinersen y la terapia génica en la atrofia muscular espinal tipo 1

Farmacogenómica

Elamipretida: Primer fármaco aprobado para tratar una enfermedad genética mitocondrial (síndrome de Barth) abre la puerta a otros medicamentos para el tratamiento de mitocondriopatías hoy incurables

Epigenética

Ratones machos bien ejercitados parecen transmitir la aptitud física a sus descendientes
Mecanismo de direccionamiento del ADN por parte de LINE-1 humano

Proteómica

Mapeo de la diferenciación temprana de células sanguíneas humanas mediante proteómica y transcriptómica unicelular
Un atlas sanguíneo del proteoma circulante de todas las enfermedades humanas
Un mapa de genoma a proteoma revela cómo las variantes naturales impulsan la diversidad del proteoma y determinan la aptitud biológica
La proteómica visual profunda revela el camino para tratar la necrólisis epidérmica tóxica, una enfermedad cutánea mortal

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

El entrelazamiento genético permite una biocontención ultraestable en el intestino de los mamíferos
El transporte de colesterol por las células T vincula las respuestas inmunitarias intestinales con la absorción de lípidos en la dieta
Evolución de proteínas dirigida en el microbioma intestinal mediante retroelementos generadores de diversidad
El consumo de medicamentos altera el microbioma durante años

Miscelánea Médica

La EMA respalda el primer inhibidor de FcRn para la miastenia gravis
Nueva guía sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y el embarazo
Manejo de dolor, sedación y delirio en UCI
El consumo de alcohol aumenta el riesgo de demencia

Aging

La falta de sueño se relaciona con el envejecimiento cerebral acelerado
Los macrófagos asociados a los nervios controlan la homeostasis adiposa a lo largo de la vida y frenan la inflamación relacionada con la edad
Los Cerebros envejecidos muestran franjas de muerte celular
Genes neuronales específicos adquieren mutaciones durante el envejecimiento saludable
Ejercicio físico combinado con entrenamiento mental mejora la salud cognitiva en adultos mayores
Una segunda dosis de vacuna parece aumentar la protección contra el herpes zóster en adultos mayores de 65 años
¿Afecta la fragilidad a los resultados en pacientes mayores con cáncer que reciben inmunoterapia?
¿Previene la aspirina el cáncer en adultos mayores?
Un mecanismo mediado por cGAS potencia la reparación del ADN y retrasa el envejecimiento
Abuso de gabapentina en mujeres y adultos mayores

Nutrición

Cuando los alimentos "dietéticos" sabotean la pérdida de peso
Dietas ricas en grasas que afectan el peso según el ciclo de luz

Seminario

Seminarios de Epigenética – 15 Epigenética y Farmacoepigenética de los Gliomas Cerebrales. *Ramón Cacabelos*

Publicaciones Científicas

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

Enfermedad Mental: la pandemia silenciosa

La enfermedad mental siempre ha sido un enigma que el mundo ha pretendido ocultar. Con los años se ha ido desvistiendo al trastorno mental, cubriéndolo con nuevos hábitos, como método de camuflaje; pero los silencios sostenidos y los estigmas persisten.

Actualmente, desde la oficialidad política y burocrática, la salud mental se ha consolidado como un eje crítico de los sistemas sanitarios. La OMS lo resume sin rodeos: “las necesidades son altas y las respuestas insuficientes” y propone una transformación basada en valorar la salud mental, mejorar los entornos y reforzar los servicios.

La fotografía epidemiológica es clara: Alrededor del 14% de la población mundial experimenta algún trastorno mental, con especial peso de la depresión y la ansiedad; y su carga, medida en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), sigue creciendo respecto a 2010.

La conducta suicida continúa siendo un marcador extremo de sufrimiento: la OMS estima en más de 720 000 las muertes anuales por suicidio y sitúa este desenlace como tercera causa de muerte entre los 15–29 años.

A la dimensión humana se suma la económica: en países de la OCDE, el coste total de la mala salud mental—entre atención, desempleo y pérdida de productividad—roza o supera el 4% del PIB.

La pandemia de COVID-19 actuó como un “acelerador” de problemas preexistentes. Meta-análisis globales sitúan el aumento de depresión y ansiedad en 2020 por encima del esperado por tendencias previas; y estudios posteriores confirman una carga sostenida en 2021–2023. En poblaciones con COVID prolongado, se observan síntomas persistentes afectivos y cognitivos que condicionan la vida laboral y social.

En España, los suicidios alcanzaron 4227 en 2022 y 4116 en 2023 (primer descenso desde 2018). A escala europea, la “Estrategia integral de salud mental” (2023) de la Comisión Europea elevó la salud mental al nivel de la física, con 20 iniciativas emblemáticas y financiación movilizada en torno a 1230 millones de euros.

A nivel mundial se estima que hay ~359 millones de personas con trastornos de ansiedad y ~332 millones con depresión. Entre 2010 y 2021 la carga (DALYs estandarizados por edad) aumentó ~16% para depresión y ansiedad. El número de personas con algún trastorno mental se estima en ~970 millones en el mundo, con ansiedad y depresión entre los más frecuentes.

En Estados Unidos, un 23.1% de los adultos (59.3 millones) presentan algún trastorno mental, de los cuales, un 6.0% (15.4 M) son casos graves. La depresión mayor afecta a un 8.3% de adultos y a un 20% de los adolescentes (de 12–17 años). El abuso de sustancias se ubica entre los principales problemas de salud mental en Norteamérica.

En la Unión Europea, los síntomas de malestar emocional afectan a 46% de los europeos. En términos de carga asistencial, 3.1 millones de altas hospitalarias son por trastornos mentales y del comportamiento. Por mortalidad y costes, antes de la pandemia, 1 de cada 6 personas presentaban problemas de salud mental, con un coste agregado del ~4% del PIB en la UE. El suicidio es la causa principal de muerte prematura en jóvenes; con 190 900 muertes por trastornos mentales asociados.

En China, la encuesta nacional (CMHS, *Lancet Psychiatry*) muestra una prevalencia del 9.3% para cualquier trastorno mental actual y un 16.6% de riesgo de por vida. Los más prevalentes: ansiedad (~7.6%) y depresión (~2.1%). En Japón, las prevalencias históricas muestran un 5.7% para depresión mayor y un 4.2% para trastornos de ansiedad. El suicidio es otro problema muy prevalente en la población nipona. En América Latina los datos son muy deficientes, pero se observa una profunda brecha en tratamientos y se estima que un 73.5% carece de atención. En África se calculan unos 116 millones de personas con problemas mentales.

La OCDE estima que los problemas de salud mental cuestan hasta el 4% del PIB en los países miembros, con más de un tercio por menor empleo/productividad (costes indirectos > directos). La

OMS y la OIT estiman 12 000 millones de jornadas laborales perdidas/año por depresión y ansiedad, con un coste de ~US\$ 1 billón en productividad (pérdidas globales anuales). Las macrovaloraciones sitúan las pérdidas equivalentes en torno a US\$ 5 billones; por regiones, entre ~4% del PIB en África subsahariana oriental y ~8% en la Norteamérica de renta alta.

En Estados Unidos, la carga económica por depresión mayor (MDD)(sanitaria + social + laboral) alcanzó los US\$ 326 000 millones en 2018; las actualizaciones confirman que el mayor componente son las pérdidas laborales. El suicidio y las autolesiones no fatales representan >US\$ 500 000 millones/año (costes médicos, pérdida de productividad y valor estadístico de la vida). Solo MDD + suicidio ya superan ~US\$ 800 000 millones/año; si añadimos ansiedad, bipolaridad, psicosis y trastornos por uso de sustancias, las pérdidas totales encajan con estimaciones del orden de ~4–8% del PIB.

En Europa (UE-27 + Reino Unido), el coste total supera el 4% del PIB (>€600 000 millones/año). Solo Inglaterra gasta £300 000 millones/año (≈€350 000 M), desglosados en £60 000 M sanitarios y sociales, £110 000 M económicos (productividad/empleo) y £130 000 M “human costs”. En España, los costes directos + indirectos de los trastornos mentales suponen un 4.2% del PIB.

En China no hay (por ahora) una cifra nacional única y oficial anualizada comparable a las de la UE/OCDE. En Japón, las cifras históricas oficiales estimaron el impacto de depresión + suicidio en torno a ¥2.7 billones/año (≈US\$ 32 000 millones), con predominio de pérdidas de renta por mortalidad prematura. En América Latina, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) identifica la necesidad de escalar inversión (gasto público medio mundial en salud mental ≈2% del gasto sanitario) y estima unos US\$ 7.3 billones acumulados (sanitario + productividad) hasta 2050. En África, el valor económico de la carga por trastornos mentales puede representar ≈4% del PIB, con una subfinanciación extrema: gasto público <US\$ 1 per cápita en salud mental (Europa ≈ US\$ 46.5), lo que desplaza costes a familias/empleadores (pérdida de ingresos).

Históricamente, los problemas de salud mental y los trastornos psiquiátricos se han ocultado —o incluso negado— por una combinación de factores sociales, culturales, religiosos, científicos y políticos. Un factor esencial ha sido y es el estigma social y el miedo a la diferencia. Desde la Antigüedad, la conducta “extraña” o “incomprensible” generaba temor en la comunidad. Las personas con trastornos mentales eran percibidas como peligrosas, impredecibles o moralmente desviadas, lo que fomentó la marginación y el silencio. El estigma convirtió a la enfermedad mental en un asunto “vergonzoso” que las familias escondían para proteger su reputación.

Las interpretaciones religiosas y morales también influyeron. En muchas culturas, los trastornos mentales se asociaron a posesión demoníaca, castigo divino o pecado. El sufrimiento psíquico se interpretaba como falta de virtud o debilidad moral. Esta visión moralizante impedía hablar abiertamente de la enfermedad y legitimaba ocultarla.

La ausencia de conocimiento científico ha sido y sigue siendo una insuperable barrera para el entendimiento y manejo de la enfermedad mental. Hasta el siglo XIX no existía una psiquiatría estructurada. Sin explicaciones médicas claras, las sociedades recurrieron a interpretaciones mágicas o religiosas. El desconocimiento reforzó el miedo y justificó la segregación en asilos, lejos de la vista pública.

El miedo, la magia y la ignorancia propiciaron la necesidad del control social y la institucionalización. Durante siglos, los “locos” eran encerrados en hospitales generales, cárceles o manicomios, más como mecanismo de control social que como atención sanitaria. Este aislamiento físico reforzó la invisibilidad: la enfermedad mental “desaparecía” de la vida cotidiana y se mantenía fuera del debate público.

Todo ello acarreó discriminación y consecuencias prácticas. Reconocer un trastorno mental podía implicar pérdida de derechos, exclusión laboral, imposibilidad de contraer matrimonio o de heredar. Para protegerse de estas consecuencias, muchas familias preferían ocultar el problema. Hasta bien entrado el siglo XX, un diagnóstico psiquiátrico podía marcar de por vida a una persona.

Detrás de esta cobardía social siempre ha estado el silencio político y económico. Los gobiernos han tendido a infrainvertir en salud mental porque es menos visible que otras enfermedades (no produce

“muertes espectaculares” como una epidemia). El ocultamiento también se debía a razones de “imagen social”: admitir altos niveles de enfermedad mental era reconocer fallos estructurales en la sociedad, el trabajo o la guerra.

Con los años, las circunstancias han forzado cierta evolución hacia la visibilidad. A partir de mediados del siglo XX, con la psiquiatría moderna, la psicología clínica y los movimientos de derechos humanos, la salud mental comenzó a salir del silencio. La desinstitutionalización (años 60–80) y el auge de los medios de comunicación han dado voz a personas con trastornos mentales, aunque el estigma persiste. Hoy, campañas globales (OMS, ONU, UE, ONG) insisten en la necesidad de romper el tabú, pero la herencia del ocultamiento histórico sigue viva.

La línea histórica del ocultamiento de la salud mental es muy ilustrativa. En la Antigüedad (Mesopotamia, Egipto, Grecia, Roma), las causas de ocultamiento eran la atribución a espíritus malignos, dioses o fuerzas sobrenaturales. El sufrimiento mental era visto como castigo divino o consecuencia de haber ofendido a los dioses. Por ejemplo, en Mesopotamia se practicaban rituales de exorcismo; en Grecia, **Hipócrates** ya propuso la teoría humoral, pero la visión sobrenatural siguió pesando. El resultado era que las familias ocultaban a los enfermos para evitar el estigma religioso o político.

En la Edad Media (siglos V–XV), la causa del ocultamiento era que la Iglesia interpretaba la locura como posesión demoníaca o prueba de fe. Los trastornos mentales se asociaban a la brujería o a la herejía. Muchos enfermos fueron perseguidos, quemados o expulsados de la comunidad. El miedo al estigma social y a la persecución hacía que las familias ocultasen a los afectados. La enfermedad mental se volvió un tema tabú; se hablaba de “posesos” y no de enfermos.

En la Edad Moderna (siglos XVI–XVIII), la aparición de los manicomios u “hospitales generales” (*Hôpital Général* de París, 1656) fue el mejor argumento para ocultar la enfermedad. El objetivo era sacar de la vista pública a pobres, prostitutas, mendigos y “locos”. La sociedad burguesa veía la locura como una vergüenza familiar que debía ser encerrada. El ocultamiento se institucionalizó: los enfermos desaparecían tras muros, invisibles para la sociedad.

En el Siglo XIX (nacimiento de la psiquiatría moderna), aunque **Pinel**, **Esquirol** y otros humanistas liberaron a los enfermos de cadenas, la psiquiatría se desarrolló en el marco del asilo. Se trataba de “curar” con disciplina, moral y aislamiento. El diagnóstico psiquiátrico se volvió un estigma social que limitaba matrimonio, herencia o empleo. Las familias de clase media y alta preferían ocultar diagnósticos para no dañar la reputación familiar.

En el Siglo XX (1900–1970), en la primera mitad, la psiquiatría estuvo marcada por teorías eugenésicas: en algunos países se esterilizó a enfermos mentales. Las guerras mundiales visibilizaron el trauma (“neurosis de guerra”), pero aún con vergüenza. El enfermo mental seguía siendo internado en instituciones masivas y apartado de la vida pública. La familia ocultaba el problema por miedo a la exclusión social y al “qué dirán”.

En la segunda mitad del siglo XX (1970–2000), a pesar de la aparición de psicofármacos (clorpromazina, 1952), el estigma seguía vigente. La desinstitutionalización (años 60–80) buscaba sacar a los enfermos de los manicomios y acercarlos a la comunidad, pero la sociedad no estaba preparada. Hablar de depresión, esquizofrenia o suicidio era visto como signo de debilidad o fracaso personal. Muchos enfermos vivían ocultos en hogares o invisibles en las calles, sin apoyo ni reconocimiento social.

En el siglo XXI (2000–2025), el estigma aún persiste: en el trabajo, la escuela y los medios, la salud mental se percibe con temor o prejuicio. En muchos países, reconocer un trastorno implica riesgo de discriminación laboral o exclusión social. Aunque se ha avanzado con campañas (“Time to Change” en Reino Unido, “Línea 024” en España, iniciativas OMS/UE), la tradición histórica de silencio pesa. Hay más visibilidad mediática y política, pero aún existe un ocultamiento cultural residual, sobre todo en entornos familiares y laborales.

El estigma en torno a la enfermedad mental actúa en varios niveles y explica buena parte del sufrimiento añadido que soportan quienes padecen un trastorno psiquiátrico. Los estigmas tocan lo personal, lo familiar y lo social. El estigma personal (autoestigma) interioriza los prejuicios de la sociedad, con vergüenza y culpa: creer que la enfermedad es una “debilidad” o “fracaso personal”; miedo a ser etiquetado: ocultar síntomas o evitar pedir ayuda para no ser “el loco” o “la débil”; baja autoestima y desesperanza: aceptar el estereotipo de que no podrá estudiar, trabajar, amar o tener éxito; autocensura: no hablar de sus síntomas ni siquiera con amigos o médicos. Las consecuencias del autoestigma son retraso en el diagnóstico y tratamiento, cronificación, y mayor riesgo de suicidio.

El estigma familiar refleja cómo la familia también vive el peso del estigma, como un secreto familiar: esconder el diagnóstico al entorno (“mejor que nadie lo sepa”) por miedo al qué dirán; vergüenza heredada: sentir que la enfermedad “ensucia el honor” de la familia o puede afectar al matrimonio de otros miembros; sobrecarga emocional y económica: cuidar en silencio, sin apoyo externo, por temor a la discriminación; culpa y autoacusación: pensar que “hicieron algo mal en la crianza” que causó la enfermedad. Las consecuencias del estigma familiar son aislamiento social, dificultades para pedir ayuda y retraso en acceder a recursos comunitarios.

El estigma social es el más amplio y persistente, sostenido por prejuicios colectivos, en el que abundan el lenguaje peyorativo: expresiones como “estar loco”, “esquizofrénico” o “manicomio” usadas como insultos; mitos peligrosos: creer que las personas con enfermedad mental son violentas, incapaces de trabajar o poco fiables; discriminación laboral: menos oportunidades de contratación o promoción; exclusión educativa: menor apoyo en escuelas, riesgo de bullying o abandono escolar; barreras sanitarias: incluso dentro del sistema de salud, algunos profesionales pueden minimizar o atribuir síntomas físicos a la “mente”, retrasando diagnósticos somáticos. Las consecuencias del estigma social son exclusión social, pobreza, pérdida de derechos, y reproducción del ciclo de marginalidad.

Como cualquiera de las miles de cosas que hemos convertido en opinables, en este mundo donde emitir juicios de valor es gratis y casi nunca tiene consecuencias para quien dice lo que no debe, la percepción de la enfermedad mental -como fenómeno médico y social- sigue siendo muy plural.

En una Conferencia en Viena, en 1917, **Sigmund Freud** (1856–1939) apuntaba la importancia de no ocultar el sufrimiento psíquico. Su frase anticipa la idea actual de que ignorar la salud mental empeora el cuadro clínico: “Las emociones reprimidas nunca mueren. Están enterradas vivas y saldrán más tarde de peores formas.” Su colega -primero, seguidor; después, opositor- **Carl Gustav Jung** (1875–1961) propone, en *The Practice of Psychotherapy* (1935), una visión integradora: el trastorno mental no es solo patología, sino también un camino a la comprensión de uno mismo: “La enfermedad mental no es un defecto; es a menudo el doloroso intento de la naturaleza de curar al ser humano.”

En sus *Diarios personales* (1930), **Virginia Woolf** (1882–1941), que padeció depresión severa, reivindica la autonomía y creatividad de la mente, aun cuando convive con el dolor psíquico: “No hay barrera, cerradura ni cerrojo que puedas imponer a la libertad de mi mente.”

El psiquiatra escocés **R. D. Laing** (1927–1989) -reconocido como uno de los padres de la antipsiquiatría, junto con el italiano **Franco Basaglia**-, en *The Politics of Experience* (1967), cuestiona la frontera rígida entre “cordura” y “locura”, vinculando la enfermedad mental con la crítica social: “La locura es una ruptura en el mapa de la realidad que todos compartimos, pero también una forma de descubrir otras verdades.”

En un discurso dado en Johannesburgo en 2001, **Nelson Mandela** (1918–2013), desde una visión humanista y política, legitima la salud mental como parte inseparable de la salud general: “La salud no es solo ausencia de enfermedad, sino la presencia de bienestar mental.”

Elyn R. Saks (1955–), jurista y profesora, con diagnóstico de esquizofrenia, denuncia la desigualdad social y aboga por integración y derechos en TED Talk (2012): “La diferencia entre alguien con esquizofrenia en la calle y alguien con esquizofrenia en un despacho es el acceso a tratamiento y apoyo.”

En una entrevista en la BBC, en 2006, el actor británico **Stephen Fry** (1957–) visibiliza el doble estándar social: la enfermedad física se respeta, la mental se minimiza: “Si tienes una pierna rota, nadie te dice que sonrías y sigas adelante. Pero si tu mente está rota, sí lo hacen.”

El secretario general de la ONU **António Guterres** (1949–), en 2020, llamaba a un cambio de paradigma, especialmente tras el impacto del COVID-19: “La salud mental ha sido demasiado tiempo descuidada y estigmatizada; debe pasar al centro de la agenda sanitaria mundial.”

El cantante de *Linkin Park*, **Chester Bennington** (1976–2017), que se quitó la vida en 2017, en una entrevista de 2015 dejó este testimonio que refleja el sufrimiento silenciado y la necesidad de apoyo: “La depresión no es un signo de debilidad, sino un signo de que has estado siendo demasiado fuerte durante demasiado tiempo.”

La actriz y activista **Glenn Close** (1947–), en la campaña *Bring Change to Mind*, en 2010, denunciaba la invisibilidad histórica de la salud mental, comparándola con una enfermedad aceptada y visible: “La enfermedad mental es tan común como el cáncer, pero sigue escondida en la sombra.”

En este mundo suigéneris, donde el pecado oculto es menos pecado, la sociedad y la ciencia siguen en deuda con las personas a las que los azares de la naturaleza han asignado el fenotipo de la enfermedad mental.

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



Brevialia

La Inteligencia Artificial se hace religiosa

Los chatbots que dicen ser Jesús se mueven entre la evangelización y la herejía. Los chatbots de Jesús no son las únicas tecnologías de IA que se están infiltrando en la práctica religiosa. Algunos fieles no están de acuerdo con su uso.

La canonización de Carlo Acutis por el Papa León XIV el 7 de septiembre fue una señal de cómo la Iglesia Católica se está integrando cada vez más al mundo digital. Acutis, quien falleció de leucemia en 2006 a los 15 años, era conocido por usar internet para fomentar su fe, manteniendo un sitio web que documentaba milagros eucarísticos reconocidos por la Iglesia. Esto le valió el apodo de "el influencer de Dios". Pero la obra de un joven santo y experto en tecnología es solo una de las formas en que las nuevas tecnologías se están introduciendo en la práctica religiosa: los chatbots de inteligencia artificial (IA) y los robots que realizan rituales ya están asumiendo roles espirituales que tradicionalmente desempeñan los humanos. Los fieles tienen sentimientos encontrados al respecto.

El auge de los chatbots generativos con IA ha llevado a la creación de herramientas que pretenden ofrecer a las personas la oportunidad de hablar directamente con figuras religiosas, como Jesucristo. Anné Verhoef, filósofa de la Universidad del Noroeste en Potchefstroom, Sudáfrica, analizó cinco chatbots populares sobre Jesús, haciéndoles preguntas sobre sí mismos y sobre teología básica, y descubrió algunas tendencias preocupantes.

Ninguno de los chatbots que estudió fue desarrollado ni respaldado por ninguna iglesia, y no está claro con qué textos religiosos fueron entrenados. Cuatro de los cinco fueron creados y gestionados por empresas privadas —con nombres como Catloaf Software, una empresa de desarrollo móvil de Los Ángeles, California—, mientras que el quinto está dirigido por un grupo cristiano de Corea del Sur sin conexión oficial con ninguna iglesia. Todos son gratuitos, pero se financian con publicidad; uno de ellos ofrece una suscripción premium sin publicidad. "Es difícil saber si realmente se centran en la religión o si simplemente buscan sacarles dinero a los fieles", afirma Verhoef.

Otra preocupación es que la mayoría de los bots religiosos de IA afirman ser Jesús en lugar de una suplantación de IA desarrollada por humanos. "Si realmente se trata del cristianismo y de ser sinceros en la fe, no deberían fingir ser Dios", afirma. "La posibilidad de abuso es enorme": si las personas creen que un chatbot es realmente divino, podrían verse convencidas de seguir sus instrucciones con fines nefastos, afirma Verhoef.

Los chatbots de Jesús están creciendo en popularidad y cuentan con cientos de miles de usuarios, estima Verhoef. La tecnología de IA también se está utilizando en funciones más oficiales. El año pasado, como parte de un experimento con una universidad local, una iglesia católica de Lucerna (Suiza) instaló un chatbot de Jesús en su confesionario que podía responder preguntas teológicas y ofrecer orientación espiritual. En 2023, cientos de luteranos de Núremberg (Alemania) asistieron a un servicio religioso generado e impartido por el chatbot ChatGPT. Ambos tuvieron una acogida razonable, afirma Verhoef. Muchas de las funciones de un sacerdote podrían ser reemplazadas por chatbots de IA en el futuro, pero ella ve un problema en ello. "Si un sermón lo prepara una IA y no una persona, ¿con qué seriedad podemos considerarlo un sermón o pensamiento de inspiración espiritual?", pregunta Verhoef.

El cristianismo no es la única religión que utiliza herramientas de IA generativa. También existen chatbots budistas, hindúes, judíos e islámicos, pero algunas religiones son más abiertas que otras a la adopción de nuevas tecnologías y para diferentes usos. El hinduismo y el budismo, por ejemplo, ya incorporan algunas formas sencillas de automatización en sus rituales. Algunos templos de la India han comenzado a utilizar brazos robóticos para realizar el ritual hindú *aarti*, en el que un devoto ofrece una lámpara de aceite a la deidad para simbolizar la desaparición de la oscuridad, y un templo de Kerala cuenta con un elefante animatrónico controlado por IA.

Esto se debe a que en estas tradiciones se da más importancia a la correcta realización del ritual que a las creencias de quien lo realiza, afirma Holly Walters, antropóloga del *Wellesley College* de Massachusetts. Existe una base filosófica para aceptar las nuevas tecnologías, como las herramientas

de IA y la robótica, en la fe, afirma. «Los robots no se cansan, enferman ni olvidan, y se les puede programar para que nunca cometan errores».

Joshua Jackson, científico del comportamiento de la Universidad de Chicago en Illinois, afirma que la brecha filosófica entre enfatizar la acción y el pensamiento correctos es evidente en su investigación, que ha descubierto que las personas en países mayoritariamente cristianos tienden a ser menos receptivas a las herramientas de IA en espacios religiosos que en otros países. «En Japón, la gente se siente mucho más cómoda con un predicador robot que en Estados Unidos», afirma. Pero incluso en Japón, las personas reportaron sentirse menos comprometidas con la religión después de ver a un predicador robot en comparación con uno humano. «Incluso en un futuro donde los líderes religiosos adopten esta tecnología, nuestra investigación sugiere que podría no ser tan efectiva, convincente o inspiradora como poner a una persona en el rol de autoridad religiosa», afirma.

Walters observó efectos similares con los rituales robóticos en India. A pesar de la aceptación religiosa de los rituales automatizados, afirma que muchas personas se mostraban ambivalentes ante la incorporación de más tecnología al culto. «Se preguntan: '¿Seguimos siendo hindúes si no hacemos nada nosotros mismos?'», afirma. «Ven un lugar para la automatización, pero llega un punto en que va demasiado lejos».

Brian Owens. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02987-9>

Emergencia de la Vida Espejo

¿Cómo debería restringirse la investigación sobre la "vida espejo"? El debate se intensifica.

Algunos investigadores exigen límites estrictos, mientras que otros se manifiestan en contra de detener prematuramente la ciencia básica.

En el mes de septiembre en Manchester, Reino Unido, los científicos deliberaron sobre la posibilidad de restringir la investigación que podría eventualmente permitir la "vida espejo": células sintéticas construidas a partir de moléculas que son imágenes especulares de las que se encuentran en el mundo natural.

Durante el último año, muchos científicos han expresado su preocupación por los experimentos que podrían conducir a la creación de dichas células, sugiriendo que representarían un enorme riesgo para la salud humana y el medio ambiente. "Casi todo el mundo está de acuerdo" en que las células imagen espejo serían "algo negativo", afirma John Glass, biólogo sintético del Instituto J. Craig Venter en La Jolla, California. Sin embargo, existen desacuerdos sobre dónde establecer límites para la investigación en biología imagen espejo, dados los posibles beneficios de dichos estudios.

Muchas de las moléculas de nuestro cuerpo son quirales, es decir, adoptan una de dos formas especulares, como guantes diestros y zurdos. Las proteínas se construyen a partir de aminoácidos levógiros, y el ADN se retuerce como un tornillo diestro, por ejemplo.

Estudiar las versiones especulares de estas moléculas podría ayudar a desentrañar cómo surgió esta lateralidad, según algunos investigadores. Y dado que las enzimas y el sistema inmunitario podrían no reconocer con la misma facilidad los aminoácidos diestros o el ADN levógiro, estas moléculas podrían resistir la degradación, lo que las hace útiles como fármacos terapéuticos. Este enfoque ya ha demostrado éxito clínico: en 2017, por ejemplo, la FDA de EE. UU. aprobó un pequeño péptido que contiene aminoácidos especulares, llamado etelcalcetida, para tratar a personas con enfermedad renal crónica.

Pero esta capacidad de evadir la degradación podría ser un arma de doble filo. Si alguna vez se creara una célula espejo completa, podría proliferar sin control en el cuerpo o propagarse sin control por el medio ambiente, según algunos investigadores.

El bioquímico Sven Klussmann, fundador y director ejecutivo de Aptarion Biotech en Berlín, empresa que desarrolla cadenas cortas de ARN terapéutico especular, coincide en que es razonable considerar los posibles riesgos de la vida especular. "Pero no debemos entrar en pánico todavía ni restringir la investigación demasiado pronto", afirma. Sin embargo, **Kate Adamala**, bióloga sintética de la Universidad de Minnesota, Minneapolis, advierte que los riesgos de la investigación que podría facilitar la vida especular superarían cualquier beneficio potencial. "No hay ningún beneficio de la biología especular que no se pueda lograr de otras maneras con la biología normal", afirma. "Creo que no es un riesgo que debamos correr".

Glass afirma que varios equipos, incluido el suyo, están cerca de crear, por primera vez, una célula sintética a partir de moléculas con la quiralidad que se observa en la naturaleza. Sin embargo, nadie está construyendo actualmente una célula especular, y podría llevar décadas hacerlo, si es que llega a ser posible. Aun así, los investigadores están avanzando en tecnologías que podrían respaldar ese trabajo; y en 2019, antes de que se percataran de los posibles riesgos, la Fundación Nacional de Ciencias de EE. UU. otorgó subvenciones de investigación para «poner en marcha» una célula espejo. Adamala, una de las beneficiarias de la subvención, afirma que sus crecientes preocupaciones la convencieron a ella y a sus colegas de abandonar el trabajo.

Glass y Adamala se encontraban entre los 38 científicos que expusieron sus preocupaciones en la revista *Science* en diciembre de 2024. Desde entonces, el Fondo de Diálogos sobre Biología Espejo, una organización sin fines de lucro, ha patrocinado una serie de reuniones para desarrollar recomendaciones que eviten la amenaza que podría representar la vida espejo. En junio, investigadores reunidos en París pidieron a los financiadores que no apoyaran el trabajo sobre una célula especular y sugirieron restringir las áreas de investigación que podrían facilitar la vida espejo.

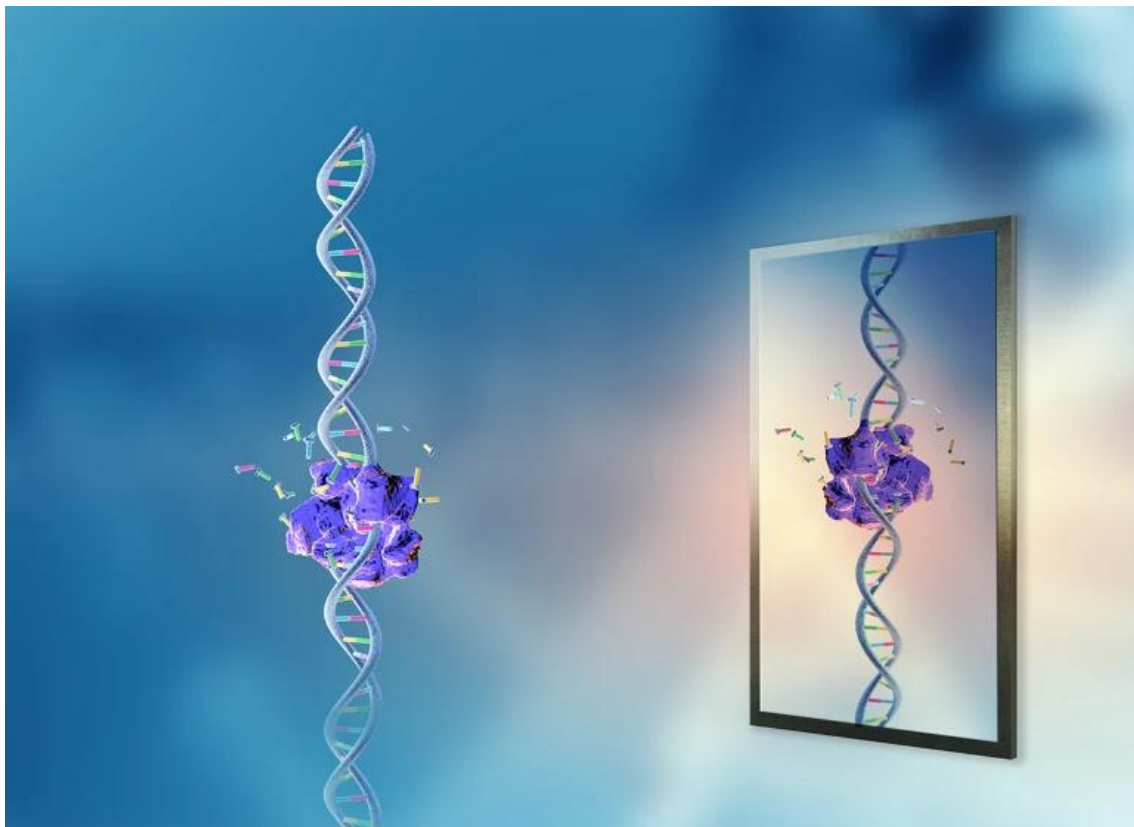
Si bien los científicos pueden utilizar métodos químicos para producir cadenas cortas de ADN, ARN y aminoácidos especulares, tienen dificultades con biomoléculas especulares más grandes y funcionales. Por ello, durante la última década, el biólogo molecular **Ting Zhu**, de la Universidad de Westlake en Hangzhou, China, ha estado construyendo sistemas para facilitar la producción de biomoléculas especulares de gran tamaño. Comenzó con las polimerasas de imagen especular, enzimas que pueden copiar el ADN de imagen especular y transferir esa información genética a ARN de imagen especular. En 2022, utilizó este enfoque para crear los componentes básicos de un ribosoma de imagen especular simplificado, la compleja maquinaria celular que traduce la información genética para construir proteínas. Un ribosoma de imagen especular, afirma Zhu, "podría acelerar drásticamente el descubrimiento farmacéutico al permitir la producción de alto rendimiento de péptidos de imagen especular".

Zhu afirma que nunca ha querido crear una célula de imagen especular y añade que aún le faltan muchos años para siquiera crear un ribosoma de imagen especular funcional. Sin embargo, algunos creen que su trabajo sobre el ribosoma de imagen especular podría representar una amenaza. "En mi opinión, lograr la construcción de un ribosoma de imagen especular es probablemente la parte más difícil del proceso de creación de una célula espejo viva", afirma Glass.

En un artículo de opinión publicado en *Nature*, Zhu reconoce que algunos organismos imagen especular plenamente desarrollados podrían ser perjudiciales y agradece las discusiones constructivas sobre los riesgos. Sin embargo, también advierte que las restricciones a la investigación fundamental podrían frenar el trabajo seguro y legítimo. "Es crucial distinguir la biología molecular imagen especular de los escenarios hipotéticos en un futuro lejano, como la creación de organismos imagen especular", afirma. "Dadas todas las demás formas en que la tecnología está transformando la sociedad actualmente, resulta un tanto sorprendente que esto haya recibido tanta atención", añade David Van Valen, bioingeniero del Instituto Tecnológico de California en Pasadena y fundador de Aizen Therapeutics en San Diego, California, empresa que desarrolla terapias con péptidos de imagen especular. "Creo que la mayoría de las preocupaciones que se plantean son exageradas". Estas preocupaciones ya se han infiltrado en la cultura popular: el mes que viene se estrena una película de terror llamada *Mirror Life: Modern Zombies*. Según su material publicitario, "es una advertencia a la comunidad científica que intenta jugar a ser Dios".

Mientras tanto, algunos sugieren que el cuerpo podría no estar completamente indefenso ante la vida espejo. En una carta electrónica publicada el 1 de febrero, investigadores respondieron al artículo de *Science* del año pasado señalando que las células están cubiertas de moléculas azucaradas llamadas glicanos. Muchas bacterias utilizan azúcares especulares en sus glicanos, que nuestro sistema inmunitario ha desarrollado para detectar. "Ya están aquí en la Tierra", afirma Ratmir Derda, biólogo químico de la Universidad de Alberta en Edmonton, Canadá, quien coordinó la carta. "Están siendo utilizados por ciertas formas de vida. Sería injusto decir que no estamos preparados en absoluto".

Derda afirma que los investigadores podrían recopilar más evidencia para evaluar la amenaza de la vida espejo sin ensamblar una célula completa. Por ejemplo, se podrían probar glicanos de imagen especular en ratones para medir su respuesta inmunitaria. Glass coincide en que esto podría contribuir al debate sobre la vida espejo: «Quizás se podrían realizar experimentos que demostraran que este no es exactamente el riesgo que pensábamos».



Mark Peplow. *Nature*. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02902-2>

Adamala, K. P. et al. *Science* 386, 1351–1353 (2024).

Jiang, W. et al. *Cell Discov.* 3, 17037 (2017).

Fan, C., Deng, Q. y Zhu, T. F. *Nature Biotechnol.* 39, 1548–1555 (2021).

Xu, Y. y Zhu, T. F. *Science* 378, 405–412 (2022).

Zhu, T. *Nature* 645, 588–591 (2025).

Caballos, vacas, ovejas y cerdos editados genéticamente por CRISPR

¿Qué les depara el futuro a los animales editados genéticamente? Los primeros caballos CRISPR generan controversia: Los caballos con modificaciones genómicas para correr más rápido han sido prohibidos en el polo, pero un zoológico de animales editados con CRISPR está ganando aceptación en la agricultura.

Estos caballos pueden parecer caballos comunes y corrientes, pero sus genomas tienen algo muy inusual. Son los primeros de su especie en tener su ADN editado mediante CRISPR-Cas9, una técnica que corta el genoma en una ubicación específica para cambiar la expresión génica y lograr un rasgo deseado.

Los caballos son clones del galardonado corcel Polo Pureza, pero tienen una modificación en la miostatina (un gen que regula el desarrollo muscular) diseñada para acelerar su paso. CRISPR se utilizó en fibroblastos fetales (células del tejido conectivo) para generar embriones mediante clonación, que luego se implantaron en yeguas.

El desarrollo de estos cinco caballos modificados genéticamente con CRISPR hace diez meses, por la organización de investigación sin fines de lucro Kheiron Biotech en Buenos Aires, está generando controversia entre los criadores de caballos en Argentina, donde el polo es extremadamente popular, según informó Reuters el 30 de agosto.

A los críticos les preocupa que la tecnología amenace el sustento de las personas y comprometa la tradición de la cría selectiva para generar caballos de élite. La Asociación Argentina de Polo ha prohibido el uso de caballos modificados genéticamente en este deporte, siguiendo el ejemplo de organizaciones similares como la Federación Internacional de Deportes Ecuestres, que prohibió la práctica en 2019. Sin embargo, algunos científicos ven con buenos ojos los caballos modificados con CRISPR. "Es genial demostrar que CRISPR funciona y que se pueden crear caballos modificados con CRISPR", afirma Molly McCue, científica veterinaria clínica de la Universidad de Minnesota en Minneapolis. "Los jinetes suelen considerar la cría un arte y no una ciencia, pero en realidad son ambas cosas a la vez", añade.

Los caballos CRISPR se unen a una colección de animales editados genéticamente con amplias aplicaciones, principalmente con el objetivo de mejorar la agricultura. Estos esfuerzos han pasado de ser una promesa de investigación a una realidad comercial, afirma Tad Sonstegard, director científico de Acceligen, empresa de Eagan, Minnesota, especializada en la cría de precisión de ganado. Jeantine Lunshof, especialista en ética en ingeniería biológica de la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts, atribuye el auge de la tecnología en animales a las mejoras en las técnicas CRISPR y a una mayor aceptación de la edición genética.

Acceligen es una de las pocas empresas que utilizan CRISPR para alterar los genomas del ganado, con el objetivo de producir productos animales como carne y leche de forma más eficiente. Su ganado «PRLR-SLICK» presenta una edición en el gen del receptor de prolactina que les confiere un pelaje más corto y sedoso, lo que les proporciona tolerancia al estrés térmico. Sonstegard afirma que las vacas PRLR-SLICK de pelo corto deberían poder adaptarse a climas más cálidos y tolerar el aumento de las temperaturas asociado con el cambio climático, lo que aumentará el acceso a la carne y los productos lácteos para personas de todo el mundo. En 2022, la FDA aprobó el ganado PRLR-SLICK para la producción de carne y el consumo humano, considerándolo de bajo riesgo para la seguridad, pero no está claro cuándo llegará la carne al mercado estadounidense.

Con un objetivo similar, investigadores en India anunciaron la primera oveja editada con CRISPR a principios de este año. Al igual que con los caballos argentinos, los científicos editaron el gen de la miostatina de las ovejas para aumentar la masa muscular; sin embargo, en este caso, el objetivo era aumentar la producción de carne en lugar de acelerar el crecimiento de las ovejas.

La resistencia a las enfermedades es otra razón por la que los científicos están produciendo animales CRISPR. Genus, una empresa con sede en Basingstoke, Reino Unido, ha utilizado CRISPR para generar

cerdos que contienen una mutación en el gen CD163. Esto los hace resistentes a un virus que causa el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS), que puede ser mortal para los lechones. En 2020, la FDA aprobó la venta de cerdos modificados genéticamente en Estados Unidos, y se espera que salgan al mercado en 2026.

Los investigadores también están utilizando CRISPR para elaborar productos animales más seguros para el consumo humano. Los cerdos GalSafe, fabricados por Revivicor en Blacksburg, Virginia, están diseñados para ser una fuente de carne hipoalergénica. Los investigadores utilizan CRISPR para inactivar el gen GGTA1, que produce alfa-gal, una molécula de azúcar presente en la mayoría de los mamíferos y que puede causar reacciones alérgicas en humanos que consumen carne roja. Revivicor también está investigando si los órganos de los cerdos podrían trasplantarse a personas: la empresa afirma que las mismas modificaciones genéticas podrían reducir el riesgo de rechazo de órganos de cerdos en cuerpos humanos. La FDA aprobó los cerdos GalSafe para su uso en terapias biomédicas y para el consumo humano en 2020.

A medida que crece la lista de especies animales editadas con CRISPR, las cuestiones éticas en torno a la edición genética en animales siguen siendo un punto de fricción. Además de las preocupaciones sobre la tradición y los medios de vida que generan los caballos editados genéticamente, existe el temor de que las ediciones genéticas puedan tener efectos no deseados en la salud de los animales y de las personas que los consumen. "¿Existen consecuencias desconocidas con el cambio que están produciendo que se manifestarán con el tiempo?", pregunta McCue. Estos efectos secundarios podrían incluir mutaciones en genes no deseados, lo que puede provocar problemas de salud y muerte prematura. A esta preocupación se suma el hecho de que las ediciones genéticas se transmiten a la descendencia de un animal y podrían propagarse a las poblaciones de animales salvajes.

Se necesita investigación para rastrear cualquier posible impacto negativo de la edición genética en la salud animal. "Creo que, desde el punto de vista ético, lo que realmente importa es la salud y el bienestar a largo plazo de estos animales", afirma McCue.

Lunshof afirma que es natural que se produzcan este tipo de debates y que los daños y beneficios de cada uso deben sopesarse cuidadosamente. «Por supuesto, esto será un tema de debate público», afirma Lunshof.





Katie Kavanagh. *Nature* 645, 565-566 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02800-7>

El Proyecto Arca de Darwin descifra el genoma de las mascotas

Casi 5000 personas analizaron el ADN de sus mascotas para ayudar a los científicos a comprender rasgos complejos de estos animales, aportando información sobre la salud de gatos, perros y humanos.

Hace casi dos décadas, un grupo de científicos secuenció y ensambló por primera vez el genoma completo de una perra bóxer llamada Tasha. Parte de este equipo fue Elinor Karlsson, una joven investigadora en prácticas, quien posteriormente estudió los genes que determinan el color del pelaje canino durante sus estudios de posgrado. "No sabía nada de perros. No soy una persona de perros en absoluto", admitió Karlsson, ahora investigadora de genómica comparativa en la Facultad de Medicina Chan de la Universidad de Massachusetts y el Instituto Broad del MIT y Harvard. "Pero soy una completa experta en genética".

Con el tiempo, se dio cuenta de que podía aprovechar los genomas de los perros, que desarrollan enfermedades similares a las de los humanos, para comprender mejor la salud humana. "Me di cuenta de que la mayor ventaja en términos de genómica canina era que cada uno de los perros que estudiábamos vivía con un humano completamente obsesionado con ellos", dijo Karlsson. Esto le permitió recopilar información fenotípica importante sobre los animales, algo que de otro modo sería difícil de lograr.

En 2018, Karlsson cofundó un proyecto de ciencia ciudadana, llamado El Arca de Darwin, en el que se inscribieron 46 000 perros y 14 000 gatos para realizar pruebas genéticas a sus mascotas. Hasta ahora, los genomas caninos han arrojado luz sobre los genes que subyacen a rasgos y enfermedades complejas en los animales, lo que también podría proporcionar pistas sobre trastornos similares en humanos. Karlsson y su equipo esperan realizar pronto una investigación similar con gatos.

Los perros de Darwin desmintieron los estereotipos raciales y ofrecieron pistas sobre el comportamiento. Karlsson y su equipo crearon inicialmente Los perros de Darwin, invitando a los dueños de perros a completar cuestionarios detallados sobre sus mascotas. Quienes donan dinero a la iniciativa reciben kits de muestreo para tomar muestras de ADN del hocico de sus perros. "En realidad, no podemos permitirnos secuenciar a todos los perros... aunque, como genetista, me encantaría poder hacerlo", afirmó Karlsson.

Las secuencias de ADN de miles de perros de diversas razas, junto con encuestas realizadas por sus dueños, ayudaron a Karlsson y a su equipo a identificar genes vinculados a rasgos físicos y de comportamiento. Observaron que, si bien los genes que subyacen a la apariencia de un perro se correlacionaban con su raza, los asociados a su comportamiento no. "Todo el mundo tiene muchas

creencias sobre los perros, y realmente queríamos refutar esa idea", afirmó Karlsson. "Si adoptas un perro de cierta raza, puede que no obtengas el perro que esperas".

El estudio del comportamiento canino también llevó a los científicos a investigar enfermedades psiquiátricas como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en los animales. Según Karlsson, los perros muestran signos de TOC similares a los humanos: repiten un comportamiento normal que altera su calidad de vida. Mientras que los humanos pueden lavarse las manos constantemente, los perros pueden fijarse en ciertos objetos.

Las preguntas de la encuesta, centradas en estas características, ayudaron a los científicos a determinar si un perro podría padecer TOC. Con el tiempo, al comparar los genomas de perros que mostraban o no signos de TOC, Karlsson y su equipo mapearon las ubicaciones genómicas y las variantes genéticas asociadas con el trastorno en perros.

Los gatos de Darwin intentan desentrañar el comportamiento felino. Si bien Karlsson no es amante de los perros, afirmó: «No puedo afirmar tal desapego científico cuando se trata de gatos». Como alguien que creció rodeada de gatos y dueña de gatos, esperaba realizar una investigación similar en felinos. Esto dio lugar al nacimiento de *Darwin's Cats* en 2024, donde las personas responden a encuestas detalladas sobre sus gatos. Al igual que en *Darwin's Dogs*, Karlsson y su equipo envían kits de muestreo de ADN por correo a quienes donan dinero. Como a los gatos no les gusta que les metan cosas en la boca, los científicos envían un pequeño peine para cejas a los participantes. Cepillar las cejas de los gatos puede ayudar a recolectar ADN de sus pelos. Si bien el equipo ya ha secuenciado el ADN de unos 5000 perros, "apenas estamos empezando con los gatos", dijo Karlsson.

Con el tiempo, espera que el estudio de rasgos complejos en los animales también pueda proporcionar pistas sobre enfermedades humanas. "Lo que hemos intentado demostrar con nuestro trabajo es que la razón por la que los perros y los gatos son un recurso tan asombroso para la ciencia es... porque comparten nuestro entorno", dijo Karlsson. "En términos de un modelo para las enfermedades humanas, son básicamente iguales a nosotros, excepto que su esperanza de vida tiende a ser mucho más corta, lo que significa que podemos obtener respuestas mucho más rápido". Si bien algunos aspectos del proyecto se encuentran en sus etapas iniciales, el trabajo involucra a la gente con la ciencia, lo cual ha sido muy gratificante, afirmó Karlsson. «Poder... acercar a nuevas personas a la ciencia de una manera inesperada... ha sido una de las cosas más emocionantes».



Sneha Khedkar. *The Scientist*. 8 Sept 2025.

Lindblad-Toh K, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*. 2005;438(7069):803-819.

Morrill K, et al. Ancestry-inclusive dog genomics challenges popular breed stereotypes. *Science*. 2022;376(6592):eabk0639.

Tang R, et al. Candidate genes and functional noncoding variants identified in a canine model of obsessive-compulsive disorder. *Genome Biol*. 2014;15(3):R25.

Noh HJ, et al. Integrating evolutionary and regulatory information with a multispecies approach implicates genes and pathways in obsessive-compulsive disorder. *Nat Commun*. 2017;8(1):774.

Una Tortuga marina antigua de Líbano revela una sorprendente historia evolutiva

Los tejidos blandos de tortuga marina más antiguos conocidos podrían ayudar a revelar cómo una variedad de vertebrados se adaptó a la vida oceánica.

Hace unos 97 millones de años, una tortuga se deslizaba por un mar cálido y poco profundo que antaño cubría el Líbano. El animal presentaba una extraña combinación de rasgos, nunca antes vista en las tortugas marinas modernas. En lugar de grandes escamas en sus aletas, por ejemplo, el antiguo reptil lucía una piel lisa y sin escamas en toda su superficie.

Los hallazgos fósiles, publicados el mes pasado en *iScience*, están refutando las teorías sobre cómo evolucionaron las tortugas marinas y qué rasgos para la vida marina adquirieron en ese momento. También podrían ayudar a los paleontólogos a comprender mejor cómo otros reptiles marinos se adaptaron a la vida en mar abierto.

Muchos reptiles marinos perdieron sus escamas al evolucionar para moverse con mayor eficiencia en el agua. Hace más de 90 millones de años, los océanos de la Era Mesozoica albergaron tanto ictiosaurios de piel lisa, similares a delfines, como parientes completamente marinos de los cocodrilos, que también desarrollaron un perfil estilizado y sin escamas.

"La adaptación de los animales terrestres a la vida en el mar es tan profunda como la adaptación al vuelo", afirma Benjamin Kear, paleontólogo del Museo Sueco de Historia Natural y autor principal del nuevo estudio. "Es la modificación completa y absoluta de su cuerpo y metabolismo, su estilo de vida y comportamiento. Todo se va, todo cambia".

Las tortugas marinas, añade Kear, podrían servir como un buen modelo para comprender el regreso de los vertebrados al mar y si ciertas adaptaciones acuáticas evolucionaron repetidamente dentro de cada grupo. Mientras que la mayoría de las tortugas marinas modernas son escamosas, una especie, la tortuga laúd, ha perdido todas sus escamas, tanto en el cuerpo como en el caparazón, en la edad adulta. A medida que evolucionaron las tortugas marinas, ¿el estilo laúd se convirtió en la norma para las tortugas marinas fósiles, o representa una anomalía más moderna?

Kear y sus colegas descubrieron más al estudiar el fósil de la tortuga libanesa como parte de un proyecto más amplio que ampliaba el acceso a los recursos fósiles en el Líbano. Tras la muerte del antiguo reptil, su cuerpo, del tamaño de un balón de fútbol, se conservó en depósitos de piedra caliza en el fondo del Tetis, un mar que antaño separaba África de Eurasia. Decenas de millones de años después, el fósil fue excavado y apareció por primera vez en la literatura científica en 2006, donde recibió el nombre de *Rhinochelys nammourensis*. La tortuga se recuperó como dos mitades de una losa de roca, con gran parte de su esqueleto preservado en el centro, como las entrañas de un sándwich. Finalmente, un museo privado de Beirut adquirió ambas mitades. La comunidad científica solo conocía una mitad de la *R. nammourensis*; el nuevo estudio describe la otra mitad por primera vez.

Kear y sus colegas examinaron detenidamente el halo oscuro que rodeaba las aletas de la tortuga, restos de tejidos blandos excepcionalmente conservados en la piedra caliza. Fotografías de alta resolución del fósil, tomadas bajo luz ultravioleta, confirmaron que el animal no tenía escamas en las extremidades, sino las arrugas y pliegues característicos de la piel lisa.

Cuando los investigadores desarrollaron un árbol evolutivo de tortugas marinas que incluía a *R. nammourensis* y otros fósiles como *Archelon* y *Eochelone*, descubrieron que la pérdida de escamas se producía repetidamente a lo largo de múltiples linajes. "La pérdida de escamas es completamente plástica", afirma Kear. "Si se analiza la historia evolutiva de las tortugas marinas, se repite una y otra vez".

Los hallazgos del nuevo estudio son "bastante interesantes", afirma Randolph De La Garza, paleontólogo de la Universidad Metodista del Sur, ajeno al trabajo. Él y sus colegas estudiaron recientemente una tortuga marina mucho más reciente, de hace 55 millones de años, que tenía un caparazón igualmente duro y extremidades sin escamas. De La Garza se preguntó si múltiples linajes de tortugas marinas podrían haber perdido escamas al adaptarse a un estilo de vida en mar abierto. "Los resultados coinciden con esa misma línea de pensamiento", afirma.

Pero los hallazgos también plantean interrogantes sobre los reptiles marinos que conservaron sus escamas. Los mosasaurios eran enormes lagartos marinos que dominaron los mares del Cretácico y conservaron la piel escamosa. También está el tema de las tortugas marinas modernas.

Lene Liebe Delsett, paleontóloga de la Universidad de Oslo, no involucrada en la nueva investigación, señala que es difícil saber con precisión por qué muchos reptiles marinos han perdido sus escamas, ya que existen importantes lagunas en el registro fósil durante su evolución temprana. "Realmente no sabemos si se trata de una adaptación a la vida en mar abierto o si ocurrió en una etapa anterior del proceso".

Lo que está claro, afirma el coautor del estudio Márton Rabi, paleontólogo de la Universidad de Tubinga, es que para las tortugas marinas, la piel lisa era la norma evolutiva. "Las especies de tortugas marinas que viven hoy en día son las más raras".

Para Kear, el nuevo estudio plantea interrogantes sobre otro grupo: los plesiosaurios, reptiles marinos extintos hace mucho tiempo que a veces lucían cuellos largos y fibrosos. Existe evidencia de que algunos plesiosaurios solo tenían escamas limitadas en sus aletas, mientras que un antiguo grupo de reptiles semiacuáticos, estrechamente relacionado con los plesiosaurios, llamado notosaurios, presenta más escamas. Kear se pregunta qué podría revelar el registro de tejidos blandos sobre la propia pérdida de escamas de los plesiosaurios.



Jake Buehler. *Science*. doi: [10.1126/science.z8ziq6q](https://doi.org/10.1126/science.z8ziq6q)

ADN de peces remojados en ron narra un siglo de cambio ambiental

Especímenes de museo recolectados durante una expedición marina en 1907 revelan pérdida de diversidad genética en Filipinas.

En octubre de 1907, el USS Albatross zarpó de San Francisco y navegó hacia el oeste, rumbo a Filipinas. La embarcación de 61 metros de eslora, operada por la Comisión de Pesca de Estados Unidos, fue el primer barco del mundo construido específicamente para la investigación, y esta sería su expedición más larga. Durante tres años, los investigadores recolectaron alrededor de 79 000 especímenes de peces en las bahías y arrecifes de Filipinas, documentando 117 nuevas especies.

Ahora, un equipo de ecólogos y genetistas está analizando esos especímenes para descubrir cómo ha cambiado la rica biodiversidad marina de Filipinas tras un siglo de aumento de la pesca y la contaminación. Al comparar el ADN de los especímenes históricos con el de las poblaciones de peces modernas, el equipo descubrió que los peces no solo se han vuelto más escasos, sino que su diversidad genética también ha disminuido entre un 4% y un 6% en tres especies representativas. Esto

es preocupante, afirma Malin Pinsky, colíder del proyecto y miembro de la Universidad de California en Santa Cruz, porque «la diversidad genética proporciona la materia prima para la adaptación a nuevas condiciones. Una menor diversidad genética implica una menor capacidad de adaptación a los cambios oceánicos actuales y futuros».

Los resultados, publicados el mes pasado en bioRxiv y *The American Naturalist*, son solo los primeros de un amplio proyecto para documentar los cambios en una de las comunidades de peces con mayor biodiversidad del mundo. «Es un dato realmente interesante, ya que desconocemos por completo la historia de estas poblaciones», afirma Bastiaan Star, biólogo evolutivo de la Universidad de Oslo, quien no participó.

Hace unos 10 años, el colíder del proyecto, Kent Carpenter, tuvo la idea de analizar el ADN de los especímenes del USS Albatross para aprender más sobre los peces de la región. Este biólogo de conservación marina de la Universidad Old Dominion comenzó a estudiar la vida marina en Filipinas en la década de 1970. Desde entonces, en cada visita que ha hecho, la degradación de los mares es evidente. Algunas especies han desaparecido por completo. "Se han producido cambios drásticos", afirma.

En 2017, Carpenter y un equipo internacional de investigadores, que incluía científicos de la Universidad Silliman y otras instituciones filipinas, lanzaron un proyecto para recolectar muestras de peces modernos de las mismas zonas que el USS Albatross visitó hace más de un siglo. A diferencia de los recolectores históricos, el equipo de Carpenter no contaba con un buque de investigación. En su lugar, compraban principalmente pescado fresco en mercados y puertos rurales. Hasta el momento, han recolectado más de 10 000 muestras.

También extrajeron ADN de las especies que el USS Albatross recolectó en mayor número. En un golpe de suerte para los genetistas modernos, la tripulación había preservado los peces utilizando un líquido barato y abundante: ron de alta graduación. La mayoría de los especímenes de museo más antiguos se conservan en formalina, que daña el ADN. El alcohol, en cambio, deja mucho más material genético intacto.

Otra ventaja fue el gran tamaño de la colección. Almacenada en el Museo Nacional de Historia Natural del Instituto Smithsonian, el botín del USS Albatross a veces incluía docenas de individuos de una sola especie, lo que permitió al equipo evaluar la diversidad genética contenida en las poblaciones históricas. Pinsky describe el proyecto como "el mayor esfuerzo de secuenciación genómica en los trópicos marinos".

Un estudio, publicado el mes pasado en bioRxiv, analizó dos especies de pez poni (*Equulites laterofenestra* y *Gazza minuta*), peces que viven en aguas costeras poco profundas y se capturan intensivamente. El trabajo, parte de la investigación de doctorado de René Clark en la Universidad de Rutgers, descubrió que la diversidad genética ha disminuido un 6% en ambas especies desde la expedición del USS Albatross (El USS Albatross se construyó en 1882 para realizar investigaciones marinas).

Para garantizar que los resultados no se debieran únicamente a errores de secuenciación, que pueden aparecer con mayor frecuencia en muestras más antiguas y degradadas, Clark afirma que intentaron "modificar estos datos de todas las maneras posibles para asegurar que fueran reales y no un artefacto de ADN histórico". También encontraron un indicio de la causa de la pérdida de diversidad: un grave cuello de botella poblacional. Un análisis de los genomas más nuevos indicó que el número de peces poni reproductores se redujo a solo unas pocas docenas en algún momento de los últimos 50 años aproximadamente, tal vez debido a la pesca intensa y la contaminación en su hábitat.

Otro estudio encontró un patrón similar para el cardenal de cinturón negro (*Taeniamia zosterophora*), un habitante de arrecifes. En un artículo publicado el mes pasado en *The American Naturalist*, Kyra Fitz, exestudiante de doctorado en Rutgers, y sus colegas informan que su diversidad genética disminuyó un 4% en el estrecho de Cebú, un lugar donde la presión pesquera es fuerte, pero no en un arrecife más remoto.

Las disminuciones superan las que se miden típicamente para las especies de clima templado. En un metaanálisis de 2014 de 140 especies económicamente valiosas, como el bacalao, Pinsky encontró una pérdida de diversidad del 2%, en promedio. El hecho de que se detectaran disminuciones pronunciadas en el archipiélago tropical no es necesariamente sorprendente, afirma Nina Overgaard Therkildsen, genetista evolutiva de la Universidad de Cornell. Los peces costeros y de arrecife tienden a tener poblaciones más pequeñas al principio porque sus hábitats son más irregulares y la dispersión suele ser más limitada; y cuando el tamaño de las poblaciones disminuye peligrosamente, es más probable que se pierdan alelos raros del acervo genético.

Los estudios arrojaron buenas noticias. Fitz descubrió que alrededor del 4% de los marcadores genéticos del pez cardenal mostraban signos de estar bajo selección, lo que sugiere que el pez se está adaptando a algunos de los cambios que lo rodean. El cambio es más pronunciado en el estrecho de Cebú, donde los impactos ambientales han sido más intensos. Esta evidencia de selección es alentadora, afirma Steve Palumbi, ecólogo marino de la Universidad de Stanford. "Creo que son buenas noticias".

El equipo planea reforzar sus conclusiones comparando los datos genómicos con cualquier cambio de forma que haya experimentado la especie desde 1910. Nadia Palomar-Abesamis, ecóloga marina de Silliman y miembro del equipo, está midiendo especímenes modernos e históricos para buscar cambios que puedan deberse a la presión pesquera y la degradación del hábitat.

El análisis genético también continúa. Hasta la fecha, el equipo ha secuenciado más de 5000 genomas de 39 especies, con la esperanza de encontrar más pistas sobre cómo se han comportado los peces durante el último siglo. «Estoy entusiasmado por ver qué nos depara el futuro», afirma Therkildsen.



Erik Stokstad. *Science*, 13 Oct 2025, doi: 10.1126/science.zzj2h2m

Sacos venenosos ayudaron a los sapos a conquistar el mundo

Un estudio revela que los icónicos anfibios tomaron un camino inesperado por todo el mundo, con toxinas como un factor decisivo.

Nadie sabe con certeza cuándo ni cómo comenzó la invasión. Pero en 2014, cuando se avistaron oficialmente sapos comunes asiáticos (*Duttaphrynus melanostictus*) en el puerto marítimo más grande de Madagascar, los científicos dieron la voz de alarma de inmediato. Estos anfibios invasores secretan una baba tóxica, almacenada en glándulas especializadas detrás de los ojos, que podría significar la muerte para cualquier depredador nativo que intente comérselos, lo que representa una gran amenaza para la biodiversidad única de Madagascar. Los sapos de caña (*Bufo marinus*), que pueden seguir siendo tóxicos mucho después de su muerte, crearon un problema similar cuando se introdujeron en Australia en la década de 1930.

Pero los sacos venenosos, conocidos como glándulas parotoides, no solo permiten a los sapos causar estragos como especies invasoras. También podrían haber contribuido a su expansión por grandes extensiones del planeta hace millones de años, según una investigación publicada en las Actas de la *Royal Society B*.

Los hallazgos "arrojan nueva luz sobre cómo los sapos llegaron a dominar gran parte del planeta", afirma Daniel Paluh, biólogo evolutivo de la Universidad de Dayton. La investigación también plantea "nuevas y emocionantes preguntas" sobre las rutas que siguieron los sapos entre continentes, añade, y demuestra cómo la historia geológica de la Tierra y la evolución de nuevos rasgos pueden colaborar para dar forma a la biodiversidad moderna.

Con sus verrugas, bocas desdentadas y baba tóxica, los sapos modernos —que incluyen a todas las especies de la familia Bufonidae— son un grupo de ranas "particularmente extraño", afirma Molly Womack, bióloga evolutiva de la Universidad de Cornell. También son uno de los grupos más exitosos, con cientos de especies prosperando en una variedad de hábitats terrestres, arbóreos y de madriguera en todos los continentes, excepto la Antártida.

Sin embargo, la historia evolutiva del grupo es un tanto misteriosa. La evidencia sugiere que los sapos se originaron en Sudamérica, pero no está claro exactamente cuándo ni cómo se extendieron a otros continentes. Algunos científicos creen que los anfibios se expandieron primero a América Central y del Norte, y luego cruzaron a Asia a través del puente terrestre de Bering. Sin embargo, este escenario es objeto de especulación.

Para descubrir más sobre cómo los sapos conquistaron el mundo, los científicos analizaron el ADN de 124 especies en seis continentes, que representan a todos los principales clados de Bufonidae. Su historia evolutiva reconstruida confirmó que los sapos se originaron en Sudamérica hace aproximadamente 61 millones de años, pero también descubrió algo inesperado: en lugar de dispersarse a Asia desde América del Norte a través del puente terrestre, los primeros sapos parecen haber cruzado directamente de Sudamérica a África. Podrían haber realizado este viaje de dos maneras, explica el coautor del estudio, Christopher Raxworthy, herpetólogo del Museo Americano de Historia Natural. Los anfibios podrían haber migrado de forma gradual a través de la Antártida, que en su día tuvo un clima mucho más cálido que el actual y podría haber estado conectada intermitentemente con Sudamérica hasta hace unos 30 millones de años. El descubrimiento de fósiles de ranas en la Antártida en 2020 parece respaldar esta teoría.

También es posible que los sapos navegaran por el océano Atlántico sobre esteras flotantes de vegetación, un tipo de dispersión conocido como rafting. Aunque el concepto de sapos marinos pueda parecer fantástico, la misma teoría se ha propuesto previamente para algunas especies que habitan en islas. Las ranas de caña en las islas del Golfo de Guinea, por ejemplo, parecen haber viajado a ultramar desde África continental. Los sapos son notoriamente resistentes, señala Raxworthy, y podrían haber sido capaces de soportar largos viajes con poco acceso a alimento y agua. Ambos escenarios son "realmente interesantes", dice Womack. El equipo también descubrió un aumento rápido y peculiar en el número de nuevas especies poco después de que los sapos comenzaran a dispersarse fuera de Sudamérica, explica Raxworthy, lo que coincidió con una transición histórica conocida como la extinción masiva del Eoceno-Oligoceno, hace unos 33.5 millones de años. Durante ese mismo período, los sapos desarrollaron sus glándulas parotoides, que los protegen de los depredadores secretando sustancias alcaloides de color blanco lechoso llamadas bufotoxinas. "Fue casi un momento revelador para mí", dice Raxworthy. "Una vez que se desarrolla esta estrategia antidepredadores, como pueden imaginar, se obtiene una enorme ventaja sobre otros anfibios".

"La glándula parotoides fue el verdadero punto de inflexión", coincide el coautor del estudio, Wei Xu, biólogo evolutivo del Instituto de Investigación y Desarrollo de Montpellier.

El equipo también investigó si otros rasgos biológicos podrían haber contribuido a la expansión de los sapos por todo el mundo y a su mayor diversidad. El desarrollo de los llamados cuerpos grasos inguinales, que ayudan a los sapos a conservar reservas de energía extra durante la hibernación o la escasez de alimento, parece haber desempeñado un papel fundamental. El tamaño corporal, en cambio, tuvo un impacto relativamente pequeño.

Parte de esta profunda historia evolutiva parece repetirse con las especies invasoras modernas, señala Raxworthy. Si bien los sapos se han extendido por todo el mundo, "existían algunas barreras que los superaban". Por ejemplo, nunca llegaron solos a Australia ni cruzaron el Canal de Mozambique desde África hasta Madagascar y las cercanas Islas Mascareñas. Ahora, con un poco de ayuda humana, han conquistado estas últimas fronteras.



Phie Jacobs. *Science*. doi: [10.1126/science.z4j44jf](https://doi.org/10.1126/science.z4j44jf)

Inmunidad arquitectónica: Las hormigas modifican sus redes de nidos para prevenir epidemias

La sociabilidad es esencial para muchas especies, pero puede conllevar la desventaja de aumentar la transmisión de enfermedades. Por ello, muchas especies han desarrollado estrategias que limitan la transmisión de enfermedades, incluso dentro de especies altamente sociales. **Leckie et al.** analizaron si la introducción de un patógeno a través de la exposición a compañeros de nido alteraba los patrones de construcción del nido en hormigas negras de jardín. Descubrieron que la presencia de individuos expuestos a un patógeno provocó cambios arquitectónicos dentro del nido, como un aumento en la distancia entre las entradas, y los modelos mostraron que estos cambios redujeron la transmisión de enfermedades.

En los grupos animales, la estructura espacial configura los patrones de interacción social, lo que influye en la transmisión de enfermedades infecciosas. Por lo tanto, las modificaciones activas del entorno espacial podrían ser una herramienta potente para mitigar el riesgo de epidemias. Luke Leckie y colegas analizaron si las hormigas *Lasius niger* modifican la arquitectura de sus nidos en respuesta a patógenos. Para ello, introdujeron individuos control o tratados con patógenos en grupos excavadores de nidos y monitorizaron la morfogénesis tridimensional de los nidos. La exposición a patógenos provocó cambios en la arquitectura, como un crecimiento más rápido del nido, una mayor distancia entre entradas, cambios inhibidores de la transmisión en la topología de la red del nido y una menor centralidad de la cámara. Las simulaciones confirmaron que estos cambios redujeron la transmisión y destacaron una sinergia entre las respuestas arquitectónicas y conductuales a las enfermedades. Estos resultados proporcionan evidencia de inmunidad arquitectónica en un animal social y ofrecen información sobre cómo se puede aprovechar la organización espacial para disminuir la susceptibilidad a epidemias.

Luke Leckie et al. *Architectural immunity: Ants alter their nest networks to prevent epidemics*. *Science*, 16 Oct 2025, Vol 390, Issue 6770, pp. 266-271. DOI: [10.1126/science.ads5930](https://doi.org/10.1126/science.ads5930)

¿Condenó el envenenamiento por plomo a los neandertales?

Es uno de los enigmas más desconcertantes de la historia de la humanidad: ¿Por qué nuestra especie, el *Homo sapiens*, persiste mientras que nuestros parientes cercanos con quienes compartimos el planeta, los neandertales y los denisovanos, se extinguieron hace decenas de miles de años? Una hipótesis popular sugiere que los humanos modernos eran más capaces de comunicarse y formar vínculos entre sí, lo que les ayudó a afrontar las fluctuaciones climáticas y otras presiones existenciales.

Un estudio publicado en *Science Advances* sugiere cómo pudo haber surgido esta superioridad social: nuestros cerebros estaban mejor protegidos contra los efectos tóxicos del plomo. Este escenario se basa en evidencia de dientes fósiles que indican que el envenenamiento por plomo era rampante entre nuestros antepasados hace ya 2 millones de años. El daño cerebral resultante podría haber limitado la complejidad social de los homínidos. Según la idea, los humanos modernos desarrollaron defensas contra el plomo, lo que les permitió construir sociedades más complejas y robustas. Esta idea se sustenta en experimentos con minicerebros de probeta (organoides hechos de tejido cerebral) diseñados para contener versiones modernas y arcaicas de genes cerebrales clave.

"Es una hipótesis audaz. Es creativa", afirma Shara Bailey, antropóloga biológica de la Universidad de Nueva York especializada en dientes antiguos. "Pero el estudio presenta numerosas limitaciones". Por un lado, señala, los dientes no demuestran de forma convincente que los antiguos homínidos estuvieran expuestos al plomo durante la primera infancia, cuando este tendría el mayor impacto en el desarrollo cerebral.

La hipótesis se le ocurrió por primera vez a Alysson Muotri, neurocientífico y experto en organoides de la Universidad de California en San Diego, cuando asistió a una charla sobre la exposición al plomo en neandertales impartida por el epidemiólogo ambiental Manish Arora, de la Escuela de Medicina Icahn del Monte Sinaí. Arora le contó posteriormente a Muotri que su equipo contaba con trabajos inéditos que demostraban que la exposición era generalizada en los antiguos homínidos. El plomo está presente en muchos entornos naturales, y los ancestros humanos podrían haber estado expuestos al beber agua que fluía a través de rocas con plomo o al comer plantas que absorbían el plomo del suelo.

En aquel entonces, el equipo de Muotri investigaba el pequeño conjunto de genes codificadores de proteínas, 61 en total, que difieren entre los genomas humanos modernos y los de los neandertales y los denisovanos. Se centraba en uno de ellos, el NOVA1, que ayuda a orquestar el desarrollo neurológico, activando y desactivando cientos de otros interruptores genéticos en el cerebro.

En los humanos modernos, el NOVA1 parece favorecer la complejidad a expensas de una maduración más lenta, mientras que la variante en los grandes simios, así como en los neandertales y los denisovanos, tiene el efecto contrario, explica Muotri. «Un claro ejemplo es que una cría de chimpancé puede ser más inteligente que un bebé humano, pero ocurre lo contrario en los adultos». Muotri había estado reflexionando sobre cómo se seleccionó el NOVA1 moderno. Tras hablar con Arora, se preguntó: ¿Podría el plomo haber influido? En los humanos modernos, después de todo, la exposición infantil a este elemento neurotóxico —por ejemplo, a través de la pintura— se ha relacionado con trastornos de la regulación emocional y un menor control de los impulsos y una función ejecutiva deficiente.

Muotri colaboró con Arora y decenas de otros científicos. Primero, buscaron señales de exposición al plomo en 51 dientes fósiles de antiguos grandes simios, monos y homínidos encontrados en todo el mundo. Encontraron plomo en el 73% de sus muestras, incluyendo en ancestros humanos antiguos como el *Australopithecus africanus*, el *Paranthropus robustus*, el gigantesco simio extinto *Gigantopithecus blacki*, antiguos orangutanes y babuinos, neandertales y los primeros humanos modernos.

A continuación, Muotri y sus colegas diseñaron organoides cerebrales para que tuvieran la versión humana moderna de NOVA1 o la variante neandertal y denisovana. Expusieron los organoides a "cantidades muy pequeñas y realistas de plomo que los humanos antiguos podrían haber encontrado de forma natural", afirma Muotri.

Descubrieron que el plomo alteraba el desarrollo de forma diferente en los dos tipos de minicerebros. En los organoides arcaicos, parecía afectar a las neuronas que expresan un gen llamado FOXP2. Las

mutaciones en FOXP2 se han relacionado con varios trastornos de la comunicación, lo que sugiere que desempeña un papel clave en el lenguaje. En los organoides humanos modernos, estas neuronas permanecieron prácticamente intactas. "Ese fue nuestro momento de revelación", afirma Muotri.

Afirma que los resultados sugieren que, en los humanos modernos, la exposición natural al plomo seleccionó variantes genéticas, como NOVA1, que ayudaron a proteger sus cerebros de la toxicidad. Esto allanó el camino para que el *H. sapiens* se volviera más cohesionado y comunicativo socialmente, y sobreviviera a sus primos arcaicos. "A veces, la evolución convierte la adversidad en ventaja", señala Muotri.

Bailey no está convencida. "En esta etapa, la evidencia no me convence del todo", afirma. Para empezar, "desconocemos [a qué edad] estos individuos estuvieron expuestos al plomo", lo cual es crucial porque los niños podrían haber tenido dietas diferentes a las de los adultos. Y, curiosamente, el plomo parecía estar concentrado en la dentina de los dientes antiguos, una capa calcificada debajo del esmalte, pero no en el esmalte en sí.

Tampoco está claro que la exposición de los organoides al plomo refleje realmente lo que ocurre en el cerebro expuesto durante el desarrollo, añade Takashi Namba, neurocientífico de la Universidad de Helsinki. Aun así, el artículo "es absolutamente interesante", afirma Namba. "No muchos estudios han abordado experimentalmente los factores ambientales que afectan a la evolución humana".

Michael Price. *Science*. doi: 10.1126/science.zul28ui

Espiroligómeros

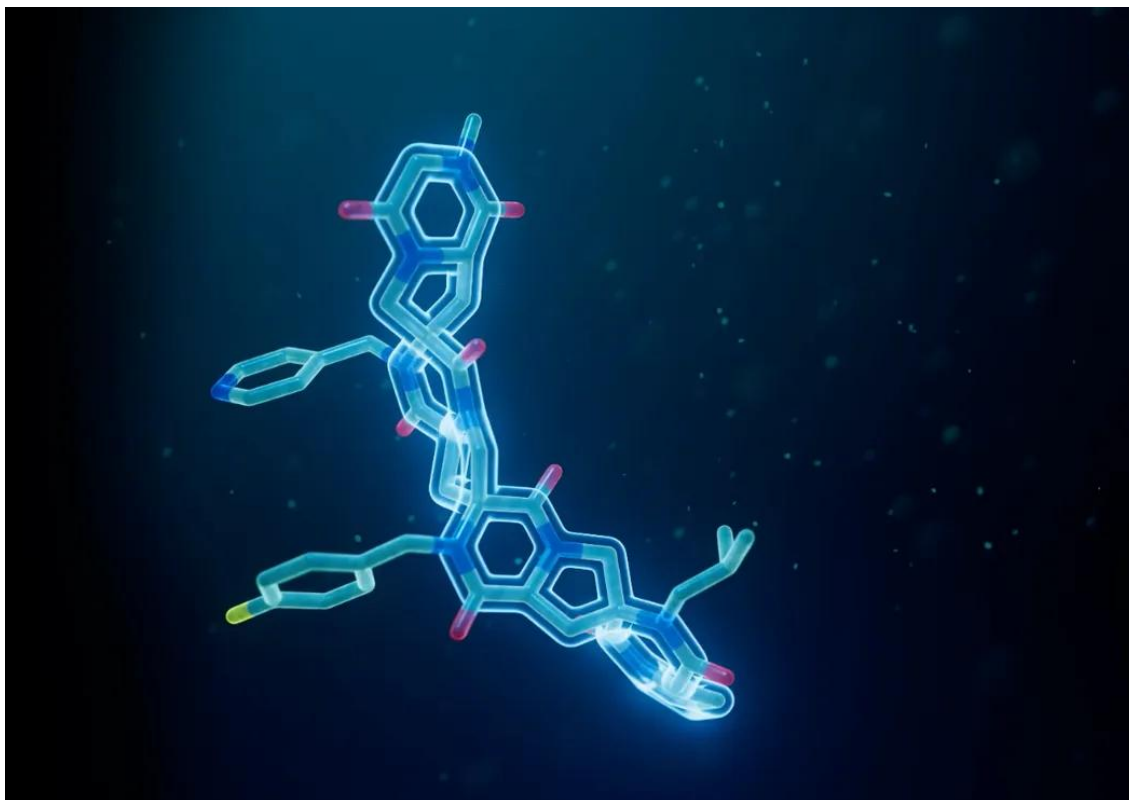
Los enfoques tradicionales para el desarrollo de fármacos enfrentan desventajas. Las moléculas pequeñas son permeables a las células y fáciles de fabricar, pero a menudo presentan baja especificidad y efectos no deseados. Los anticuerpos y péptidos se unen firmemente a sus dianas, pero son grandes, costosos de producir y difíciles de administrar. Para abordar estos desafíos, los científicos de la startup ThirdLaw Molecular desarrollaron moléculas sintéticas llamadas Espiroligómeros™, que combinan las mejores propiedades de las moléculas pequeñas, los péptidos y los anticuerpos.

Diseñar nuevos péptidos para la terapéutica ha resultado difícil, ya que la infinidad de formas complejas en que se pliegan las proteínas es difícil de predecir. "Hay rotación entre cada par de aminoácidos, lo que da como resultado estas largas cadenas que deben plegarse en una forma tridimensional", explicó Christian Schafmeister, fundador y presidente de ThirdLaw Molecular. "Pensé: si el problema son los enlaces rotatorios, ¿por qué no fabricamos bloques de construcción que unimos, no mediante un solo enlace, sino mediante dos?". Estos materiales de partida son anillos que se conectan como bloques de Lego, formando estructuras en forma de escalera que pueden decorarse con cadenas laterales funcionales para lograr la forma y la actividad deseadas.

La creación de sistemas de anillos fusionados ha sido históricamente un proceso complejo, y a los científicos les ha llevado años producir cantidades muy limitadas. Para los espiroligómeros, los científicos de ThirdLaw Molecular desarrollaron un proceso escalable que comienza con hidroxiprolina, un aminoácido en anillo económico derivado del cartílago. Su enfoque permite la producción de bloques de construcción de espiroligómeros en cantidades de varios kilogramos, que pueden combinarse de innumerables maneras para generar nuevos fármacos candidatos. "El verdadero potencial de esta tecnología reside en que nos permite crear moléculas grandes con control sobre su forma a escala molecular", afirmó Schafmeister.

En enero de 2025, ThirdLaw Molecular presentó una biblioteca de 4500 millones de macromoléculas Spiroligomer™. Cada espiroligómero cuenta con un código de barras de ADN que lo identifica, lo que permite un análisis de alto rendimiento para determinar su actividad de unión. La compañía colabora actualmente con compañías farmacéuticas con la esperanza de utilizar la biblioteca para desarrollar fármacos que se unan a dianas con una precisión similar a la de los anticuerpos, penetren fácilmente en las células y puedan administrarse por vía oral.

Más allá del descubrimiento de fármacos, Schafmeister prevé el desarrollo de espiroligómeros similares a enzimas capaces de catalizar reacciones, descomponer contaminantes o producir materias primas. “Lo que me ha impulsado durante todo este tiempo es crear esta tecnología que realmente pueda impactar al mundo”, afirmó. “Todo lo que la biología hace para que la naturaleza funcione, ahora podemos hacerlo con estos componentes básicos”.



The Scientist. 24 Sept 2025.

Un gusano de fuentes hidrotermales de aguas profundas desintoxica arsénico y azufre mediante la biomineralización intracelular del oropimente (As_2S_3)

El gusano alvinélido *Paralvinella hessleri* es el único animal que coloniza la zona más caliente de las fuentes hidrotermales de aguas profundas del Pacífico occidental. **Hao Wang, Lei Cao, Huan Zhang, Zhaoshan Zhong, Li Zhou, Chao Lian, Xiaocheng Wang, Hao Chen, Minxiao Wang, Xin Zhang, y Chaolun Li** encontraron que *P. hessleri* acumula niveles excepcionalmente altos de arsénico, un elemento tóxico (>1% de su peso húmedo), y tolera concentraciones elevadas de sulfuro de hidrógeno. Mediante microscopía avanzada, análisis elemental y enfoques genómicos y proteómicos, identificaron un proceso de biomineralización de arsénico-sulfuro previamente desconocido en *P. hessleri*. Estos datos sugieren que el arsénico se acumula en los gránulos de las células epiteliales, donde probablemente reacciona con el sulfuro difundido hacia el interior desde el fluido de la fuente hidrotermal, lo que resulta en la formación intracelular de minerales de oropimente (As_2S_3). De esta manera de "combatir veneno con veneno", el arsénico y el sulfuro, altamente tóxicos, se desintoxican simultáneamente en forma de minerales de oropimente dentro de los gránulos intracelulares de la monocapa de células epiteliales. Este proceso representa una notable adaptación a entornos químicos extremos. Este estudio proporciona nuevos conocimientos para comprender los mecanismos de adaptación ambiental de los animales y la diversidad y plasticidad de la biomineralización.

Si bien la mayoría de los animales están restringidos a hábitats con un rango limitado de condiciones moderadas, algunos se han adaptado a entornos extremos que son hostiles o incluso letales para otros. Estos animales "extremos" son fascinantes para la investigación científica porque han desarrollado mecanismos únicos que se adaptan a los desafíos ambientales aparentemente insuperables. Los alvinélidos, una familia de gusanos poliquetos que comprende dos géneros, a saber, *Alvinella* y *Paralvinella*, son uno de los ejemplos más extremos de tales adaptaciones. Los alvinélidos son endémicos de los respiraderos hidrotermales de aguas profundas por debajo de 1 km de profundidad del agua, donde los fluidos hidrotermales se mezclan con las aguas profundas. Algunos alvinélidos termófilos, como el famoso "gusano de Pompeya" *Alvinella pompejana*, incluso habitan preferentemente las áreas cercanas a las extrusiones de respiraderos de temperatura media a alta que ningún otro animal puede tolerar. Este hábitat extremo proporciona tanto oportunidades como desafíos para los alvinélidos. El fluido de ventilación cálido y rico en gas promueve una alta productividad primaria y disuade a los depredadores, creando un suministro de alimento abundante para los alvinélidos. Sin embargo, las condiciones físicas y químicas fluctuantes, así como los altos niveles de sulfuro y metales pesados, son letales para la mayoría de los metazoos. Entre todos los factores de estrés ambiental, la capacidad de los alvinélidos para soportar altas concentraciones de arsénico es particularmente interesante.

El arsénico, un metaloide altamente tóxico y cancerígeno, es un contaminante ambiental común que causa graves problemas de salud en todo el mundo. Debido a sus propiedades químicas similares a las del fósforo, el arsénico podría ser absorbido por los transportadores de minerales y nutrientes mediante difusión celular directa o transferencia trófica. Los dos estados de valencia más abundantes del arsénico en sistemas acuosos son las especies inorgánicas arsenito [As(III)] y arseniato [As(V)], entre los cuales el arseniato es aproximadamente 10 veces más tóxico. Aunque el agua de mar contiene bajos niveles de arsénico (aproximadamente 10–20 nM), los fluidos hidrotermales suelen tener niveles elevados de este elemento tóxico. Además, el ecosistema hidrotermal de aguas profundas carece de fitoplancton fotosintético y macroalgas, que podrían convertir especies tóxicas de arsénico inorgánico en arsenobetaína no tóxica. Como resultado, los alvinélidos están expuestos principalmente a arsenito y arseniato inorgánicos tóxicos. Estudios recientes han demostrado que el alvinélido *A. pompejana* de la Dorsal del Pacífico Oriental (EPR) y los alvinélidos *Paralvinella sulficola* de las dorsales de Juan de Fuca y Explorer, así como *P. pamiformis*, que vive en regímenes más fríos en los respiraderos, son todos hiperacumuladores de arsénico, mientras que la mayoría son arsénicos inorgánicos tóxicos. Sin embargo, todavía se desconoce cómo y por qué los alvinélidos acumulan y afrontan una concentración tan alta de arsénico.

Paralvinella hessleri, un gusano alvinélido de color amarillo brillante, es una de las especies dominantes en los sistemas hidrotermales del arco posterior del Pacífico occidental, como los campos hidrotermales del arco de Izu-Ogasawara y la fosa de Okinawa. Al igual que el gusano de Pompeya, *A. pompejana*, *P. hessleri* habita preferentemente nichos cercanos a respiraderos hidrotermales cálidos y altamente tóxicos. En comparación con la EPR, estos respiraderos hidrotermales del arco posterior emiten una concentración mucho mayor de arsénico, lo que dificulta aún más el hábitat para *P. hessleri*.

Un estudio de química ambiental mostró que *P. hessleri* bioacumuló y toleró un nivel asombrosamente alto de arsénico (aproximadamente 10 000 µg/g, cuerpo entero, peso fresco), que es aproximadamente una magnitud más alta que la mayoría de los hiperacumuladores de arsénico conocidos (como el gusano poliqueto *Arenicola marina* y el helecho de freno *Pteris vittata* acumulan arsénico inorgánico, y el gusano poliqueto *Tharyx marioni* acumula arsénico orgánico). Durante el análisis de microscopía óptica y electrónica, los autores descubrieron inesperadamente que los gránulos intracelulares en las células epiteliales de *P. hessleri*, que le dan el color amarillo brillante único del gusano, están compuestos de minerales de arsénico biomineralizados. A través de un análisis exhaustivo adicional que involucra microscopía micro-Raman, genómica y proteómica, el estudio reveló una adaptación única de "combatir veneno con veneno" en *P. hessleri*. Esto implica la utilización de sulfuro de hidrógeno para desintoxicar el arsénico, lo que puede permitir que el gusano prospere en el entorno extremo de los respiraderos hidrotermales de las profundidades marinas.

Hao Wang, Lei Cao, Huan Zhang, Zhaoshan Zhong, Li Zhou, Chao Lian, Xiaocheng Wang, Hao Chen, Minxiao Wang, Xin Zhang, Chaolun Li. A deep-sea hydrothermal vent worm detoxifies arsenic and sulfur by intracellular biomineralization of orpiment (As₂S₃). PLOS Biology. August 26, 2025. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003291>

Un mosaico de variación modular en un solo gen sustenta la coloración convergente del plumaje en aves

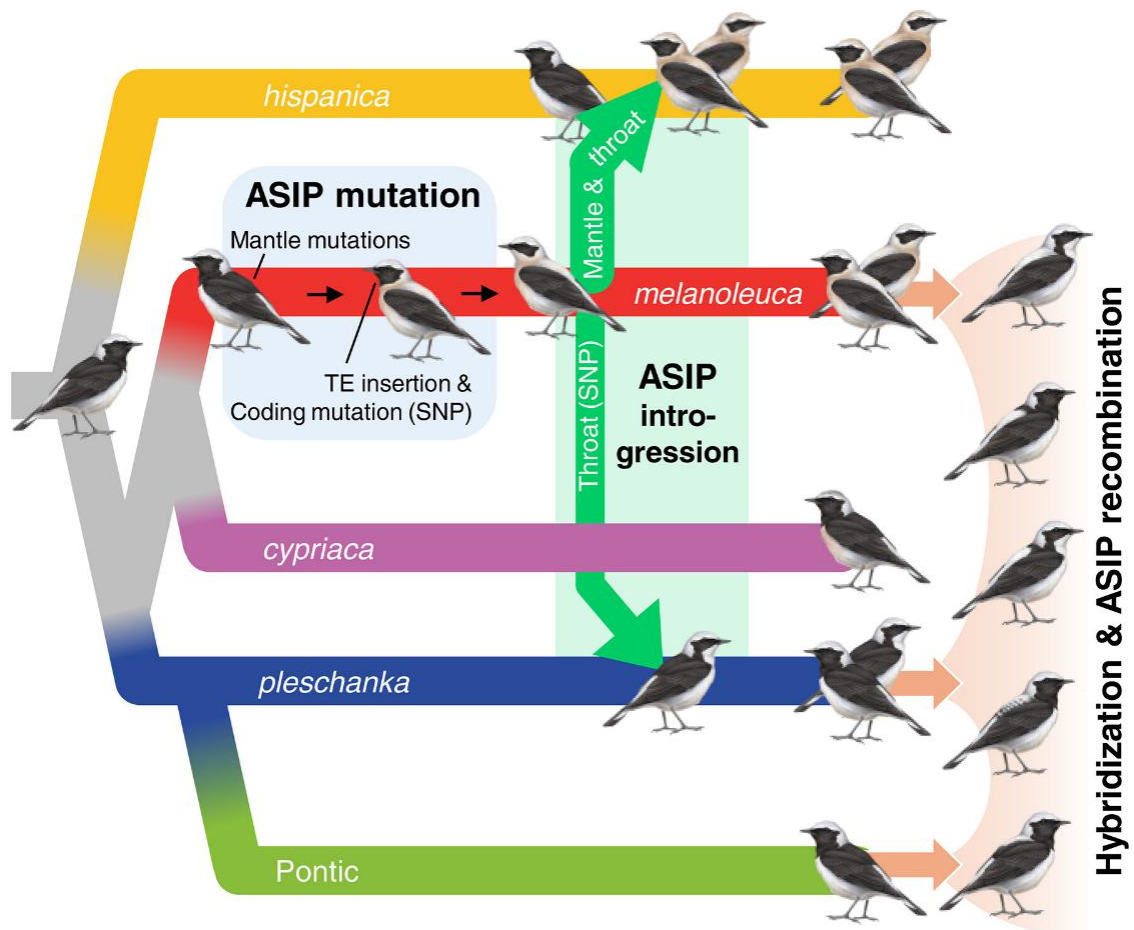
Incluso cuando están controlados por genes individuales, los rasgos pueden mostrar una gran variabilidad cuando múltiples elementos reguladores afectan su expresión. **Lutgen et al.** caracterizaron extensamente cuatro especies de collalbas grises, aves que se distinguen por sus variados mantos, gargantas y cuellos, ya sean negros o blancos. Descubrieron que, si bien un único *locus* que contiene el gen de pigmentación conocido, ASIP, segrega con estos rasgos, cada parte del cuerpo se ve afectada por una variación reguladora diferente, además de una variante codificante responsable de las plumas blancas. La situación se complica aún más por la extensa hibridación de estas especies, que da lugar a la propagación más amplia de un antiguo haplotipo blanco a partir de una especie, *Oenanthe melanoleuca*, y a mutaciones más recientes que causan fenotipos similares en otras.

La diversificación fenotípica reutiliza abundantemente la variación existente, disponible dentro de la especie o introgresada de otras especies. Sin embargo, sigue siendo escasa la comprensión de cómo dicha variación se integra con nuevas mutaciones para formar nuevos fenotipos y cómo este proceso puede verse limitado por las arquitecturas genéticas.

Dave Lutgen y colegas investigaron la arquitectura genética y la historia evolutiva de la coloración del plumaje en un grupo de aves cantoras. Las collalbas grises (género *Oenanthe*) muestran una alta incidencia de evolución convergente del color del plumaje y una frecuente hibridación en el complejo *Oenanthe hispanica*, dentro del cual tres especies (*O. hispanica*, *O. melanoleuca* y *O. pleschanka*) presentan un polimorfismo de color de garganta negro o blanco, y la coloración del manto, que diverge entre especies (negro o blanco), se recombina abundantemente por hibridación. Aprovecharon el polimorfismo de color de garganta y la coloración del manto recombinada para inferir la arquitectura genética que sustenta la coloración del plumaje. Con base en los patrones genéticos poblacionales observados para la variación genómica relacionada con el color, reconstruyeron las historias evolutivas de la coloración del plumaje.

Los estudios de asociación de todo el genoma asocian la coloración de garganta y manto con la variación en un solo gen: el *locus* de la proteína de señalización agouti (ASIP). La coloración de la garganta se sustenta en la interacción de una nueva inserción de elemento transponible (TE) 5' de ASIP con variación no sinónima dentro de la secuencia codificante de ASIP. La coloración del manto se rige por efectos aditivos en múltiples sitios hasta 50 kbp 5' de ASIP. Los patrones de expresión y las estructuras de isoformas de ASIP en plumas en recrecimiento confirman este papel de ASIP en la regulación de la coloración del plumaje basada en melanina. Los análisis genéticos poblacionales basados en el gráfico de recombinación ancestral ubican la evolución de la coloración blanca de la garganta y el manto en *O. melanoleuca*, desde donde ambos introgresaron en *O. hispanica*, y la coloración blanca de la garganta introgresó en *O. pleschanka*. En *O. melanoleuca* y *O. hispanica*, los fenotipos de la garganta se asocian con diferentes firmas de isótopos estables de nitrógeno que sugieren una asociación de la coloración de la garganta con nichos de forrajeo alternativos. A nivel de género, la evolución convergente de la coloración de la garganta y del manto implicó una variación diferente a la recuperada en el complejo *O. hispanica*; es decir, una nueva variación.

La coloración convergente del plumaje en las collalbas grises evolucionó a partir de una combinación de variación nueva e introgresada en un solo gen. Mientras que el patrón convergente de coloración se origina predominantemente en la introgresión pasada dentro del complejo *O. hispanica*, implicó nuevas mutaciones a escala de género. La introgresión contribuyó además a la formación de fenotipos recombinados en zonas híbridas existentes que podrían constituir una fuente para la evolución fenotípica futura. Los complejos patrones de evolución del color en las collalbas grises demuestran cómo los fenotipos pueden desacoplarse entre partes del cuerpo dentro de las limitaciones de una arquitectura monogénica. A pesar del fuerte ligamiento dentro de un solo gen, la recombinación a escala fina puede integrar módulos reguladores vinculados de orígenes divergentes en nuevos haplotipos recombinados. Esto parece implicar imperativamente la recombinación a largo plazo; ya sea dentro de las especies, en sus ancestros o en zonas híbridas que cada vez cobran mayor relevancia como crisoles notables que permiten la experimentación evolutiva.



Dave Lutgen et al. A mosaic of modular variation at a single gene underpins convergent plumage coloration. *Science*, 16 Oct 2025, Vol 390, Issue 6770. DOI: [10.1126/science.ad08005](https://doi.org/10.1126/science.ad08005)

Retiro de asentamientos humanos costeros globales impulsado por la vulnerabilidad a los riesgos climáticos costeros

El retiro de asentamientos costeros es una posible respuesta humana a las crecientes amenazas que plantean los riesgos climáticos costeros. Sin embargo, la magnitud global del retiro de asentamientos costeros, su correlación con las vulnerabilidades locales y las brechas de adaptación siguen siendo menos conocidas. Lilai Xu, Xue Yang, Deliang Chen, Didier Sornette, Alexander V. Prishchepov, Shengping Ding, Wang Pang, Krishna Suryanto Pribadi, Baofeng Di y Xiaoming Wang analizaron los cambios en la iluminación nocturna entre 1992 y 2019 y mostraron que los asentamientos se retiraron de las costas en el 56% de las regiones subnacionales costeras, se mantuvieron estables en el 28% y se acercaron a las costas en el 16% de estas regiones. El retroceso se asoció débilmente con experiencias históricas de riesgos climáticos costeros, pero se aceleró en regiones con mayor vulnerabilidad a estos riesgos, como lo demuestra la menor protección de la infraestructura y la menor capacidad de adaptación. En el 46% de las regiones de bajos ingresos, en particular en África y Asia, los asentamientos se vieron obligados a mantener su statu quo actual o a acercarse a las costas, lo que revela la gran brecha de adaptación para abordar los riesgos futuros del cambio climático.

Xu, L., Yang, X., Chen, D. et al. Global coastal human settlement retreat driven by vulnerability to coastal climate hazards. *Nat. Clim. Chang.* 15, 1060–1070 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41558-025-02435-6>

Premios Nobel de Medicina

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina de este año se otorgó a tres científicos por desentrañar cómo el sistema inmunitario distingue entre aliados y enemigos.

Shimon Sakaguchi, de la Universidad de Osaka, **Mary Brunkow**, del Instituto de Biología de Sistemas de Seattle, y **Fred Ramsdell**, de Sonoma Biotherapeutics, con sede en San Francisco, revelaron algunos de los mecanismos que previenen ataques accidentales del sistema inmunitario contra las propias células del cuerpo, y cómo surgen las enfermedades autoinmunes cuando este proceso falla. Este trabajo ya ha dado lugar al desarrollo de tratamientos médicos experimentales para el cáncer y las enfermedades autoinmunes.

“Su investigación pionera descubrió uno de los mecanismos reguladores más críticos del sistema inmunitario”, afirma Carola Vinuesa, jefa de grupo sénior que estudia la autoinmunidad en el Instituto Francis Crick. “El reconocimiento a su trabajo es más que merecido”.

El sistema inmunitario protege al cuerpo de los microbios invasores con la ayuda de glóbulos blancos conocidos como linfocitos T. Cada linfocito T contiene receptores específicos que, cuando el sistema inmunitario funciona correctamente, reconocen las proteínas de microbios hostiles u otras amenazas y ayudan a lanzar un ataque contra ellos. Sin embargo, el proceso que genera linfocitos T crea inadvertidamente algunos receptores que reconocen las propias células del cuerpo. Si se permite que estos linfocitos T autorreconocedores sobrevivan, pueden provocar daños devastadores en tejidos y órganos.

Para la década de 1990, los científicos sabían que el cuerpo podía prevenir parte de este fuego amigo eliminando las células autorreconocedoras durante el desarrollo de los linfocitos T, en un órgano llamado timo. Este mecanismo se conoce como tolerancia central.

Pero Sakaguchi, entonces en el Instituto de Investigación del Centro Oncológico de Aichi, descubrió que había algo más. Su laboratorio había descubierto recientemente que inyectar células T de ratones normales a ratones a los que se les había extirpado el timo justo después del nacimiento protegía a los receptores de enfermedades autoinmunes. Esto sugería que las células T inyectadas podían, de alguna manera, eliminar las células autoatacantes.

Durante la década siguiente, Sakaguchi logró identificar estos protectores como una clase específica de células T que expresaban una proteína llamada CD25 en su superficie. Describió las células, que posteriormente se conocerían como células T reguladoras, o Tregs, en un artículo de 1995 en la *Revista de Inmunología* y explicó que eran necesarias para impedir que otras células inmunitarias reaccionaran a los propios tejidos del cuerpo.

Aunque el descubrimiento inicialmente provocó escepticismo en la comunidad científica, desde entonces las Tregs han llegado a ser reconocidas como un mecanismo clave para el funcionamiento del sistema inmunitario y una parte importante de lo que se conoce como tolerancia periférica. “Cualquier persona que no padece una enfermedad autoinmune se debe a estas células T reguladoras”, afirma Markus Feuerer, inmunólogo del Instituto Leibniz de Inmunoterapia.

Casi al mismo tiempo que Sakaguchi desvelaba la existencia de las células Treg, Brunkow y Ramsdell, ambos en la empresa estadounidense de biotecnología Celltech Chiroscience, estudiaban los llamados ratones casposos, que desarrollan un trastorno autoinmune caracterizado por piel escamosa, bazo y órganos linfoides de gran tamaño, y una esperanza de vida más corta. La afección, causada por el ataque de las células T a los órganos de los ratones, solo afectaba a algunos machos, lo que sugiere que la mutación responsable se encontraba en el cromosoma X, del cual los machos solo tienen una copia.

Durante la década de 1990, Brunkow y Ramsdell llevaron a cabo la ardua tarea de localizar esta mutación entre los aproximadamente 170 millones de pares de bases que componen el cromosoma X del ratón. Al publicar sus hallazgos en 2001, denominaron Foxp3 al gen que contenía la mutación y propusieron que codificaba un factor de transcripción, un tipo de proteína que regula la expresión

génica. Los investigadores también descubrieron que el equivalente humano del gen, FOXP3, estaba vinculado a una rara enfermedad autoinmune llamada IPEX, que causa síntomas graves en niños, como erupciones cutáneas y agrandamiento del bazo y de los órganos linfoides.

Los descubrimientos de ambos grupos se fusionaron en el trabajo posterior de Sakaguchi, quien demostró que Foxp3 era importante para el desarrollo de las células Treg. El gen se expresa en estas células, y los experimentos demostraron que era posible convertir otros tipos de células T en Treg activando la expresión de Foxp3. El equipo de Ramsdell descubriría posteriormente que las Treg estaban ausentes en ratones con caspa.

Los investigadores en este campo aplauden la decisión del comité del Nobel de reconocer al trío, que se repartirá la recompensa económica de aproximadamente 1.17 millones de dólares que acompaña al premio. "Es una noticia increíble", afirma Holm Uhlig, pediatra de la Universidad de Oxford que estudia las enfermedades inflamatorias intestinales y ha colaborado con Ramsdell. "Esto demuestra la contribución que ha hecho este campo, desde la identificación de este factor de transcripción hasta el desarrollo de terapias y la comprensión de la tolerancia inmunitaria... Estoy muy contento; son personas brillantes".

Fiona Powrie, inmunóloga de Oxford que también ha colaborado con Ramsdell, afirma en un correo electrónico estar "encantada" con el anuncio. El inmunólogo Thomas Boehm, del Instituto Max Planck de Biología, añade que está "particularmente complacido de que Mary Brunkow reciba el reconocimiento, ya que no siempre ha recibido el reconocimiento que merece por su trabajo".

A partir de los descubrimientos del trío, varios grupos se han propuesto modular el sistema inmunitario con fines terapéuticos, lo que ha dado lugar a más de 200 ensayos clínicos registrados con Tregs. "Si se controlan los frenos del sistema inmunitario, se puede aumentar o disminuir la respuesta inmunitaria", afirma Adrian Liston, inmunólogo de la Universidad de Cambridge. Liston afirma que lleva años esperando este tipo de reconocimiento por el descubrimiento de las Tregs.

En algunos ensayos clínicos, se administra a los pacientes un compuesto natural del cuerpo llamado interleucina-2 —esencialmente, "alimento para las células Treg", según Liston— para intentar aumentar la actividad de las células y, por lo tanto, atenuar las respuestas inmunitarias potencialmente dañinas en pacientes con enfermedades autoinmunes o en personas que han recibido trasplantes de órganos. Mientras tanto, empresas como Sonoma, cofundada por Ramsdell y donde ahora es asesor científico, trabajan con células Treg modificadas genéticamente para intentar reducir la inflamación dañina.

Otros investigadores están interesados en reducir o redirigir la actividad de las células Treg. Por ejemplo, "en el cáncer, un exceso de células Treg en el microambiente tumoral puede suprimir las respuestas inmunitarias contra las células cancerosas", afirma Vinuesa.

Ella y otros investigadores enfatizaron la importancia de la investigación impulsada por la curiosidad, que subyace al premio de hoy. "Los descubrimientos realizados a través de la ciencia básica, a menudo décadas antes de que se comprenda su impacto clínico, sientan las bases para tratamientos que cambian la vida", afirma Vinuesa. "El apoyo continuo a la investigación innovadora es esencial para impulsar los avances del futuro". En una conferencia de prensa organizada por la Universidad de Osaka, Sakaguchi se declaró "sorprendido y honrado" por el premio y agradeció a los estudiantes y colaboradores que hicieron posible su investigación, así como a los esfuerzos más amplios en este campo. "Nunca trabajé solo; había personas de todo el mundo que compartían ideas similares", afirmó. "Considero este premio como un reconocimiento a todas las personas que han contribuido a esta investigación junto conmigo".



Kai Kupferschmidt y Dennis Normile. *Science*. 6 Oct 2025. doi: [10.1126/science.zb5z8hs](https://doi.org/10.1126/science.zb5z8hs)

Destino de la última hembra de alca gigante

Investigaciones históricas y de ADN han rastreado los restos de esta ave extinta hasta un museo en Ohio.

En el verano de 1844, un pequeño grupo de islandeses navegó hasta una isla rocosa y estranguló a una pareja de alcas gigantes. Grandes y no voladoras, las aves no tenían posibilidad de escapar, y en el forcejeo, su único huevo se rompió accidentalmente. Nadie lo sabía en ese momento, pero es muy probable que las dos alcas gigantes fueran las últimas de su especie (*Pinguinus impennis*). Los saqueadores habían sido contratados por un comerciante danés que sabía que los especímenes de estas aves extremadamente raras alcanzarían un alto precio entre los coleccionistas. Pero hasta hace poco, el paradero de estos restos era un misterio.

En 2017, unos investigadores informaron que habían utilizado pruebas de ADN para localizar al macho en un museo en Bélgica. Ahora, finalmente han encontrado a su pareja en el Museo de Historia Natural y Ciencias de Cincinnati, Ohio, según informó el equipo el 19 de septiembre en la *Revista Zoológica de la Sociedad Linneana*. Heather Farrington, curadora de zoología del museo, afirma que el personal desconocía que su ejemplar fuera la última hembra vista con vida.

Las dos alcas gigantes se unen ahora a otros famosos últimos supervivientes, a veces conocidos como endlings, que persisten en los museos como tristes recuerdos de la pérdida. Ver estos especímenes "puede subrayar la realidad de la extinción", afirma Dolly Jørgensen, historiadora de la Universidad de Stavanger y autora de *Fantasmas tras el Cristal: Encuentro con la Extinción en los Museos*. "No es solo algo que ocurrió hace mucho tiempo y en una gran distancia, porque puedes ver al animal sin vida con tus propios ojos".

Las alcas gigantes se encontraban antiguamente a lo largo de las costas del Atlántico Norte. Las aves, que alcanzaban casi un metro de altura, habían sido cazadas durante mucho tiempo por su carne, huevos y plumas. Pero a partir de hace unos 500 años, el ritmo de explotación comenzó a acelerarse. A principios del siglo XIX, los alcas gigantes solo anidaban en escarpadas islas rocosas del suroeste de Islandia.

El misterioso destino de las dos últimas aves conocidas intrigó a Jessica Thomas. Como estudiante de doctorado en la Universidad de Bangor y la Universidad de Copenhague, había estudiado el ADN mitocondrial de huesos de alca gigante de hasta 15 000 años de antigüedad, encontrando evidencia de que la población había sido numerosa y genéticamente diversa hasta el inicio de la caza generalizada en el siglo XVI. "Me obsesioné mucho con él", dice Thomas sobre su proyecto. "Es un ave fascinante y tiene una historia fascinante".

Durante gran parte de la historia de la última pareja, el rastro documental era bastante claro. Cuando las alcas recién cazadas llegaron a Reikiavik en junio de 1844, un boticario les quitó la piel y metió sus corazones y otros órganos en frascos de whisky, los selló con grasa de ballena y los envió a Dinamarca. Los órganos permanecieron en un museo de allí, y las pieles se vendieron a coleccionistas y, finalmente, a otros museos.

En 1845, un comerciante de Copenhague vendió dos especímenes que podrían haber sido el último par. El Real Instituto Belga de Ciencias Naturales compró uno de ellos en 1847. Se creía que el otro se conservaba en el Museo de Historia Natural del Condado de Los Ángeles. Thomas solicitó muestras de tejido a esos y a otros tres museos de Europa y Estados Unidos para poder comparar el ADN de sus especímenes con el de los órganos, que aún se conservan en el Museo de Historia Natural de Dinamarca.

Para tomar muestras de los órganos, Thomas visitó el museo danés y abrió los frascos llenos de whisky por primera vez en más de 170 años. "De hecho, olía bastante bien", recuerda. Tras extraer ADN, descubrió que el tejido del alca macho coincidía con el del ejemplar de Bélgica, como informaron Thomas y sus colegas en Genes en 2017. (Thomas ahora trabaja en la Universidad de Swansea bajo su nombre de casada, Jessica Bevan). Sin embargo, ni el ejemplar de Los Ángeles ni los de los otros museos coincidían con los órganos de la hembra.

Investigando más a fondo el registro histórico, Thomas y sus colegas supusieron que el ejemplar hembra podría estar en Cincinnati. En 1974, el museo pagó 25 000 dólares en una subasta por un ejemplar de alca gigante. Este ejemplar, junto con otros tres, había pertenecido a la capitana Vivian Hewitt, aviadora y ávida coleccionista de aves del Reino Unido. Según los registros de subastas y otras ventas, la colección de Hewitt incluía las dos aves vendidas por ese comerciante en Copenhague en 1845. Una confusión al vender las aves de Hewitt hizo que la hembra pudiera haber ido a Cincinnati en lugar de a Los Ángeles.

Farrington estaba interesado en probar esa idea. Así que, tras elaborar un plan con Thomas, el conservador del museo cortó cuidadosamente unos gramos de tejido de la planta de la pata del espécimen, donde el daño no sería visible. Thomas secuenció el genoma mitocondrial y encontró una coincidencia perfecta con los órganos femeninos de Copenhague. Robert Fleischer, genetista del Zoológico Nacional y del Instituto de Biología de la Conservación del Smithsonian, afirma que la combinación de datos de ADN y documentos históricos lo ha convencido. "Creo que es bastante evidente".

Cincinnati no es ajeno a los endlings. La última paloma migratoria, Martha, murió en el zoológico en 1914. Su cuerpo fue congelado en un bloque de hielo de 130 kilogramos y enviado al Smithsonian. Cuatro años después, la última cotorra de Carolina murió en cautiverio en Cincinnati; sus restos se han perdido.

La última hembra de alca gigante ha estado guardada en el museo de Cincinnati desde una importante renovación en 2016, pero el nuevo hallazgo impulsa la idea de volver a exhibir el espécimen, afirma Farrington. "Es una historia trágica", afirma. "Al mismo tiempo, estamos muy orgullosos de cuidarla y mantenerla, ojalá, para siempre".



Erik Stokstad. *Science*, 3 Oct 2025. doi: [10.1126/science.zkqykf8](https://doi.org/10.1126/science.zkqykf8)



eurospes
health



Cerebro

Al filo de lo imposible: NeuroIA

Los científicos caracterizaron la muestra más grande de un circuito neuronal hasta la fecha para mejorar los modelos de inteligencia artificial y comprender mejor el cerebro.

Los misterios del cerebro han cautivado a los científicos durante más de 100 años, ilustrados de forma notable en los detallados dibujos del neuroanatomista Santiago Ramón y Cajal. Estos dibujos y sus hallazgos relacionados con la organización neuronal impulsaron la neurociencia hacia la era moderna.

Desde Ramón y Cajal, los investigadores han desarrollado nuevos enfoques para responder preguntas sobre los tipos de células cerebrales y sus funciones. Los neurocientíficos comprenden cómo el calcio permite que estas células envíen mensajes y el papel de la dopamina en el sistema de recompensa. Pueden espiar la actividad neuronal mediante electrofisiología de fijación de parche e incluso observar cómo alguien utiliza una región específica del cerebro mediante resonancia magnética funcional.

Sin embargo, los factores que determinan cómo se conectan e interactúan las neuronas tras un estímulo siguen siendo difíciles de alcanzar. La tarea parecía tan enorme que algunos científicos la consideraban imposible. Francis Crick lo expresó en un artículo de 1979 en *Scientific American*, donde calificó un diagrama de cableado del cerebro como "pedir lo imposible".

Clay Reid, hoy neurocientífico del Instituto Allen, leyó este artículo con el comentario de Crick en 1982, cuando se graduaba recientemente en física y matemáticas por la Universidad de Yale. "Desearía poder decir... desde el momento en que lo leí, que eso era lo que quería resolver. No es cierto, pero creo que probablemente me entusiasmó", dijo Reid.

Finalmente, este interés apasionado llevó a Reid y a otros investigadores a crear el diagrama de cableado cerebral más completo hasta la fecha de un mamífero. Impulsado por el creciente interés en expandir el poder de la inteligencia artificial (IA), el programa Inteligencia Artificial a partir de Redes Corticales (MICrONS) combinó información anatómica y la actividad funcional de un circuito neuronal a escala de cientos de miles de células para comprender mejor los procesos cerebrales. Este recurso puede ayudar a los investigadores a comenzar a comprender qué guía las interacciones neuronales y cómo estas conexiones influyen en sus funciones.

Aunque no se dedicó de inmediato a crear un mapa del cerebro, Reid no estaba demasiado alejado de los circuitos neuronales. Tras pasar de la física a la neurociencia durante sus estudios de posgrado, encontró un hogar en la investigación explorando el funcionamiento interno de la corteza visual. Originalmente, utilizaba la electrofisiología para estudiar la función de estas neuronas, pero una nueva técnica con sondas fluorescentes sensibles al calcio iluminaba las pantallas de los neurocientíficos.

"Obtuve la titularidad y decidí ser valiente", comentó Reid sobre el cambio a la imagenología del calcio para estudiar las neuronas del ojo. "En lugar de oír un chasquido cada vez que una neurona se activaba, podíamos ver un destello cada vez que una neurona se activaba".

Por aquella época, Reid volvió a la pregunta sobre qué hacen las neuronas en el cerebro vivo y cómo lo hacen. Sin embargo, responder a esta pregunta requeriría información anatómica sobre cómo se conectan las neuronas entre sí, un campo llamado conectómica, que, según Reid, se obtenía con mayor precisión mediante microscopía electrónica. En 2004, el físico Winfried Denk, del Instituto Max Planck, aplicó la microscopía electrónica a la conectómica, demostrando la capacidad de reconstruir características tridimensionales de tejidos a partir de secciones seriadas (microscopía electrónica de volumen) a escala micrométrica mediante automatización informática. "Era exactamente la técnica que necesitábamos para responder a las preguntas que queríamos plantear", afirmó Reid. De hecho, Reid y su equipo comenzaron a combinar la microscopía electrónica de volumen con imágenes de calcio para explorar los circuitos neuronales en paralelo con sus funciones. Sin embargo, estos estudios analizaron unos pocos miles de neuronas, apenas una fracción del tamaño de un cerebro de ratón. Ampliar el tamaño de un circuito más completo, que incluye cientos de miles de neuronas, requeriría una inversión de tiempo y recursos mucho mayor. "Cuando se llegó a esa escala, se requirió un grupo mucho mayor y colaboradores en todo el país", afirmó Reid. "En ese momento, definitivamente no se trata de un 'yo', sino de un 'nosotros'". Afortunadamente, alrededor de 2014, surgió un interés por este tipo de proyectos.

El interés de los neurocientíficos por estudiar el funcionamiento interno del cerebro surge de su interés por comprender cómo las criaturas, incluidos los humanos, aprenden y se convierten en individuos, así

como qué falla en las enfermedades neurológicas. Estas increíbles máquinas de procesamiento biológico también han inspirado a los desarrolladores de sistemas de aprendizaje automático.

Una agencia financiadora, *Intelligence Advanced Research Project Activity* (IARPA), a través de la Oficina del Director de Inteligencia Nacional, buscó estudiar los circuitos cerebrales para desarrollar mejores algoritmos de aprendizaje automático que pudieran replicar los procesos neuronales.

Estudios previos que exploraron las conexiones y funciones neuronales analizaron escalas pequeñas de hasta mil neuronas o interacciones neuronales a gran escala dentro de todo el cerebro mediante resonancia magnética funcional. Centrarse en la escala media (circuitos neuronales que comprenden de decenas a cientos de miles de neuronas) podría ofrecer más información sobre cómo funcionan los circuitos neuronales para interpretar la información, pero requeriría avances en la gestión de datos a niveles de petabytes y el procesamiento de los resultados.

Con el objetivo de ampliar el trabajo realizado en partes de circuitos por investigadores como Reid, IARPA creó el programa MICrONS en 2014 para mapear un circuito a escala milimétrica. “Era, digamos, un objetivo ambicioso”, dijo Andreas Tolias, neurocientífico que por aquel entonces trabajaba en la Facultad de Medicina de Baylor.

Actualmente, en la Universidad de Stanford, Tolias explora la intersección entre la neurociencia y la IA. “Quiero comprender la inteligencia”, afirmó. También le ha interesado la IA y, debido a sus similitudes con el cerebro, el campo de la neurolA, que describió como “básicamente, tender puentes entre estos dos campos de una manera más activa y, en particular, experimental o basada en datos. Así que me pareció muy atractivo”. Anteriormente, Tolias y su grupo desarrollaron nuevos métodos y enfoques para estudiar e interpretar las señales neuronales. También diseñaron nuevos modelos de aprendizaje profundo para explorar la función de la corteza visual.

“En neurociencia, hemos tenido limitaciones de datos, y aún las tenemos en muchos ámbitos. Por eso, en aquel momento, buscaba oportunidades para ampliar la recopilación de grandes cantidades de datos”, comentó Tolias, añadiendo que la oportunidad de hacer precisamente esto fue lo que lo atrajo al proyecto MICrONS. Tolias y sus colegas solicitaron financiación a través del programa MICrONS para realizar imágenes funcionales de neuronas en la corteza visual y utilizar el aprendizaje automático para explorar los mecanismos de este circuito.

“Siempre soñé con que habría dos interacciones principales: herramientas de IA para ayudarnos a comprender el cerebro y, finalmente, comprender el cerebro a un nivel fundamental también debería ser útil para la IA”, afirmó.

La automatización y los algoritmos generan nuevos conocimientos sobre las neuronas.

Finalmente, IARPA otorgó subvenciones al grupo de Reid, al grupo de Tolias y a un equipo liderado por Sebastian Seung, neurocientífico de la Universidad de Princeton, para llevar a cabo los objetivos del programa MICrONS. Dado que los investigadores ya habían caracterizado la conectómica de la corteza visual, IARPA seleccionó este circuito para el proyecto.

Los equipos recopilarían datos funcionales de las neuronas de esta región mientras un ratón observaba estímulos visuales específicos mediante imágenes de calcio. Posteriormente, planearon obtener información anatómica de esta misma área mediante microscopía electrónica de volumen. Finalmente, reconstruirían las imágenes y las alinearían con los datos de actividad neuronal, desarrollando simultáneamente modelos digitales a partir de estos datos funcionales.

“Parece, y lo es, un problema difícil tomar un montón de imágenes de neuronas individuales en un cerebro vivo, cortarlas en miles de fragmentos, volver a ensamblarlas y luego decir: ‘Esta es la neurona 711. Aquí está la neurona 711 en el microscopio electrónico’”, comentó Reid sobre el proyecto. Aun así, añadió: “Es como comparar una huella dactilar consigo misma. Una vez que ves la coincidencia, sabes que es correcta”.

Sin embargo, incluso antes de tener los datos, la investigación impulsó a los equipos a desarrollar mejores tecnologías para lograr sus objetivos. “Se requiere mucha ingeniería, desde el hardware hasta el software, para incorporar herramientas de IA y ampliar la escala de las imágenes para que se puedan obtener de manera eficiente”, explicó Tolias.

Por ejemplo, el equipo de Reid desarrolló procesos automatizados de seccionamiento en serie y canales para la obtención de imágenes de microscopio electrónico. “El microscopio electrónico es una hermosa y asombrosa cantidad de datos tridimensionales”, concluyó Reid. Pero en aquel entonces, la

forma de interpretar esos datos era que los seres humanos exploraran los datos tridimensionales y, básicamente, dejaran rastros uno a uno para rastrear las neuronas.

Seung, afirmó, fue pionero en varios avances en herramientas para delinear, reconstruir y editar estos datos, superando estas limitaciones de análisis para "hacer el equivalente a millones de años de trabajo humano". De hecho, Reid afirmó que los últimos cuatro años del proyecto fueron liderados por científicos de datos, incluyendo a los del equipo de Seung y, en el Instituto Allen, a Forrest Collman y Nuno Maçarico da Costa.

Con el tiempo, sin embargo, los equipos comenzaron a ver los frutos de su trabajo. Reid recordó haber visto algunas de las primeras imágenes reconstruidas. "Fue extraordinario", dijo, y añadió que ahora se puede explorar la estructura 3D completa de una de las neuronas procesadas en el conjunto de datos MICrONS.

Además de los diagramas de cableado, los investigadores también revelaron nuevos conocimientos sobre las funciones del circuito visual. Identificaron un mecanismo general que guía la comunicación celular, demostrando que las neuronas inhibitoras actúan sobre neuronas específicas para bloquear su actividad, y que, en ocasiones, diferentes tipos de estas neuronas inhibitoras cooperan para actuar sobre las mismas células mediante mecanismos distintos. En otro estudio, los investigadores revelaron que las estructuras de las neuronas excitadoras existen en un continuo, que estas formas están relacionadas con las funciones celulares y que las proyecciones de algunas células están geográficamente confinadas a regiones específicas.

Utilizando los datos funcionales, el grupo de Tolias entrenó una red neuronal artificial para crear un modelo cerebral, o gemelo digital, del circuito visual. Este modelo intentaría replicar la actividad neuronal a partir de datos cerebrales reales y también resolver problemas novedosos utilizando estos mismos procesos neuronales.

A diferencia del Proyecto Cerebro Humano, en el que los científicos intentaron recrear modelos de la arquitectura cerebral, el equipo de Tolias entrenó a su gemelo digital únicamente con la actividad neuronal de los estímulos visuales. Posteriormente, este modelo predijo con éxito las respuestas neuronales a nuevos estímulos y las características de estos tipos de células a pesar de no recibir información anatómica. "Ahora, forma un puente, o una especie de Piedra de Rosetta, si se quiere, entre la inteligencia artificial y los cerebros reales", afirmó.

Estos gemelos digitales, añadió Tolias, permiten a los investigadores realizar experimentos *in silico* que serían difíciles o incluso imposibles en cerebros animales reales. "Lo que habría llevado, digamos, 10 000 o 100 000 años, podemos ejecutarlo muy rápidamente en [unidades de procesamiento gráfico], porque ahora podemos paralelizar. En lugar de tener un gemelo digital de un ratón, podemos tener 100 000".

En el momento de la publicación del conjunto de datos MICrONS, los científicos que trabajaban en el proyecto solo habían finalizado las reconstrucciones de un par de miles de las decenas de miles de neuronas recopiladas en el estudio. Tolias afirmó que, debido a la necesidad actual de corrección manual, las reconstrucciones toman tiempo, pero los nuevos avances en aprendizaje automático podrían seguir simplificando este proceso.

Aun así, el equipo estaba entusiasmado por demostrar que un objetivo tan ambicioso era alcanzable. "Francamente, es inimaginable que, cuando empezamos en 2006, menos de 20 años después, al menos el primer borrador del experimento imposible de Francis Crick estuviera listo", declaró Reid. Al reflexionar sobre la finalización del experimento, comentó: "Es un placer extremo y un poco de incredulidad".

Los hallazgos también sorprendieron a neurocientíficos no involucrados en el proyecto. Sandra Acosta, bióloga del neurodesarrollo de la Universidad de Barcelona y del Centro de Investigación Cerebral Barcelonaβeta, citó los dibujos de Ramón y Cajal para destacar el avance. "El nivel de complejidad, aunque fantástico, se trataba de microscopios de 120 años dibujados a mano por científicos increíbles con una mente muy grande, pero eso es, en cierto modo, muy subjetivo", dijo, contrastándolo con las imágenes sistematizadas y objetivas de MICrONS. "Para mí, lo más impactante fue ver las cifras", continuó Acosta. Los investigadores registraron datos de imágenes de calcio de más de 75 000 neuronas e imaginaron más de 200 000 células en el milímetro cúbico de la corteza visual que mapearon.

Cian O'Donnell, neurocientífico computacional de la Universidad del Ulster, afirmó que una de las principales ventajas del proyecto MICrONS con respecto a estudios previos similares es que los datos

fueron de alto rendimiento y alta fidelidad. "Teníamos información, pero ni de cerca del nivel de resolución que ha proporcionado el proyecto MICrONS".

"Nos permite plantear preguntas, preguntas cualitativamente diferentes que antes no podíamos abordar", continuó O'Donnell. Él y su equipo estudian el aprendizaje mediante modelos informáticos, y afirmó que las grabaciones emparejadas de la actividad cerebral durante la estimulación visual con los datos de la conectómica anatómica serían información útil para responder a las preguntas que le interesan.

De igual manera, Acosta espera con interés ver investigaciones similares que evalúen cerebros de animales con enfermedades neurodegenerativas. "Será interesante observar la extensión de esta neurodegeneración a un nivel muy molecular, o sináptico, como ocurre aquí", concluyó.

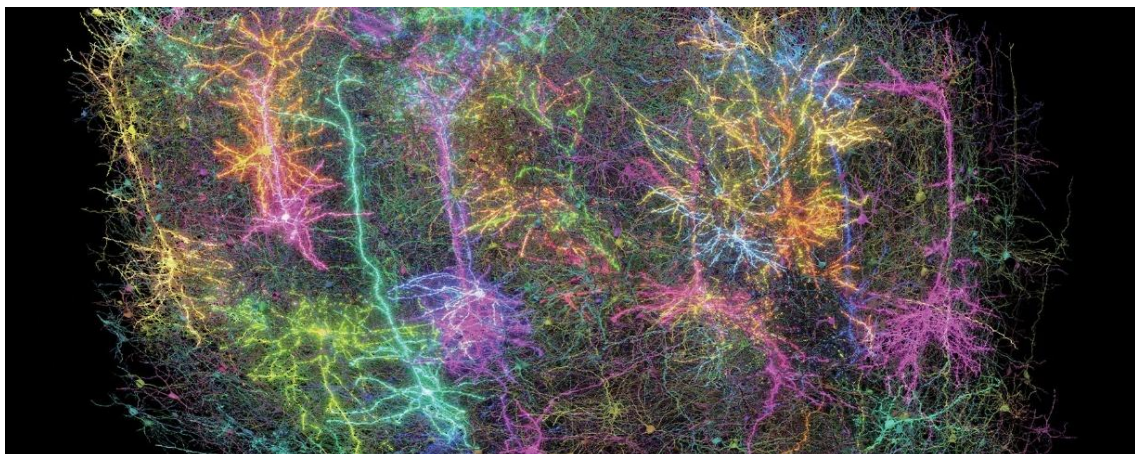
Más allá de los datos físicos y los hallazgos en sí, los investigadores desarrollaron diversas herramientas y recursos para facilitar el procesamiento y el uso de datos. Una herramienta, *Neural Decomposition*, agiliza el proceso de edición al corregir errores introducidos por las herramientas de procesamiento automatizado de datos. Otra herramienta, *Connectome Annotation Versioning Engine*, permite a los investigadores analizar la información de una parte del conjunto de datos mientras otra se edita. Este recurso ayudó a otros investigadores a reconstruir un milímetro cúbico de corteza humana a partir de datos de microscopía electrónica. Mientras tanto, las herramientas de reconstrucción desarrolladas por el grupo de Seung ayudaron al desarrollo del primer diagrama de cableado cerebral completo del cerebro de la mosca.

Además, un proyecto posterior, Brain CONNECTS, está en marcha utilizando datos y recursos desarrollados en el estudio MICrONS para ampliar los hallazgos de MICrONS y abarcar todo el cerebro del ratón. "Es inimaginable que Francis Crick no hubiera dicho que esto es imposible, porque es absurdo", dijo Reid. Los investigadores de MICrONS, Maçarico da Costa y Collman, lideran uno de los proyectos Brain CONNECTS, donde utilizan microscopía electrónica de volumen para mapear otra región del cerebro de ratón y combinarla con datos de expresión génica existentes para crear un atlas celular.

"No se trata simplemente de que si lo ampliamos 10 veces, eso no significa nueve veces más de lo mismo. Significa que diferentes regiones cerebrales se conectan entre sí", dijo O'Donnell sobre la expansión de esta área de investigación. Tener un diagrama completo del cerebro, afirmó, "cambiará la neurociencia para siempre".

Añadió que esto podría eventualmente llevar al estudio de los cerebros de múltiples ratones, lo que permitiría explorar la variabilidad entre cerebros que podría ayudar a investigadores como O'Donnell a estudiar las diferencias en cerebros con rasgos similares al autismo.

Con el tiempo, investigadores como Reid quieren extender estos avances al mapeo del cerebro humano a la misma escala. "Quiero involucrarme en [todo el cerebro del ratón], pero realmente quiero mapear el cerebro humano, porque es el cerebro humano", dijo.



Shelby Bradford. *A Map of the Impossible: MICrONS Delivers AI and Neuroscience Advances. The Scientist*, 15 Sept 2025

¿Por qué nos espabila la cafeína?

La similitud de la cafeína con la adenosina, que promueve el sueño, la transporta a través del cerebro para alterar la actividad neuronal.

Para muchas personas, es imposible desperezarse por la mañana sin al menos una taza de café. Entre los numerosos compuestos que le dan a esta bebida su sabor único, el café contiene cafeína, que ayuda a combatir el aturdimiento matutino y a revitalizar a la persona.

Muchos artículos atribuyen los efectos de la cafeína a su capacidad para bloquear la adenosina de sus receptores en el cerebro. Dado que la adenosina promueve el sueño, inhibirla evita que las personas se sientan cansadas. Pero esto no es todo. "No existe un único mecanismo por el cual la cafeína nos despierte o nos mantenga despiertos", afirmó Giancarlo Vanini, neurocientífico de la Universidad de Michigan. En cambio, explicó que la cafeína actúa de diversas maneras en el cerebro para combatir la fatiga. Además, el equipo de Vanini descubrió que esta diminuta molécula también puede disminuir el dolor asociado con la falta de sueño.

La cafeína desactiva las neuronas del sueño en todo el cerebro. Normalmente, la adenosina se acumula en el cerebro y se une a los receptores de adenosina (RA) en las neuronas. En una región del cerebro responsable de procesar la recompensa y las motivaciones, la adenosina se une a los RA de las neuronas inhibitorias; esto activa estas neuronas, que a su vez desactivan las neuronas del hipotálamo que promueven la vigilia. Alternativamente, la adenosina puede activar directamente las neuronas que promueven el sueño en el hipotálamo. Por último, la adenosina disminuye la liberación de acetilcolina en la corteza prefrontal, lo que provoca que la persona se sienta menos despierta.

Vanini explicó que la cafeína posee una estructura similar a la adenosina y, como resultado, puede unirse a dos RA y bloquear la adenosina de su sitio activo. Cuando la cafeína se une a los RA a través de estas tres vías, las neuronas inhibitorias no se activan y se libera más acetilcolina. Como resultado, la persona se siente más despierta. Si bien Vanini afirmó que se sospecha que la cafeína actúa a través de muchos otros mecanismos, estas tres vías son probablemente las más estudiadas.

Vanini añadió que la susceptibilidad de una persona a la cafeína depende de su genética. De hecho, estudios previos demostraron que algunas personas que se autodenominaban insensibles a la cafeína presentaban una alteración distintiva en un gen para un RA. Vanini añadió que estos efectos también se ven influenciados por la cantidad y la frecuencia con la que una persona consume cafeína.

La cafeína intercepta las señales de dolor mediadas por la adenosina. Vanini y su equipo se preguntaron recientemente si la cafeína también podría influir en un efecto diferente relacionado con el sueño. Habían observado que los animales privados de sueño respondían peor a una lesión posterior en comparación con los animales bien descansados, por lo que pensaron en cómo muchas personas responden después de una noche de sueño deficiente: con una taza de café. "¿Qué pasaría si pudiéramos tratar el efecto secundario —es decir, el aumento del dolor causado por la privación del sueño— de la misma manera, usando cafeína?"

En un estudio con ratas, se demostró que la cafeína previno el aumento de la respuesta al dolor y disminuyó su duración en animales privados de sueño. Reflexionando sobre los mecanismos de la cafeína en el cerebro, Vanini y su equipo se centraron en el hipotálamo porque, además de albergar la maquinaria del sueño, contiene neuronas implicadas en la regulación del dolor. Utilizando un antagonista de la adenosina más selectivo que se unía a un receptor de angiotensina (AR) específico, demostraron que la señalización de la adenosina aumentaba las respuestas al dolor tras la interrupción del sueño y que la cafeína también inhibía esta vía.

Aunque no observaron un efecto de la cafeína sobre el dolor posquirúrgico en un pequeño ensayo clínico, Vanini afirmó que sí observaron una reducción del delirio posoperatorio. Considerando la relevancia de la dosis y otros factores, Vanini espera repetir el estudio para determinar si la cafeína, y en consecuencia la adenosina, también regulan el dolor en humanos.

Shelby Bradford. *The Scientist*. 4 Sept. 2025.

Holst SC, Landolt HP. Sleep homeostasis, metabolism, and adenosine. *Curr Sleep Med Rep*. 2015;1(1):27-37.

Brown RE, et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1087-1187.

Van Dort CJ, et al. Adenosine A1 and A2A receptors in mouse prefrontal cortex modulate acetylcholine release and behavioral arousal. *J Neurosci*. 2009;29(3):871-881.

Huang ZL, et al. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci*. 2005;8(7):858-859.

Lazarus M, et al. Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2011;31(27):10067-10075.

John J, et al. Caffeine promotes glutamate and histamine release in the posterior hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(6):R704-R710.

Rétey JV, et al. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Therap*. 2007;81(5):692-698.

Hambrecht-Wiedbusch VS, et al. Preemptive caffeine administration blocks the increase in postoperative pain caused by previous sleep loss in the rat: A potential role for preoptic adenosine A2A receptors in sleep-pain interactions. *Sleep*. 2017;40(9):zsx116.

Vlisides PE, et al. The effects of intraoperative caffeine on postoperative opioid consumption and related outcomes after laparoscopic surgery: A randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2021;133(1):233-242.

Vlisides PE, et al. Caffeine, postoperative delirium and change in outcomes after surgery (CAPACHINOS)-2: Protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2023;13(5):e073945

Científicos del perfume modifican células para que adquieran "sentido del olfato"

El aroma marino del ámbar gris. El toque cítrico del pomelo. El mosto del vino "acorchado". La nariz humana puede detectar una paleta prácticamente infinita de olores, algunos en concentraciones bajísimas. Pero, curiosamente, nuestro cuerpo solo utiliza unas 400 proteínas receptoras para interpretarlos. Ahora, investigadores de fragancias en Suiza han descubierto una nueva forma de estudiar las proteínas en el laboratorio, y sus resultados, según afirman, desafían una teoría fundamental sobre el funcionamiento del olfato.

Durante décadas, los científicos han luchado para conseguir que las células que se utilizan habitualmente en el laboratorio expresen los genes que codifican los receptores olfativos (OR), proteínas que se encuentran principalmente en las neuronas de nuestras fosas nasales. Mediante un proceso que describen en *Current Biology*, investigadores de la empresa suiza de fragancias y aromas Givaudan afirman haber modificado células aptas para laboratorio para que expresen fácilmente OR. El resultado fue un sistema *in vitro* para identificar OR específicos, incluyendo aquellos que responden fuertemente a moléculas presentes en ámbar gris, pomelo y vino con corcho.

El descubrimiento del grupo suizo, según otros investigadores del olfato, facilitará considerablemente el estudio de los OR. Sin embargo, lo que resulta más controvertido es que el grupo también afirma haber observado patrones de actividad de los receptores que cuestionan la codificación combinatoria, una hipótesis antigua sobre el olfato que ayudó a Linda Buck y Richard Axel a ganar el Premio Nobel en 2004.

La codificación combinatoria sostiene que múltiples OR actúan en conjunto para captar diferentes partes de una molécula odorante, creando patrones o códigos que el cerebro reconoce. Más allá de eso, afirma el neurocientífico Joel Mainland, del Centro de Sentidos Químicos Monell, el modelo es "bastante impreciso en los detalles".

Ha sido difícil realizar pruebas, ya que las neuronas olfativas no se pueden cultivar en el laboratorio. Determinar qué OR detecta qué olor requirió pruebas exhaustivas en roedores, y no es ideal "tener que sacrificar un animal cada vez que se desea realizar un experimento", afirma Claire de March, química del CNRS, el organismo nacional de investigación francés. Como resultado, los investigadores se quedaron con muchos de los llamados receptores huérfanos, cuyos ligandos, o moléculas de unión, se desconocen.

Buck y Axel habían clonado los genes que codifican los OR, un avance publicado en 1991, que generó esperanzas de que los OR pudieran estudiarse en líneas celulares de laboratorio. Sin embargo, los investigadores han tenido dificultades para lograr que las células de riñón embrionario humano (HEK), un recurso indispensable para tales experimentos, expresen los genes.

Los investigadores suizos, dirigidos por Andreas Natsch, adoptaron un nuevo enfoque para abordar el problema. El año pasado, Natsch y su colega Roger Emter demostraron que, modificando el extremo de la cadena de aminoácidos de un receptor de odorantes (el dominio C-terminal), podían aumentar la expresión de dicho receptor en las células HEK. Su nuevo artículo amplía este concepto. Al modificar los aproximadamente 400 receptores de odorantes humanos conocidos con un dominio C-terminal modificado, lograron potenciar la expresión de muchos de ellos. El equipo monitorizó la respuesta de los receptores de odorantes a cientos de odorantes, principalmente naturales, cuya percepción humana (cómo los percibimos) ya se había caracterizado previamente. El nuevo estudio detalla los resultados para 20 receptores.

El equipo de Natsch descubrió que algunos odorantes activan preferentemente un solo receptor de odorantes, lo que significa que podrían necesitarse menos receptores de odorantes, o incluso uno solo, para percibir un determinado odorante. Por ejemplo, un receptor de odorantes anteriormente huérfano detecta una molécula clave en el ámbar gris, un ingrediente icónico de la perfumería que se origina en las entrañas de los cachalotes. Otro se activa por lo que los perfumistas llaman olores amaderados, y un tercero por el pachulol, el principal odorante del pachulí, y un pachulí sintético. Dos moléculas estructuralmente distintas en el pomelo resultan ser sensibles al mismo receptor. Anteriormente, "teníamos una señal muy ruidosa", dice Natsch, "y ahora podemos ver que es mucho más específica".

Natsch sostiene que su grupo no argumenta que múltiples receptores no puedan estar involucrados en el olor de una molécula. Más bien, sus hallazgos indican que un solo OR puede ser responsable de una "dirección de olor específica".

Mainland afirma que la modificación de la ingeniería del extremo C, que el equipo suizo busca patentar, es un avance potencial con el que los laboratorios académicos querrán trabajar. "Si esto se replica, representa un gran avance en la capacidad de estos ensayos para encontrar ligandos para receptores", afirma. El avance también podría beneficiar a la perfumería. Los fabricantes quieren saber qué moléculas son esenciales para lograr un aroma, ya que un ingrediente determinado podría resultar en cualquier momento inseguro, costoso o difícil de conseguir.

Pero Mainland y de March afirman que los hallazgos aún deben confirmarse. Por un lado, la modificación del extremo C no funcionó para todos los receptores analizados. Y para algunos olores importantes en perfumería, como el eucalipto y el sándalo, la búsqueda de ligandos compatibles no tuvo éxito. Mainland señala que Natsch y sus colegas no explicaron cómo se midieron las percepciones humanas de cada olor. "Si vas a afirmar que es un receptor afrutado, bloquéalo y observa si el afrutado desaparece", concluye. Ambos investigadores coinciden en que el modelo de código combinatorio parece seguro por ahora. El equipo suizo "básicamente está discutiendo sobre la proporción", afirma Mainland. "¿Se activa principalmente un pequeño número de receptores o se activa principalmente un conjunto amplio? Pero tal vez el ajuste sea más preciso de lo que pensábamos".

Jennie Erin Smith. Perfume scientists tweak cells into having 'sense of smell'. Science, 10 Oct 2025. doi: [10.1126/science.za3z6z6](https://doi.org/10.1126/science.za3z6z6)

Comunicación intercelular en el cerebro a través de una red nanotubular dendrítica

Las conexiones sinápticas median la comunicación intercelular clásica en el cerebro. Sin embargo, datos recientes han demostrado la existencia de vías no canónicas de comunicación interneuronal que median el transporte de materiales como el calcio, las mitocondrias y proteínas patógenas como la beta amiloide (A β). Mediante microscopía electrónica y de superresolución, **Chang et al.** identificaron y caracterizaron estructuras denominadas puentes nanotubulares que conectan las dendritas en el cerebro. Estos puentes median el transporte de iones de calcio, moléculas pequeñas y péptidos A β , y podrían contribuir a la propagación y acumulación de A β patológico en la enfermedad de Alzheimer.

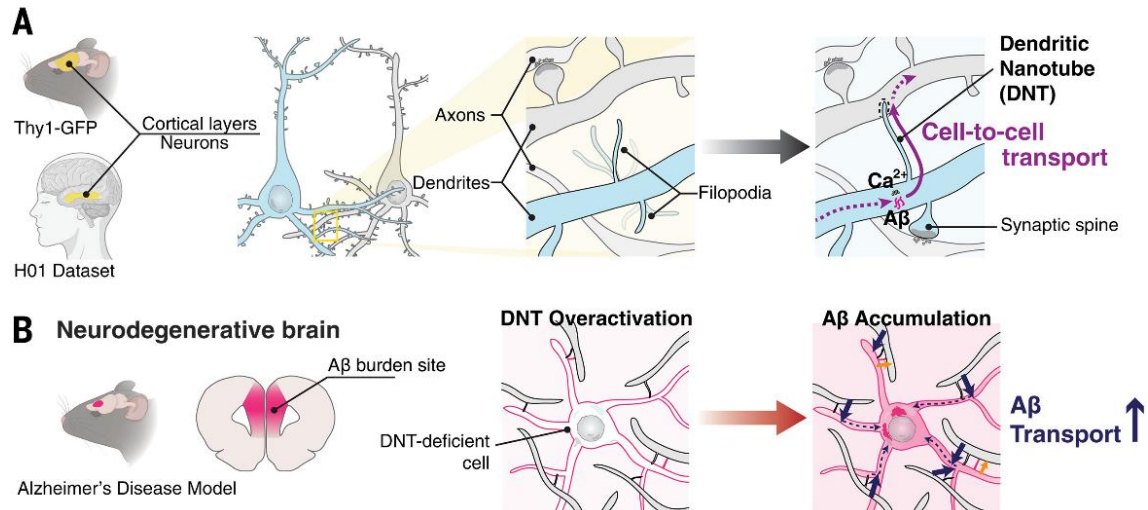
La comunicación entre neuronas es fundamental para la función cerebral y durante mucho tiempo se ha considerado que se produce principalmente a través de uniones especializadas llamadas sinapsis. Sin embargo, la transferencia observada de moléculas grandes y proteínas entre neuronas sugiere la existencia de otras vías de comunicación menos conocidas. En otros sistemas biológicos, el transporte intercelular de larga distancia está mediado por puentes de membrana ultrafinos conocidos como nanotubos. Estas estructuras pueden transportar una amplia gama de materiales, desde pequeños iones (10–10 m) hasta grandes mitocondrias (10–6 m). A pesar de su potencial importancia, la naturaleza frágil y dinámica de los nanotubos y la falta de marcadores específicos han dificultado su estudio en tejidos, lo que ha dejado sin confirmar su existencia y función fisiológica en el cerebro. Minhyeok Chang y colegas plantearon la hipótesis de que una red de estos nanotubos forma una capa adicional de conectividad neuronal, operando en paralelo con las sinapsis.

En otros tipos de células, los nanotubos suelen formarse cuando delgadas protuberancias celulares exploratorias contactan con una célula vecina y establecen una conexión estable. En el cerebro, las protuberancias dendríticas, conocidas como filopodios, se han considerado históricamente solo como precursoras de las sinapsis. La posibilidad de que pudieran formar conexiones no sinápticas con otras dendritas se ha pasado por alto en gran medida. Esta investigación comenzó reexaminando imágenes existentes de microscopía electrónica de alta resolución de tejido cerebral de ratón y humano. Descubrieron casos en los que un filopodio de la dendrita de una neurona formaba un contacto directo, membrana a membrana, con la dendrita de una neurona vecina, sin ninguna de las características estructurales típicas de una sinapsis química. Esta observación condujo a proponer que se trataba de una forma de conexión neuronal no identificada previamente: los nanotubos dendríticos.

Mediante microscopía avanzada de superresolución en tejido cerebral de ratón especialmente preparado, visualizaron estos nanotubos dendríticos que conectaban neuronas piramidales en la corteza visual primaria. Una clasificación basada en aprendizaje automático confirmó que su forma era distinta a la de las estructuras sinápticas. En neuronas cultivadas, observaron la formación dinámica de estos nanotubos y confirmaron que poseían una estructura interna distintiva, diferenciándolos de otras extensiones neuronales. Funcionalmente, estos nanotubos neuronales creaban una ruta para que las señales de calcio viajaran entre neuronas conectadas; al bloquear la formación de nanotubos, se detenía esta transferencia no sináptica. Para comprobar si estas estructuras nanotubulares podían transportar moléculas relacionadas con la enfermedad, inyectaron β -amiloide humano (A β), un péptido fundamental para la enfermedad de Alzheimer (EA), en una sola neurona de un corte de cerebro de ratón. Los péptidos se propagaron a las neuronas vecinas, y esta propagación se detuvo al inhibir la formación de nanotubos, lo que confirmó que estos actuaban como conductos directos.

Finalmente, investigaron la función de estos nanotubos dendríticos en un modelo murino de EA. Descubrieron que la red de nanotubos se alteró significativamente en las primeras etapas de la enfermedad, incluso antes de la formación de placas amiloides, un rasgo distintivo de la EA. Este modelo computacional respaldó estos hallazgos, prediciendo que la sobreactivación de la red de nanotubos podría acelerar la acumulación tóxica de amiloide en neuronas específicas, lo que proporciona un vínculo mecanicista entre las alteraciones de los nanotubos y la progresión de la patología de la EA.

Este estudio proporciona la primera caracterización completa de una red de comunicación nanotubular en el cerebro, estableciendo un nuevo marco para la señalización no sináptica entre neuronas. Al demostrar que estos nanotubos dendríticos pueden transportar proteínas implicadas en enfermedades, como A β , los autores han revelado un mecanismo previamente desconocido que podría contribuir a la propagación de la patología en las primeras etapas de los trastornos neurodegenerativos. El descubrimiento de esta red neuronal paralela abre nuevas vías para la investigación de la conectividad cerebral, la comunicación intercelular y los procesos fundamentales que impulsan las enfermedades neurológicas.



Minhyeok Chang et al. *Inter cellular communication in the brain through a dendritic nanotubular network*. *Science*, 2 Oct 2025, Vol 390, Issue 6768. DOI: [10.1126/science.adr7403](https://doi.org/10.1126/science.adr7403)



eurospes
health



Comportamientos

Violencia contagiosa

La conducta agresiva puede adquirirse mediante la observación, lo que proporciona ventajas adaptativas, pero también plantea riesgos sociales significativos. En los seres humanos, las personas expuestas repetidamente a la agresión son más propensas a presentar conductas violentas en etapas posteriores de la vida. Sin embargo, los factores ambientales y los mecanismos neuronales subyacentes a la agresión adquirida mediante la observación siguen sin estar claros. **Magdalene P. Adjei, Elana Qasem, Sophia Aaflaq, Jessica T. Jacobs, Savannah Skinner, Fletcher Summa, Claudia Spotanski, Rylee Thompson, Mikaela L. Aholt, Taylor Lineberry y Jacob C. Nordman** proponen que la familiaridad social con un agresor es crucial para la activación de circuitos neuronales en los observadores que inducen la agresión. Para investigar esto, establecieron un nuevo paradigma conductual denominado "agresión socialmente transmitida (ATS)", en el que ratones testigos observaron a demostradores familiares o desconocidos atacando a ratones intrusos. Sorprendentemente, los testigos machos, pero no las hembras, mostraron mayor agresividad solo después de observar demostradores familiares, sin efecto alguno de los desconocidos. Dado que las neuronas excitadoras del segmento posteroventral de la amígdala medial (MeApv) se han implicado en la inducción de la agresión, plantearon la hipótesis de que estas neuronas también podrían estar involucradas en la ATS. En apoyo de esta hipótesis, la fotometría de fibra reveló la activación selectiva de neuronas excitadoras MeApv durante ataques de demostradores familiares, pero no desconocidos. La inhibición quimiogénica y optogénica de estas neuronas suprimió la ATS, mientras que su activación durante ataques de demostradores desconocidos promovió la agresión. Estos resultados establecen la familiaridad social como esencial para la transmisión observacional de la agresión e identifican a las neuronas excitadoras MeApv como mediadoras cruciales de este fenómeno, lo que ofrece posibles vías de intervención clínica.

El aprendizaje observacional de la agresión contribuye significativamente a la conducta antisocial; sin embargo, los circuitos neuronales y los factores sociales subyacentes a este fenómeno siguen siendo poco conocidos. Este estudio revela que la familiaridad con un agresor es esencial para la agresión transmitida socialmente en ratones, mediada por la activación de neuronas excitadoras en la amígdala medial posteroventral (MeApv). Mediante fotometría de fibra, quimiogénica y optogénica, los autores demostraron que la actividad neuronal de MeApv es necesaria y suficiente para la expresión de la agresión aprendida. Estos hallazgos revelan un mecanismo de circuito neuronal que vincula la identidad social con la conducta agresiva, lo que destaca una posible diana terapéutica para reducir la agresión patológica y la violencia transmitida dentro de grupos sociales familiares.

La agresión es un comportamiento social complejo con profundas raíces evolutivas, capaz de conferir tanto ventajas adaptativas como graves desventajas. Si bien los encuentros agresivos directos se han estudiado ampliamente, cada vez es más evidente que la agresión también puede adquirirse mediante la observación del comportamiento agresivo de otros.

El trabajo clásico en niños de Bandura y sus colegas en 1961 demostró que la exposición breve a un modelo agresivo o la exposición regular a la agresión mediada por películas intensifica la violencia posterior, y estudios longitudinales vinculan la observación repetida de la agresión familiar o entre pares con la delincuencia y los actos delictivos. La investigación traslacional en animales refleja este patrón, demostrando que los ratones atacan más después de observar peleas entre congéneres. Esta forma observacional de agresión tiene importantes implicaciones para la salud pública y el desarrollo social. A pesar de los claros paralelismos comportamentales entre las especies, los filtros ambientales y los circuitos neuronales que convierten la agresión observada en futuras acciones ofensivas siguen estando poco definidos.

Los paradigmas de aprendizaje social en roedores sugieren que la identidad del demostrador influye significativamente en lo que aprende el observador. Las ratas copian las elecciones de comida solo de sus compañeros de jaula, no de desconocidos, y la intensidad del miedo observacional aumenta cuando el demostrador y el observador son familiares. No se ha resuelto si una regla similar se aplica a la agresión. Dos estudios recientes con ratones ilustran esta ambigüedad. Yang et al. encontraron neuronas "espejo" de agresión hipotalámicas que se activaban durante peleas activas y observadas. Sin embargo, estos observadores no incrementaron sus propios ataques, posiblemente porque los demostradores no les eran

familiares. Por el contrario, Iravedra-García et al. reportaron un aumento de la agresión del observador, pero solo después de 10 sesiones diarias de observación, un programa que probablemente fomentó la familiaridad emergente. En conjunto, estos estudios sugieren que la familiaridad social puede ser un mecanismo crucial que traduce la agresión presenciada en agresión activa.

La amígdala medial (AMe) decodifica señales feromonales y sociales relevantes para la amenaza, el miedo y el ataque. Previamente, se observó que las neuronas excitatorias (CaMKII α^+ /vGlut2 $^+$) dentro de la subdivisión posteroventral de la AMe (AMePv) impulsan la preparación para la agresión, una escalada transitoria de la violencia después de una sola pelea. Dado que tanto la preparación para la agresión como la agresión socialmente aprendida dependen de la experiencia de ataque, es plausible que estas neuronas excitadoras MeApv se activen de forma similar durante la agresión observada, preparando a los ratones cuando el agresor les resulta familiar. Esto se sustenta en el hecho de que la MeApv se proyecta densamente sobre la subdivisión ventrolateral del hipotálamo ventromedial (VmHvl), donde residen las neuronas hipotalámicas de agresión "espejo". Según esta concepción, la función principal de la MeApv en la agresión observada es proporcionar información crucial sobre la identidad del agresor, necesaria para guiar los resultados conductuales.

Magdalene P. Adjei, Elana Qasem, Sophia Aafraq, Jessica T. Jacobs, Savannah Skinner, Fletcher Summa, Claudia Spotanski, Rylee Thompson, Mikaela L. Aholt, Taylor Lineberry and Jacob C. Nordman. *Familiarity Gates Socially Transmitted Aggression via the Medial Amygdala. Journal of Neuroscience* 24 September 2025, 45 (39) e1018252025; <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1018-25.2025>

Un antiguo primo de los humanos probablemente construía herramientas con sus enormes manos

Nuevos fósiles revelan que el *Paranthropus* tenía manos enormes pero diestras. Si hace 1.5 millones de años te hubieras topado con un homínido robusto caminando por la orilla del actual lago Turkana en Kenia, quizá lo hubieras pensado dos veces antes de estrecharle la mano. El primer fósil de una robusta mano, el *Paranthropus boisei*, primo de los humanos, muestra que tenía manos sorprendentemente grandes, pero también diestras, según informan investigadores en *Nature*. "Habría dado un apretón de manos muy firme", afirma la paleoantropóloga Louise Leakey, de la Universidad de Stony Brook y el Instituto de la Cuenca de Turkana (TBI), cuyo equipo encontró los fósiles.

Los investigadores ya sabían que *P. boisei* tenía huesos grandes, una cresta gigante en la parte superior de la cabeza y poderosas mandíbulas y dientes masticadores, pero sabían muy poco sobre su anatomía del cuello para abajo debido a la escasez de fósiles inequívocos de su cuerpo. El primer análisis preciso de la mano de *P. boisei* muestra que era robusta, pero de maneras inesperadas, como la mano de un gorila. También demuestran que era capaz de fabricar herramientas, lo que se suma a la creciente evidencia de que "especies distintas del Homo eran hábiles", afirma el antropólogo biológico Alexandros Karakostis, de la Universidad de Tubinga, quien no formó parte del equipo.

Los científicos han debatido si *P. boisei* fabricaba herramientas de piedra desde 1959, cuando la paleoantropóloga Mary Leakey, abuela de Louise Leakey, encontró el primer cráneo de lo que hoy se conoce como *P. boisei* en Olduvai, Tanzania. Mary Leakey concluyó que las herramientas excavadas junto a él fueron fabricadas por otro homínido, el *Homo habilis* ("hombre manitas" en latín), que encontró un año después en los mismos sedimentos. Posteriormente, investigadores propusieron que otros homínidos que no pertenecían a nuestro género Homo, incluido el *P. boisei*, fabricaron herramientas halladas en nuevos yacimientos. Algunas de esas herramientas de piedra precedieron a la aparición del Homo hace unos 2.5 millones de años, pero sin los huesos de la mano ha sido difícil demostrar qué especies, además del *H. habilis* o el *H. erectus*, fueron capaces de fabricar herramientas que datan de hace 3.3 millones de años.

Esto cambió en 2019 cuando los miembros del TBI, John Lonyericho y Martin Kirinya, comenzaron a encontrar los huesos de la mano, capaces de triturar huesos, dispersos entre dientes, partes del cráneo y huesos del pie en antiguos sedimentos de la orilla del lago Turkana. Los dientes y las partes del cráneo fueron fácilmente identificables como los de *P. boisei*, y todos los fósiles provenían de un

solo individuo, afirma la paleoantropóloga de Stony Brook, Carrie Mongle, quien dirigió el estudio. En muchos sentidos, los huesos de la mano son sorprendentemente similares a los humanos. El pulgar de *P. boisei* era largo en comparación con sus dedos, y las puntas planas de sus dedos eran anchas. Ambos rasgos son esenciales para un agarre preciso, característico de fabricantes de herramientas conocidos, como nuestros ancestros directos *H. habilis* y *H. erectus*, que vivieron en África Oriental hace entre uno y dos millones de años, junto con *P. boisei* y otras especies. Pero los huesos de la mano también eran excepcionalmente robustos, en particular el meñique y el pulgar, lo que implica que estaban unidos a músculos muy fuertes de la mano. "Si alguien hubiera lanzado los huesos del meñique y el pulgar sobre una mesa frente a mí, sin decirme nada, habría dicho gorila", afirma la bióloga evolutiva de la Universidad de Chatham, Erin Marie Williams-Hatala, quien no forma parte del equipo que analizó los fósiles.

¿Por qué *P. boisei* tenía manos tan robustas? Los investigadores solo pueden aventurar una conjetura. Sus dedos no eran curvados, un rasgo común en gorilas, simios y homínidos antiguos que trepan mucho a los árboles. Como resultado, Mongle y sus colegas creen que *P. boisei* usaba sus fuertes manos para alguna otra actividad habitual. Análisis previos de isótopos químicos en otros dientes de *P. boisei* sugieren que comía plantas duras y fibrosas. Quizás las desgarraba con su agarre de hierro, no solo con sus grandes molares, afirma Mongle.

"Estoy de acuerdo", afirma Tracy Kivell, paleoantropóloga del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva. Sin embargo, también cree posible que *P. boisei* golpeará herramientas y siguiera trepando mucho, usando sus fuertes manos para impulsarse a los árboles sin dedos curvados.

Los nuevos huesos del pie de *P. boisei* también muestran que no caminaba con los pies planos como un chimpancé o un gorila, cuando a veces caminaban erguidos en lugar de su modo habitual de locomoción, que es caminar sobre los nudillos. En cambio, *P. boisei* caminaba erguido, con pies similares a los de los humanos, que tienen dedos cortos y arco.

Con los nuevos fósiles de *P. boisei* ya disponibles, Kivell y otros coinciden en que la evidencia sugiere que los homínidos usaban herramientas, incluso si sus músculos robustos y la forma distintiva de los huesos de la muñeca significaban que usaban herramientas de forma diferente a nosotros. Los investigadores ahora tienen una imagen desconcertante de un "hominino completamente extraño, de andar erguido, con manos enormes y un agarre preciso", afirma Williams-Hatala. "La naturaleza es mucho más creativa de lo que creemos".

Ann Gibbons. Science. doi: 10.1126/science.z312ear

El chicle antiguo podría revelar cómo los primeros hombres y mujeres se repartían las tareas

El alquitrán de corteza de abedul, usado como chicle y pegamento, ofrece una perspectiva única sobre la vida de hace 6000 años.

Imagina si tu chicle también pudiera arreglar tu tazón roto. Para los agricultores de hace 6000 años, el alquitrán de corteza de abedul cumplía precisamente eso: servía como refrigerio y como superpegamento. Ahora, por primera vez, investigadores han recuperado ADN y otras pistas no solo de trozos de este material escupidos, sino también de las herramientas y la cerámica que remendaban con él. Los hallazgos, publicados en las Actas de la *Royal Society B*, podrían revelar nuevos conocimientos sobre la alimentación de los europeos prehistóricos, su salud bucal e incluso cómo se repartían las tareas.

Los restos humanos de esta época son escasos, lo que deja a los científicos con muy pocas oportunidades para estudiar directamente el ADN antiguo. Buscar material genético en herramientas y vasijas es un enfoque realmente emocionante para abrir nuevas perspectivas sobre la vida de los pueblos antiguos, afirma Sarah Lacy, antropóloga biológica de la Universidad de Delaware, ajena al estudio.

El alquitrán de corteza de abedul es el material sintético más antiguo conocido del mundo. Para elaborarlo, los habitantes de la Edad de Piedra cocían al fuego manojos de la piel de abedul, que parecía

papel, hasta que las resinas naturales rezumaban y formaban un alquitrán negro y viscoso. Después, usaban la sustancia pegajosa para enmangar hojas de piedra, reparar cerámica agrietada e incluso masticarla como un chicle con sabor a quemado para mantener el alquitrán flexible mientras trabajaban.

Estudios anteriores ya habían recuperado ADN humano de cuatro trozos de alquitrán masticados. Pero los investigadores de ADN antiguo Hannes Schröder y Anna White, del Instituto Globe de la Universidad de Copenhague, y sus colegas se preguntaron si los artefactos pegados con él podrían arrojar más luz sobre estas culturas pasadas.

Para averiguarlo, el equipo examinó 30 muestras de alquitrán de abedul —incluyendo fajos masticados, herramientas con mango y cerámica reparada con alquitrán— procedentes de nueve yacimientos arqueológicos de los Alpes y sus alrededores. La mayoría de los especímenes procedían de asentamientos construidos alrededor de lagos, donde los agricultores neolíticos vivían en palafitos sobre y alrededor del agua. Aunque los huesos y los dientes rara vez sobreviven en entornos tan húmedos, las condiciones de anegamiento eran ideales para la conservación de material orgánico como el alquitrán.

Los investigadores pudieron extraer ADN de 19 de las muestras y determinar el sexo biológico de 16. Los trozos masticados contenían ADN masculino y femenino. Algunos incluso parecían haber sido masticados por varias personas. Curiosamente, los cuatro trozos de alquitrán utilizados para enmangar herramientas de piedra contenían ADN masculino, mientras que los tres alquitranes utilizados para reparar cerámica contenían ADN femenino. Ya se sabía que los humanos prehistóricos usaban brea de abedul para estas tareas, señala Natalija Kashuba, de la Universidad de Uppsala, quien no participó en el trabajo. Sin embargo, es "asombroso" que ahora podamos descubrir aspectos de las personas involucradas. "Es como si estuvieras cerca de los individuos, como las mujeres que ensamblaban estas vasijas, personalizando la historia".

Este descubrimiento también sugiere que la brea de abedul podría algún día ayudar a los investigadores a explorar una cuestión generalmente invisible en el registro arqueológico: cómo se dividía el trabajo en las comunidades prehistóricas. El tamaño de la muestra en el estudio actual aún es demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre la brecha de género entre quienes fabricaban las herramientas y quienes mantenían las vasijas domésticas, advierte White. Sin embargo, la posibilidad de hacer tales inferencias en futuros estudios más amplios es "muy sugerente", dice Lacy, aunque también añade que la persona que aplicó la brea puede ser diferente de quien finalmente usó la herramienta.

La brea también contenía ecos genéticos de otras facetas de la vida cotidiana. El equipo encontró ADN de trigo, cebada, avellano y haya en los trozos masticados. Probablemente se trataba de restos de comidas o refrigerios recolectados. Se encontró ADN de guisantes, avellanos y ovejas en la cerámica reforzada con alquitrán, lo que sugiere que se trataba de alimentos comúnmente almacenados, mientras que se encontró ADN de pescado y jabalí en puntas de flecha pegadas con alquitrán. El ADN de pino y sus firmas químicas solo aparecieron en las muestras con mango, lo que sugiere que se pudo haber añadido resina de pino para hacer el alquitrán más pegajoso para pegar herramientas.

Los trozos masticados también conservaron rastros de saliva antigua, junto con microbios que vivieron en las bocas neolíticas. Cabe destacar que estos microbios se asemejaban más a los microbiomas orales modernos que a los que se encuentran en el cálculo dental, una placa dura como una roca que se acumula en los dientes y que se ha utilizado en el pasado para estudiar microorganismos antiguos en la boca. Esto es significativo, según los investigadores, porque significa que el alquitrán de abedul podría preservar una imagen diferente y previamente desconocida de la salud bucal.

En conjunto, estos hallazgos se suman a un pequeño pero creciente conjunto de evidencias de que el alquitrán de corteza de abedul es un "tipo de muestra realmente interesante", afirma White. Puede ser muy interesante para futuros estudios, especialmente en regiones donde no tenemos acceso a restos humanos.

Celina Zhao. Science. doi: 10.1126/science.zriztu7

El eclipse solar total desencadena comportamientos de aves al amanecer

El eclipse solar que azotó la zona centro-sur y noreste de Estados Unidos brindó la oportunidad de estudiar las respuestas de los animales a los cambios rápidos de luz. **Aguilar et al.** anticiparon este evento y crearon una aplicación que los observadores podían usar para registrar el comportamiento de las aves, con información de más de 10 000 usuarios. Combinaron estos datos con vocalizaciones grabadas localmente y analizadas mediante el modelo de red neuronal artificial BirdNET. En conjunto, estos análisis revelaron que la mitad de las especies respondieron al final del eclipse cantando un coro al amanecer, a pesar de que la "noche" duró solo unos minutos. La variación en la respuesta de las especies también nos informa sobre la variación en la sensibilidad a la luz, con implicaciones para los impactos de la luz artificial.

El 8 de abril de 2024, un eclipse solar total interrumpió los ciclos de luz y oscuridad de las aves norteamericanas durante el período previo a la reproducción primaveral. Al recopilar más de 10 000 observaciones de la comunidad y análisis de inteligencia artificial de casi 100 000 vocalizaciones, Liz A. Aguilar y colegas descubrieron que el comportamiento de las aves se vio sustancialmente afectado por estos pocos minutos de oscuridad vespertina inesperada. Más de la mitad de las especies de aves silvestres modificaron sus ritmos biológicos, y muchas produjeron un coro al amanecer tras el eclipse. Este experimento natural subraya el poder de la luz para estructurar el comportamiento animal: incluso cuando la "noche" dura solo 4 minutos, se producen cambios de comportamiento significativos.

Los eclipses solares totales han cautivado a los humanos durante milenios, y el "Gran Eclipse Americano" de 2024, el 8 de abril, no fue la excepción. Abril en Norteamérica es una época interesante para las aves, muchas de las cuales se preparan para su oportunidad única de reproducirse. Mientras decenas de millones de personas miraban al cielo en busca de su propia experiencia única, muchos se preguntaban cómo responderían las aves silvestres, ya que las aves utilizan la luz para cronometrar comportamientos importantes de forma estacional y diaria. Dado que un eclipse solar total ocurre en el mismo lugar una vez cada tres o cuatro siglos, la mayoría de las aves silvestres, al igual que la mayoría de las personas, nunca han visto cómo el día se transforma rápidamente en noche, para luego regresar minutos después. Aprovechando este experimento natural, los autores utilizaron unidades de grabación autónomas, aprendizaje automático y observaciones comunitarias recopiladas desde México hasta Canadá para cuantificar cómo respondieron las aves silvestres a este cambio de luz inesperado y repentino.

Investigaciones previas arrojan luz sobre esta cuestión, principalmente a través de relatos locales, anecdóticos o específicos de cada especie. Por ejemplo, durante un eclipse de 1932, los residentes de Nueva Inglaterra describieron aves de corral domésticas "apacibles", ganado dirigiéndose a su establo y ranas comenzando su coro crepuscular. En un estudio observacional de animales de zoológico durante el eclipse de agosto de 2017, las aves diurnas regresaron a sus refugios nocturnos, mientras que las especies nocturnas aumentaron su actividad a medida que se acercaba la totalidad. También en 2017, este eclipse de 2.5 minutos cambió la tasa de vocalización de cuatro especies de aves en Nebraska, y un análisis del paisaje sonoro mostró un aumento en la riqueza de especies durante y después de la totalidad. Los enfoques de big data también están utilizando los eclipses solares como experimentos naturales sobre el poder de la luz. Por ejemplo, Nilsson y sus colegas utilizaron un radar Doppler para monitorizar el espacio aéreo biótico durante el eclipse de 2017, notando una disminución de la actividad antes de la totalidad y estallidos de actividad más idiosincrásicos durante la totalidad. Simultáneamente con este estudio del eclipse de 2024, Mann y sus colegas muestrearon la actividad vocal de las aves en más de 300 ubicaciones (la mayoría en eclipse parcial) y descubrieron que las vocalizaciones solo se vieron afectadas en áreas con al menos un 99% de oscurecimiento solar. En conjunto, estos hallazgos enfatizan que la totalidad altera el comportamiento de las aves, lo que subraya la necesidad de nuevos análisis del comportamiento no vocal y los efectos específicos de las especies.

Liz A. Aguilar et al. Total solar eclipse triggers dawn behavior in birds: Insights from acoustic recordings and community science. Science, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769, pp. 152-155. DOI: [10.1126/science.adx3025](https://doi.org/10.1126/science.adx3025)



euroespes
health

Enfermedades del Sistema Nervioso

Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias

La contaminación atmosférica aumenta el riesgo de demencia

La exposición prolongada acelera el desarrollo de la demencia por cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson en personas con predisposición a padecerla.

Un análisis de 56 millones de personas ha demostrado que la exposición a la contaminación atmosférica aumenta el riesgo de desarrollar un tipo particular de demencia, el tercer tipo más común después del Alzheimer y la demencia vascular.

El estudio, publicado en *Science* el 4 de septiembre, sugiere que existe una clara relación entre la exposición prolongada a PM2.5 (partículas suspendidas en el aire de menos de 2.5 micrómetros de diámetro) y el desarrollo de demencia en personas con demencia por cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson.

El estudio descubrió que la exposición a PM2.5 no necesariamente induce la demencia por cuerpos de Lewy, sino que acelera su desarrollo en personas con predisposición genética a padecerla, afirma Hui Chen, neurocientífico clínico de la Universidad Tecnológica de Sídney (Australia).

La demencia por cuerpos de Lewy es un término genérico que abarca dos tipos diferentes de demencia: la enfermedad de Parkinson con demencia y la demencia con cuerpos de Lewy. En ambos casos, la demencia se debe a la acumulación de proteínas α -sinucleína (α Syn) en grumos, llamados cuerpos de Lewy, en las neuronas cerebrales, lo que provoca que estas dejen de funcionar y finalmente mueran. Diversos estudios han sugerido que la exposición prolongada a la contaminación atmosférica procedente de los escapes de los automóviles, los incendios forestales y los gases de las fábricas está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Parkinson con demencia.

El coautor del estudio, Xiaobo Mao, investigador de enfermedades neurodegenerativas en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, Maryland, afirma que él y sus colegas querían determinar si la exposición a PM2.5 también influía en el riesgo de desarrollar demencia por cuerpos de Lewy. Analizaron datos de ingresos hospitalarios entre 2000 y 2014 de 56.5 millones de personas con demencia por cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson, con o sin demencia. Los datos sirvieron para identificar a personas con enfermedades neurológicas graves. Descubrieron que la exposición prolongada a PM2.5 se asociaba con un mayor riesgo de hospitalización por las tres enfermedades neurodegenerativas, incluyendo un 12% más de riesgo de demencia grave con cuerpos de Lewy que requiriera hospitalización. Observaron que vivir en zonas con mayor exposición a PM2.5 se relacionaba con un mayor riesgo relativo de demencia por cuerpos de Lewy —incluyendo demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson con demencia— que de Parkinson sin demencia.

Posteriormente, el equipo realizó experimentos en ratones para investigar por qué la exposición a la contaminación atmosférica afectaba el riesgo de demencia. Los ratones fueron expuestos a la contaminación por PM2.5 a través de las fosas nasales y, posteriormente, los investigadores evaluaron comportamientos relacionados con problemas similares a la demencia. Tras diez meses de exposición a PM2.5, los ratones mostraron dificultades de comportamiento en pruebas de exploración de laberintos para la memoria espacial y en tareas que evaluaban el reconocimiento de nuevos objetos. A los diez meses, el equipo también observó un aumento sustancial en la acumulación de α Syn en el cerebro de los animales.

La exposición a PM2.5 durante diez meses también provocó una contracción del lóbulo temporal medial en ratones, una región cerebral responsable de la formación y recuperación de la memoria. En comparación, no se observaron cambios en el cerebro de ratones modificados genéticamente que carecían de α Syn, lo que sugiere que esta proteína es necesaria para la patología neurodegenerativa.

El equipo también encontró acumulaciones de α Syn en el intestino y los pulmones de los ratones expuestos a PM2.5, pero no en los ratones de control ni en los modificados genéticamente. Mao afirma

que la α Syn actúa como una semilla, que puede propagarse y extenderse desde el intestino hasta el cerebro a través del eje intestino-cerebro, y eventualmente causar la enfermedad de Alzheimer o la demencia por cuerpos de Lewy. Las PM2.5 también se acumulan en los pulmones, causando inflamación antes de entrar al torrente sanguíneo y cruzar la barrera hematoencefálica.

Los investigadores estudiaron posteriormente los cambios en la expresión génica causados por la exposición a PM2.5 en ratones y los compararon con los cambios observados en personas con demencia por cuerpos de Lewy. Se centraron en la corteza cingulada anterior, una región cerebral relacionada con déficits cognitivos en personas con demencia. Encontraron una fuerte correlación entre los cambios en la expresión génica de los ratones expuestos a PM2.5 y las personas con demencia por cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson con demencia, pero ninguna correlación con la enfermedad de Parkinson sin demencia.

Chen afirma que estos hallazgos muestran una clara correlación entre la exposición a PM2.5 y la demencia por cuerpos de Lewy. "Los resultados en ratones reflejan lo que ocurre en humanos", afirma, donde una persona debe ser genéticamente susceptible a desarrollar demencia por cuerpos de Lewy para que la exposición a PM2.5 aumente su riesgo.

La originalidad de sus hallazgos radica en la conexión entre la exposición a PM2.5 y la demencia por cuerpos de Lewy, añade. "El mecanismo en sí no es nuevo", afirma Chen, pero el estudio podría concienciar a otros investigadores sobre la exposición a PM2.5 como un importante factor de riesgo para las enfermedades neurodegenerativas.

Chen también señala que la forma en que expusieron a los ratones a PM2.5 (una dosis alta durante un corto período de tiempo) presentó limitaciones, ya que es diferente a la exposición continua a dosis bajas que experimentan las personas.

Mao afirma que el equipo planea abordar esto en trabajos futuros mediante el uso de modelos que representen con mayor precisión la exposición en el mundo real. Los investigadores también planean analizar si tipos específicos de moléculas de PM2.5 están involucrados en el desarrollo de la demencia por cuerpos de Lewy. Afirma que su estudio ha abierto una ventana a nuevas investigaciones para comprender cómo la contaminación atmosférica causa enfermedades neurodegenerativas.

Rachel Fieldhouse. Nature 645, 566-567 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02844-9>

Zhang, X. et al. Science 389, eadu4132 (2025).

Best Rogowski, C. B. et al. Lancet Planet. Health 9, 101266 (2025).

Relación directa entre consumo de alcohol y riesgo de demencia: Ningún nivel de consumo de alcohol es seguro para el cerebro

Ningún nivel de consumo de alcohol es seguro para el cerebro, e incluso un consumo moderado está relacionado con un mayor riesgo de demencia, según los resultados de un amplio estudio observacional. La investigación combinó análisis observacionales, que mostraron una relación en forma de U entre el consumo de alcohol y la demencia, con análisis genéticos que apuntaron a un papel causal del alcohol en el riesgo de demencia.

"Nuestro estudio proporciona más evidencia de que el consumo moderado de alcohol no protege, a pesar de lo que muchos pacientes creen", declaró a *Medscape Medical News* la autora principal, Dra. Anya Topiwala, investigadora clínica sénior del Departamento Nuffield de Salud Poblacional de la Universidad de Oxford, Oxford, Inglaterra. "Incluso cantidades muy pequeñas de alcohol pueden dañar el cerebro y aumentar el riesgo de demencia", añadió.

Los hallazgos se publicaron el 23 de septiembre en *BMJ Evidence Based Medicine*.

Las investigaciones previas sobre el impacto del consumo de alcohol en el riesgo de demencia han sido bastante contradictorias, señaló Topiwala. Algunos estudios han vinculado el consumo excesivo de alcohol con un mayor riesgo de demencia, mientras que otros sugieren que el consumo moderado de alcohol podría tener un efecto protector. Sin embargo, datos recientes de neuroimagen han demostrado una asociación perjudicial entre el consumo de alcohol y la salud cerebral, incluso en niveles bajos. La mayoría de estos estudios fueron observacionales y se centraron en adultos mayores, y a menudo no lograron distinguir entre exbebedores y abstemios de toda la vida, factores que dificultan los intentos de establecer la causalidad.

"Queríamos proporcionar información más precisa, en particular mediante análisis genéticos, que consideramos el mejor enfoque en ausencia de un ensayo controlado aleatorizado", afirmó Topiwala. Añadió que un ensayo de este tipo sería imposible debido a cuestiones prácticas y éticas. El estudio incluyó datos de participantes de dos grandes biobancos: el Programa del Millón de Veteranos (MVP), que ha inscrito a veteranos estadounidenses de ascendencia europea, africana y latinoamericana desde 2011, y el Biobanco del Reino Unido (UKB), que reclutó voluntarios, principalmente de ascendencia europea, entre 2006 y 2010.

Para los análisis observacionales, los investigadores evaluaron el consumo de alcohol mediante el consumo de bebidas por semana (DPW) declarado por los propios participantes, definiendo una bebida estándar como aproximadamente 14 g de etanol. También utilizaron la Prueba de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol (TAC), una herramienta de cribado clínico con puntuaciones que van de 0 a 12. El resultado principal del estudio fue la demencia por cualquier causa. En lugar de centrarse únicamente en la enfermedad de Alzheimer, el estudio examinó una amplia gama de fenotipos de demencia. Para reducir el riesgo de causalidad inversa, se excluyó de los análisis a los participantes que ya habían sido diagnosticados con demencia en el momento de la inscripción.

Los investigadores ajustaron los datos por edad, sexo, ingresos, educación, tabaquismo e IMC. En la cohorte MVP, también tuvieron en cuenta el traumatismo craneoencefálico, el trastorno de estrés postraumático y el consumo de sustancias. El análisis observacional incluyó a 559 559 participantes de entre 56 y 72 años de ambas cohortes. De ellos, 14 540 del grupo estadounidense y 12 del grupo británico desarrollaron demencia durante un seguimiento promedio de 4 años. Un total de 48 034 participantes fallecieron durante el período del estudio. Más del 90% de los participantes de ambas cohortes informaron haber consumido alcohol.

Los análisis observacionales revelaron una relación en forma de U entre el consumo de alcohol autodeclarado y la incidencia de demencia entre los participantes MVP y UKB de ascendencia europea, observándose el menor riesgo en los bebedores de bajo a moderado consumo, en comparación con los abstemios. En comparación con los bebedores moderados (< 7 DPW), los abstemios (nunca bebedores o exbebedores), los bebedores empedernidos (> 40 DPW) y los bebedores dependientes presentaron un riesgo elevado de demencia (cociente de riesgos instantáneos [HR] para bebedores dependientes: 1.51; IC del 95%: 1.42-1.60). En el UKB, pero no en el MVP, los bebedores moderados (7-14 DPW) presentaron una incidencia de demencia significativamente menor que los bebedores moderados.

Cuando se midió el consumo de alcohol más cerca del diagnóstico de demencia, se redujeron los riesgos perjudiciales del consumo excesivo de alcohol, y el consumo moderado de alcohol se asoció con un aparente efecto protector (HR: 0.87; IC del 95%: 0.78-0.97). Esto podría deberse a que los bebedores que desarrollaron demencia habían reducido su consumo de alcohol en los años previos al diagnóstico, señalaron los investigadores.

Los investigadores también realizaron análisis genéticos con 2.4 millones de participantes de 45 estudios de asociación del genoma completo. Examinaron el comportamiento de consumo de alcohol, incluyendo los rasgos de cantidad-frecuencia, así como el consumo problemático de alcohol y el trastorno por consumo de alcohol (TCA) o dependencia.

Mediante la aleatorización mendeliana (RM), que utiliza datos genéticos para estimar los efectos causales, los investigadores compararon el riesgo genético de los participantes a padecer demencia.

Aplicaron el método de ponderación de la varianza inversa (PVI) para evaluar si los rasgos de consumo de alcohol influyen en el riesgo de demencia y utilizaron la RM inversa para evaluar si la demencia afecta al consumo de alcohol. A diferencia de los análisis observacionales, los análisis genéticos incluyeron tanto casos incidentes como prevalentes. Estos análisis mostraron que un mayor riesgo genético de consumo de alcohol, incluyendo el consumo problemático y dependiente, se asoció con un mayor riesgo de demencia entre los participantes de ascendencia europea. Por ejemplo, un aumento de una a tres semanas de consumo de alcohol (DPW) o de cinco a 16 semanas de consumo de alcohol (DPW) se asoció con un 15% más de riesgo de demencia (odds ratio [OR] de IVW: 1.15; IC del 95%: 1.03-1.27). Además, un aumento del doble del riesgo genético de TCA se asoció con un 16% más de riesgo de demencia (OR de IVW: 1.16; IC del 95%: 1.03-1.30).

Topiwala señaló que ella y sus colegas no pudieron realizar análisis genéticos de forma adecuada en personas sin ascendencia europea debido al tamaño de la muestra. A diferencia de los análisis observacionales, los bajos niveles de consumo de alcohol no mostraron ningún efecto protector. En cambio, el riesgo de demencia aumentó de forma constante con un mayor consumo de alcohol predicho genéticamente. Por ejemplo, los participantes con un promedio de 12 semanas de consumo de alcohol (DPW) presentaron un mayor riesgo de demencia (OR: 1.09; IC del 95%: 1.04-1.15). Análisis posteriores mostraron que estos resultados no se vieron influenciados por la edad ni el sexo (factores no afectados por el alcohol), lo que sugiere que los hallazgos reflejan efectos causales en lugar de factores de confusión. Sin embargo, Topiwala señaló que la muestra de veteranos estadounidenses estaba compuesta predominantemente por hombres.

La consistencia de los resultados en múltiples fenotipos relacionados con el alcohol refuerza aún más su robustez, señalaron los investigadores. Los análisis también descartaron la causalidad inversa, lo que indica que la demencia no impulsa un mayor consumo de alcohol.

Los resultados de los análisis genéticos mediante RM "nos han convencido mucho más de que existe un efecto causal" del consumo de alcohol sobre la demencia, comentó Topiwala.

Los resultados tienen importantes implicaciones para la salud pública. Reducir la prevalencia del TCA a la mitad "podría reducir los casos de demencia hasta en un 16%, lo que destaca la reducción del consumo de alcohol como una posible estrategia en las políticas de prevención de la demencia", escribieron los autores.

La falta de capacidad para detectar efectos en grupos no europeos fue una posible limitación de este estudio. Otra fue que los diagnósticos de demencia se obtuvieron a partir de historiales médicos electrónicos, que podrían estar sujetos a sesgo de verificación.

Al solicitarle sus comentarios, la Dra. Heather M. Snyder, vicepresidenta sénior de relaciones médicas y científicas de la Asociación de Alzheimer, coincidió en que los hallazgos contradicen hallazgos previos sobre un posible efecto protector del consumo de alcohol de leve a moderado. Señaló que la población del estudio es muy amplia, pero que el análisis no está exento de limitaciones y que los hallazgos deben replicarse.

"En la práctica clínica, un profesional de la salud puede asesorar a los pacientes sobre el impacto general del consumo limitado o moderado de alcohol, como el mayor riesgo de cáncer de mama femenino y fibrilación auricular", afirmó Snyder. "La complejidad del consumo de alcohol en la cognición ahora puede ser parte de ese debate, pero las directrices específicas basadas únicamente en este artículo son limitadas", añadió. Mientras tanto, "las acciones positivas cotidianas pueden marcar la diferencia en la salud cerebral", afirmó Snyder, señalando los 10 hábitos saludables para el cerebro de la Asociación del Alzheimer.

Pauline Anderson. No Level of Alcohol Use Is Safe for the Brain - Medscape - September 29, 2025.

La reducción de amiloide es clínicamente beneficiosa en el Alzheimer temprano

La reducción de la carga amiloide tras el tratamiento con el anti-amiloide donanemab (Kisunla, Eli Lilly) se correlacionó fuertemente con un deterioro cognitivo y funcional más lento en adultos con enfermedad de Alzheimer (EA) sintomática temprana, según un análisis secundario del ensayo de fase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2.

El estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 demostró que donanemab eliminó eficazmente las placas de beta-amiloide del cerebro y demostró una ralentización estadísticamente significativa del deterioro cognitivo y funcional en comparación con placebo.

“Este análisis secundario evaluó la correlación entre estos dos criterios de valoración y demostró que unos niveles más bajos de amiloide cerebral tras el tratamiento se asociaron directamente con una mayor ralentización del deterioro cognitivo y funcional”, declaró a *Medscape Medical News* el Dr. Ming Lu, vicepresidente asociado de Estadística de Eli Lilly and Company y autor del análisis secundario. “Estos resultados respaldan el creciente conocimiento de que la focalización de la beta-amiloide en el cerebro es un enfoque terapéutico válido y que los pacientes pueden beneficiarse de la reducción de la carga de beta-amiloide”, afirmó Lu. El estudio se publicó el 13 de octubre en *JAMA Neurology*.

Los resultados del ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2 mostraron que el tratamiento con donanemab redujo significativamente la placa amiloide en 87 centiloides (CL) durante 76 semanas y ralentizó la progresión clínica en un 22% y un 29% en comparación con placebo, según las puntuaciones de la Escala Integrada de Calificación de la EA (iADRS) y la Escala Clínica de Calificación de la Demencia-Suma de Recuadros (CDR-SB), respectivamente.

Estos resultados llevaron a la aprobación de donanemab para la EA sintomática temprana en julio de 2024. Sin embargo, la relación entre la eliminación de amiloide y el beneficio clínico sigue siendo incierta, con resultados dispares en estudios con fármacos similares, como aducanumab y lecanemab.

Para investigar, Lu y sus colegas analizaron a 1582 participantes (edad media: 73 años) del estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 con patología confirmada de amiloide y tau; 766 recibieron donanemab (cada 4 semanas durante un máximo de 72 semanas, con evaluación de los resultados hasta las 76 semanas) y 816 recibieron placebo. Clasificaron a los participantes en uno de 10 grupos (deciles) según su valor de amiloide más bajo observado después del tratamiento. El deterioro cognitivo se evaluó mediante las puntuaciones iADRS y CDR-SB durante 76 semanas, y los biomarcadores plasmáticos medidos incluyeron tau fosforilada (p-tau217 y p-tau181), proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y cadena ligera de neurofilamentos (NfL). Se calcularon las correlaciones entre la media de los niveles de amiloide y los cambios clínicos o en biomarcadores mediante modelos mixtos para medidas repetidas. Al inicio del estudio, los valores medios de amiloide fueron de 143.4 CL en el decil superior y de 87.5 CL en el decil inferior, en comparación con la media general del ensayo de 102.9 CL.

En toda la población del ensayo, los niveles más bajos de amiloide después del tratamiento se correlacionaron con una progresión clínica más lenta, medida mediante la puntuación iADRS (coeficiente de determinación [R^2]: 0.73) y la puntuación CDR-SB (R^2 : 0.87), así como con una disminución de las puntuaciones p-tau217 (R^2 : 0.86), p-tau181 (R^2 : 0.88) y GFAP (R^2 : 0.87), pero no de las puntuaciones NfL (R^2 : 0.03).

Casi todos (99.6%) los participantes en los tres deciles más bajos de amiloide después del tratamiento recibieron donanemab, y todos (100%) los participantes tratados con donanemab en los tres deciles más bajos lograron una depuración de amiloide (< 24.1 CL) a las 76 semanas.

Los participantes en los deciles más bajos de amiloide presentaron el menor deterioro cognitivo, mientras que aquellos con mayor amiloide después del tratamiento (principalmente con placebo) empeoraron más rápidamente. Los pacientes que lograron una depuración de amiloide experimentaron la progresión más lenta de la enfermedad.

"Este es el primer análisis publicado con un solo agente antiamiloides, a diferencia de las comparaciones entre fármacos, que demuestra claramente que la depuración completa con el tratamiento aumenta la probabilidad de un beneficio clínico", declaró a *Medscape Medical News* el investigador del estudio, Dr. David Knopman, profesor de neurología en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. "Esto tiene importantes implicaciones para comprender el funcionamiento de los fármacos, pero también demuestra en la práctica la utilidad, o la falta de ella, de continuar el tratamiento más allá de los 18 meses en un paciente que no logró eliminar completamente el amiloide a los 18 meses", afirmó Knopman.

Al comentar los hallazgos, la Dra. Rebecca M. Edelmayer, vicepresidenta de participación científica de la Asociación del Alzheimer, afirmó que los investigadores saben desde hace tiempo que la acumulación de beta-amiloides es clave para la progresión del Alzheimer. "Este artículo refuerza que también es un objetivo terapéutico importante, viable y útil en personas con Alzheimer sintomático temprano", declaró a *Medscape Medical News*, añadiendo que las reducciones significativas de placa se correlacionan con los mejores resultados.

Edelmayer añadió que el análisis también "refuerza aún más la necesidad y los beneficios del diagnóstico y la intervención temprana y precisa para obtener el mayor efecto posible del tratamiento". "En la vida real, la mayoría de las personas con demencia, independientemente del diagnóstico, presentan cambios cerebrales característicos de más de una enfermedad o demencia, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy y otras. Esto se conoce como demencia mixta. Esta realidad refuerza la necesidad de desarrollar estrategias de tratamiento que aborden el Alzheimer y otras demencias de múltiples maneras y desde múltiples perspectivas", señaló Edelmayer.

Añadió que la Asociación del Alzheimer se compromete a impulsar todas las posibles vías de tratamiento y a explorar métodos para combinar diversos enfoques en terapias combinadas.

"Por ejemplo, la iniciativa Part the Cloud de la Asociación del Alzheimer ha recaudado casi 90 millones de dólares y financiado 72 ensayos clínicos en todo el mundo centrados en una amplia gama de nuevos e innovadores objetivos de tratamiento", añadió Edelmayer.

La financiación de esta investigación fue proporcionada por Eli Lilly and Company. Lu y ocho coautores declararon tener relaciones con la empresa. Knopman y Edelmayer declararon no tener ninguna declaración.

Megan Brooks. More Evidence Lowering Amyloid Is Clinically Beneficial in Early Alzheimer's - Medscape - October 16, 2025.

El sistema de depuración de desechos del cerebro (Sistema Glinfático) está implicado en la demencia

El deterioro de la función glinfática (el sistema de depuración de desechos del cerebro) podría ayudar a explicar cómo los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) pueden desencadenar la demencia.

En un amplio estudio del Biobanco del Reino Unido, los marcadores de resonancia magnética de la alteración del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del flujo glinfático predijeron la demencia futura y se relacionaron estrechamente con factores de riesgo vascular, como la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo y la rigidez arterial.

Descubierto hace poco más de una década, el sistema glinfático depende de la circulación y el drenaje eficientes del LCR. Cuando este proceso se ve afectado, la capacidad del cerebro para depurar amiloide, tau y otras toxinas disminuye, lo que podría acelerar el desarrollo de la demencia.

"El estudio demuestra, con datos muy convincentes, que estos marcadores predicen el riesgo de demencia y también que se relacionan con factores de riesgo cardiovascular", declaró a *Medscape*

Medical News el autor del estudio, el Dr. Hugh S. Markus, profesor de medicina del ictus en el Departamento de Neurociencias Clínicas de la Universidad de Cambridge, Reino Unido. "Esto ofrece una forma novedosa de abordar o tratar la demencia. Si se pudiera mejorar el flujo glinfático, se podría reducir el riesgo de demencia".

Los resultados del estudio se publicaron el 23 de octubre en *Alzheimer's & Dementia* y se presentaron simultáneamente en el 17.º Congreso Mundial de Ictus (WSC) 2025 en Barcelona.

A lo largo de los años, los estudios en modelos animales de demencia y enfermedad cerebral de pequeños vasos han ayudado a esclarecer el funcionamiento del sistema glinfático. Como explican los autores, el LCR se produce continuamente en el plexo coroideo (CP), lo que genera una presión que impulsa su flujo desde los ventrículos cerebrales hacia el espacio subaracnoideo. Desde allí, el LCR entra en el tejido cerebral a través de los espacios perivasculares (EVP), donde se intercambia con el líquido intersticial. Este intercambio facilita la eliminación de desechos metabólicos del cerebro a través del EVP.

Hasta hace poco, la función glinfática solo podía estudiarse en ratones. Los avances en resonancia magnética permiten evaluar este sistema indirectamente en humanos. Los investigadores están utilizando métodos basados en aprendizaje automático para cuantificar los marcadores de imagen de la función glinfática en grandes poblaciones.

"Aplicamos estas técnicas para determinar si el drenaje glinfático cerebral estaba alterado en personas con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad de pequeños vasos cerebrales y, de especial importancia, para determinar si esto predecía la demencia", afirmó Markus.

Los investigadores examinaron varios biomarcadores basados en resonancia magnética que sirven como indicadores indirectos de la dinámica del LCR y la glinfática. Estos incluyeron:

Volumen del EVP, que refleja el tamaño de los pequeños canales que discurren junto a los vasos sanguíneos. Imágenes del tensor de difusión: análisis a lo largo del EVP (DTI-ALPS), que mide el movimiento de las moléculas de agua a lo largo de los espacios perivasculares. Valores más altos indican una depuración más eficiente del LCR. Acoplamiento del LCR dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD-LCR), que captura la relación entre el flujo sanguíneo cerebral y la entrada de LCR desde la médula espinal hacia el tronco encefálico. Un acoplamiento deficiente indica una reducción del flujo de LCR y la glinfática. Volumen del CP, ya que el agrandamiento del CP se ha relacionado con una disminución de la producción de LCR y la depuración de desechos.

El estudio incluyó a 44 384 participantes (edad media: 65 años; 47.9% hombres) con datos de resonancia magnética disponibles. Durante una mediana de seguimiento de 5.3 años, 133 participantes desarrollaron demencia. Los valores basales más altos de DTI-ALPS se asociaron con un menor riesgo de demencia tras ajustar por edad, sexo y educación (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0.866; IC del 95%: 0.797-0.942; $p = 0.001$). Un mayor volumen de CP predijo la conversión a demencia (HR corregido: 1.185; IC del 95%: 1.088-1.291; $p < 0.001$), al igual que un menor acoplamiento BOLD-CSF (HR corregido: 0.875; IC del 95%: 0.806-0.951; $p = 0.001$). Sin embargo, el volumen de PVS no predijo la conversión a demencia (HR corregido: 1.013; IC del 95%: 0.940-1.091; $p = 0.730$).

El daño vascular afecta la limpieza cerebral. Todos los principales factores de riesgo de ECV se asociaron con signos de alteración del flujo glinfático en múltiples marcadores de imagen. Por ejemplo, una presión arterial sistólica más alta se correlacionó con un mayor volumen de la EVP, una menor DTI-ALPS, un mayor volumen de la CP y un acoplamiento BOLD-LCR más débil ($p < 0.001$ para todos). La diabetes mostró un patrón similar, con una menor DTI-ALPS, un mayor volumen de la CP y un acoplamiento BOLD-LCR reducido, aunque no se asoció con el volumen de la EVP.

Cuando los investigadores examinaron los posibles mediadores del riesgo de demencia, la diabetes resultó ser particularmente importante, afirmó Markus. Tanto la DTI-ALPS como el volumen de la CP mediaron parcialmente las asociaciones entre las hiperintensidades de la sustancia blanca y la demencia, así como entre la duración de la diabetes y la demencia.

Los marcadores de imagen también se vincularon con medidas de la función cardíaca y arterial, incluyendo el grosor máximo de la íntima-media carotídea, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la rigidez arterial, aunque la intensidad de estas asociaciones varió.

Los hallazgos arrojan luz sobre cómo los factores de riesgo de ECV podrían contribuir a la demencia. Afecciones como la hipertensión y la diabetes pueden dañar los pequeños vasos sanguíneos del cerebro, lo que a su vez provoca disfunción glinfática, explicó Markus.

Además de los factores de riesgo vascular examinados en el estudio, la falta de sueño también puede alterar el sistema de depuración de desechos del cerebro, señaló Markus. Se ha sugerido que la falta de sueño es un factor importante que interfiere con la función glinfática y reduce la depuración de toxinas del cerebro, añadió.

Con un panorama más claro de los procesos patológicos que provocan la demencia, el siguiente paso es identificar maneras de abordar el sistema glinfático para reducir el riesgo. Markus destacó las investigaciones emergentes que prueban agentes en investigación diseñados para restaurar o mejorar la función natural de depuración de desechos del cerebro.

Además de controlar la presión arterial, actualmente existen pocos tratamientos eficaces para la demencia vascular, que resulta de la reducción del flujo sanguíneo al cerebro, explicó Markus. Lo mismo ocurre con la enfermedad de Alzheimer, donde las terapias antiamiloides "no son de gran ayuda", añadió.

El estilo de vida importa. En un comentario sobre la investigación para *Medscape Medical News*, el Dr. Ozama Ismail, director de programas científicos de la Asociación del Alzheimer, afirmó que el estudio ayuda a esclarecer las complejas relaciones entre los cambios vasculares en el cerebro, la eliminación de desechos nocivos y la aparición de demencia. "De esta manera, podría ayudarnos a identificar futuros objetivos de tratamiento y reducción del riesgo", afirmó. Ismail añadió que las investigaciones han demostrado sistemáticamente una estrecha relación entre la salud cardíaca y la salud cerebral, y señaló que el estudio US POINTER de la Asociación del Alzheimer demostró recientemente que una dieta cardiosaludable y el ejercicio regular pueden ayudar a retrasar el deterioro cognitivo en personas con mayor riesgo.

Los investigadores planean incorporar evaluaciones del sueño en el hogar en un subestudio US POINTER para examinar si los cambios en el estilo de vida pueden mejorar el sueño. El sistema glinfático parece estar más activo durante el sueño, señaló Ismail.

El estudio contó con el apoyo de la Fundación Británica del Corazón, el Centro de Excelencia en Investigación de la Fundación Británica del Corazón de Cambridge y el Centro de Investigación Biomédica del Instituto Nacional de Investigación en Salud y Atención de los Hospitales Universitarios de Cambridge.

Pauline Anderson. Brain's Waste Clearance System Implicated in Dementia - Medscape - October 24, 2025.

Enfermedad de Parkinson

Nuevas opciones terapéuticas en la enfermedad de Parkinson

La compañía farmacéutica global Bayer ha anunciado un progreso significativo en sus esfuerzos para combatir la enfermedad de Parkinson (EP), con dos terapias en investigación que inician ensayos clínicos avanzados. Un primer paciente ha sido aleatorizado en el ensayo piloto de fase III para Bemdaneprocel, una terapia celular, mientras que el ensayo de fase II para la terapia génica AB-1005 ha comenzado la aleatorización de participantes en Europa.

Tanto bemdaneprocel como AB-1005 están destinados al tratamiento de la enfermedad de Parkinson en etapa moderada y se están desarrollando mediante colaboraciones con las filiales de Bayer, BlueRock Therapeutics y AskBio, respectivamente. Christian Rommel, director global de Investigación y Desarrollo de Bayer, destacó el "enfoque dual" de la compañía, que utiliza tanto terapias celulares como génicas, afirmando que maximiza el potencial de ofrecer nuevas esperanzas a los pacientes.

Bemdaneprocel (BRT-DA01) es una terapia celular en investigación diseñada para reemplazar las neuronas productoras de dopamina que se pierden progresivamente en la enfermedad de Parkinson. La terapia utiliza precursores de neuronas dopaminérgicas derivados de células madre pluripotentes embrionarias humanas. Estos precursores se implantan quirúrgicamente en el cerebro, donde se espera que continúen desarrollándose hasta convertirse en neuronas dopaminérgicas maduras. Al trasplantarse, tienen el potencial de reconstruir las redes neuronales gravemente afectadas por la enfermedad de Parkinson y de restaurar potencialmente la función motora y no motora. En 2021, bemdaneprocel recibió la Designación de Vía Rápida y, en 2024, la designación de Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa (RMAT) de la FDA.

El ensayo exPDite-2, recientemente iniciado, es el primer estudio clínico fundamental de Fase III para una terapia en investigación derivada de células madre pluripotentes alogénicas para la EP. Este ensayo multicéntrico, doble ciego, evaluará la eficacia, la seguridad y el impacto general de la terapia en comparación con un control de cirugía simulada. El ensayo está diseñado para inscribir a aproximadamente 102 participantes, siendo el criterio de valoración principal el cambio desde el inicio hasta la semana 78 en la medición diaria de tiempo ON en pacientes con EP sin discinesia problemática. También incluirá criterios de valoración secundarios para evaluar medidas objetivas de movimiento, síntomas no motores, seguridad y tolerabilidad, y calidad de vida. Los resultados obtenidos de este ensayo se pretende que formen parte de un paquete de datos para respaldar las solicitudes regulatorias para la autorización de comercialización.

La terapia génica AB-1005 es un vector viral adenoasociado (AAV2) que libera el transgén del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial humana (GDNF). Esto permite la expresión estable y continua del GDNF en el cerebro, un factor que promueve la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas en estudios preclínicos.

El ensayo de fase II para AB-1005, conocido como REGENERATE-PD, se ha expandido a Europa, con participantes que ahora están siendo aleatorizados en el Reino Unido y Polonia. El ensayo ya está en marcha en Estados Unidos y pronto incluirá centros en Alemania. El Dr. Adrian Kells, de AskBio, destacó la importancia de esta expansión para los pacientes y la comunidad médica, destacando el potencial de las terapias neurorestaurativas para esta enfermedad grave y progresiva.

El Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común y de mayor crecimiento a nivel mundial, afectando a más de 10 millones de personas. Se caracteriza por la muerte de las células nerviosas productoras de dopamina en el cerebro, lo que provoca síntomas motores como temblores y rigidez muscular, así como síntomas no motores como fatiga y depresión.

Actualmente, no existe cura y los tratamientos existentes se consideran inadecuados para controlar todos los síntomas. Los avances de Bayer en terapia celular y génica ponen de relieve un esfuerzo estratégico para desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad que puedan abordar las causas fundamentales de la enfermedad y ofrecer un nuevo paradigma de tratamiento. Tanto bemdaneprocel como AB-1005 son terapias en investigación, y su eficacia y seguridad aún no han sido completamente evaluadas ni aprobadas por ninguna autoridad reguladora.

Fuente: <https://www.bayer.com/media/en-us/bayer-first-company-to-advance-cell-therapy-as-well-as-gene-therapy-against-parkinsons-disease/>

¿Son las piernas inquietas un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson?

El síndrome de piernas inquietas (SPI), también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom, es un trastorno neurológico del movimiento de las extremidades que a menudo se asocia con molestias del sueño. Los pacientes con SPI tienen una dificultad característica para describir sus síntomas. Pueden referir sensaciones, como una necesidad casi irresistible de mover las piernas, que no son dolorosas, pero sí claramente molestas. El SPI puede provocar una discapacidad física y emocional significativa.

El SPI a menudo no se reconoce o se diagnostica erróneamente. Muchos pacientes no reciben el diagnóstico hasta 10 a 20 años después del inicio de los síntomas. El SPI puede comenzar a cualquier edad, incluso en la infancia, pero la mayoría de los pacientes gravemente afectados son de mediana edad o mayores.

Las sensaciones del SPI suelen empeorar durante la inactividad y a menudo interfieren con el sueño, lo que provoca privación crónica del sueño y estrés. Una vez diagnosticado correctamente, el síndrome de piernas inquietas (SPI) suele tratarse eficazmente y, en algunos casos secundarios, incluso puede curarse.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) se ha vinculado a un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson (EP), según nuevos hallazgos que sugieren que la asociación podría ir más allá de la vía dopaminérgica.

En un estudio retrospectivo de casi 20 000 personas, el 1.6 % de quienes presentaban SPI desarrollaron EP, en comparación con el 1.0% de quienes no presentaban SPI. Entre los pacientes con SPI, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD) se asoció con un menor riesgo de desarrollar EP (0.5%) en comparación con los individuos no tratados (2.1%), lo que sugiere un posible efecto protector.

«Con base en estos hallazgos, podría ser más razonable interpretar el SPI como un posible factor de riesgo para la EP en lugar de una manifestación temprana», escribieron el investigador principal, el Dr. Myeonghwan Bang, del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Ilsan del Servicio Nacional de Seguro Médico en Goyang, Corea del Sur, y sus colegas de Corea del Sur. El estudio se publicó en línea el 6 de octubre en *JAMA Network Open*.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) comparte mecanismos dopaminérgicos con la EP, y ambos responden a los AD, lo que plantea dudas sobre si el SPI podría ser un marcador temprano de la EP.

Dos estudios longitudinales previos exploraron esta posible relación, pero su población predominantemente masculina limitó la aplicabilidad más amplia de los hallazgos. El actual estudio de cohorte nacional es el primero en evaluar la asociación en una población general con SPI (63% mujeres) y en examinar si el tratamiento con AD, como pramipexol o ropinirol, influye en el riesgo de EP.

Los investigadores analizaron datos de la cohorte de muestra del Servicio Nacional de Seguro Médico de Corea (2002-2019), una muestra aleatoria estratificada del 2% de la población coreana, que abarca a un millón de personas. Los casos de SPI se identificaron utilizando el código G25.8 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión (CIE-10), que requiere al menos dos diagnósticos ambulatorios para garantizar la validez; se excluyeron los casos de una sola visita. También se excluyeron los pacientes con EP preexistente, EP diagnosticada antes del inicio del SPI, con datos socioeconómicos faltantes o con individuos de control no emparejados.

La cohorte final incluyó a 9919 pacientes con SPI, cada uno emparejado 1:1 con un individuo de control según edad, sexo, ingresos, región, puntuación del Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) y fecha índice. La EP se identificó mediante el código G20 de la CIE-10 o el código de registro de enfermedades raras V124, y las covariables incluyeron la puntuación del ICC, los trastornos del sueño y la anemia ferropénica.

Los pacientes con SPI se dividieron según el tratamiento con DA: el grupo tratado con DA incluyó a aquellos con al menos dos visitas ambulatorias u hospitalizaciones por pramipexol o ropinirol, lo que representa un presunto SPI primario que responde al tratamiento con DA, mientras que el grupo sin tratamiento con DA incluyó a pacientes que no cumplían estos criterios, lo que representa un presunto SPI secundario.

El estudio comparó el riesgo y el momento del desarrollo de la EP entre los subgrupos de SPI y los individuos de control emparejados. Los participantes tenían una edad media de 50 años. Al inicio del

estudio, la única diferencia estadísticamente significativa entre los grupos fue el consumo de alcohol, reportado en el 32.7% del grupo con SPI frente al 36.2% del grupo control. En la cohorte con SPI, 3077 pacientes recibieron tratamiento con AD, mientras que 6842 no. Durante el seguimiento, 15 pacientes tratados desarrollaron EP, lo que representa una incidencia del 0.5% en comparación con 143 casos entre los pacientes no tratados, lo que representa una incidencia del 2.1%.

En comparación con los individuos control, los pacientes con SPI tratados con AD presentaron una menor incidencia acumulada de EP a 15 años, mientras que los pacientes no tratados presentaron una mayor incidencia durante el mismo período.

Los pacientes tratados también experimentaron un tiempo significativamente más largo hasta el diagnóstico de EP (diferencia, 0.03 años; IC del 95%, 0.01-0.06; $P = 0.003$), mientras que el grupo no tratado tuvo un tiempo significativamente más corto hasta el diagnóstico (diferencia, -0.09 años; IC del 95%, -0.12 a -0.06; $P < 0.001$).

Las limitaciones del estudio incluyen que los diagnósticos de SPI y/o EP se basaron en los códigos CIE-10, lo que plantea la posibilidad de infradiagnóstico o sobrediagnóstico, señalaron los investigadores. También señalaron que es posible que, en algunos casos, el trastorno del sueño de movimientos oculares rápidos se haya diagnosticado erróneamente como SPI.

En un comentario adjunto, el Dr. Mark S. Baron, investigador jubilado del Centro de Investigación, Educación y Clínica de la Enfermedad de Parkinson del Sureste del Centro Médico de la Administración de Veteranos de Richmond, Richmond, Virginia, señaló varias preocupaciones. Enfatizó que, si bien el estudio puede respaldar sugerencias previas de que el SPI está relacionado con un mayor riesgo de EP, posiblemente como un signo temprano o prodrómico, se deben considerar cuidadosamente otras explicaciones para los hallazgos, tanto en este como en estudios previos. Por ejemplo, señaló que los investigadores no especificaron la especialidad del médico que realizó los diagnósticos de EP o SPI, lo que calificó como una "limitación importante", ya que no está claro si un neurólogo o un especialista en medicina del sueño confirmó alguno de los casos. Señaló que no hay duda de que una parte considerable de estos diagnósticos fueron inexactos. Además, Baron señaló que el trastorno de conducta del sueño con movimientos oculares rápidos a menudo se diagnostica erróneamente como movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, lo que a su vez puede conducir a diagnósticos erróneos de SPI. Un diagnóstico de SPI también puede dar lugar a derivaciones a neurología, lo que aumenta la probabilidad de un diagnóstico posterior de EP. Baron añadió que los estudios genómicos respaldan principalmente una vía no dopaminérgica para el SPI. Además, "estos estudios genómicos no lograron respaldar una asociación entre el SPI y la enfermedad de Parkinson".

Damian McNamara. Restless Legs a Parkinson's Disease Risk Factor? - Medscape - October 10, 2025.

Una nueva tecnología de imagen descubre una proteína oculta que predice la enfermedad de Parkinson

Los investigadores llevan más de un siglo investigando las causas de la enfermedad de Parkinson, pero su característica distintiva —las acumulaciones microscópicas de proteínas llamadas cuerpos de Lewy— sigue siendo un enigma: pacientes con tan solo unos pocos cuerpos de Lewy pueden presentar una enfermedad grave, mientras que otros con neuronas repletas de ellos a veces presentan síntomas más leves.

Ha surgido otro culpable. Los conjuntos de proteínas a nanoescala llamados oligómeros de alfa-sinucleína habían estado ocultos a simple vista, demasiado pequeños para ser detectados con microscopio convencional. Un grupo de investigadores ahora puede observar los oligómeros con mayor detalle —literalmente— gracias a que desarrollaron una forma de verlos en tejido cerebral post mortem por primera vez. Detallan el descubrimiento en un artículo reciente publicado en *Nature Biomedical Engineering*. Cuando el equipo capturó sus primeras imágenes nítidas, la reacción fue inmediata. “Pensamos: ¡Guau, qué fantástico!”, comentó Steven Lee, PhD, especialista en microscopía de la Universidad de Cambridge (Cambridge, Inglaterra) y coautor principal del estudio. “Podemos ver

estos pequeños grumos; tienen diferentes tamaños y parecen estar por todas partes". Había sido un largo camino. A pesar de la extensa información *in vitro* que sugería la existencia de oligómeros, muchos investigadores seguían siendo escépticos sobre su presencia real en el cerebro.

Lee recuerda al profesor Sir John Hardy, miembro de la *Royal Society*, quien posteriormente coautor del estudio y genetista que había trabajado en el párkinson durante toda su carrera, al intervenir en una conferencia interna de financiación de la iniciativa *Aligning Science Across Parkinson's*. "Dijo: 'Llevamos 30 años buscando estos oligómeros y no los hemos encontrado'". Para entonces, el equipo de Lee ya estaba trabajando en imágenes. Él intervino. "Dije: 'Creo que la razón por la que no lo has hecho no es biológica, sino tecnológica'".

Los cuerpos de Lewy no aparecen de la nada; son el producto final de una cadena de montaje progresiva. El proceso comienza cuando unidades individuales mal plegadas de la proteína alfa-sinucleína comienzan a unirse, formando diminutos grupos intermedios que actúan como puentes entre las proteínas solitarias y las fibrillas masivas que finalmente se convierten en cuerpos de Lewy. En innumerables experimentos con cultivos celulares y modelos animales, los investigadores demostraron que estos pequeños oligómeros solubles destruyen neuronas con una eficiencia despiadada, mientras que sus primos más grandes, los cuerpos de Lewy completamente formados, dejan las células relativamente ilesas. Esta subpoblación de oligómeros de alfa-sinucleína asociada a la enfermedad es mucho más común que los cuerpos de Lewy tradicionalmente utilizados para diagnosticar el párkinson, lo que los convierte en las tenues estrellas de una galaxia oculta de patología del párkinson, mientras que los cuerpos de Lewy eran solo un puñado de planetas visibles a simple vista. El reto de visualizarlas, explicó Lee, no residía en construir un microscopio más potente. Era algo más fundamental. "Si miras al cielo azul, sabes que hay luz estelar, ¿verdad?", dijo. "No se pueden ver las estrellas durante el día porque la dispersión de Rayleigh (el cielo azul) eleva el fondo hasta el punto de hacerlas invisibles. Lo mismo ocurre con el tejido cerebral".

Los cerebros humanos son, técnicamente hablando, extremadamente desordenados a nivel molecular. La autofluorescencia tisular (el brillo natural de componentes celulares como lípidos y otra materia biológica bajo la luz láser) crea una alta intensidad de fondo, o "piso de ruido", que oscurece las señales débiles. Los oligómeros, al ser nanométricos, solo pueden unirse a unos pocos de los anticuerpos fluorescentes que los científicos utilizan para marcarlos y visualizarlos al microscopio, lo que hace que su señal sea increíblemente tenue. Es como intentar detectar la llama de una vela durante un espectáculo de fuegos artificiales.

La solución, que el equipo denomina Detección Avanzada de Agregados - Enfermedad de Parkinson, implicó una estrategia de dos partes, similar a la observación de estrellas: oscurecer el "cielo nocturno" de fondo en el cerebro y usar un microscopio más potente para capturar los agregados más ligeros y tóxicos en primer plano.

El equipo de investigación utilizó Sudan Black B, un colorante liposoluble, para atenuar gran parte de esta autofluorescencia ofusadora. Una incubación optimizada de 10 minutos con el colorante suprimió un increíble 93% del brillo de fondo del tejido, apagando eficazmente las luces y convirtiendo el día en noche. Eso no fue suficiente. Para lograr la sensibilidad necesaria para detectar la tenue luz de los oligómeros, el equipo utilizó un objetivo de alta apertura numérica, un dispositivo óptico avanzado que se utiliza habitualmente para obtener imágenes de moléculas individuales. Una mayor apertura numérica permite al microscopio captar luz desde un ángulo mucho más amplio, lo que aumenta drásticamente la señal obtenida de la muestra. Esta combinación redujo el ruido de fondo lo suficiente como para que los oligómeros, a pesar de su tenuidad, finalmente se hicieran visibles.

Oligómeros de Alfa-Sinucleína en Cerebros Sanos. Lo que comenzó como un proyecto de 5 años implicó que el equipo trabajara incansablemente para recopilar imágenes en el laboratorio de Sonia Gandhi, BMBCh, PhD, profesora de neurología en el *University College London*, Londres, Inglaterra, y coautora principal del estudio. Esto generó 12 028 imágenes de alta resolución y un conjunto de datos de 1.2 millones de agregados de proteínas individuales, todos los cuales están ahora disponibles en línea para que los investigadores los consulten. Para su siguiente artículo, el conjunto de datos fue aún mayor, equivalente a 6 meses de imágenes continuas, 24 horas al día, capturando 4500 millones de agregados.

"Siempre nos preguntamos si lo que vemos podría deberse al azar", explicó Lucien Weiss, PhD, profesor asociado de ingeniería física en la Politécnica de Montreal, Montreal, Canadá, y coautor principal del estudio. En este proyecto, una vez que supimos más sobre qué buscar, nos preguntamos si las mismas señales se observaban con otros métodos.

El equipo repitió experimentos con diferentes métodos y comparó cortes de tejido adyacentes, diferentes reactivos e incluso obtuvo muestras de un banco de cerebros diferente. "Debido a que obtenemos imágenes de muchos oligómeros en muchas muestras para obtener cifras significativas", dijo Weiss, "empezamos a observar una reproducibilidad muy sólida".

Los hallazgos se desglosaron en tres descubrimientos clave, y el primero fue una sorpresa. Sí, los cerebros con Parkinson estaban repletos de conjuntos de alfa-sinucleína a escala nanométrica (cientos por célula). Pero también lo estaban los cerebros de control sanos.

"También se encuentran en los controles sanos, lo cual es realmente sorprendente e interesante", dijo Lee. "No lo esperábamos". No se trataba de ruido ni de artefacto. Los conjuntos estaban presentes, de forma fiable, en personas que nunca habían tenido un temblor en su vida. Pero ¿por qué se vuelven tóxicos?

El segundo hallazgo proporcionó una pista. Cuando el análisis computacional analizó las distribuciones de brillo (un indicador de tamaño), surgió una subpoblación distinta en las muestras de Parkinson. Estos conjuntos eran más brillantes, más grandes y presentaban propiedades químicas que sugerían diferencias estructurales. Resistieron la degradación enzimática y mostraron "competencia de semilla", lo que significa que podrían actuar como plantilla para desencadenar una reacción en cadena, provocando que las proteínas sanas se plegaran incorrectamente y se unieran al grupo enfermo. Además, se agruparon alrededor de neuronas, astrocitos y microglía en patrones nunca vistos en tejido sano.

Las cifras fueron contundentes: Estos conjuntos específicos de la enfermedad constituían aproximadamente el 10% de todos los oligómeros en cerebros con Parkinson, pero solo el 0.26% en cerebros sanos de control.

Las implicaciones se extienden en direcciones incómodas. Lee afirmó: "Hasta ahora, todos los intentos de desarrollar fármacos dirigidos a la enfermedad de Parkinson han fracasado. Esto nos indica que el modelo estándar para el descubrimiento de fármacos simplemente no funciona".

En el futuro, el equipo de Lee utilizará microscopía automatizada para analizar bibliotecas de fármacos de una compañía farmacéutica japonesa, comprobando si los compuestos pueden desensamblar, prevenir o acelerar la formación de los agregados oligoméricos tóxicos de alfa-sinucleína. Argumentó que los ensayos farmacológicos anteriores fracasaron porque midieron el comportamiento promedio de todas las proteínas cerebrales, la mayoría de las cuales no se encuentran en este problemático estado oligomérico.

Existe otro problema, posiblemente peor. "Hay una tasa masiva de diagnósticos erróneos, de alrededor del 20% en ambos sentidos", reveló Lee. El párkinson se diagnostica clínicamente, pero el único diagnóstico definitivo proviene de una biopsia cerebral post mortem. Por lo tanto, aproximadamente 1 de cada 5 pacientes inscritos en ensayos clínicos no padece realmente la enfermedad de párkinson. "Hay que esperar a su fallecimiento, examinar el cerebro y decir: 'Oh, no tenía párkinson, tenía PSP [parálisis supranuclear progresiva]'", dijo Lee. "Y con todos esos datos recopilados es difícil extraer conclusiones significativas". Mientras tanto, también están trabajando para detectar estos conjuntos en pacientes vivos: en el líquido cefalorraquídeo, la sangre e incluso la saliva. Los primeros datos sugieren que es posible. "Hemos demostrado que hay una mayor carga agregada en el líquido cefalorraquídeo de las personas con párkinson", dijo Lee. "No sabíamos si estaban presentes en el cerebro en ese momento. Ahora lo sabemos".

Esto es importante por dos razones. En primer lugar, una prueba que detecta oligómeros específicos de la enfermedad podría identificar el párkinson antes de que aparezcan los síntomas, cuando las neuronas

aún se pueden recuperar. En segundo lugar, los ensayos clínicos podrían evaluar si los tratamientos reducen los niveles de oligómeros en lugar de esperar años para ver si los síntomas disminuyen.

Sobre si el párkinson podría curarse en nuestra vida, Weiss se mostró cauteloso, señalando los desafíos prácticos de tratar una enfermedad del envejecimiento. "No se empieza a tratar a alguien hasta que se tiene una razón para hacerlo. En el caso de las personas con predisposición genética, existe la oportunidad de intervenir, hacer algo al respecto y prolongar los años de bienestar. Pero ¿se puede curar para siempre? No estoy seguro de cuándo se sabría cuándo empezar a administrar tratamientos a alguien que podría o no desarrollar la enfermedad".

Lee, sin embargo, se mantuvo firme. "Con todo respeto, discrepo completamente, al 100%", dijo. "Asuntos que históricamente parecían increíblemente difíciles se han visto socavados por avances graduales. Es complejo y difícil, pero no es insoluble".

La financiación sin duda influirá. Esta investigación fue posible gracias a la financiación de *Aligning Science Across Parkinson's*, una iniciativa filantrópica apoyada por Sergey Brin, cofundador de Google, quien ha destinado casi 500 millones de dólares a la investigación del párkinson. "Tenemos muchísima suerte de participar en una iniciativa fantástica", declaró Lee.

Weiss añadió: "Me entusiasma resolver desafíos. Nos motiva la idea de que, si esto funciona, podremos comprender algo que antes no podíamos. En última instancia, ese conocimiento crece y se destina a ayudar a nuestras comunidades. La inversión pública en ciencia y en la comprensión de las enfermedades es un esfuerzo a largo plazo, pero es realmente la mejor manera que conocemos de resolver estos problemas tan complejos. Hay que trabajar duro ahora para resolver el problema en el futuro".

David Brzustowicki. New Imaging Tech Spots Hidden Protein Predicting Parkinson's Disease - Medscape - October 22, 2025.

Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple muestra patrones específicos de género en la progresión y la discapacidad

Las mujeres con esclerosis múltiple (EM) recurrente-remitente, especialmente después de la menopausia, experimentaron un mayor riesgo de empeoramiento independiente de la recaída, mientras que los hombres mostraron un mayor empeoramiento de la discapacidad por evento.

Los investigadores realizaron un estudio de probabilidad inversa con 492 participantes (media de edad: 44.0 años; 68.9% mujeres) con EM recurrente-remitente de un registro que incluyó a todas las personas con EM que fueron seguidas en un hospital de Italia.

La discapacidad neurológica se evaluó mediante la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). La acumulación de discapacidad confirmada (ACD) se definió como un aumento sostenido durante 6 meses en la puntuación de la EDSS desde el inicio de ≥ 1.5 puntos (puntuación EDSS inicial: 0), ≥ 1.0 punto (puntuación EDSS inicial: 1.0-5.0) y ≥ 0.5 puntos (puntuación EDSS inicial: > 6.0).

La progresión independiente de la actividad de recaída (PIRA) se definió como una ACD sin recaída que se produjo entre 30 días antes y 90 días después del evento; la progresión independiente de la actividad de recaída y RM (PIRMA) se definió como un evento PIRA que se produjo sin ninguna lesión cerebral nueva o agrandada en la RM en los 12 meses previos al evento. El empeoramiento asociado a la recaída (RAW) se definió como una ACD con deterioro de la discapacidad en la EDSS que se produjo entre 30 días antes y 90 días después del inicio de una recaída.

Las mujeres presentaron un riesgo más del doble de eventos PIRA (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 2,44) y PIRMA (HR: 2,13) que los hombres ($p < 0.001$ para ambos). Las mujeres posmenopáusicas experimentaron un mayor número de eventos PIRA (diferencia de medias [DM]: +0.16 eventos; $p = 0.014$) y PIRMA (DM: +0.07 eventos; $p = 0.021$) que las mujeres premenopáusicas. Los hombres experimentaron un mayor empeoramiento de la discapacidad en la EDSS tanto para eventos PIRA (DM: +0.13 puntos EDSS; $p = 0.023$) como para eventos PIRMA (DM: +0.16 puntos EDSS; $p = 0.001$) que las mujeres. El riesgo de eventos RAW no mostró diferencias significativas entre mujeres y hombres.

"Los hallazgos del estudio subrayan la necesidad de una atención personalizada para la EM que tenga en cuenta el sexo, la edad de inicio, el estado menopáusico, la presentación clínica y el historial de TME (terapia modificadora de la enfermedad) para determinar la evolución de la enfermedad", escribieron los autores.

Este estudio fue dirigido por Matteo Foschi, Departamento de Neurociencia, Centro de Esclerosis Múltiple - Unidad de Neurología, *Hospital S. Maria delle Croci*, AUSL Romagna, Rávena, Italia. Se publicó en línea el 23 de septiembre de 2025 en *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*.

La naturaleza retrospectiva de la recopilación de datos de los pacientes incluidos hasta octubre de 2021 podría haber introducido inconsistencias. No se puede descartar la existencia de factores de confusión residuales derivados de variables no medidas, lo que podría haber afectado a la progresión de la discapacidad. Este estudio carecía de datos sobre determinantes genéticos y ambientales, como el estado de HLA-DRB1 o la infección/reactivación reciente del virus de Epstein-Barr al inicio del estudio, lo cual podría haber influido en los resultados clínicos y de resonancia magnética.

Vinod Rane. Multiple Sclerosis Shows Sex-Specific Patterns in Progression and Disability - Medscape - October 08, 2025.

Depresión

La FDA aprueba el protocolo acelerado de EMT para la depresión mayor

La FDA ha ampliado la autorización de un protocolo de tratamiento acelerado para el sistema no invasivo de Estimulación Magnética Transcraneal Profunda (Deep TMS, BrainsWay) para episodios depresivos y síntomas de ansiedad en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), anunció la empresa desarrolladora.

El protocolo más rápido ya está disponible comercialmente en EE. UU. Según *Medscape Medical News*, el sistema recibió autorización previa para el trastorno obsesivo-compulsivo, el tabaquismo, el TDM y síntomas de ansiedad comórbidos en adultos con depresión.

Aunque el proceso anterior de EMT requería 4 semanas de tratamientos diarios más visitas de seguimiento, el nuevo protocolo de tratamiento "incluye una fase aguda de tan solo 6 días de tratamiento", informó la empresa en un comunicado.

La ampliación de la autorización se basó en los resultados de un reciente estudio aleatorizado de no inferioridad que la empresa presentó en junio. Los pacientes con TDM del ensayo ($n = 104$) recibieron tratamiento con el protocolo acelerado o el protocolo estándar. El grupo del protocolo acelerado recibió cinco sesiones diarias de EMT profunda durante 6 días a lo largo de 14 días (fase aguda), seguidas de dos sesiones diarias semanales durante 4 semanas. Cada sesión duró menos de 10 minutos. El grupo estándar recibió cinco sesiones diarias durante 4 semanas (fase aguda), seguidas de dos sesiones diarias semanales durante 2 semanas. Cada sesión duró 20 minutos.

Los resultados mostraron una reducción de 19.1 puntos en la puntuación de depresión de la Escala de Depresión de Hamilton ajustada en el grupo de EMT acelerada, en comparación con 19.8 puntos en el grupo estándar. Además, la tasa de respuesta fue del 87.8% frente al 87.5%; la tasa de remisión fue del 78% frente al 87.5%; y la mediana de tiempo hasta la remisión fue de 21 días frente a 28 días.

En el comunicado, la compañía brindará capacitación a los proveedores de atención médica y buscará activamente actualizaciones de reembolso para el protocolo acelerado, señalando que el reembolso actual para la terapia Deep TMS solo permite hasta dos tratamientos por día.

Deborah Brauser. FDA Clears Accelerated TMS Protocol for Major Depression - Medscape - September 18, 2025.

El consumo de refrescos aumenta el riesgo de depresión mayor

El consumo de refrescos se relaciona con un mayor riesgo de trastorno depresivo mayor (TDM) y síntomas más graves en mujeres, posiblemente debido a alteraciones en el microbioma intestinal, según una nueva investigación.

Los investigadores descubrieron que un mayor consumo de refrescos se asociaba con un 16.7% más de riesgo de TDM y síntomas depresivos más graves en mujeres. Esta relación se vio mediada significativamente por cambios en el microbioma intestinal, en particular una mayor abundancia de la bacteria *Eggerthella*, que explicó el 3.8% del efecto en el diagnóstico y el 5.0% en la gravedad de los síntomas.

"Nuestros hallazgos se suman a la creciente evidencia de que el consumo elevado de bebidas azucaradas y endulzadas artificialmente está relacionado con el riesgo y la gravedad de la depresión, posiblemente a través de mecanismos gastrointestinales-cerebrales", declaró a *Medscape Medical News* la investigadora principal, Dra. Sharmili Edwin Thanarajah, del Departamento de Psiquiatría, Psicoterapia y Psicósomática del Hospital Universitario de Fráncfort, Universidad Goethe, Fráncfort, Alemania. Los médicos deberían considerar preguntar a sus pacientes sobre el consumo de refrescos como parte de su evaluación dietética rutinaria, especialmente en aquellos con depresión o en riesgo de padecerla, y fomentar la reducción del consumo como parte de una estrategia más amplia para el bienestar físico y mental. Los resultados se publicaron el 24 de septiembre de 2025 en *JAMA Psychiatry*.

Múltiples estudios epidemiológicos han vinculado el consumo de refrescos con la depresión. Por ejemplo, un estudio estadounidense mostró que las mujeres que consumían refrescos regularmente tenían un 34% más de probabilidades de desarrollar TDM después de 4 años.

Además, un metaanálisis de 10 estudios con más de 300 000 personas también mostró un mayor riesgo de depresión con el consumo de refrescos.

Otros estudios han demostrado una relación entre el microbioma intestinal, el consumo de refrescos y el TDM. Las investigaciones sugieren que los refrescos ultraprocesados y ricos en calorías, ricos en azúcares simples como la glucosa y la fructosa, pueden desbordar la capacidad de absorción del intestino delgado y promover el crecimiento de ciertos géneros bacterianos. Sin embargo, dado que la mayoría de los estudios se basan en síntomas autodeclarados, la posible asociación entre el TDM diagnosticado clínicamente, el microbioma intestinal y los mecanismos subyacentes sigue sin estar clara.

"Nuestro objetivo era ir más allá y examinar los posibles mecanismos biológicos que podrían ayudar a explicar esta relación", afirmó Thanarajah.

El estudio incluyó a 932 participantes: 405 pacientes que cumplían los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales para el TDM (67.9% mujeres; edad media: 36 años) y 527 individuos sanos de control (65.5% mujeres; edad media: 35 años).

Los grupos fueron similares en cuanto a sexo y edad, pero difirieron significativamente en el IMC y los años de educación. El IMC medio fue de 26.04 para el grupo con TDM frente a 24.08 para el grupo

control, y la media de años de educación fue de 13.45 para el grupo con TDM, en comparación con 14.10 para el grupo control.

Los investigadores evaluaron el consumo de refrescos carbonatados durante el año anterior mediante un cuestionario validado de frecuencia alimentaria, con respuestas que iban desde "nunca" hasta "varias veces al día". Calcularon la cantidad total en gramos y utilizaron la composición nutricional para estimar la ingesta energética en kcal.

Un mayor consumo de refrescos se asoció con un pequeño, pero significativo, aumento del riesgo de diagnóstico de TDM en la cohorte general (odds ratio [OR]: 1.081; IC del 95%: 1.008-1.159; $p = 0.03$). La asociación fue más fuerte en las mujeres que bebían más refrescos, quienes tenían un 17 % más de probabilidades de padecer TDM que las mujeres que bebían menos (OR: 1.167; IC del 95%: 1.054-1.292; $p = 0.003$). No se observó un efecto significativo en los hombres.

La gravedad de los síntomas depresivos también se relacionó con el consumo de refrescos, y un mayor consumo se asoció con peores síntomas en la cohorte general ($P < 0.001$). Sin embargo, este efecto también fue impulsado por las mujeres ($P < 0.001$), mientras que los hombres no mostraron un efecto significativo.

La relación entre el consumo de refrescos y el diagnóstico de TDM, así como la gravedad de los síntomas, se mantuvo significativa en las mujeres tras controlar el IMC, el uso de antidepresivos, la educación y la ingesta calórica total. Los efectos relevantes no fueron significativos en los hombres.

No está claro por qué las relaciones son más fuertes en las mujeres, pero es probable que las diferencias biológicas u hormonales influyan, señalaron los investigadores. Una mayor proporción de mujeres en el estudio podría limitar la interpretación de los hallazgos en los hombres, añadieron.

Los refrescos pueden aumentar el riesgo de depresión a través de varias vías posibles, desde picos de azúcar en sangre y cambios en el microbioma hasta inflamación e incluso efectos en el sistema de recompensa del cerebro, señaló Thanarajah. "Probablemente no se trate de un solo mecanismo, sino de una combinación de diferentes vías que median la asociación entre los refrescos y la depresión", concluyó.

Thanarajah y sus colegas habían identificado previamente las especies de Eggerthella (bacterias anaeróbicas grampositivas) y Hungatella como contribuyentes causales al TDM. Las especies de Eggerthella, que suelen estar presentes en niveles bajos en el microbioma intestinal sano, se han vinculado sistemáticamente con el TDM, pero no con el uso de antidepresivos, señalaron los investigadores. Para ampliar este trabajo, los investigadores analizaron muestras de heces para evaluar el efecto del consumo de refrescos en la microbiota intestinal, centrándose en las especies de Eggerthella y Hungatella.

En las mujeres, el consumo de refrescos se asoció significativamente con una mayor abundancia de Eggerthella ($P = 0.007$), pero no de Hungatella ($P = 0.57$). De nuevo, este patrón se mantuvo tras controlar el IMC y el uso de antidepresivos, y no se observó una asociación significativa en los hombres.

Los resultados revelaron que unos niveles más altos de Eggerthella en el intestino mediaron la asociación entre el consumo de refrescos y el diagnóstico de TDM en mujeres (efecto de mediación; $P = 0.01$), lo que explica el 3.82% del efecto total del consumo de refrescos sobre el riesgo de TDM y el 5% de la gravedad de los síntomas de TDM. Los efectos de mediación se mantuvieron significativos tras controlar el IMC ($P < 0.05$). Además, al controlar la ingesta calórica total, todos los efectos significativos reportados se mantuvieron estadísticamente significativos ($P < 0.05$) en todos los análisis.

Los refrescos parecen tener un impacto único en el intestino, afirmó Thanarajah. "A diferencia de los alimentos sólidos, los refrescos proporcionan una rápida entrada de azúcar o edulcorantes al colon, lo que puede elevar rápidamente los niveles de azúcar en sangre, llegar al cerebro y también promover el crecimiento de bacterias intestinales con propiedades proinflamatorias", explicó.

Algunas de estas bebidas contienen edulcorantes artificiales, como el aspartamo y la sacarina, que también pueden alterar el equilibrio microbiano intestinal. Si bien no se observó una diferencia clara entre los refrescos con azúcar y los endulzados artificialmente en este estudio, los investigadores

señalaron que el análisis no fue diseñado para analizarla a fondo. “Se necesita una investigación más detallada para comprender si el tipo de edulcorante es importante”, afirmó Thanarajah.

Aunque la magnitud del efecto en el estudio fue pequeña, los refrescos se consumen tan ampliamente que incluso riesgos modestos pueden convertirse en un importante problema de salud pública, añadió. Los hallazgos del estudio respaldan las políticas de salud pública que limitan la disponibilidad y la comercialización de refrescos, como la imposición de impuestos a las bebidas azucaradas, la restricción de las ventas en escuelas y la regulación de la publicidad dirigida a los jóvenes, señalaron los investigadores.

Los análisis, basados en un modelo de mediación, no permiten inferir una relación causal entre el consumo de refrescos y la depresión. Otra posible limitación del estudio fue que los investigadores no pudieron controlar significativamente la ansiedad, a pesar de que el TDM y la ansiedad suelen ser comórbidos (el 31% de los pacientes con TDM de este estudio también presentaban ansiedad).

La dependencia de la ingesta dietética autodeclarada mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria también puede introducir sesgo, señalaron los investigadores. Además, los datos no permitieron evaluar los efectos de los refrescos azucarados frente a los endulzados artificialmente debido a las dificultades de retirada del mercado y a un etiquetado poco claro.

En un comentario para *Medscape Medical News*, la Dra. Uma Naidoo, directora de Psiquiatría Nutricional y del Estilo de Vida en el Hospital General de Massachusetts e instructora del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Harvard, ambos en Boston, señaló que el estudio es el primero en demostrar que la relación entre un mayor consumo de refrescos y la depresión está mediada significativamente por cambios en el microbioma intestinal, específicamente por una mayor abundancia del género *Eggerthella*. “El estudio proporciona una vía mecanicista que no se había establecido previamente en cohortes clínicas humanas”, afirmó Naidoo.

El hecho de que la relación entre refrescos y depresión estuviera mediada por el microbioma intestinal solo en mujeres es coherente con la investigación sobre el “microgenderoma”, que sugiere que la microbiota intestinal podría interactuar con las hormonas sexuales, afirmó Naidoo. Señaló que múltiples estudios han demostrado que las mujeres son más vulnerables a los efectos neuropsiquiátricos impulsados por la microbiota intestinal, incluyendo aquellos mediados por taxones proinflamatorios como *Eggerthella*. Añadió que los datos epidemiológicos muestran sistemáticamente que las mujeres son más susceptibles a la depresión y que los factores de riesgo dietéticos, como los refrescos y los alimentos ultraprocesados, tienen un mayor impacto en el riesgo de depresión en mujeres que en hombres.

Naidoo coincidió en que el estudio apoya la integración de evaluaciones y asesoramiento dietético en las estrategias de prevención y tratamiento de la depresión. Sin embargo, añadió que se necesita más investigación, incluyendo ensayos controlados aleatorizados y estudios mecanicistas, para perfeccionar las estrategias de intervención y confirmar la causalidad.

Pauline Anderson. Soft Drinks’ Effect on the Gut Tied to Increased Risk for Major Depression - Medscape - September 30, 2025.

¿Puede la dieta cetogénica mejorar la depresión?

Un pequeño estudio piloto demostró que seguir una dieta cetogénica junto con medicación o psicoterapia se asoció con una disminución de casi el 70% en los síntomas del trastorno depresivo mayor (TDM).

Tras 10 a 12 semanas de seguir una dieta cetogénica, los investigadores descubrieron que los síntomas depresivos mejoraron significativamente, según encuestas realizadas por estudiantes universitarios y evaluaciones médicas. Los participantes también obtuvieron mejores resultados en pruebas cognitivas que miden la memoria episódica, la *velocidad* de procesamiento y la función ejecutiva. Si bien se recomienda cautela al interpretar los resultados, dado su diseño reducido y la cohorte de estudiantes universitarios, los investigadores afirmaron que los resultados del estudio de prueba de concepto son alentadores. “Todos, en general, mejoraron sus puntuaciones de depresión. Esto demuestra que una dieta cetogénica es viable, que no afectará negativamente a las personas que la padecen y que podríamos ver mejoras al incorporarla al tratamiento estándar”, declaró a *Medscape Medical News* el autor principal, Drew Decker, MS, investigador asociado de posgrado en la Universidad Estatal de Ohio, Columbus, Ohio.

El TDM afecta a aproximadamente el 8% de los adultos y a aproximadamente un tercio de los estudiantes universitarios en Estados Unidos. Si bien el tratamiento del TDM suele basarse en psicoterapia o fármacos psiquiátricos, los investigadores observaron que estas intervenciones no tienen en cuenta los factores metabólicos que contribuyen a la depresión, a pesar de la creciente evidencia de que una mala salud metabólica se asocia con un mayor riesgo de ansiedad y depresión.

Los investigadores analizaron datos de 16 estudiantes (10 mujeres; edad media: 24 años) que ya estaban en terapia o recibiendo tratamiento para la depresión, tenían un diagnóstico confirmado de TDM y estaban dispuestos a seguir una dieta cetogénica bien formulada durante 10 a 12 semanas. Los estudiantes recibieron capacitación sobre cómo seguir la dieta, que consistía en una ingesta diaria de <50 g de carbohidratos y una ingesta moderada de proteínas de 1.2-1.5 g por kg de peso corporal y grasa, con énfasis en grasas monoinsaturadas y saturadas provenientes de alimentos integrales. Los alimentos típicos recomendados incluían carnes, queso, huevos, verduras sin almidón y frutas de bajo índice glucémico.

Los investigadores midieron los síntomas de depresión y el bienestar de los estudiantes al inicio del estudio mediante el Cuestionario de Salud del Paciente Nueve y el Índice de Bienestar Cinco de la Organización Mundial de la Salud, respectivamente.

La cetosis nutricional se evaluó diariamente midiendo los niveles de cetonas en sangre antes de que los estudiantes consumieran su primera comida del día. También se midieron marcadores bioquímicos, incluido el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). La función cognitiva se evaluó utilizando la Caja de Herramientas de los Institutos Nacionales de Salud, que evalúa la memoria episódica y de trabajo, la *velocidad* de procesamiento, la función ejecutiva y la atención.

La cetosis se alcanzó en el 73% de los casos según las mediciones de cetonas en sangre. Al final del período de dieta, los síntomas de depresión autodeclarados disminuyeron un 69% ($p < 0.001$) y las evaluaciones médicas de depresión se redujeron un 71% ($p < 0.001$).

Para la segunda semana, los estudiantes reportaron un aumento del doble en su bienestar, y se triplicaron al final del período de estudio. Todos los estudiantes, excepto uno, perdieron peso, con una pérdida promedio de 5 kg.

Cabe destacar que midieron un aumento del 32% en el BDNF, lo que, según sugirieron, podría ser un posible mecanismo neurobiológico subyacente a un efecto antidepresivo.

Los investigadores también observaron mejoras significativas en las puntuaciones de memoria episódica, *velocidad* de procesamiento y función ejecutiva tras la intervención dietética.

Los estudiantes mejoraron en la prueba de aprendizaje auditivo-verbal (10%; $p = 0.032$) y pudieron recordar más palabras en tres ensayos. También mostraron una mejor *velocidad* de procesamiento en la prueba oral de símbolos y dígitos (5%; $p = 0.046$) y en la prueba de comparación de patrones (4%; $p = 0.021$).

Los análisis de regresión no encontraron una correlación significativa entre la pérdida de peso y las puntuaciones de depresión, independientemente de la cetosis, lo que significa que es probable que la mejora de los síntomas no se debiera únicamente a la pérdida de peso. Sin embargo, Decker destacó que el alcance de este estudio no permitió concluir definitivamente que la mejora se debiera a la cetosis.

Aunque los mecanismos subyacentes quedaron fuera del alcance del estudio, las posibles razones de los beneficios observados de una dieta cetogénica podrían ser un mayor suministro de energía al cerebro o un aumento del factor neurotrófico cerebral (BDNF), afirmó Decker. El siguiente paso sería un ensayo controlado aleatorizado con múltiples ramas dietéticas, añadió.

“No hemos descifrado estos mecanismos porque se trata de un estudio de prueba de concepto para una terapia complementaria”, declaró en un comunicado de prensa el investigador principal, Jeff Volek, PhD y profesor de ciencias humanas en la Universidad Estatal de Ohio. “Este es uno de los primeros estudios bien controlados y tiene limitaciones, pero los resultados nos animan a seguir adelante”.

El estudio se vio limitado por el pequeño tamaño de la muestra, un diseño de un solo brazo, la ausencia de un grupo control y una alta tasa de deserción, según declaró a *Medscape Medical News* la Dra. Uma Naidoo, psiquiatra nutricional y directora de psiquiatría nutricional y del estilo de vida del Hospital General de Massachusetts, Boston. “Es posible que exista un sesgo de selección porque los participantes se ofrecieron voluntariamente para la intervención dietética y podrían no representar a la población general de personas con TDM, y esto se limitó a estudiantes universitarios, lo que limita la validez externa”, añadió Naidoo. Además, los alimentos de la dieta podrían no ser adecuados o sostenibles para todos, señaló Naidoo, autora de “This is Your Brain on Food”. “No creo que podamos considerarlo un tratamiento todavía. Creo que podemos considerarlo una intervención que podría funcionar con el paciente adecuado”, afirmó. Aunque el estudio mostró algunos resultados preliminares positivos, Naidoo instó a la cautela. “Queremos ser muy cuidadosos con las intervenciones dietéticas y asegurarnos de que la persona esté lo suficientemente estable como para tolerarlas”. Los hallazgos clave incluyeron el posible efecto antidepresivo del aumento del BDNF y una pérdida de peso clínicamente significativa que también afectó los niveles séricos de leptina de los participantes, afirmó. Sin embargo, se necesitan ensayos controlados aleatorizados para evaluar la dieta en poblaciones más amplias, añadió Naidoo.

La investigación fue financiada por una subvención del Fondo Baszucki para la Investigación del Cerebro a la Universidad Estatal de Ohio.

Dawn Attridge. Can Following the Keto Diet Improve Depression? - Medscape - September 30, 2025.

La depresión podría aumentar el riesgo de enfermedades inflamatorias

Un amplio estudio de cohorte del Biobanco del Reino Unido (UKB) reveló que la depresión se asociaba significativamente con un mayor riesgo de seis importantes enfermedades físicas relacionadas con la inflamación, como la enfermedad coronaria (EC), la enfermedad arterial periférica (EAP), la diabetes tipo 2 (DT2), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la enfermedad de Parkinson (EP) y la artritis inflamatoria y enfermedades relacionadas (AI). Sin embargo, tras un ajuste completo por factores sociodemográficos y de estilo de vida, así como por el número de enfermedades físicas iniciales, la asociación persistió únicamente para la EP.

El análisis incluyó a 172 556 participantes del UKB con historiales continuos de atención primaria, de los cuales el 17.8% presentaba depresión al inicio del estudio. El análisis final incluyó a 168 641 participantes. Los investigadores identificaron la depresión a través de historiales de atención primaria, historiales hospitalarios y antecedentes personales en la evaluación inicial del UKB, con una

media de seguimiento de 7.1 años. El resultado fue la incidencia de afecciones relacionadas con la inflamación (EC, EAP, DM2, EII, EP y AI) en pacientes con y sin depresión, ajustando por factores sociodemográficos y de estilo de vida, así como por el número de comorbilidades basales.

El análisis inicial ajustado por edad y sexo reveló que la depresión se asoció con un mayor riesgo en todas las afecciones, incluyendo la EC (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 1.36; IC del 95%: 1.28-1.44), la EAP (HR: 1.58; IC del 95%: 1.37-1.83) y la DM2 (HR: 1.42; IC del 95%: 1.34-1.52). Otras afecciones inflamatorias, como la EII (HR: 1.34; IC del 95%, 1.10-1.63), la EP (HR: 1.52; IC del 95%, 1.25-1.86) y la AI (HR: 1.37; IC del 95%, 1.25-1.50), mostraron asociaciones similares.

Tras ajustar por factores de estilo de vida y el número de comorbilidades iniciales, solo la asociación con la EP se mantuvo significativa (HR: 1.45; IC del 95%, 1.18-1.79).

"Los hallazgos del estudio subrayan la necesidad de intervenciones en el estilo de vida de las personas con depresión para mitigar los factores de riesgo de enfermedades cardiometabólicas y otras afecciones de salud física. Los profesionales de la salud deben priorizar la detección de factores de riesgo de enfermedades físicas en personas con depresión, con especial atención a las afecciones con posibles causas inflamatorias", escribieron los autores. "Un enfoque más integral para la atención al paciente, que combine evaluaciones de salud mental con la gestión proactiva de los riesgos para la salud física, podría mejorar los resultados y promover el bienestar integral", añadieron.

Este estudio fue dirigido por Shuvajit Saha, de la Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Escocia. Se publicó en línea el 2 de octubre de 2025 en *BMC Psychiatry*.

Este estudio se vio limitado por la falta de datos; la falta de consideración de la proteína C reactiva, un marcador clave de inflamación crónica; y la limitada diversidad étnica de la población del estudio, lo que podría haber afectado la generalización de los hallazgos.

Este estudio fue financiado por el Consejo de Investigación Médica/Instituto Nacional de Investigación en Salud y Atención.

Mamta Pawara. Depression May Raise Risk for Inflammatory Conditions - Medscape - October 10, 2025.

¿Es efectivo el trasplante fecal para la depresión?

El trasplante de microbiota fecal (TMF) puede ser una terapia complementaria eficaz para la depresión, especialmente en pacientes con síntomas asociados a trastornos intestinales como el síndrome del intestino irritable (SII). Sin embargo, los expertos advierten que la evidencia es preliminar.

Un amplio metaanálisis demostró que el TMF redujo significativamente los síntomas depresivos a corto y mediano plazo. Tanto la administración oral en cápsulas como la administración gastrointestinal (GI) directa fueron eficaces, aunque los beneficios fueron mayores con la administración GI directa. Sin embargo, los investigadores advirtieron que la calidad general de la evidencia se calificó de baja a muy baja y destacaron la necesidad de una investigación más sólida y específica. El estudio se publicó el 5 de octubre en *Frontiers in Psychiatry*. La depresión, que afecta a más de 280 millones de personas en todo el mundo, está cada vez más relacionada con desequilibrios en la microbiota intestinal.

El TMF consiste en transferir bacterias intestinales de un donante sano al tracto gastrointestinal de un receptor para restablecer el equilibrio microbiano. Utilizado desde hace tiempo para las infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile*, ahora se está investigando para afecciones relacionadas con el eje intestino-cerebro.

Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que restaurar una diversidad microbiana saludable puede influir en la inflamación, la actividad de los neurotransmisores y la regulación del estado de ánimo. Sin embargo, la evidencia actual sobre el TMF para la depresión es fragmentada y no concluyente,

escribieron los investigadores, con el primer autor Xiaotao Zhang, de la Universidad de Medicina China de Nanjing, Nanjing, China.

Para comprender mejor el potencial terapéutico del TMF para los síntomas depresivos, sintetizaron datos de 12 ensayos controlados aleatorizados con 681 participantes en China, Australia, Canadá, Finlandia y Estados Unidos. Todos los ensayos evaluaron de forma consistente el impacto del TMF en los síntomas depresivos, ya sea como resultado primario o secundario, utilizando escalas validadas como la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton, la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria. Los ensayos incluyeron pacientes con diversas afecciones. Cinco ensayos se centraron en el SII y uno en la colitis ulcerosa. Dos ensayos se centraron en trastornos neurológicos, como la parálisis supranuclear progresiva-síndrome de Richardson y la enfermedad de Parkinson con trastornos gastrointestinales comórbidos.

Cuatro ensayos incluyeron pacientes con COVID-19 que presentaban diarrea y síntomas depresivos, obesidad grave con resistencia a la insulina o fibromialgia. Solo un ensayo incluyó específicamente a pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM).

Los resultados agrupados mostraron una reducción significativa de los síntomas depresivos en el grupo de TMF en comparación con el grupo control (diferencia de medias estandarizada [DME]: -1.21; $p = 0.0003$).

Aunque los estudios incluidos fueron muy heterogéneos, los análisis de sensibilidad mostraron que las puntuaciones de los síntomas depresivos mejoraron significativamente en el grupo de TMF en comparación con el grupo control (DME: -0.56; $p = 0.0003$).

El análisis de subgrupos mostró efectos más fuertes en pacientes con SII (DME: -1.06) que en aquellos con afecciones neurológicas o psiquiátricas (DME: -0.67), con heterogeneidad moderada.

Tanto las cápsulas orales como la administración gastrointestinal directa (vía endoscopia o enema) fueron eficaces, con efectos ligeramente mayores observados con la administración gastrointestinal directa (DME: -1.29 frente a -1.06).

La mejoría en los síntomas depresivos fue más notable en el seguimiento a corto y medio plazo, y los efectos disminuyeron a los 6 meses.

Para avanzar en este campo, los investigadores recomendaron que los ensayos futuros se centren en la depresión clínicamente diagnosticada, utilicen protocolos estandarizados de TMF e incluyan un seguimiento a largo plazo para evaluar los efectos sostenidos sobre los síntomas depresivos. También enfatizaron la necesidad de considerar sistemáticamente factores como la dieta, la medicación y las terapias psicológicas para minimizar los factores de confusión.

Valerie Taylor, MD, PhD, profesora y jefa del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Calgary, Calgary, Alberta, Canadá, quien no participó en el estudio, declaró a *Medscape Medical News* que existe un creciente volumen de investigación que respalda el examen del microbioma intestinal como diana terapéutica en el tratamiento de enfermedades mentales.

“Si bien necesitamos realizar estudios más extensos para comprender la dosificación y la eficacia, esta es una área nueva y emocionante. Este estudio destaca que se está realizando un trabajo translacional exitoso en este ámbito”, afirmó Taylor. Su equipo en Calgary completó recientemente un estudio sobre el TMF para el TDM resistente al tratamiento, que actualmente se encuentra en revisión, añadió.

Jessica Green, MBBS, PhD, psiquiatra consultora e investigadora principal del Centro de Alimentación y Estado de Ánimo de la Universidad de Deakin en Geelong, Australia, tampoco participó en el estudio, pero fue revisora del artículo. Afirmó que, si bien el TMF es un tratamiento potencial muy prometedor para la depresión, el artículo es quizás más optimista en su interpretación de los hallazgos de lo que justifica la naturaleza preliminar de los datos en esta etapa. “Esto se debe a que el análisis utiliza datos de estudios que no fueron diseñados ni potenciados para medir la depresión, y se desconocía si una población presentaba depresión clínica o no al inicio; si no la presentaban, la mejora en la escala de valoración de la depresión no es muy significativa”, explicó Green. Señaló que la mayoría de los estudios

incluyeron a personas diagnosticadas con diversos trastornos, como el síndrome del intestino irritable (SII) combinado con ansiedad/depresión leve a moderada, COVID-19 con diarrea y síntomas depresivos asociados, y fibromialgia. “Cabe esperar que el estado de ánimo se viera afectado en estos pacientes, y si el estado de ánimo mejoró, no está claro si las mejoras se debieron al TMF o simplemente a la resolución del SII”, concluyó Green. Aun así, Green afirmó que, en teoría, existen todas las razones para pensar que el TMF podría ayudar con la depresión y que, con suerte, pronto tendremos una mejor señal.

Esta investigación fue financiada por la Fundación de Ciencias Naturales 2024 de la Universidad de Medicina China de Nanjing.

Megan Brooks. Is Fecal Transplantation Effective for Depression? - Medscape - October 13, 2025.

Los efectos de los antidepresivos sobre los factores de riesgo cardiovascular varían ampliamente

Los efectos fisiológicos y cardiometabólicos de los antidepresivos varían ampliamente, especialmente en términos de peso, frecuencia cardíaca y presión arterial. Estas diferencias pueden influir en la adherencia al tratamiento y los resultados de salud a largo plazo, según demostró un análisis a gran escala.

El informe, considerado el primer estudio comparativo exhaustivo sobre los efectos físicos del tratamiento antidepresivo, analizó docenas de ensayos controlados aleatorizados e informes regulatorios para clasificar 30 agentes según múltiples parámetros fisiológicos, desde el metabolismo hasta la función cardiovascular.

Los resultados confirman lo que muchos médicos han observado: no todos los antidepresivos tienen la misma estructura. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) se relacionaron con aumentos de peso, frecuencia cardíaca y presión arterial. Por el contrario, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) mostraron poco o ningún impacto fisiológico. Aunque la mayoría de los cambios a corto plazo fueron moderados, los patrones fueron consistentes. Los ATC y los IRSN produjeron las mayores elevaciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, efectos que podrían acumularse con el tiempo.

Los investigadores afirmaron que los resultados resaltan la necesidad de una monitorización más estrecha de la salud física y un enfoque más individualizado para la prescripción, y también solicitaron la actualización de las guías de tratamiento para reflejar estas diferencias entre los fármacos.

“Estos cambios no son triviales. Encontramos una variación sustancial entre los fármacos en cuanto a peso, frecuencia cardíaca y presión arterial, tres parámetros que se relacionan directamente con el riesgo cardiometabólico. Incluso pequeños cambios pueden generar diferencias cardiovasculares significativas con el tiempo”, declaró Toby Pillinger, PhD, del Instituto de Psiquiatría, Psicología y Neurociencia del *King's College* de Londres y autor principal del estudio, en una conferencia de prensa. El estudio se publicó el 21 de octubre de 2025 en *The Lancet*.

Hasta 1 de cada 5 adultos en Europa y Norteamérica toma un antidepresivo para tratar la depresión, la ansiedad o trastornos relacionados, y las cifras siguen aumentando. Si bien se sabe que estos medicamentos causan efectos secundarios físicos, no se ha esclarecido en qué medida difieren entre ellos. Los efectos adversos también son una de las principales razones por las que los pacientes dejan de tomar sus medicamentos. En un estudio, el 36% de las personas que suspendieron los antidepresivos citaron los efectos secundarios como causa.

El nuevo análisis se diseñó para cuantificar dichas diferencias, proporcionando a los médicos datos más precisos para orientar las opciones de tratamiento, según los investigadores.

Con base en datos de más de 58 000 participantes de 151 ensayos aleatorizados y 17 informes de la FDA, los investigadores compararon 30 antidepresivos utilizados para tratar la depresión, la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno bipolar.

La mayoría de los ensayos duraron aproximadamente 8 semanas; sin embargo, la revisión aún encontró claras diferencias fisiológicas a corto plazo entre los fármacos, especialmente en el peso y las medidas cardiovasculares, donde los efectos variaron de insignificantes a clínicamente significativos.

En promedio, hubo una diferencia de aproximadamente 4 kg entre los agentes asociados con el aumento de peso y los vinculados con la pérdida de peso. Maprotilina, amitriptilina y mirtazapina produjeron los mayores aumentos, mientras que agomelatina, bupropión, fluoxetina y sertralina se asociaron a reducciones pequeñas pero constantes.

Aproximadamente la mitad de los pacientes que tomaron amitriptilina o maprotilina aumentaron al menos 2 kg, mientras que más de la mitad de los que tomaron agomelatina perdieron esa misma cantidad.

Los cambios cardiovasculares mostraron una variación similar. Los investigadores observaron una diferencia de frecuencia cardíaca de 21 latidos/min entre fluvoxamina y nortriptilina, y una diferencia de aproximadamente 11 mmHg en la presión arterial sistólica entre nortriptilina y doxepina. Los investigadores encontraron evidencia de aumentos clínicamente relevantes de la presión arterial con duloxetina, desvenlafaxina, venlafaxina, levomilnaciprán, imipramina, maprotilina y amitriptilina.

Otros cambios mensurables fueron menos pronunciados: la duloxetina, la venlafaxina y la desvenlafaxina elevaron ligeramente el colesterol total y, ocasionalmente, los niveles de glucosa, mientras que se observaron aumentos leves y transitorios de las enzimas hepáticas, pero no fueron clínicamente significativos.

El análisis tampoco encontró una relación entre la mejoría de los síntomas y el cambio metabólico, lo que sugiere que los efectos físicos se debieron a los propios medicamentos y no a la recuperación.

Los autores afirmaron que los hallazgos brindan a los médicos una base de evidencia más clara para comparar los efectos físicos de los antidepresivos y refuerzan la necesidad de considerar tanto la salud mental como la física al recetarlos, en particular a pacientes con síndrome metabólico, hipertensión u obesidad.

Pequeños cambios fisiológicos pueden acumularse con el tiempo, lo que afecta la adherencia al tratamiento y los resultados a largo plazo. Una mejor tolerabilidad, enfatizaron, a menudo conduce a una mayor duración del tratamiento y una mejor recuperación. “Esto no significa que no se deban usar ciertos medicamentos, sino que los médicos deben sopesar las ventajas y desventajas y monitorizar a los pacientes en consecuencia”, declaró en la sesión informativa el coautor principal, el Dr. Andrea Cipriani, PhD, profesor de psiquiatría en la Universidad de Oxford, Reino Unido.

Los hallazgos también subrayan la importancia de involucrar a los pacientes en las decisiones sobre el tratamiento, señaló Cipriani. “Los médicos aún toman la mayoría de las decisiones clínicas en salud mental con poca participación de los pacientes. Nuestros resultados enfatizan la importancia de la toma de decisiones compartida, el proceso colaborativo mediante el cual los médicos apoyan a los pacientes para decidir sobre su tratamiento, integrando sus preferencias, circunstancias personales, objetivos, valores y creencias”, afirmó Cipriani.

Los autores agregaron que estos datos deberían ayudar a orientar la prescripción individualizada y la monitorización rutinaria de la salud física, especialmente al inicio del tratamiento. Recomendaron que las guías de tratamiento integren la tolerabilidad fisiológica con la eficacia y que los estudios a largo plazo evalúen si los cambios físicos a corto plazo durante aproximadamente 8 semanas de tratamiento anticipan eventos cardiovasculares o afectan la adherencia y la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo.

Los médicos que revisaron el estudio afirmaron que ofrece información crucial sobre cómo difieren los efectos físicos de los antidepresivos, pero advirtieron que los datos a corto plazo, controlados con placebo, podrían no reflejar lo que sucede en la atención diaria. El Dr. Jason P. Block, MPH, médico internista y profesor asociado del Departamento de Medicina Poblacional de la Facultad de Medicina de Harvard, Boston, calificó el análisis de “impresionante en su alcance” y “metodológicamente sólido”, pero señaló que la mayoría de los ensayos clínicos en los que se basó fueron breves y altamente controlados. “Nos brindan información valiosa sobre las diferencias fisiológicas, pero no necesariamente sobre lo que sucede en la práctica clínica real, donde los pacientes son mayores, presentan comorbilidades y continúan tomando estos medicamentos durante meses o años”, declaró Block a *Medscape Medical News*.

Block fue autor principal de un estudio publicado en 2024 en *Annals of Internal Medicine* que utilizó historiales clínicos electrónicos para rastrear los cambios de peso durante dos años en pacientes a los que se les recetaron ocho antidepresivos. Afirmó que sus hallazgos coinciden con las conclusiones generales del nuevo estudio. “En nuestros datos del mundo real, las diferencias fueron pequeñas para

los medicamentos más utilizados, pero incluso un aumento de peso moderado puede afectar la adherencia y la satisfacción. Estudios como este ayudan a médicos y pacientes a tener conversaciones más informadas sobre qué esperar”, afirmó.

Otros expertos opinaron sobre el estudio en un comunicado del *Science Media Centre*, una organización sin fines de lucro del Reino Unido, sugiriendo que los hallazgos deben interpretarse con cautela. Los cambios cardiovasculares observados durante el uso de antidepresivos también pueden reflejar factores conductuales o de estilo de vida relacionados con la propia depresión, como la demora en la búsqueda de atención médica o una mala salud cardíaca inicial, señaló la Dra. Dervla Kelly, profesora asociada de medicina en la Universidad de Limerick, Irlanda. “Los ensayos aleatorizados suelen reclutar a adultos jóvenes sin otras enfermedades”, explicó. “En la práctica, estos medicamentos se suelen recetar a personas con perfiles de salud complejos; los riesgos reales pueden ser diferentes”.

El Dr. Keith Murphy, del *University College Dublin*, Irlanda, afirmó que los resultados sugieren una conclusión práctica. “Podría justificarse un enfoque más estructurado para la monitorización, quizás similar al que se recomienda para los medicamentos antipsicóticos”, afirmó. “Los controles regulares de peso, presión arterial y análisis metabólicos pueden identificar signos tempranos de cambio, especialmente en pacientes que toman medicamentos de alto riesgo o en tratamiento a largo plazo”, de modo que la terapia antidepresiva favorezca el bienestar general, añadió Murphy.

El estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud, Maudsley Charity, Wellcome Trust y el Consejo de Investigación Médica.

Carla Cantor. Antidepressants' Effects on Cardiovascular Risk Factors Vary Widely - Medscape - October 22, 2025.

Esquizofrenia

La EMA descarta el principio activo deutetrabenazina para la discinesia tardía

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha confirmado su recomendación inicial de no considerar la deutetrabenazina como un nuevo principio activo.

En junio de este año, el CHMP recomendó conceder una autorización de comercialización para el medicamento Austedo (Teva Pharmaceutical Industries) para el tratamiento de la discinesia tardía de moderada a grave en adultos. El CHMP también concluyó que el principio activo, deutetrabenazina, no podía considerarse un nuevo principio activo, conclusión que se ha confirmado tras la revisión del dictamen inicial.

La deutetrabenazina, un fármaco para el sistema nervioso, es un inhibidor reversible del transportador vesicular de monoaminas 2. Si bien se desconoce el mecanismo exacto de la deutetrabenazina para el tratamiento de la discinesia tardía, se cree que está relacionada con su capacidad para eliminar monoaminas (como dopamina, serotonina e histamina) de las terminaciones nerviosas. Dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo observaron una mejora en la gravedad de los movimientos involuntarios anormales, evaluados mediante la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales, tras 12 semanas de tratamiento.

Actualmente se está consultando un nuevo borrador de directrices sobre la composición química de los principios activos. Las directrices anteriores de 2016 estipulan que un nuevo principio activo no debe ser uno que haya sido previamente autorizado como medicamento en la Unión Europea. Para considerarse nuevo, también debe ser significativamente diferente de las sustancias ya aprobadas, teniendo en cuenta su estructura molecular, eficacia clínica o seguridad.

Sophie Cousins. EMA Says Active Substance in Tardive Dyskinesia Drug Not New - Medscape - October 17, 2025.

Trastorno de Adicción

Distinciones científicas entre la coca y la cocaína respaldan la reforma política

El arbusto de coca, una planta sagrada sudamericana, se clasifica junto con la cocaína y la heroína como sustancia controlada de la Lista I según el derecho internacional. Esta clasificación, y los múltiples efectos de la prohibición, han fomentado la percepción general de que la coca y su alcaloide purificado, la cocaína, son la misma cosa. Sin embargo, esta confusión oculta un marcado contraste: mientras que los 165 años de historia de la cocaína están marcados por riesgos para la salud y disrupción social, el consumo de hoja de coca ha desempeñado un papel positivo en las sociedades andinas y amazónicas durante miles de años. Estudios en ciencias biológicas y sociales corroboran que la hoja de coca es un estimulante benigno, no adictivo y una planta culturalmente vital, profundamente diferente de su derivado purificado. El Comité de Expertos en Farmacodependencia (ECDD) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) está revisando actualmente los efectos de la coca en la salud, lo que ofrece una oportunidad excepcional para corregir esta clasificación errónea y alinear la política internacional de drogas con la evidencia científica y la realidad social. Según la Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes de 1961, los cultivos de coca y sus parientes silvestres se consideran legalmente narcóticos de la Lista I y su uso y cultivo están prohibidos. La convención define la "coca" como todos los miembros del género *Erythroxylum*, un grupo de alrededor de 285 especies de plantas estrechamente relacionadas con los manglares rojos que crecen en los bosques tropicales de todo el mundo. Este amplio marco legal criminaliza a más de 11 millones de pueblos sudamericanos, principalmente indígenas y mestizos, cuyas formas de vida están entrelazadas con el cultivo y el uso tradicional de la coca, a la vez que restringe la investigación científica sobre uno de los grupos de plantas más importantes culturalmente y farmacológicamente intrigantes del mundo. La política sobre la coca se ha centrado en pueblos y prácticas culturales específicos, una distinción que permite la incorporación de marcos internacionales como la Declaración de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas (DNUDPI), el Convenio sobre Pueblos Indígenas y Tribales de la Organización Internacional del Trabajo, de 1989 (Convenio 169 de la OIT), y el Protocolo de Nagoya del Convenio sobre la Diversidad Biológica, que afirman los derechos indígenas al territorio, los conocimientos tradicionales y el patrimonio biocultural.

La próxima recomendación del ECDD a la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas considera cinco criterios establecidos: química, farmacología, toxicología, uso terapéutico o tradicional, y epidemiología. Entre estos, el criterio de uso tradicional ofrece una perspectiva particularmente apropiada y subutilizada para evaluar la coca en sus propios términos científicos y culturales. **Dawson M. White, Ricardo Soberón Garrido, Caroline S. Conzelman, Wade Davis, Claude Guislain, Anthony Henman, Orlando Adolfo Jara-Muñoz, Martin Jelsma, Susana Mejía, Imika Tariru y colegas** ofrecen una síntesis de la evidencia científica y consideraciones prácticas para respaldar la desclasificación de la hoja de coca y la implementación de políticas más informadas y equitativas.

Comprender la diversidad y la distribución geográfica de la coca, un cultivo antiguo y complejo arraigado en diversas historias de interacción planta-humano, es fundamental para comprender su prolongado uso tradicional en Sudamérica. La coca comprende cuatro variedades taxonómicas distintas, cada una asociada a regiones e historias culturales específicas: la coca de Yungas (*Erythroxylum coca* var. *coca*) de las estribaciones andinas orientales de Bolivia y Perú, la coca amazónica (*E. coca* var. *ipadu*), la coca colombiana (*E. novogranatense* var. *novogranatense*) y la coca de Trujillo (*E. novogranatense* var. *truxillense*) del norte de Perú y el oeste de Ecuador, que constituye el saborizante natural de la Coca-Cola. Cada una de estas variedades taxonómicas está, a su vez, representada por variedades locales regionales, a menudo con numerosos nombres locales.

La coca es un recurso dinámico y versátil. Como estimulante diario suave, similar al té o al café, masticar hoja de coca ofrece una sutil sensación de claridad y bienestar, aunque quienes la consumen por primera vez no suelen experimentar ninguna sensación. Sin embargo, en muchas culturas, su verdadera utilidad surge en contextos rituales y relacionales arraigados en los sistemas de

conocimiento local. Aprender cuándo, por qué y cómo consumir coca —y cuándo no— la convierte en un medio que reafirma valores compartidos, visiones del mundo y la interdependencia del yo, la comunidad y las redes ecológicas más amplias.

En este contexto, la coca se utiliza frecuentemente en actividades comunicativas. Formaliza las reuniones comunitarias y sirve de puente entre los ancianos y las generaciones más jóvenes. La mayoría de edad suele marcar el acceso a la coca, transmitiendo narrativas instructivas y reforzando los lazos comunitarios. A través de estos intercambios, la coca sustenta la transmisión intergeneracional de conocimientos e identidad colectiva.

Más allá del intercambio personal y ceremonial, la coca también estructura sistemas de reciprocidad y gobernanza. Apoya el trabajo colectivo y la obligación mutua mediante prácticas como el *anyí*, donde la coca acompaña el trabajo agrícola como estímulo y ofrenda simbólica. En estos entornos, la coca fomenta la cohesión social y el intercambio, organizando relaciones de confianza, autoridad y cooperación. Media en las interacciones entre las personas y entre las comunidades y sus paisajes, vinculando ecorregiones mediante sistemas de comercio, reciprocidad y gestión compartida.

La importancia de estas relaciones entre humanos y plantas se ve profundizada por la extraordinaria antigüedad de la coca. La evidencia arqueológica, que incluye obras de arte, ofrendas funerarias, restos vegetales y parafernalia de masticación, confirma el uso de la coca durante los últimos cinco milenios en la mayoría de las regiones de cultivo. El reciente descubrimiento de hojas de *E. novogranatense* de 8000 años de antigüedad en el norte de Perú sitúa a la coca entre las plantas cultivadas más antiguas de América, junto con cultivos transformadores como la calabaza y el frijol común.

Esta larga historia de uso se corresponde con una considerable complejidad evolutiva. Investigaciones filogenómicas recientes han demostrado que las variedades cultivadas de coca se originaron a partir de al menos dos, y probablemente tres, eventos de domesticación independientes de distintas poblaciones de la especie silvestre *Erythroxylum gracilipes*. Esto sugiere que diferentes sociedades del Holoceno en Sudamérica reconocieron de forma independiente el valor de la coca y la adaptaron a sus necesidades ecológicas y culturales. Otras plantas que se sabe que han sido domesticadas en múltiples ocasiones incluyen el amaranto, la cebada, el frijol común y el arroz, plantas que, al igual que la coca, se encuentran entre los cultivos más duraderos y útiles de la humanidad. La domesticación repetida de la coca y su uso a lo largo del tiempo como estimulante diario, medicina y elemento ritual, reflejados en su papel continuo en más de 100 culturas vivas (comunidades.khokaproject.com), posicionan la investigación etnobotánica interdisciplinaria para investigar las trayectorias evolutivas y culturales distintivas de cada variedad de cultivo. La farmacología ofrece información especialmente reveladora sobre los usos de la planta y sus efectos sobre la salud.

La cocaína es el alcaloide más abundante en las hojas de coca, representando típicamente entre el 0.2 y el 0.8% del peso seco. Las concentraciones varían según las condiciones ambientales (hasta un 1.2 % en manipulaciones experimentales) y entre variedades; la coca amazónica generalmente produce menos cocaína que las tres variedades andinas. El progenitor silvestre, *E. gracilipes*, también se encuentra dentro de este rango (entre el 0.1 y el 0.3%, lo que indica el papel de la cocaína como defensa química contra la herbivoría. Se ha descubierto que otras sesenta especies silvestres de *Erythroxylum* no producen cocaína, y entre 25 y 30 presentan concentraciones muy bajas (<0.001%), pero la mayoría de estos ensayos se realizaron en especímenes degradados de herbario y no en tejidos recolectados recientemente. No se ha demostrado que los "nuevos" cultígenos de coca cultivados para la producción de cocaína en Colombia y México superen el rango de concentraciones observado en las variedades tradicionales de coca, a pesar de las presiones selectivas para aumentar los rendimientos. Sin embargo, a pesar de la falta de respaldo en los datos disponibles, el Informe de Revisión Crítica del ECDD señala la idea errónea común de que se han desarrollado nuevos cultígenos para obtener un mayor contenido de cocaína en las hojas.

Además de la cocaína, la actividad farmacológica de la coca está determinada por más de 30 alcaloides adicionales, además de flavonoides y otros compuestos bioactivos. Esta diversidad química varía tanto dentro de las cuatro variedades taxonómicas como entre ellas. La complejidad fitoquímica de la coca ayuda a explicar por qué masticar las hojas produce efectos estimulantes sutiles pero

efectivos, que favorecen la claridad mental y la resistencia física sin la euforia o sobreestimulación pronunciadas asociadas con la cocaína purificada. La masticación tradicional produce una absorción lenta y concentraciones plasmáticas de cocaína notablemente más bajas que la cocaína purificada, y estudios clínicos y etnográficos no han reportado evidencia de dependencia ni daños a largo plazo entre los consumidores habituales. Masticar coca produce leves efectos estimulantes, antihipertensivos, vasodilatadores y metabólicos —como aumentos transitorios de la glucosa en sangre y los ácidos grasos libres— que pueden favorecer la actividad física sostenida. La hoja también exhibe propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas.

Entre las comunidades Aymaras de Bolivia, la preferencia por los cultivos regionales de coca no se correlaciona con la variación en el contenido de cocaína, sino que puede reflejar diferencias en la textura y el sabor, posiblemente influenciadas por flavonoides o aceites esenciales. A diferencia de otras plantas psicoactivas masticadas, como el tabaco, los estudios sobre la masticación de coca no muestran evidencia consistente de potencial carcinogénico. Se ha observado cierta irritación oral y cambios citotóxicos, posiblemente debido al uso de aditivos alcalinos durante la masticación, como se detalla en el Informe de Revisión Crítica del ECDD.

Además de su valor como estimulante, la coca se ha utilizado para tratar molestias gastrointestinales, mareos, dolor de muelas, lesiones orales y mal de altura, así como para suprimir el hambre y la fatiga. También se ha sugerido para probarla como sustituto de la cafeína y, en contextos terapéuticos, como un antidepresivo suave y un posible auxiliar en el tratamiento de trastornos por consumo de cocaína y anfetaminas. Además, se muestra prometedora para regular la glucemia en la diabetes y apoyar la función hepática. Aunque su aporte nutricional sigue siendo incierto, la coca contiene un perfil proteico completo, además de calcio, potasio, fósforo, hierro y vitaminas B1, B2, C y E.

En conjunto, las propiedades químicas, terapéuticas y nutricionales de la coca, junto con su demostrada seguridad y ausencia de efectos nocivos en contextos tradicionales y modernos, ayudan a explicar su evolución paralela y su perdurable importancia cultural en toda Sudamérica, incluso cuando las políticas globales continúan criminalizando su uso y socavando a las comunidades que dependen de ella.

La prohibición internacional de la coca ha entrado en conflicto durante mucho tiempo con la autonomía cultural y los derechos territoriales de los pueblos cocaleros —comunidades indígenas, mestizas y rurales— en los Andes y la Amazonía. La Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes de 1961 criminalizó efectivamente sus prácticas tradicionales con la coca, arraigadas en la salud, el trabajo, los rituales y la gobernanza, y ha facilitado décadas de marginación y explotación colonial. En Ecuador, la represión colonial y la aplicación de las políticas antidrogas modernas han extinguido eficazmente al menos cinco milenios de prácticas bioculturales relacionadas con la coca en la Amazonía, la sierra andina y las regiones costeras. Estas interacciones entre plantas y humanos se caracterizan hoy en día por niveles crecientes de narcotráfico y la violencia asociada.

La prohibición internacional de la coca en virtud de la Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes de 1961 se deriva de la evaluación de la OMS de 1952 sobre sus efectos en la salud —un proceso marcado por el sesgo racial, el desprecio científico y la exclusión del conocimiento local— en la que se culpó erróneamente a la coca de la pobreza, la desnutrición e incluso la violencia en las comunidades andinas. La persistencia de este juicio erróneo refleja más que un error: se vio reforzada por el impulso institucional del sistema internacional de fiscalización de drogas, la arraigada confusión entre la coca y la cocaína y la frecuentemente citada "facilidad de convertibilidad" de las hojas de coca en cocaína. Estos argumentos han sustentado la prohibición, incluso cuando la defensa, la etnografía y la ciencia han expuesto repetidamente los sesgos e imprecisiones del consenso de la OMS a lo largo de las décadas, e incluso cuando las naciones andinas, a partir de la década de 1950, establecieron normas que permitían el uso de la coca por parte de los indígenas bajo su legislación nacional. La Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de 1988 reconoció el respeto por los usos tradicionales, lo que permitió a Perú y Bolivia evadir los mandatos de erradicación.

El actual proceso de Revisión Crítica del ECDD ofrece una oportunidad histórica para recomendar formalmente la desclasificación de la hoja de coca. Dicha acción sentaría las bases para una política sólida y basada en la evidencia, centrada en las comunidades cocaleras. Esta revisión fue impulsada

por décadas de defensa, lideradas principalmente por movimientos de los pueblos Aymara y Quechua en Perú y Bolivia, que representan a la gran mayoría de la población cocalera de Sudamérica. Estos grupos andinos han tratado la coca desde hace mucho tiempo como una mercancía, integrada en los sistemas comerciales y laborales desde al menos el siglo XVI, y como una planta sagrada regida por sistemas de reciprocidad, protocolo y significado. Su llamada a la desclasificación se centra en disociar la coca de la cocaína y reclamar la soberanía cultural, liberando así la hoja sagrada del mercado negro y restaurando su legítimo papel como símbolo de patrimonio, salud e identidad.

Sin embargo, ninguna perspectiva única define el camino a seguir para desclasificar con éxito la coca. Las opiniones sobre la reforma de la coca son mayoritariamente positivas, pero reflejan historias distintas y legados complejos de conflicto armado, fragmentación política y los daños de la economía ilícita. Entre algunas comunidades amazónicas que enfrentan activa o recientemente los impactos sociales y territoriales de la producción ilícita de coca, la preocupación se centra en las tensiones entre la protección de los usos sagrados de la coca y su apertura a los mercados comerciales. Para ellas, la gobernanza de la coca debe incluir no solo quién cultiva, transforma y vende la planta, sino también quién enseña su uso adecuado y sobre qué bases epistemológicas. Por ejemplo, algunos consideran que mezclar la coca con azúcares, harinas y grasas es perjudicial y culturalmente inapropiado, advirtiendo que tales combinaciones causan enfermedades, dependencia y violan los valores tradicionales, teorías que se sustentan en su propia evidencia basada en la observación y la práctica cultural.

Sin embargo, existe un amplio consenso en que el uso y el intercambio de la coca deben ir acompañados de una instrucción basada en sistemas de conocimiento ancestrales. Las políticas deben crear espacios para el diálogo intercultural respetuoso y acuerdos que defiendan la gobernanza tradicional. Se necesitarán salvaguardias para garantizar que las presiones del mercado no incentiven a los pequeños productores a abandonar sus prácticas culturales ni a desviar la coca doméstica de sus funciones sociales y ceremoniales vitales. Una regulación eficaz debe afirmar los usos plurales de la planta y los derechos de las diversas comunidades que la gestionan.

La organización social y los marcos legales existentes pueden dar cabida a estas visiones del mundo y roles relacionados con la coca. De hecho, tanto los gobiernos como las comunidades de productores y consumidores ya están formulando sus directrices. Para aprovechar esto, los países productores podrían fortalecer procesos deliberativos inclusivos, con apoyo estatal, sobre el cultivo, el uso, la industrialización y la comercialización de la coca. Dichos procesos proporcionarían un foro para que las comunidades de productores y consumidores se organicen, articulen prioridades y ejerzan su derecho a la autodeterminación, a la vez que protegen las prácticas culturales arraigadas en la transmisión ancestral del conocimiento y la gestión de los recursos fitogenéticos. En consonancia con los marcos jurídicos internacionales como la DNU DPI, el Convenio 169 de la OIT y el Protocolo de Nagoya sobre Acceso y Participación en los Beneficios, la autoridad para tomar decisiones sobre el futuro de la coca debe recaer en estas comunidades para que puedan defender y dirigir sus propias acciones y su futuro.

En última instancia, no se trata solo de soberanía indígena, sino también de derechos humanos y justicia social. Impulsada por la producción masiva en Colombia, donde se procesan anualmente cerca de 3000 toneladas métricas de cocaína en más de 250 000 hectáreas de cultivos de coca, la producción mundial se encuentra actualmente en un máximo histórico. Este aumento se caracteriza por mayores áreas de producción de coca y un mayor rendimiento de cocaína por hectárea, gracias a la mejora de las prácticas de procesamiento agrícola.

A pesar de los conocidos problemas de trazabilidad, las estimaciones que comparan la producción total de hoja de coca en Perú con la cantidad reportada para el consumo legal de hoja entera o industrial sugieren que alrededor del 90% de la producción se desvía al mercado ilícito de cocaína, una estadística que se extrapola frecuentemente a nivel mundial. Sin embargo, según el derecho internacional, el 10% restante, que se utiliza en contextos tradicionales, nutricionales y medicinales, se considera igualmente delictivo. Abordar esto requerirá más que simplemente desclasificar la coca. Requiere crear un espacio para que prosperen los usos comunitarios, culturalmente informados y legalmente protegidos de la planta, en marcos de equidad y reconocimiento de los contextos históricos y culturales de la planta.

Desde su adopción, la Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes de 1961 ha recibido críticas constantes sobre la combinación de coca y cocaína, y su rígido marco ha comenzado a fracturarse. Argentina legalizó la hoja de coca en la década de 1980 en respuesta a su uso generalizado y a la integración cultural segura entre las clases socioeconómicas de las poblaciones mestizas de las provincias de Salta y Jujuy. En los países andinos del norte, la masticación de la hoja de coca está en aumento, y los mercados para la coca amazónica en polvo (o mambe), la harina de coca, las bebidas energéticas, los fertilizantes, las infusiones y los productos de bienestar están creciendo. Las comunidades productoras de coca están construyendo cadenas de suministro para los mercados nacionales e internacionales. Sin embargo, sin un cambio en la clasificación de la coca, estos esfuerzos siguen sin contar con el respaldo de las políticas públicas ni con el reconocimiento de los organismos reguladores internacionales.

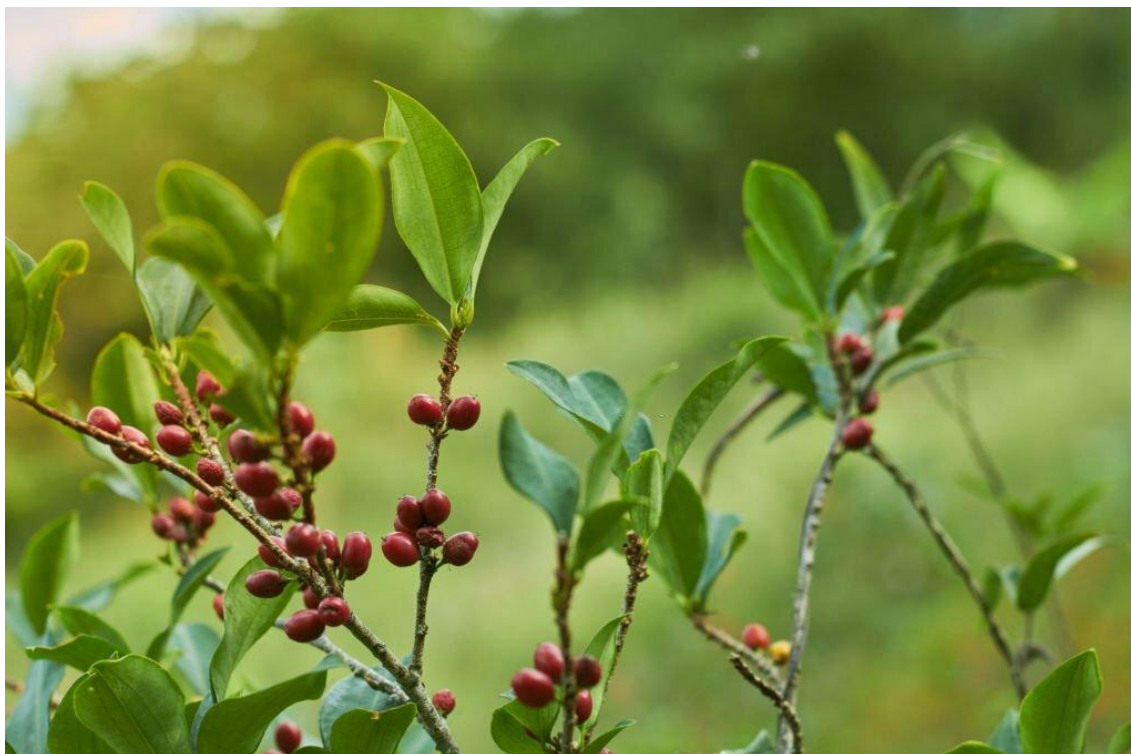
La desclasificación abriría un espacio político para que los países productores y las comunidades cocaleras transformen el cultivo ilícito en empresas legales y gestionadas localmente. Este cambio diversificaría las economías rurales, generaría empleo y fortalecería los ingresos familiares mediante la tributación, la producción de valor añadido y el comercio, contribuyendo así al desarrollo rural sostenible. Un marco legal también permitiría a las comunidades conservar el control sobre la integridad cultural y ecológica de sus cultivos, a la vez que se benefician de nuevas oportunidades nacionales y de exportación para alimentos, nutracéuticos y productos herbales a base de coca.

A nivel mundial, el interés en los mercados de coca está creciendo. Canadá ha autorizado la importación y el uso comercial de extractos de coca descocainizados para alimentos, bebidas y productos de bienestar, lo que marca una de las primeras aplicaciones legales no narcóticas de la planta fuera de Sudamérica o Coca-Cola. La cocaína se está aislando legalmente de las hojas de coca por empresas farmacéuticas sudamericanas e internacionales para uso médico, principalmente como anestésico local en cirugías nasales, oftálmicas y de garganta. La preocupación de que la desclasificación pueda aumentar la producción ilícita de cocaína bajo el argumento de la facilidad de convertibilidad —citado desde hace tiempo como justificación secundaria para la prohibición de la coca— no es justificable. La ilegalidad actualmente restringe la comercialización legal, dejando al mercado ilícito como el principal mercado para un cultivo comercial. La desclasificación permitiría mercados regulados que canalizarían la hoja de coca hacia usos legales y trazables. Dado que producir 1 kg de cocaína requiere alrededor de 860 kg de hoja fresca, el desvío de productos comerciales legales al mercado ilícito resulta económicamente impráctico. Por lo tanto, ampliar las opciones legales probablemente reduciría, en lugar de expandir, el predominio de la economía ilícita, a la vez que apoyaría un desarrollo equitativo y comunitario en las regiones cocaleras. Incluso si la coca se elimina de las listas de la ONU, otros artículos de los tratados siguen vigentes y prohíben el cultivo de coca o el uso de la hoja de coca para la producción ilícita de cocaína.

Los autores exigen una política internacional que distinga claramente entre la coca y la cocaína. El largo historial de uso seguro, la importancia cultural y la singularidad farmacológica de la coca, junto con su potencial nutricional y terapéutico, respaldan una amplia gama de aplicaciones legítimas. Sin embargo, las políticas globales y la percepción pública siguen confundiendo la hoja con la droga, obstaculizando la investigación y la innovación, a la vez que criminalizan y demonizan una planta ancestral y sagrada, fundamental para la vida cultural de los pueblos andinos y amazónicos.

La función del ECDD se limita a revisar la evidencia y recomendar la clasificación de la coca; no determina quién cultiva, gobierna o comercializa la planta. Sin embargo, la desclasificación abriría un espacio político para que los gobiernos nacionales y las organizaciones sociales definan marcos de gobernanza centrados en el liderazgo de las comunidades indígenas y de consumidores y productores de coca, a la vez que involucran a actores más amplios en la regulación del mercado. Estos marcos podrían impulsar el crecimiento de economías cocaleras legales, transparentes y con arraigo cultural, redirigiendo así la producción de los canales ilícitos hacia un desarrollo sostenible y equitativo. La desclasificación de la coca corregiría una clasificación científica y legal errónea de larga duración, defendería los derechos de las comunidades indígenas y otras comunidades cocaleras, y permitiría una regulación basada en la evidencia y fundamentada en el conocimiento tradicional. Además, impulsaría la investigación médica sobre los numerosos compuestos bioactivos de la coca y crearía

nuevas oportunidades económicas dentro del desarrollo rural sostenible. La Revisión Crítica del ECDD ofrece una oportunidad excepcional y oportuna para alinear la política internacional de drogas con la ciencia, la justicia y la realidad cultural, de modo que las personas de todo el mundo puedan comprender y beneficiarse de esta planta con respeto y responsabilidad.



Dawson M. White et al. *Scientific distinctions between coca and cocaine support policy reform*. *Science*, 15 Oct 2025, DOI: [10.1126/science.aeb2948](https://doi.org/10.1126/science.aeb2948).

Cómo los psicodélicos afectan el cerebro: Lo que sabemos y lo que creemos saber

Veinte años después del renacimiento psicodélico, los neurocientíficos aún luchan por comprender cómo funcionan los psicodélicos y cómo corregir las ideas erróneas sobre estas drogas.

En la década de 1960, la investigación sobre drogas psicodélicas estaba al borde de un gran avance, considerada la solución milagrosa para tratar una gran cantidad de trastornos psiquiátricos. Los investigadores descubrieron que drogas como la psilocibina (el principal componente psicoactivo de los hongos alucinógenos) y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD o ácido) podían salvar a una persona de las garras de la depresión, la adicción e incluso la disfunción sexual con una sola dosis. Sin embargo, el gobierno de Estados Unidos percibía los psicodélicos como una amenaza desestabilizadora para las personas y la sociedad, y en 1970, la Ley de Sustancias Controladas anuló la investigación sobre psicodélicos al clasificarlos en la Lista I: drogas con alto potencial de abuso y sin uso médico.

Las últimas dos décadas han presenciado un "renacimiento psicodélico", donde usuarios e inversores entusiastas afirman que estas drogas pueden ofrecer años de terapia en unas pocas experiencias discretas de alta dosis. Existe evidencia que respalda estas afirmaciones. Por ejemplo, en los ensayos con psicodélicos más grandes hasta la fecha, con más de 100 pacientes, los investigadores han encontrado mejoras significativas en la gravedad de los síntomas en varias afecciones psiquiátricas. Un estudio descubrió que una sola dosis alta de psilocibina administrada a pacientes con depresión resistente al tratamiento, en combinación con apoyo psicológico, produjo mayores reducciones en los síntomas de depresión durante hasta tres semanas en comparación con dosis moderadas y muy bajas. Asimismo, dos estudios en pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT) encontraron mayores reducciones en los síntomas de TEPT hasta ocho semanas después de tres dosis de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis" o "molly") en comparación con un placebo inactivo.

Otros trabajos han mostrado resultados iniciales prometedores para el tratamiento de la adicción, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo y la anorexia. De hecho, la FDA otorgó la designación de Terapia Innovadora a la MDMA, la psilocibina y el LSD para acelerar el desarrollo de fármacos.

Paralelamente a los ensayos clínicos, la investigación básica y los estudios con animales han tenido como objetivo esclarecer los mecanismos fundamentales de los efectos de las drogas psicodélicas. Aunque se han reportado claros efectos a nivel molecular y celular, apenas se está empezando a esclarecer cómo los psicodélicos pueden producir hermosas imágenes, un profundo cambio de creencias, una mayor sensación de conocimiento y si estos efectos son necesarios para su eficacia terapéutica. Aunque algunos han afirmado que estas drogas son "microscopios" de la mente que podrían ayudar a esclarecer cómo funcionan la mente y el cerebro, tal entusiasmo desenfrenado puede hacer parecer que los propios investigadores "se bebieron el Kool-Aid". Por lo tanto, es imperativo comprender estas drogas con una perspectiva sobria. Empecemos por lo básico.

¿Qué son los psicodélicos?

El término psicodélico, acuñado por el psiquiatra Humphry Osmond, unió las palabras griegas "psyche" y "delos" para significar "mente que se manifiesta". El término psicodélicos puede referirse, en términos generales, a una gama de alucinógenos farmacológicamente distintos, pero aquí limitamos la definición a las drogas que se describen más comúnmente como psicodélicos: agonistas alucinógenos de la serotonina 2A (5-HT_{2A}), como la psilocibina y el LSD. Otros psicodélicos comunes dentro de esta categoría incluyen la mescalina, presente en el peyote y los cactus San Pedro, y la N,N-dimetiltriptamina (DMT), el principal componente psicoactivo de la ayahuasca, una bebida amazónica. El MDMA a veces se clasifica como empatógeno o entactógeno, una clase separada de los psicodélicos, ya que produce efectos alucinógenos menos drásticos y su enantiómero R se une débilmente a los receptores 5-HT_{2A}. Sin embargo, la coadministración con un antagonista 5-HT_{2A} disminuye los efectos subjetivos y cognitivos del MDMA, lo que sugiere que puede compartir ciertos mecanismos con psicodélicos prototípicos. Si bien los investigadores creen que la facilitación del vínculo social y los sentimientos de empatía por parte del MDMA se debe en gran medida a su liberación de norepinefrina, dopamina y, especialmente, serotonina, otros psicoestimulantes con farmacología similar, como la anfetamina, no producen estos efectos entactogénicos.

Mecanismos de acción de los psicodélicos en el cerebro a nivel molecular

A nivel de farmacología molecular, existe una certeza razonable de la importancia de las vías de la serotonina en la acción de los psicodélicos. Esto quizás no sea sorprendente, dado que los trastornos que se investigan con tratamientos psicodélicos se tratan comúnmente con medicamentos aprobados por la FDA que afectan las vías de la serotonina. La psilocibina, el LSD, la mescalina, la DMT y psicodélicos menos conocidos con efectos subjetivos similares son agonistas del receptor 5-HT_{2A}, y las estructuras químicas de muchos psicodélicos se asemejan a la serotonina. Aunque otros subtipos de receptores de serotonina (p. ej., 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C}) pueden desempeñar un papel importante en la acción de diferentes psicodélicos, la afinidad de los psicodélicos por los receptores 5-HT_{2A} está estrechamente vinculada a su potencia. De hecho, bloquear los receptores 5-HT_{2A} previene la mayor parte de los efectos subjetivos e incluso puede abortar un "viaje" que ya ha comenzado.

Los neurocientíficos celulares han promovido recientemente la hipótesis de que los psicodélicos mejoran la plasticidad neuronal, que se refiere a varios cambios neuronales, particularmente aquellos que ocurren en las sinapsis. Los investigadores creen que la plasticidad subyace a varias formas de aprendizaje y memoria y se ve afectada en una variedad de trastornos psiquiátricos. La evidencia principal de la plasticidad inducida por psicodélicos proviene de mejoras en la dendritogénesis (crecimiento de dendritas) y la espinogénesis (crecimiento de espinas, que son protuberancias en las dendritas que son el sitio específico de las sinapsis). Se ha informado que una sola dosis de un psicodélico aumenta el número de dendritas y espinas en modelos animales. Estos efectos pueden ocurrir a las pocas horas de la dosis, aumentar durante los días siguientes y mantenerse hasta un mes.

Los psicodélicos también pueden facilitar otras formas de plasticidad, como la inducción de la potenciación a largo plazo, es decir, el fortalecimiento de la influencia que una neurona tiene sobre

otra. Si bien los psicodélicos inducen de forma fiable múltiples marcadores de plasticidad en la corteza cerebral, en las células piramidales (las principales neuronas excitadoras), donde los receptores 5-HT_{2A} están densamente distribuidos, estas mejoras son menos consistentes o incluso se observan como reducciones en el hipocampo, donde la expresión de 5-HT_{2A} es menor y se limita en gran medida a las interneuronas inhibitoras. Asimismo, algunos científicos han informado que los psicodélicos aumentan la neurogénesis (crecimiento de nuevas neuronas) en el hipocampo, mientras que otros han encontrado resultados contrarios.

Si bien los psicodélicos aumentan ciertas formas de plasticidad, una mayor plasticidad no es necesariamente beneficiosa. Los psicoestimulantes, como la anfetamina, también aumentan la plasticidad sináptica estructural, aunque estos efectos pueden requerir múltiples dosis e involucrar otras regiones como el cuerpo estriado. Algunos investigadores han descubierto que la inducción de plasticidad en el cuerpo estriado y el hipocampo, estructuras cerebrales asociadas con la recompensa y el aprendizaje espacial, respectivamente, puede requerir una estimulación ambiental específica durante los "períodos críticos" en los días posteriores a la administración de psicodélicos para producir cambios en estas estructuras y los comportamientos que promueven. Si bien hasta el momento los investigadores no han encontrado que los psicodélicos abran períodos críticos específicos de los humanos, como el aprendizaje del lenguaje, la experiencia psicodélica se describe anecdóticamente como una experiencia que nos hace volver a la infancia. Sin embargo, las dosis basadas en el peso en modelos animales que promueven la plasticidad son un orden de magnitud mayor que las que suelen ingerir los humanos, lo que cuestiona la generalización de estos hallazgos.

Aún no está claro cómo la activación de 5-HT_{2A} provoca las distorsiones en la percepción producidas por los psicodélicos. Además, muchas medidas de plasticidad neuronal no se pueden medir fácilmente en humanos, lo que oscurece la relación entre una mayor plasticidad y mejoras en la salud mental. Para comprender estos fenómenos de alto nivel, los investigadores han adoptado un enfoque a nivel sistémico y cognitivo para analizar la función cerebral. A menudo, utilizan la resonancia magnética funcional (fMRI), que mide los cambios locales en la oxigenación sanguínea (un indicador de la actividad neuronal), para investigar los efectos agudos y postagudos de los psicodélicos en los circuitos y redes cerebrales humanos. Sin embargo, muchos de estos efectos no se replican, en particular los efectos postagudos de las drogas. Por lo tanto, limitamos gran parte de este análisis a los efectos agudos.

Modelo de Puerta Talámica

El modelo de puerta talámica, un modelo de circuito temprano de la acción de las drogas psicodélicas, propuso que los psicodélicos atenúan el filtrado sensorial del tálamo. Al activar las neuronas excitadoras que expresan 5-HT_{2A} en la corteza, estas neuronas activan neuronas inhibitoras en el cuerpo estriado que inhiben a las neuronas inhibitoras del globo pálido, liberando así al tálamo de la inhibición. Los neurocientíficos teorizan que esta "desinhibición" talámica inunda la corteza con información sensorial y crea un ciclo de retroalimentación positiva que puede provocar distorsiones perceptivas, mayor distracción y una pérdida abrumadora del control percibido. Varios estudios de resonancia magnética funcional han descubierto que los psicodélicos aumentan el acoplamiento de la actividad cerebral (es decir, la "conectividad funcional") entre el tálamo y la corteza cerebral en condiciones de reposo. Además, la investigación en animales y humanos sugiere que el filtrado sensorial bajo efectos psicodélicos agudos se ve afectado. Durante los efectos agudos de los psicodélicos, las neuronas auditivas de roedores no logran atenuar sus respuestas a estímulos familiares, y estudios tanto en humanos como en animales han encontrado reducciones en la inhibición prepulso, un proceso de filtrado sensorial que ocurre cuando una respuesta de sobresalto a un tono fuerte se atenúa al ser precedida por un tono más suave. Sin embargo, los psicodélicos podrían no tener ningún impacto o incluso aumentar la inhibición prepulso cuando el retraso entre los dos tonos es mayor. Tampoco está claro cómo se relaciona el modelo de puerta talámica con los efectos terapéuticos persistentes de los psicodélicos.

REBUS: Un modelo problemático

Otro modelo que ha ganado fuerza en los últimos años es el de Creencias Relajadas Bajo Psicodélicos (REBUS). REBUS se centra en la red neuronal por defecto (DMN), una red cortical canónica a gran escala que sustenta una gama de funciones cognitivas, incluyendo el procesamiento social, el

procesamiento autorelacionado, la memoria episódica y la memoria semántica. Notablemente activa cuando un individuo está en estado de reposo, REBUS postula que la DMN se encuentra en la cima de la jerarquía de procesamiento de información del cerebro y que los psicodélicos alteran esta jerarquía al atenuar la función de la DMN. Varios estudios han encontrado que los psicodélicos atenúan la conectividad funcional (estado de reposo) entre las regiones del DMN. Dado el papel del DMN en las representaciones de creencias de alto nivel (es decir, recuerdos semánticos no necesariamente compartidos por otros), los científicos creen que los efectos de los psicodélicos en la conectividad funcional del DMN relajan las suposiciones sobre el mundo, lo que conduce a una mayor incertidumbre y novedad percibida. Debido al papel del DMN en el procesamiento autorelacionado, los investigadores plantean la hipótesis de que la atenuación de la función del DMN produce "disolución del ego", un efecto variable de los psicodélicos en el que se pierde temporalmente el sentido del yo. Finalmente, al alterar la cima de la jerarquía del cerebro, que supuestamente restringe la actividad de los niveles inferiores, creen que la actividad neuronal podría volverse más compleja, como lo indican las medidas de entropía y compresibilidad de la señal, lo que conduce a una plétora más amplia de estados cerebrales, incluyendo menos comunicación dentro de las redes cerebrales y mayor comunicación entre redes. Se cree que estos efectos aumentan la sensibilidad de la persona a la información sensorial de bajo nivel del entorno, lo que podría permitir la revisión de creencias desadaptativas. Por ejemplo, tras años de sufrir depresión o TEPT, se pueden tener creencias desadaptativas como la de no ser una buena persona o la de que el mundo es peligroso. Por lo tanto, desaprender estas creencias puede proporcionar beneficios terapéuticos.

Un problema importante de REBUS es su falta de falsabilidad. Una idea es falsable si es posible concebir evidencia que la demuestre errónea. Si una teoría puede eludir cualquier contradicción comprensible, normalmente se considera ajena al ámbito científico, o al menos a aquel que merece la pena probar. REBUS se basa en gran medida en el principio de la energía libre y presenta similitudes con una controvertida teoría de la conciencia, la teoría de la información integrada. Tanto el principio de la energía libre como la teoría de la información integrada se consideran infalsables y, por lo tanto, ciertos principios de REBUS también lo son en gran medida.

También existen cuestiones más específicas que REBUS debe abordar. En primer lugar, los psicodélicos pueden, paradójicamente, producir una sensación de familiaridad y fortalecer creencias, incluyendo la posibilidad de falsas creencias. En segundo lugar, la especificidad de la DMN en la mediación de los efectos psicodélicos es cuestionable. Mientras que un estudio encontró que la atenuación de la conectividad funcional de la DMN estaba asociada con la disolución del ego, un intento de replicación con datos de mayor calidad encontró una correlación cercana a cero. Además, se ha encontrado que otros fármacos atenúan agudamente la conectividad funcional de la DMN, incluidos el alcohol, el cannabis, el café, la anfetamina e incluso una sola dosis no psicoactiva del antidepresivo sertralina. Por el contrario, se ha encontrado que la ketamina, un fármaco disociativo farmacológicamente distinto que se compara frecuentemente con los psicodélicos y se usa ampliamente para tratar la depresión (en gran medida fuera de etiqueta, aunque su enantiómero S está aprobado por la FDA), disminuye, no tiene efecto o incluso aumenta la conectividad funcional dentro de la DMN. Los efectos post-agudos de los psicodélicos en la conectividad de la DMN también son en gran medida inconsistentes, y algunos estudios no encuentran efectos, aumentos, disminuciones o ambos en el mismo conjunto de datos, dependiendo del método de análisis. Los estudios con más de 500 participantes también han encontrado tanto aumento como disminución de la conectividad funcional de la DMN en la depresión, lo cual cuestiona esta métrica como un biomarcador útil para la depresión.

Si bien puede ser tentador inferir que el aumento de la complejidad neuronal producido por los psicodélicos está relacionado con una mayor plasticidad sináptica, los aumentos de la complejidad neuronal son más marcados durante los efectos agudos de la droga y se encuentran de forma inconsistente después de la fase aguda. Por el contrario, los aumentos de la plasticidad se vuelven más prominentes después de la fase aguda. Estos aumentos de la complejidad neuronal también pueden no necesariamente indicar operaciones cognitivas únicas promovidas por los psicodélicos, sino más bien pueden ser un artefacto del uso de neuroimagen en estado de reposo. Cuando se le pide a una persona que descansa en un escáner en condiciones sin drogas, es probable que el

conjunto de operaciones cognitivas sea mínimo y se centre principalmente en la actividad mental interna, como soñar despierto. Además, más del 40 por ciento de los participantes se quedan dormidos en condiciones de estado de reposo (sin drogas), y el sueño se asocia con una menor complejidad neuronal. Las condiciones que promueven la mentalización interna también promueven la actividad de la DMN, de ahí el alto nivel de participación de la DMN observado en reposo, y desplegar la atención al entorno puede atenuar la participación de la DMN. Los efectos agudos de los psicodélicos impiden el sueño, promoviendo así una gama más amplia de operaciones cognitivas centradas tanto en la atención externa como en la mentalización interna, como cambiar la atención a los ruidos del escáner, abrir y cerrar los ojos y pensar en planes futuros. Sin embargo, ninguna de estas operaciones cognitivas es exclusiva de la experiencia psicodélica. Por lo tanto, simplemente hacer que los participantes en condiciones sin drogas realicen una gama de operaciones cognitivas también debería aumentar la complejidad neuronal. De hecho, dos estudios encontraron que hacer que los participantes realizaran operaciones cognitivas complejas (es decir, una tarea perceptiva o ver una película) en condiciones libres de drogas no solo aumentó la complejidad neuronal en comparación con el estado de reposo, sino que este aumento en la complejidad alcanzó niveles similares a los producidos por los psicodélicos en condiciones de estado de reposo o al realizar las mismas operaciones cognitivas. Incluso se podría esperar que participar en tareas relativamente aburridas bajo el efecto de psicodélicos atenúe la complejidad neuronal al eliminar uno de una experiencia psicodélica (conocido como "conexión a tierra"). Sin embargo, realizar estas tareas bajo el efecto de psicodélicos también tendió a aumentar la complejidad neuronal. Si la complejidad neuronal indexara efectos psicodélicos únicos, participar en operaciones cognitivas dirigidas por tareas en condiciones libres de drogas nunca debería alcanzar niveles psicodélicos de complejidad neuronal. Un modelo general a nivel de sistemas de la acción de las drogas psicodélicas debería ser capaz de capturar los efectos psicodélicos en todas las condiciones y no ser tan frágil a la introducción de manipulaciones de tareas.

Psicodélicos, memoria y cambio de creencias

En lugar de un modelo global de la acción de las drogas psicodélicas, el grupo de Charles Nemeroff se ha centrado recientemente en la influencia de las drogas psicodélicas en diferentes sistemas de aprendizaje y memoria, especialmente dado que se cree que la plasticidad favorece la adquisición y actualización de recuerdos. Lo que uno se lleva de una experiencia psicodélica, es decir, un recuerdo, puede tener un gran valor explicativo de los efectos persistentes de estas drogas en la salud mental. Por ejemplo, varios estudios han descubierto que los efectos agudos y postagudos de las drogas psicodélicas pueden potenciar el aprendizaje por extinción del miedo condicionado. El aprendizaje por extinción ocurre cuando un estímulo (p. ej., un sonido) previamente asociado con un resultado aversivo (p. ej., una descarga eléctrica) se presenta varias veces sin el resultado aversivo, lo que lleva a un nuevo aprendizaje de que el estímulo ya no presagia amenaza. Se cree que el aprendizaje por extinción es un modelo experimental útil para las terapias conductuales, como la terapia de exposición para el TEPT, en la que los pacientes confrontan repetidamente el recuerdo traumático para reducir los síntomas. Desafortunadamente, el miedo puede regresar fácilmente después de la extinción y, por lo tanto, potenciar el aprendizaje por extinción con psicodélicos puede mejorar la eficacia de los tratamientos basados en la exposición.

Los psicodélicos no mejoran todos los procesos de aprendizaje e incluso pueden perjudicar ciertas formas de aprendizaje, aunque estos efectos diferenciales no necesariamente sean perjudiciales. Una conjetura común es que los psicodélicos mejoran la flexibilidad cognitiva, o la capacidad de alternar entre operaciones cognitivas ante un entorno cambiante. Por el contrario, se ha descubierto que los efectos agudos y postagudos de los psicodélicos deterioran y mejoran las medidas de flexibilidad cognitiva, lo que podría explicarse por los efectos diferenciales en los procesos de aprendizaje. Uno de los hallazgos más sorprendentes es cómo los psicodélicos afectan de manera diferencial la formación de recuerdos sustentados por el hipocampo frente a la corteza. Al igual que las drogas psicoactivas que promueven la inhibición o alteraciones en la potenciación a largo plazo, como el alcohol, la ketamina y el cannabis, los efectos agudos de los psicodélicos deterioran de forma fiable la formación de memorias episódicas dependientes del hipocampo, en consonancia con la prominente expresión de 5-HT_{2A} en las neuronas inhibitorias del hipocampo. A diferencia de estas otras drogas

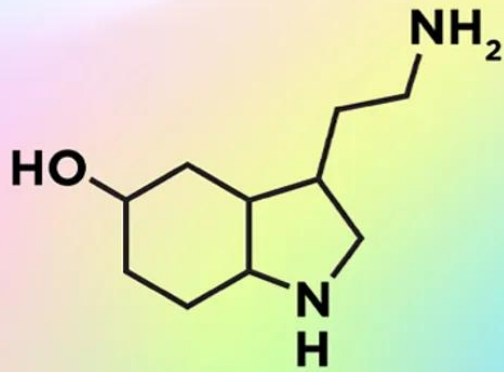
y en consonancia con las neuronas excitatorias que expresan 5-HT_{2A} en la corteza, los psicodélicos preservaban o incluso potenciaban de forma única la formación de una memoria dependiente de la corteza llamada familiaridad. La familiaridad ocurre cuando uno sabe que un estímulo se experimentó recientemente sin necesariamente recordar detalles específicos, como reconocer una cara sin recordar de dónde o cuándo se conoció a este individuo. Una explicación es que los psicodélicos podrían aumentar inicialmente la novedad percibida y el posterior procesamiento de la información de cualquier estímulo dado, pero un mayor procesamiento de la información promueve una mayor familiaridad posterior. Tal explicación podría explicar el paradójico aumento tanto de la novedad como de la familiaridad producido por los psicodélicos. Este modo corticalmente dominante de procesamiento de la información bajo efectos psicodélicos agudos, junto con mejoras post-agudas de la plasticidad cortical, podría acelerar la instanciación de nuevas memorias semánticas, que típicamente se forman a lo largo de meses o años, alterando así las creencias desadaptativas cristalizadas. De hecho, mejorar artificialmente la plasticidad cortical puede alterar memorias semánticas en ratones. Sin embargo, la familiaridad aumentada también puede impulsar la verdad percibida, pero ilusoria, un fenómeno conocido como el efecto de la verdad ilusoria. Si esta hipótesis es correcta, debemos centrarnos en cómo desplazar creencias desadaptativas específicas mientras evitamos la inducción de creencias falsas.

La simple verdad de la complejidad en la investigación psicodélica

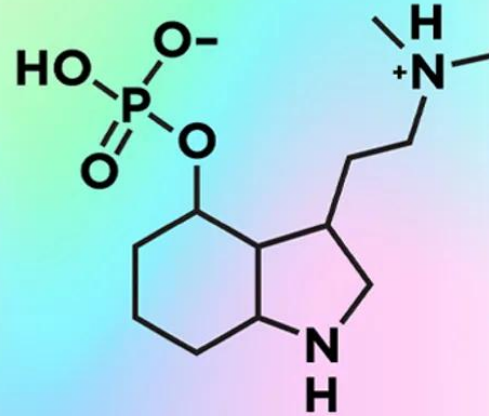
Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia terapéutica de los psicodélicos han seguido en gran medida un protocolo estándar de apoyo psicológico con sesiones de preparación en las que los pacientes establecen una relación con los terapeutas, una sesión de dosificación en la que los participantes ingieren una droga y se tumban en un diván con antifaces puestos y escuchando música, y sesiones de integración en las que los participantes comentan con los terapeutas su experiencia en la sesión de dosificación. Hasta hace poco, se creía que este modelo de apoyo psicológico era fundamental para los efectos terapéuticos de la "terapia asistida con psicodélicos". Sin embargo, el apoyo psicológico incluido en estos ensayos no se ha estandarizado adecuadamente, no se ha demostrado su eficacia como tratamiento independiente ni se ha probado empíricamente como un factor clave en los efectos terapéuticos de la administración de psicodélicos. Esto lleva a cuestionar si este "método de diván" es la mejor práctica en las sesiones de dosificación para obtener el máximo beneficio terapéutico. Además, en algunos estudios se ha subestimado la caracterización de la tasa y la gravedad de los eventos adversos, incluyendo las mayores tasas de ideación suicida observadas en los grupos de tratamiento activo. Estas y otras limitaciones pueden haber contribuido al rechazo por parte de la FDA de la terapia asistida con MDMA para el tratamiento del TEPT, el primer paquete de terapia psicodélica en alcanzar la fase de solicitud de nuevo fármaco, a pesar de los impresionantes datos de eficacia. Comprender los mecanismos básicos que subyacen a los efectos agudos y postagudos de los psicodélicos podría ayudar a definir las condiciones o tipos de psicoterapia que maximizan los beneficios de estas drogas y minimizan sus daños.

En resumen, debemos seguir siendo cautelosos ante la continua propaganda sobre los psicodélicos que generan los medios de comunicación, tanto por su naturaleza de panacea como por las campañas de propaganda que exageran sus efectos nocivos. También debemos ser cautelosos ante las explicaciones simplistas sobre el funcionamiento de los psicodélicos, que enfatizan en gran medida estos sesgos. De hecho, es poco probable que las drogas que pueden tratar una amplia gama de trastornos psiquiátricos, que relajan y fortalecen creencias, que producen una sensación de novedad y familiaridad, que deterioran y mejoran la flexibilidad cognitiva, y que deterioran y mejoran la memoria, tengan explicaciones sencillas.

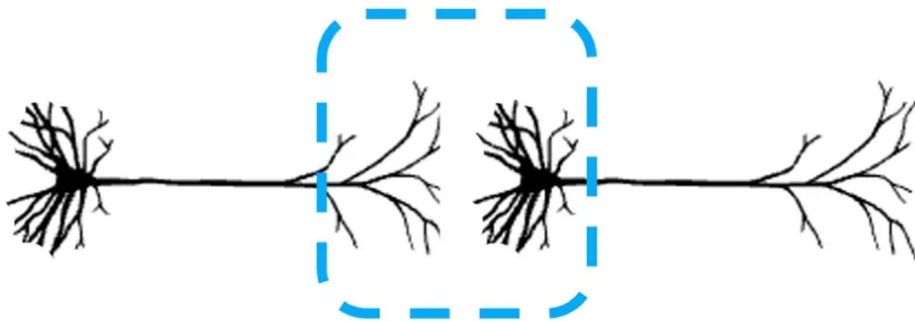
SEROTONIN



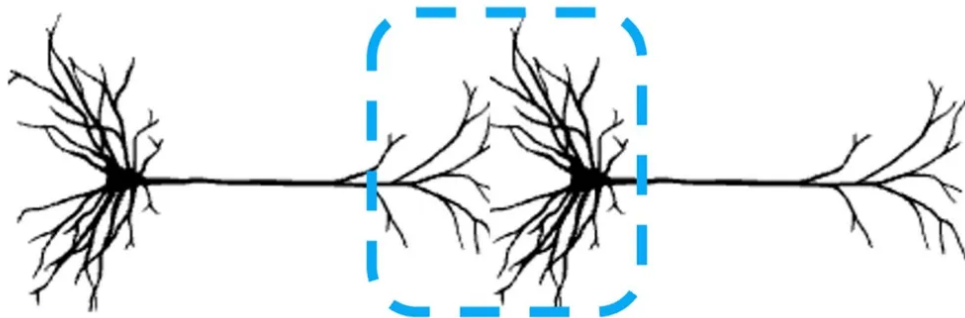
PSILOCYBIN



Pre-Psychedelic Administration



Post-Psychedelic Administration



Manoj Doss, Gregory Fonzo, and Charles Nemeroff. *How Psychedelics Affect the Brain: What We Know, and What We Think We Know*. *The Scientist*. Sep 29, 2025.

Evolución de los hongos "mágicos" y producción de psilocibina

Al modificar los sistemas neurotransmisores clave de nuestro cerebro, los compuestos psicoactivos presentes en algunos tipos de hongos pueden provocar profundas experiencias psicodélicas. Estos mismos compuestos también son prometedores en el tratamiento de enfermedades como la depresión resistente a la terapia. Sin embargo, los investigadores no comprenden del todo cómo funcionan en el cerebro, y su origen es un misterio aún mayor.

Un nuevo análisis, publicado el 21 de septiembre en *Angewandte Chemie International Edition*, aumenta la confusión al confirmar que dos géneros distintos de hongos psicodélicos producen el mismo compuesto psicoactivo, la psilocibina, a través de vías químicas completamente diferentes. La investigación detalla una "vía completamente novedosa" para producir psilocibina, afirma Jason Slot, bioquímico de la Universidad Estatal de Ohio que no participó en el estudio. Añade que esto podría indicar "nuevas herramientas enzimáticas potencialmente muy útiles para la biología sintética". Pero también pone de relieve el misterio de por qué dos linajes de hongos habrían llegado independientemente a crear la misma molécula alucinógena.

Los hongos del género *Psilocybe*, como el *P. cubensis*, son la fuente más conocida de psilocibina. Sin embargo, también se encuentra en algunas especies de otros géneros, incluyendo un subconjunto de hongos del género *Inocybe*, comúnmente conocidos como hongos de sombrero fibroso. Cuando se une a los receptores del neurotransmisor serotonina en las neuronas del cerebro, desencadena potentes experiencias alucinógenas, fundamentales en algunos ritos indígenas y apreciadas por los consumidores recreativos modernos.

Los científicos desconocen con exactitud por qué la psilocibina produce este efecto, pero han analizado la compleja vía química mediante la cual los hongos *Psilocybe* producen el compuesto enzimáticamente. Se asumía que los hongos con sombrero fibroso producían psilocibina con sustratos y reacciones químicas similares, pero no habían comprobado la idea. "Simplemente pensábamos que el orden de los eventos biosintéticos y los intermediarios era el mismo", afirma Dirk Hoffmeister, coautor del estudio y bioquímico de la Universidad Friedrich Schiller de Jena. "Francamente, no sabíamos qué esperar".

Para comprender mejor cómo los sombreros fibrosos producen psilocibina, Hoffmeister y sus colegas realizaron diversos experimentos para desentrañar los genes y las proteínas implicadas. Para sorpresa de los investigadores, los hongos con sombrero fibroso producían psilocibina mediante un conjunto de pasos bioquímicos totalmente diferente. Al igual que la vía en los hongos *Psilocybe*, el proceso en los sombreros fibrosos puede dar lugar a dos compuestos diferentes: psilocibina o una molécula relacionada conocida como baeocistina. Sin embargo, las dos síntesis siguen lógicas completamente diferentes. Los hongos psilocibios proceden secuencialmente y producen psilocibina a partir de baeocistina. Las tapas fibrosas, en cambio, producen ambos compuestos simultáneamente, sin utilizar las mismas enzimas. "Nunca esperé que estas dos vías de la psilocibina no compartieran ninguna reacción", afirma Hoffmeister.

Los dos tipos de hongos viven en nichos diferentes: los hongos psilocibios tienden a crecer en materiales en descomposición como el estiércol de vaca y el mantillo de madera, mientras que las tapas fibrosas son simbióticas con los árboles. Aun así, ambos hongos evolucionaron independientemente para producir la misma molécula. Ahora, los investigadores se enfrentan a otro enigma: ¿Por qué dos linajes de hongos diferentes terminaron produciendo el mismo alucinógeno?

"La evolución convergente sugiere que algo confiere una ventaja selectiva particular", afirma Slot. "La ventaja podría ser obvia, como ojos que detectan depredadores o alas que aumentan la movilidad y el alcance; pero para características químicas como la psilocibina, es mucho menos obvia". Una posibilidad es que la psilocibina ejerza una experiencia desconcertante, y presumiblemente poco apetitosa, en insectos y otros animales, disuadiéndolos de consumir los hongos. "Es probable que la psilocibina desempeñe un papel en la defensa química", afirma Bryn Dentinger, bioquímico del Museo

de Historia Natural de Utah, quien no participó en el estudio. Por otro lado, animales como el *Homo sapiens* podrían disfrutar de esta experiencia psicoactiva, lo que podría animar a los depredadores a consumir el hongo, provocando que transmitan sus esporas a medida que se desplazan.

Sea cual sea la explicación evolutiva, los nuevos hallazgos también tienen potencial farmacéutico. La identificación de un conjunto completamente nuevo de enzimas capaces de producir psilocibina ofrece a los investigadores nuevos objetivos para explorar en los esfuerzos continuos por convertir los psicodélicos en terapias.

"Cada vez somos más conscientes de cómo la naturaleza encontró más de una ruta, más de una solución, para sintetizar importantes productos naturales", afirma Hoffmeister. "Los hongos son químicos muy talentosos".



Taylor Mitchell Brown. *Science*, 9 Oct 2025. doi: [10.1126/ciencia.zuwa47f](https://doi.org/10.1126/ciencia.zuwa47f)

¿Aumenta el riesgo de psicosis el consumo de productos de cannabis con alto contenido de THC?

Los productos de cannabis de alta potencia, generalmente definidos como preparaciones que contienen $\geq 10\%$ de $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC), se han relacionado con un mayor riesgo de trastornos psicóticos, especialmente en personas sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas.

El THC induce la activación dopaminérgica en el área tegmental ventral, una vía clave en la vulnerabilidad a la psicosis. El CBD, por el contrario, puede mitigar algunos de los efectos psicomiméticos del THC, pero la mayoría de los productos de alta potencia presentan proporciones bajas de CBD:THC.

Una gran proporción de estudios que analizan productos de THC de alta potencia informan asociaciones desfavorables con la psicosis o la esquizofrenia. En estudios no terapéuticos, el 70% de las asociaciones vincularon la exposición a altos niveles de THC con la aparición de síntomas psicóticos o esquizofrenia; en general, el 75% de los estudios encontró un mayor riesgo de trastorno por consumo de cannabis con productos con alto contenido de THC. Entre voluntarios sanos, las preparaciones con alto contenido de THC desencadenaron sistemáticamente síntomas psicóticos

transitorios (p. ej., paranoia, alucinaciones) con mayor frecuencia que el placebo o los productos de comparación con bajo contenido de THC.

Los análisis a nivel estatal indican que la legalización —y la consiguiente disponibilidad de productos de alta potencia— se asocia con una aparición más temprana y un aumento de las tasas de psicosis en poblaciones vulnerables.

En una revisión sistemática publicada en *Annals of Internal Medicine* (2025), los productos con alta concentración de THC ($\geq 10\%$ de THC) se asociaron con una mayor probabilidad de desarrollar psicosis o esquizofrenia en el 70% de los estudios no terapéuticos, lo que subraya un riesgo relacionado con la dosis. Estos hallazgos son consistentes con los datos de cohortes que muestran una relación dosis-respuesta entre la frecuencia del consumo de cannabis en la adolescencia y posteriormente.

Como resumen, los productos de cannabis con alto contenido de THC parecen aumentar el riesgo de trastornos psicóticos en personas susceptibles. La magnitud del riesgo se correlaciona con la concentración de THC y el nivel de exposición. Los médicos deben considerar la potencia del producto al evaluar el riesgo de psicosis relacionada con el cannabis.

Fuente: https://www.medscape.com/ai-search?query=Do%20high-THC%20cannabis%20products%20increase%20psychosis%20risk&ecd=mkm_ret_251025_mscpmrk_psych_cannabis_etid7824051&uac=96829PG&implID=7824051.

Trastorno del Sueño

¿Por qué necesitamos dormir?

Un estudio histórico realizado con moscas privadas de sueño demuestra que la necesidad de dormir probablemente evolucionó para eliminar moléculas tóxicas de las mitocondrias.

Los científicos han luchado durante mucho tiempo para determinar la razón por la que los animales necesitan dormir. Han propuesto numerosas hipótesis, incluyendo la necesidad de reparación metabólica, consolidación de la memoria y fortalecimiento del sistema inmunitario, pero estas se basaban principalmente en correlaciones observadas.

Recientemente, los investigadores descubrieron que la acumulación de moléculas tóxicas en las mitocondrias podría ser la respuesta que buscaban. Gero Miesenböck, neurocientífico de la Universidad de Oxford, y sus colegas demostraron que el grado de fuga de electrones de la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias determinaba cuánto dormían las moscas de la fruta. Sus hallazgos, publicados en *Nature*, sugieren una razón mecanicista que explica por qué diferentes animales, incluidos los humanos, necesitan dormir. “Es un estudio fundamental para la función del sueño”, afirmó Van Savage, biólogo teórico de la Universidad de California en Los Ángeles. “Es como la prueba irrefutable —una evidencia concluyente— de por qué necesitamos dormir”.

Para generar energía, las células transportan electrones del ciclo de Krebs a través de cuatro complejos proteicos dentro de la membrana mitocondrial interna, en un proceso conocido como respiración celular. Este flujo de electrones establece un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial, que la ATP sintasa puede aprovechar para producir ATP. Una vez que los electrones finalmente llegan a la citocromo c oxidasa (Complejo IV), se combinan con protones de hidrógeno y oxígeno para formar agua. Sin embargo, en ocasiones, los electrones pueden filtrarse a la matriz mitocondrial antes de llegar al final de la cadena de transporte. Cuando esto sucede, los electrones pueden reducir el oxígeno libre para formar especies reactivas de oxígeno, que son tóxicas para las células. Las células metabólicamente activas, como las neuronas, son especialmente propensas a este tipo de fugas. “La cadena respiratoria gestiona electrones individuales y

desapareados, y si se hace en presencia de oxígeno, prácticamente se está provocando una fuga de electrones”, afirmó Miesenböck. “La vida necesita usar la respiración porque las ganancias de energía son enormes, pero de alguna manera tiene que lidiar con la fuga de electrones, y una forma de hacerlo es el sueño. Creemos que esa es la gran contrapartida que está en el centro de todo”.

El equipo de Miesenböck identificó previamente un grupo de neuronas reguladoras del sueño en el cerebro de la mosca de la fruta, llamadas neuronas del cuerpo en abanico dorsal (dFBN). Unos años más tarde, los investigadores descubrieron que los subproductos metabólicos de la cadena de transporte de electrones mitocondrial regulan la actividad de estas neuronas, estableciendo por primera vez un vínculo directo entre el sueño y las mitocondrias.

Miesenböck y sus colegas querían identificar los factores moleculares que subyacen a la necesidad de dormir. Realizaron transcriptómica unicelular en el cerebro de moscas bien descansadas y privadas de sueño. Demostraron que, en las dFBN, la falta de sueño provocó que las moscas aumentaran la expresión de las transcripciones de ARNm que codifican componentes de los complejos de la cadena de transporte de electrones, incluida la ATP sintasa. Sin embargo, estos cambios fueron indetectables en el análisis combinado de otras células cerebrales, lo que confirma la importancia de las dFBN en la regulación del sueño.

A continuación, para comprender cómo la respiración celular regula el sueño, Miesenböck y sus colegas manipularon el transporte de electrones en direcciones opuestas. Primero, los investigadores sobreexpresaron proteínas capaces de disipar el gradiente de protones generador de ATP en las dFBN de las moscas. Al aumentar la demanda de electrones generados metabólicamente, se redujo la fuga de electrones. Como resultado, las moscas durmieron menos. Por el contrario, los investigadores imitaron el aumento de la fuga de electrones mitocondriales externalizando la síntesis de ATP mediante la expresión de una bomba de protones arqueal. Esta manipulación hizo que los electrones del ciclo de Krebs fueran redundantes y aumentó el tiempo que las moscas pasaban durmiendo.

“Una pregunta obvia es si ocurre lo mismo en el cerebro de los mamíferos”, afirmó Miesenböck. “Creo que sí, pero formalmente, es necesario demostrarlo”.

Savage añadió: “Este estudio aporta pruebas contundentes de que el principal motor del sueño es contrarrestar el metabolismo, pero no significa que otras funciones, como la consolidación de la memoria o el fortalecimiento del sistema inmunitario, no se hayan sumado a este efecto”.

Andrea Lius. The Scientist. 5 Sept, 2025.

Sarnataro R, et al. Orígenes mitocondriales de la presión para dormir. Nature. 2025.

Pimentel D, et al. Funcionamiento de un interruptor homeostático del sueño. Nature. 2016;536(7616):333-337.

Kempf A, et al. Una subunidad β del canal de potasio acopla el transporte de electrones mitocondriales al sueño. Nature. 2019;568(7751):230-234.

Asociaciones entre insomnio crónico, resultados cognitivos longitudinales, PET-amiloide y cambios en la sustancia blanca en adultos mayores cognitivamente normales

La relación entre el insomnio y el deterioro cognitivo es poco conocida. **Diego Z. Carvalho y colegas** investigaron las asociaciones entre el insomnio crónico, los resultados cognitivos longitudinales y la salud cerebral en adultos mayores. A partir del Estudio sobre el Envejecimiento de la Clínica Mayo, basado en la población, identificaron adultos mayores sin deterioro cognitivo, con o sin diagnóstico de insomnio crónico, que se sometieron a evaluaciones neuropsicológicas anuales (puntuaciones cognitivas globales con puntuación z y estado cognitivo) y cuyos resultados de imágenes seriadas fueron cuantificados (carga de amiloide-PET [centiloide] e hiperintensidades de la sustancia blanca en la resonancia magnética [SBS, % del volumen intracraneal]). Utilizaron modelos de efectos mixtos para examinar las asociaciones entre el insomnio basal (de forma independiente o en interacción con los cambios autodeclarados en la duración habitual del sueño) y las puntuaciones cognitivas

longitudinales z, la SBS transformada logarítmicamente y los niveles de amiloide-PET, ajustando para múltiples factores de confusión, incluido el diagnóstico de apnea del sueño. El riesgo de deterioro cognitivo (DC) incidente se estimó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se incluyeron 2750 participantes (media de 70.3 ± 9.7 años, 49.2% mujeres) en modelos de cognición global y 2814 en modelos de Cox, con una mediana de seguimiento de 5.6 años. Se incluyeron 1027 y 561 participantes en los modelos de SHB y PET-amiloide, respectivamente. El insomnio se asoció con un deterioro 0.011 por año (IC del 95%: -0.020 a -0.001; interacción $p = 0.028$) más rápido en las puntuaciones cognitivas globales y un 40% más de riesgo de IC (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 1.4; IC del 95%: 1.07-1.85; $p = 0.015$). El insomnio con sueño reducido se asoció con el rendimiento cognitivo basal ($\beta = -0.211$, IC del 95%: -0.376 a -0.046, interacción $p = 0.012$), la carga de WMH ($\beta = 0.147$, IC del 95%: 0.044-0.249, interacción $p = 0.005$) y la PET-amiloide ($\beta = 10.5$, IC del 95%: 0.5-20.6, interacción $p = 0.039$). Los participantes con insomnio que dormían más de lo habitual (lo que potencialmente indica remisión de los síntomas) tuvieron una carga basal de WMH menor ($\beta = -0.142$, IC del 95%: -0.268 a -0.016, interacción $p = 0.028$). El insomnio no se asoció con la tasa de acumulación de SBS ni de amiloide a lo largo del tiempo. En los participantes con insomnio, el uso de hipnóticos no se asoció con las puntuaciones cognitivas ($\beta = 0.016$; IC del 95%: -0.201 a 0.233; $p = 0.888$) ni con el IC incidente (HR: 0.94; IC del 95%: 0.5-1.6; $p = 0.832$).

Los autores encontraron una asociación entre el insomnio, el deterioro cognitivo y un mayor riesgo de IC. El insomnio con sueño reducido se asoció con un peor rendimiento cognitivo y una peor salud cerebral (carga de SBS y amiloide) al inicio. Dormir más de lo habitual se asoció con una menor carga de SBS.

Diego Z. Carvalho et al. *Associations of Chronic Insomnia, Longitudinal Cognitive Outcomes, Amyloid-PET, and White Matter Changes in Cognitively Normal Older Adults. Neurology, October 7, 2025 issue 105 (7).* <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000214155>

Trastornos del Neurodesarrollo

Acetaminofén (Paracetamol) y Autismo

El Día de los Inocentes de 1961, la talidomida fue aprobada para su venta en Canadá como tratamiento para las náuseas matutinas en mujeres embarazadas. En menos de un año, se retiró del mercado ante la alarmante evidencia de graves defectos congénitos. Uno de los efectos más devastadores fue la focomelia, una afección en la que los bebés nacían con extremidades ausentes o muy acortadas, a menudo con forma de aletas. Además de las malformaciones en las extremidades, se reportaron otras anomalías graves, como deformidades faciales y craneales, así como defectos en los órganos internos.

Al sur de la frontera, se desató una batalla por la aprobación de la talidomida, pero nunca se autorizó en Estados Unidos debido a la firme oposición de la Dra. Frances Kelsey, revisora de la FDA de EE. UU. Su constante preocupación por la seguridad del fármaco se vio finalmente confirmada cuando informes procedentes de Europa vincularon el uso de talidomida durante el embarazo con un aumento repentino de nacimientos de bebés con deformidades graves. Esta crisis de salud pública impulsó la aprobación de la Enmienda Kefauver-Harris, que reforzó significativamente la regulación de medicamentos en EE. UU. al exigir a los fabricantes que presentaran pruebas sólidas de seguridad, incluyendo resultados de pruebas en animales, antes de recibir la aprobación para su comercialización. Trágicamente, aunque la talidomida nunca fue aprobada oficialmente en EE. UU., se distribuyó ampliamente a través de ensayos clínicos con regulaciones laxas, exponiendo a miles de pacientes, incluidas mujeres embarazadas, a sus efectos devastadores.

Sin embargo, este énfasis en los defectos congénitos significó que las evaluaciones de seguridad de los medicamentos a menudo pasaran por alto los posibles efectos a largo plazo para la salud, una

preocupación que ahora está cobrando cada vez más importancia para muchos medicamentos que durante mucho tiempo se consideraron seguros durante el embarazo.

El acetaminofén (paracetamol), que se considera ampliamente de bajo riesgo durante el embarazo, es uno de estos fármacos; sin embargo, un número creciente de estudios ha vinculado su uso con consecuencias adversas para el desarrollo neurológico, incluido el autismo. El acetaminofén, que antes se usaba poco durante el embarazo, experimentó un drástico aumento de popularidad tras la vinculación de estudios con el uso de aspirina en niños con el síndrome de Reye, una afección caracterizada por edema cerebral y degeneración del hígado graso. En respuesta, la FDA emitió en 1982 una advertencia contra el uso de aspirina en niños con gripe o varicela. Para 1986, exigió que todos los productos con aspirina llevaran una etiqueta de advertencia sobre el riesgo de síndrome de Reye.

A principios de la década de 1980, a medida que el uso de aspirina en niños disminuía rápidamente, el acetaminofén se convirtió rápidamente en su sustituto. Casi al mismo tiempo, las tasas de autismo comenzaron a aumentar drásticamente. Intrigados por este paralelismo, Becker y Schultz examinaron la correlación entre ambas tendencias durante esa década. Si bien tanto el uso de acetaminofén como el autismo mostraron una trayectoria ascendente constante, hubo dos excepciones notables: breves descensos en las tasas de autismo tras los incidentes de manipulación de Tylenol de 1982 y 1986, en los que se colocaron cápsulas contaminadas con cianuro en los estantes de las farmacias. Aunque nunca se confirmó el autor ni el motivo, el temor público provocó descensos temporales en el consumo de paracetamol durante cada episodio.

En 1970, la prevalencia del autismo se estimaba en 4 por 10 000, pero para 2022, los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. la informaron en aproximadamente 1 por 31. Sin duda, los tiempos han cambiado desde la década de 1970: el autismo se reconoce de forma más amplia como trastorno del espectro autista (TEA), los criterios de diagnóstico son más precisos y una mayor concienciación ha contribuido a este aumento. Aun así, muchos expertos creen que el creciente número de casos refleja un aumento real de la prevalencia, no solo del TEA, sino también de otros trastornos del neurodesarrollo. Tras el estudio inicial de Becker y Schultz, muchos otros han explorado la posible relación entre el consumo de paracetamol durante el embarazo y los resultados del neurodesarrollo.

La mayoría de estos hallazgos permanecieron relativamente desconocidos hasta la publicación en 2021 de una declaración de consenso en *Nature Reviews Endocrinology*, elaborada por 91 científicos, médicos y profesionales de la salud pública de todo el mundo. Los autores advirtieron que “la creciente investigación experimental y epidemiológica sugiere que la exposición prenatal al APAP [acetaminofén] podría alterar el desarrollo fetal, lo que podría aumentar el riesgo de ciertos trastornos del desarrollo neurológico, reproductivo y urogenitales”. Además, aconsejaron advertir a las mujeres embarazadas al inicio del embarazo que eviten el acetaminofén a menos que exista una indicación médica, consulten a un médico o farmacéutico si tienen dudas sobre su necesidad o antes de un uso prolongado, y minimicen la exposición utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible.

En respuesta a la declaración de consenso de 2021, la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) emitió una refutación, afirmando que “la evidencia de causalidad para esta afirmación es débil y presenta numerosas deficiencias fundamentales”. Para respaldar su postura, citaron un Comunicado de Seguridad de Medicamentos de la FDA de EE. UU. de 2015 sobre los riesgos del uso de analgésicos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos y opioides) durante el embarazo.

La FDA concluyó que “todos los estudios que revisamos [presentaban] posibles limitaciones en sus diseños” y que los resultados contradictorios impedían obtener conclusiones fiables. En consecuencia, la FDA no modificó sus recomendaciones para estos medicamentos durante el embarazo. En cuanto al paracetamol específicamente, la FDA hizo referencia a un estudio de cohorte de 2014 realizado por Liew y sus colegas, que halló que el uso prenatal de paracetamol se asociaba con un mayor riesgo de trastornos hipercinéticos y comportamientos similares al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños. Sin embargo, los autores del estudio enfatizaron que, si bien los hallazgos eran relevantes para la salud pública, se necesitaba más investigación para confirmar la causalidad.

La declaración de la SOGC también citó una revisión de 2017 realizada por el Comité de Publicaciones de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal, que concluyó que «la evidencia disponible no es concluyente respecto a una posible relación causal entre el uso de acetaminofén y los trastornos neuroconductuales en la descendencia». Para respaldar esta conclusión, citaron dos revisiones exhaustivas. La primera, de Hoover y colegas (2015), encontró una correlación leve entre el uso prenatal de acetaminofén y los síntomas de TDAH en niños, pero concluyó que los datos disponibles eran insuficientes para establecer una relación causal. El segundo artículo, de Andrade (2016), concluyó que los estudios revisados sugieren que la exposición prenatal al acetaminofén aumenta el riesgo de TDAH y que esta asociación podría depender de la dosis, aunque el autor enfatizó la necesidad de más investigación para confirmar estos hallazgos. Los investigadores continuaron examinando esta posible asociación, y un estudio poblacional de 2024 realizado por Ahlqvist y sus colegas adquirió relevancia. Su análisis incluyó comparaciones con y sin control de hermanos. En el análisis de la población general, observaron un ligero aumento del riesgo de autismo y TDAH. Sin embargo, estas asociaciones dejaron de ser evidentes al utilizar pares de hermanos emparejados. De igual manera, si bien algunos de sus modelos sugirieron una relación dosis-respuesta entre el uso de acetaminofén y resultados como autismo, TDAH o discapacidad intelectual, estos hallazgos también desaparecieron en el análisis controlado con hermanos. Los autores propusieron que factores de confusión no medidos podrían explicar la discrepancia, aunque se desconoce la naturaleza de dichos factores.

Finalmente, este verano, Prada y sus colegas publicaron una revisión sistemática exhaustiva que sintetiza la investigación sobre el uso de acetaminofén y los trastornos del desarrollo neurológico (TDN) hasta el 25 de febrero de 2025. Su revisión incorporó evidencia de estudios en humanos, modelos animales e investigación mecanicista. Tras las exclusiones, se conservaron 46 estudios para un análisis más detallado. En total, 27 estudios observaron vínculos significativos con los TND, nueve no encontraron ningún vínculo significativo y cuatro sugirieron posibles efectos protectores. Cabe destacar que los autores observaron que los estudios con mayor calidad metodológica tenían mayor probabilidad de reportar asociaciones positivas. Concluyeron que los hallazgos "demostraron evidencia consistente con una asociación entre la exposición al acetaminofén durante el embarazo y la descendencia con TND". Sin embargo, enfatizaron la necesidad de más investigación para confirmar estas asociaciones y aclarar los mecanismos subyacentes.

Prada y sus colegas criticaron los estudios controlados con hermanos, incluido el realizado por Ahlqvist y sus colegas, debido a las limitaciones inherentes en el tamaño de la muestra y la potencia estadística. En los diseños de comparación entre hermanos, solo los pares en los que un hermano estuvo expuesto y presentó el resultado, mientras que el otro no estuvo expuesto y no lo desarrolló, contribuyen significativamente al análisis. Si ambos hermanos estuvieron expuestos, o ambos presentaron el mismo resultado, esto no ayuda a responder la pregunta de investigación y reduce considerablemente el número de casos utilizables, disminuyendo así la potencia estadística. Si bien los diseños controlados por hermanos ofrecen la ventaja de considerar factores familiares y genéticos compartidos, pueden ser más susceptibles a la clasificación errónea aleatoria de la exposición. Esto es especialmente problemático cuando se asume que los comportamientos maternos varían entre embarazos, a pesar de que la evidencia sugiere que pueden permanecer constantes. Por ejemplo, Ahlqvist y sus colegas informaron una tasa inusualmente baja de uso de paracetamol durante el embarazo (7.49%), lo que genera preocupación sobre la posible clasificación errónea de la exposición y su impacto en la validez de los hallazgos.

La revisión de Prada y sus colegas provocó una nueva respuesta del SOGC. En su declaración, el SOGC indicó que había revisado la evidencia y sostuvo que "la evidencia de causalidad es débil y que los resultados de los estudios que afirman una relación causal no deberían alterar la práctica clínica actual". Para respaldar su postura, citaron dos publicaciones recientes: el estudio controlado con hermanos de Ahlqvist y sus colegas (mencionado anteriormente) y una revisión de Damkier y sus colegas publicada en línea en diciembre de 2024. Con base en su análisis, los autores concluyeron que "es improbable que la exposición intrauterina al acetaminofén confiera un aumento clínicamente significativo del riesgo de TDAH o TEA infantil". Cabe destacar que, a diferencia de las evaluaciones de Prada y sus colegas, su revisión calificó los estudios poblacionales como, en general, metodológicamente deficientes, mientras que los diseños emparejados con hermanos recibieron una

calificación más favorable, lo que pone de relieve el debate en curso sobre el diseño de los estudios y la fiabilidad de los datos en esta área de investigación.

El amplio desacuerdo científico en torno a la exposición prenatal al acetaminofén y sus consecuencias en el desarrollo neurológico ha dado lugar al surgimiento de dos posturas interpretativas distintas, que, de forma poco útil, han llegado a conclusiones opuestas a partir de la evidencia disponible. El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. ha intervenido en este debate, afirmando que «la evidencia no establece definitivamente la causalidad, pero las asociaciones consistentes suscitan preocupación».

En respuesta, la FDA está iniciando un cambio en la etiqueta «para que padres y médicos conozcan la considerable cantidad de evidencia sobre los posibles riesgos asociados al acetaminofén». La FDA añade: «Incluso con esta evidencia, la decisión sigue recayendo en los padres. El principio de precaución puede llevar a muchas personas a evitar el uso de acetaminofén durante el embarazo, especialmente porque la mayoría de los casos de fiebre baja no requieren tratamiento».

Para bien o para mal, se está llevando a cabo un experimento en el mundo real. Muchas mujeres que estén considerando quedarse embarazadas, que quizás no estuvieran al tanto de este debate en curso, ahora estarán informadas. Es probable que esta mayor concienciación conduzca a una disminución del uso de acetaminofén durante el embarazo. Queda por ver si este cambio se traducirá en un cambio correspondiente en la incidencia de trastornos neurodegenerativos. En cualquier caso, se están realizando o planificando estudios más exhaustivos que deberían ofrecer respuestas más definitivas a esta importante pregunta.

Para los profesionales clínicos, esta cuestión ya no puede eludirse en las conversaciones con los pacientes. Los profesionales sanitarios deben ser transparentes sobre el estado actual de la evidencia. Si bien la investigación aún no ha llegado a una conclusión definitiva, sería prematuro ofrecer garantías generales sobre la seguridad de este fármaco durante el embarazo. Las pacientes merecen saber que persiste la incertidumbre y que los estudios en curso pueden cambiar nuestra comprensión. Presentar la información disponible con honestidad permite a las pacientes tomar decisiones informadas, incluso ante datos incompletos.

Este análisis es un excelente trabajo, cargado de medida y sentido común, de Stephen A. Hoption Cann, profesor clínico y epidemiólogo en la Escuela de Población y Salud Pública de la Universidad de Columbia Británica en Vancouver. Su investigación se centra en los efectos adversos de los medicamentos y el manejo de enfermedades infecciosas.

Stephen A. Hoption Cann. Acetaminophen and Autism: What Do the Data Suggest? - Medscape - October 08, 2025.

Complejidad patogénica del Autismo

Médicos e investigadores continúan abordando afirmaciones no comprobadas y desacreditadas sobre los orígenes del autismo, en particular que las vacunas y el uso prenatal de acetaminofén pueden aumentar el riesgo de padecer este trastorno. Tras la publicación reciente de un controvertido informe sobre el trastorno del espectro autista (TEA) por parte de la administración Trump, numerosos expertos en autismo y sociedades médicas señalaron que el aumento de la prevalencia del autismo y sus posibles causas aún no se comprenden por completo.

Investigaciones recientes han revelado nueva información sobre factores genéticos, ambientales y de otro tipo que influyen en el riesgo, y los proyectos financiados a través de la recientemente anunciada Iniciativa de Ciencia de Datos sobre Autismo (ASDI) de los Institutos Nacionales de la Salud podrían esclarecer aún más los complejos orígenes del trastorno.

Mientras tanto, médicos, pacientes y cuidadores se preguntan: ¿Qué se sabe y qué se desconoce actualmente sobre la prevalencia y las causas del autismo?

¿Está aumentando la prevalencia del autismo? Los CDC recopilan periódicamente datos sobre la prevalencia del TEA a través de la Red de Monitoreo del Autismo y las Discapacidades del Desarrollo (ADDM). Los hallazgos se consideran uno de los indicadores más fiables de las tasas de autismo en niños.

Los datos más recientes de los CDC, correspondientes al ciclo de vigilancia de ADDM de 2022, se basan en 393 353 niños de 8 años en 16 centros de EE. UU. El informe mostró que el TEA afectó a 1 de cada 31 niños (32.2 por 1000) en 2022, frente a 1 de cada 36 en 2020 y 1 de cada 150 en 2000. El TEA sigue siendo más común en niños que en niñas (proporción de 3.4:1). La prevalencia del TEA fue mayor entre los niños asiáticos o de las islas del Pacífico, negros e hispanos que entre los niños blancos, continuando un patrón observado por primera vez en 2020.

Los niños nacidos en 2018 tuvieron una mayor probabilidad de ser diagnosticados a los 48 meses de edad en comparación con los nacidos en 2014, lo que sugiere una mayor detección temprana, en consonancia con los patrones históricos.

Los investigadores de los CDC observaron varios factores que podrían estar impulsando este aumento, como criterios de diagnóstico más amplios, un mayor número de pruebas de detección, una mayor concienciación entre padres y pediatras, la reducción del estigma y una mayor aceptación, y un mejor acceso a servicios especializados. En conjunto, estos cambios significan que ahora se está identificando a niños que podrían haber sido ignorados en décadas anteriores. Otros posibles factores impulsores incluyen el aumento de la edad paterna (y, en menor medida, de la edad materna), un factor de riesgo conocido: los padres mayores tienden a acumular más mutaciones *de novo* en el esperma. Además, ahora sobreviven más bebés prematuros o con bajo peso al nacer que hace décadas; la prematuridad es en sí misma un factor de riesgo para las diferencias en el desarrollo neurológico.

El informe sobre autismo publicado por la administración Trump afirmó que el uso prenatal de acetaminofén causa autismo, pero los expertos afirman que la evidencia no respalda una relación causal entre ambos. Los estudios sugieren que el acetaminofén puede atravesar la placenta e influir en las vías implicadas en el desarrollo cerebral fetal, como la señalización de prostaglandinas y endocannabinoides. El estrés oxidativo y los efectos hormonales también se han propuesto como posibles mecanismos, pero ninguna de estas hipótesis ha sido demostrada.

Un estudio citado en el informe de la administración Trump fue una revisión exhaustiva de 46 estudios que demostró que la evidencia general es consistente con una asociación entre la exposición prenatal al acetaminofén y un aumento de diagnósticos de neurodesarrollo, incluido el TEA. Sin embargo, los investigadores señalaron que "las limitaciones observacionales impiden una causalidad definitiva".

El informe también mencionó los resultados de un estudio financiado por Johns Hopkins o el NIH que midió los metabolitos de acetaminofén en la sangre del cordón umbilical, un marcador objetivo de exposición. Los investigadores descubrieron que niveles más altos de metabolitos se asociaban con una mayor probabilidad de diagnósticos posteriores de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o autismo, pero observaron que el patrón dependía de la dosis y destacaron que en el análisis solo se utilizó una medición de los niveles de acetaminofén en sangre del cordón umbilical, tomada al nacer. "Dado que la vida media del acetaminofén en adultos es < 3 horas, la medición en plasma del cordón umbilical podría, como máximo, reflejar el uso materno de acetaminofén durante el período periparto", escribieron los investigadores.

Mientras tanto, el estudio epidemiológico más amplio y riguroso hasta la fecha no mostró ningún efecto de la exposición prenatal al acetaminofén en el riesgo de TEA tras considerar factores de confusión familiares: factores compartidos dentro de las familias, como la genética y el entorno, que podrían influir en los resultados del desarrollo neurológico.

Este estudio sueco de 2024, con 2.4 millones de niños (1995-2019), incluyó datos de hermanos para controlar los factores genéticos y ambientales. Los investigadores no encontraron relación entre la exposición intrauterina al acetaminofén y diagnósticos posteriores de autismo, TDAH o discapacidad intelectual. Esto sugiere que no existe una relación causal entre el acetaminofén y el autismo, escribieron.

También existen inquietudes metodológicas en los estudios que sí reportan una relación. En un aviso de práctica publicado a finales de septiembre, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos destacó problemas recurrentes, como la dependencia del uso autodeclarado (sesgo de recuerdo), medidas de resultados inconsistentes, datos limitados sobre la dosis o el momento de administración, la falta de control total de factores genéticos o familiares, y la posible confusión por las indicaciones para el uso de acetaminofén, como fiebre, infección o dolor, que por sí mismas pueden influir en el desarrollo neurológico.

"Las mujeres embarazadas tienen pocas opciones seguras de venta libre disponibles para tratar el dolor y la inflamación. El acetaminofén es una de ellas. No usarlo con prudencia y cuando lo necesite puede, de hecho, aumentar los riesgos para las mujeres embarazadas y sus bebés", declaró a *Medscape Medical News* el Dr. David Mandell, de la Coalición de Científicos del Autismo y la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia.

¿Aumenta la circuncisión infantil el riesgo de autismo? Durante una reciente reunión del Gabinete, el secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Robert F. Kennedy Jr., sugirió una relación entre el autismo y la circuncisión infantil, afirmando que el uso de acetaminofén durante o después del procedimiento podría tener un papel causal.

Kennedy afirmó que los hallazgos de dos estudios respaldan su afirmación, pero no ofreció ninguna referencia específica. La investigación a la que probablemente se refería incluye un estudio de cohorte danés de 2015 basado en registros, que realizó un seguimiento de unos 343 000 niños desde su nacimiento hasta los 9 años y reportó un mayor riesgo de autismo en los niños circuncidados (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 1.46). El riesgo fue mayor (HR: 2.06) en el autismo de inicio temprano, antes de los 5 años.

Ese estudio ha recibido fuertes críticas, ya que los epidemiólogos argumentan que no controló adecuadamente factores de confusión como infecciones o intervenciones médicas, carecía de datos sobre el uso de analgésicos o anestésicos y solo mostró correlación, no causalidad.

Es probable que Kennedy también hiciera referencia a un estudio de 2013 que sugería una correlación entre la prevalencia de autismo/TEA en varones a nivel nacional y la tasa de circuncisión de un país.

Algunos de los datos más contundentes que refutan cualquier vínculo entre el autismo y la circuncisión provienen de una revisión sistemática exhaustiva publicada en 2022. La revisión incluyó 24 estudios con más de 11 000 varones (4340 circuncidados en la infancia y 6908 no circuncidados). El análisis concluyó que la circuncisión neonatal y posterior tiene efectos psicológicos adversos limitados o nulos a corto o largo plazo.

Vínculo entre vacunas y autismo: ¿Cuál es la evidencia? Décadas de evidencia de alta calidad han demostrado que las vacunas no causan autismo. Una gran cohorte danesa de 657 461 niños no mostró un mayor riesgo de autismo tras la administración de la vacuna triple vírica (SARM) (HR completamente ajustado: 0.93; IC del 95%, 0.85-1.02), ni se observó ninguna señal en niños con hermanos autistas ni en otros subgrupos de alto riesgo o en períodos específicos posteriores a la vacunación.

Una cohorte estadounidense basada en solicitudes de vacunación de aproximadamente 95 000 niños mostró que, incluso entre los niños con un hermano mayor con autismo, la triple vírica no se asoció con el riesgo de TEA.

Los datos agrupados de estudios de cohortes y de casos y controles no mostraron ninguna asociación entre las vacunas, incluida la triple vírica, los componentes de la vacuna o la administración de múltiples vacunas, y el autismo.

Tras la eliminación del timerosal de casi todas las vacunas infantiles en EE. UU., un estudio realizado en California mostró que los diagnósticos de autismo siguieron aumentando en el estado, lo que contradice la hipótesis de que el timerosal fuera un factor contribuyente.

Entonces, ¿por qué persiste el mito de la vacuna contra el autismo? Los expertos citan la coincidencia temporal como una de las razones. Los primeros síntomas del autismo suelen aparecer aproximadamente a la misma edad en que se administran las vacunas rutinarias.

Esta afirmación se vio reforzada por un estudio de la década de 1990 que generó preocupación generalizada y erosionó la confianza en las vacunas. Dicho estudio fue retractado formalmente y se expuso como fraudulento, pero su narrativa persiste.

Un sólido conjunto de evidencias que se remonta a la década de 1970 apunta a un componente genético sustancial en la etiología del autismo. Investigaciones recientes han identificado cuatro subtipos de autismo biológica y clínicamente distintos, cada uno con señales genéticas asociadas. Los subtipos son: Desafíos sociales y conductuales, TEA mixto con retraso del desarrollo, Desafíos moderados y Afectación generalizada. Los niños de las cuatro clases presentaron una carga significativa de variantes genéticas comunes y raras, pero los investigadores encontraron diferentes señales que definían cada subtipo de autismo. Estos cuatro subtipos también diferían en cuanto a los efectos de las variantes genéticas en el desarrollo cerebral. Otras investigaciones recientes indican que el autismo diagnosticado en la primera infancia difiere genética y evolutivamente del autismo identificado posteriormente, lo que cuestiona la idea de que el autismo es un trastorno único y uniforme.

Los niños diagnosticados precozmente tienen mayor probabilidad de presentar dificultades sociales y conductuales en la infancia y la primera infancia, mientras que aquellos diagnosticados más tarde presentan tasas más altas de trastornos comórbidos como el TDAH y la depresión. Ambos subtipos también presentan perfiles genéticos distintos.

“Gracias a los avances en la tecnología genética y los métodos analíticos, se han identificado cientos de cambios genéticos específicos que se aceptan comúnmente como causantes del autismo”, declaró a *Medscape Medical News* el Dr. Alexander Kolevzon, director clínico del Centro de Autismo Seaver en el Monte Sinaí de la ciudad de Nueva York. Sin embargo, estudios con gemelos han demostrado que si un gemelo idéntico tiene autismo, el otro podría no tenerlo en aproximadamente el 10% de los casos, “lo que deja espacio para cierta influencia ambiental”, explicó Kolevzon. “Los efectos ambientales podrían actuar a través de mecanismos epigenéticos donde ciertos factores, aún no identificados, influyen en la expresión genética. Sin embargo, a pesar de ser un área de estudio activa, hasta la fecha no se han establecido de forma fiable efectos ambientales generalizados”, añadió.

Las condiciones metabólicas maternas también podrían influir. En abril de 2025, un metaanálisis de 202 estudios que incluía más de 56 millones de parejas madre-hijo mostró que los niños nacidos de madres con diabetes gestacional tenían un 25% más de probabilidades de ser diagnosticados con autismo. Los investigadores también han vinculado el riesgo de autismo con el parto prematuro y la edad parental avanzada. Se cree que estas exposiciones probablemente actúen como modificadores, influyendo en la expresión génica, la activación inmunitaria o el desarrollo neuronal, en lugar de ser causas independientes.

¿Relación intestino-cerebro? Un área emergente de investigación se centra en el microbioma intestinal y en si la disbiosis intestinal puede contribuir al riesgo de autismo. “Varios estudios demuestran que existe disbiosis intestinal en el autismo y que esta se correlaciona con los síntomas del autismo”, declaró a *Medscape Medical News* la Dra. Lisa Aziz-Zadeh, profesora del Departamento de Psicología de la Universidad del Sur de California, Los Ángeles. “Sin embargo, sabemos que cualquier diferencia en el comportamiento debe deberse a la interacción del microbioma intestinal o de sus metabolitos con el sistema nervioso humano”, añadió.

En un estudio publicado a principios de este año, el equipo de Aziz-Zadeh fue el primero en identificar vínculos entre los metabolitos de triptófano de la microbiota intestinal, los síntomas de autismo y la actividad cerebral en personas con TEA, en particular en las regiones cerebrales asociadas con el procesamiento interoceptivo. Esto apunta a un “modelo mecanicista mediante el cual los metabolitos intestinales podrían afectar el autismo”, afirmó.

Las intervenciones dirigidas a los desequilibrios intestinales, como cambios en la dieta, probióticos, prebióticos o trasplantes fecales, podrían ser potencialmente beneficiosas, afirmó Aziz-Zadeh. Sin embargo,

aún no está claro si existe un momento crítico para dichas intervenciones, como durante el desarrollo prenatal o la primera infancia. Se requiere más investigación para responder a esta pregunta, añadió.

En otro estudio reciente, la terapia de transferencia de microbiota produjo mejoras significativas en los síntomas gastrointestinales (GI), los síntomas relacionados con el autismo y la microbiota intestinal en niños con autismo. Los efectos del tratamiento inicial tanto en la microbiota intestinal como en los síntomas GI se mantuvieron durante el seguimiento de 2 años, con una mejora continua en las conductas similares al autismo, informaron los investigadores.

¿Qué podría revelar la ADSI? A medida que los beneficiarios de las subvenciones de la ADSI comienzan su trabajo, la inversión de 50 millones de dólares de la iniciativa promete descubrir nuevos conocimientos sobre las causas y los mecanismos del autismo. Al apoyar estos diversos proyectos de investigación, ADSI busca profundizar la comprensión del TEA y, en última instancia, orientar estrategias más eficaces para el diagnóstico, la intervención y la atención.

También busca aprovechar datos a gran escala para identificar e investigar los posibles factores que contribuyen a las causas del autismo, su creciente prevalencia y la eficacia de los tratamientos existentes.

Entre los 13 proyectos financiados se encuentra uno que examina cómo la inferencia causal (el uso de datos para examinar relaciones causales) puede utilizarse para estudiar factores en la primera infancia que pueden causar autismo, influir en la prevalencia o explicar variaciones en los rasgos y el funcionamiento de las personas con autismo. "Estamos incorporando técnicas más novedosas de inferencia causal que permiten distinguir mejor la causa de la asociación", declaró a *Medscape Medical News* la investigadora principal, Amy Cochran, PhD, profesora adjunta del Departamento de Ciencias de la Salud Poblacional y Matemáticas de la Universidad de Wisconsin-Madison. "Queremos generar evidencia más sólida sobre los factores de la vida temprana que pueden, o no, contribuir al autismo, y cómo moldean las diversas experiencias de las personas autistas, para que podamos priorizar mejor los recursos e intervenciones de salud pública", añadió Cochran.

Otro proyecto de ASDI utilizará datos a gran escala sobre genes y exposiciones ambientales para examinar la relación entre el autismo y los factores ambientales e identificar variantes genéticas específicas que puedan interactuar con dichos factores. "Si el pronóstico clínico a largo plazo de un trastorno genético se ve influenciado por un factor ambiental, esto representa una condición que podría modificarse para mejorar los resultados", declaró a *Medscape Medical News* el investigador principal, el Dr. Jonathan Sebat, profesor de psiquiatría y medicina celular y molecular de la Universidad de California en San Diego (UCSD).

El laboratorio de Sebat en la UCSD ha sido pionero en enfoques genéticos para identificar genes del autismo. "Fuimos uno de los dos grupos que primero demostraron cómo la edad paterna causa mutaciones en el esperma y, desde entonces, hemos descifrado diversos factores genéticos que explican el efecto de la edad parental en el riesgo de autismo", afirmó Sebat. "Por lo tanto, esta subvención nos brinda la oportunidad de ampliar este trabajo para determinar rigurosamente qué factores ambientales tienen efectos causales reales y cuáles son los mecanismos".

Megan Brooks. The Complex Origins of Autism: What the Science Shows and What's Next - Medscape - October 10, 2025.

Epilepsia

Epilepsia Idiopática (Genética) Generalizada

Una crisis epiléptica se define como una descarga anormal e hipsincrónica de neuronas corticales que causa signos y síntomas transitorios. La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición persistente a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. La definición de epilepsia requiere la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica. Se considera un diagnóstico de epilepsia en las siguientes circunstancias:

Dos convulsiones no provocadas con más de 24 horas de diferencia.

Una convulsión no provocada, pero con un alto riesgo de recurrencia (como un EEG basal anormal).

Diagnóstico de un síndrome epiléptico. La terminología y la clasificación de la epilepsia han experimentado cambios significativos en los últimos años con la revisión de la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en 2017, que reemplazó la clasificación de 1989. Esta actualización incorpora avances científicos y establece una herramienta clínica viable para el profesional clínico, a la vez que sigue siendo aplicable para la investigación y el desarrollo de terapias antiepilépticas.

Las convulsiones focales se originan en redes limitadas a un hemisferio. Pueden estar localizadas discretamente o tener una distribución más amplia. Las convulsiones focales pueden originarse en estructuras subcorticales. Las convulsiones focales se pueden subclasificar según lo siguiente:

1. Inicio motor o no motor:

Motora: (con subgrupos de automatismo: atónica, clónica, mioclónica, espasmos epilépticos, hipercinética, tónica).

Automatismo: actividad motora coordinada, intencionada y repetitiva, como relamerse los labios o tragar.

Atónica: pérdida focal del tono.

Clónica: sacudidas focales rítmicas.

Mioclónica: sacudidas focales breves e irregulares.

Espasmos epilépticos: flexión o extensión focal de brazos con flexión del tronco.

Hipercinética: actividades como pedalear o agitarse.

Tónica: rigidez focal sostenida.

No motora (con subgrupos: autonómica, detención de la conducta, cognitiva, emocional, sensorial).

Autonómica: sensación de calor o frío, sofocos, sensaciones gastrointestinales, piloerección (piel de gallina), palpitaciones, actividad sexual Excitación, cambios respiratorios u otros efectos autonómicos.

Paro conductual: el paro conductual es el aspecto predominante de toda la convulsión.

Cognitivo: déficits en el lenguaje, el pensamiento o las funciones corticales superiores asociadas, incluyendo sensaciones de déjà vu o jamais vu, alucinaciones o ilusiones.

Emocional: cambios emocionales como miedo, ansiedad, agitación, ira, paranoia, placer, alegría, risa (convulsión gelástica) o llanto (convulsión dacrística). Estos suelen ser subjetivos.

Sensorial: sensaciones somatosensoriales como olfativas, visuales, auditivas, de calor o frío, gustativas o vestibulares.

2. Conciencia intacta o no intacta (un indicador indirecto de la consciencia). Conciencia significa estar consciente durante la convulsión, sin ser consciente de que se ha producido. El deterioro de la consciencia en cualquier momento constituye consciencia no intacta. La capacidad de respuesta no es un criterio de clasificación de la ILAE, ya que las crisis focales con alteración de la consciencia pueden asociarse con la alerta y la respuesta a órdenes básicas.

3. Focal a tónico-clónica bilateral. Esto reemplaza el término "tónico-clónica secundariamente generalizada". "Bilateral" describe cómo se propaga la crisis, a diferencia de "generalizada", que describe el inicio generalizado de la ubicación de la crisis.

Las crisis de inicio generalizado tienen orígenes que se originan en algún punto dentro de redes distribuidas bilateralmente y se conectan rápidamente con ellas. La mayoría de las crisis generalizadas se asocian con alteración de la consciencia, por lo que este no es un criterio descriptivo. Se clasifican como motoras o no motoras. Dado que muchas crisis evolucionan a tónico-clónicas, es importante caracterizar el inicio de una crisis en detalle. Si un determinado tipo de crisis solo ocurre cuando es generalizada (como las crisis de ausencia), se puede omitir el término "generalizada".

Motoras (tónico-clónicas, clónicas, tónicas, mioclónicas, mioclónicas-tónico-clónicas, mioclónicas-atónicas, atónicas, espasmos epilépticos). Las siguientes son características que identifican los tipos específicos de convulsiones motoras de inicio generalizado:

La convulsión tónico-clónica sustituye al término anterior "convulsión de gran mal" y es el tipo más reconocible. Si se inicia por actividad mioclónica, se clasifica como miotónica-tónico-clónica. La fase clónica suele disminuir a lo largo de la evolución de la convulsión. Pueden estar precedidas por un "aura" o sensación de fatalidad inminente u otra actividad autonómica, pero esto no contribuye a la focalización de la convulsión.

Las convulsiones clónicas generalizadas comienzan y terminan con sacudidas sostenidas de la cabeza, el cuello, la cara y el tronco. Este tipo se observa con mayor frecuencia en lactantes.

Las convulsiones tónicas implican la extensión sostenida, con menos frecuencia la flexión, de un grupo muscular. Deben distinguirse de la distonía y el movimiento atetoide causado por los antipsicóticos.

Las convulsiones atónicas suelen provocar que el paciente se caiga hacia adelante o sobre los glúteos. Por el contrario, las convulsiones tónico-clónicas generalizadas generalmente provocan que el paciente se caiga hacia atrás.

Los espasmos epilépticos provocan la flexión o extensión de los músculos proximales y del tronco. Se presentan con mayor frecuencia en grupos y en lactantes, donde se denominan "espasmos infantiles".

No motoras o ausencia (típicas, atípicas, mioclónicas, mioclonías palpebrales). Los sistemas de clasificación de la ILAE mantienen la distinción entre convulsiones generalizadas típicas y atípicas debido a los diferentes patrones de EEG, la terapia y el pronóstico.

Las convulsiones generalizadas típicas con manifestaciones no motoras se denominan comúnmente crisis de ausencia. Se presentan con un inicio repentino de cese de la actividad, mirada perdida y falta de respuesta. Suelen durar varios segundos y suelen ser menos de 10 segundos. Si se realiza durante el evento, el EEG mostraría descargas epileptiformes generalizadas. Clínicamente, las crisis de ausencia presentan algunas similitudes con las crisis de inicio focal con alteración de la consciencia (anteriormente denominadas crisis parciales complejas). Ambas se presentan con mirada fija, pero difieren clínicamente, ya que las crisis de inicio focal con alteración de la consciencia son significativamente más largas, de 30 segundos a 2 minutos; además de la mirada fija, otros signos asociados incluyen la repetición de palabras, gritos, llanto o alucinaciones. Las crisis de ausencia duran solo unos segundos y generalmente se caracterizan únicamente por una falta de atención momentánea.

Las crisis de ausencia atípicas se asocian con un aumento del comportamiento tónico muscular y un inicio y final menos abruptos del evento. El EEG durante el evento mostraría una actividad de punta-onda lenta e irregular a una frecuencia de <3 por segundo.

Las crisis mioclónicas se caracterizan por sacudidas mioclónicas de 3 por segundo que elevan el brazo y corresponden a lecturas generalizadas de punta y onda de 3 por segundo en el EEG.

Las mioclonías palpebrales son sacudidas mioclónicas palpebrales acompañadas de desviación ocular hacia arriba. Si se acompañan de anomalías en el EEG con cierre ocular y fotosensibilidad, esta tríada se denomina síndrome de Jeavons.

Crisis de inicio desconocido. Si las crisis no son presenciadas o no se pueden describir con precisión, se les asigna esta denominación. Pueden ser motoras, no motoras o no clasificadas. "No clasificadas" se refiere a crisis sin suficiente información descriptiva para clasificarlas o a aquellas que no encajan en otras categorías. A menudo, esto incluye crisis tónico-clónicas cuyo inicio no es presenciado.

Puede haber una superposición significativa entre las diferentes clasificaciones y diferentes opiniones de los testigos sobre las presentaciones clínicas; por lo tanto, las clasificaciones anteriores son solo un marco para definir el origen y el tipo de crisis. El sistema de clasificación recomendado clasifica primero las crisis por localización (local, generalizada o desconocida); luego, por tipo de epilepsia (focal, generalizada, combinada o desconocida); y, finalmente, si la crisis y el tipo de epilepsia forman parte de un síndrome epiléptico general (p. ej., EMJ, EAC, EJA).

La terminología de la ILAE de 2017 introduce nuevos términos, como encefalopatía del desarrollo y encefalopatía epiléptica. Además, la Clasificación de 2017 también incluye los siguientes cambios:

"Parcial" se convierte en "focal".

La conciencia se utiliza como clasificador de las crisis focales.

Se eliminan los términos discognitivo, parcial simple, parcial complejo, psíquico y secundariamente generalizado.

Los nuevos tipos de crisis focales incluyen automatismos, detención de la conducta, hipercinéticas, autonómicas, cognitivas y emocionales.

Las crisis atónicas, clónicas, espasmos epilépticos, mioclónicas y tónicas pueden tener un inicio focal o generalizado.

La crisis tónico-clónica focal a bilateral reemplaza a la crisis generalizada secundaria.

Los nuevos tipos de crisis generalizadas son la ausencia con mioclonía palpebral, la ausencia mioclónica, la mioclónica-atónica y la mioclónica-tónico-clónica.

Las crisis de inicio desconocido pueden presentar características que aún pueden clasificarse.

El término "benigno" se reemplaza por los términos "autolimitado" o "farmacorresponsable".

Esta actividad se centrará en la epilepsia generalizada idiopática (GEI), uno de los subgrupos más reconocidos de epilepsias generalizadas. La epilepsia generalizada idiopática se refiere específicamente a síndromes epilépticos como la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ), la epilepsia de ausencia juvenil (EAJ), la epilepsia de ausencia infantil (EAI) y las crisis tónico-clónicas generalizadas.

McWilliam M, Asuncion RMD, Al Khalili Y. Idiopathic (Genetic) Generalized Epilepsy. 2024 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31536218.

Trastornos Cerebrovasculares

Anticoagulantes en la fibrilación auricular tras una hemorragia intracraneal

En pacientes con fibrilación auricular (FA) con un episodio reciente de hemorragia intracraneal (HIC), el uso de anticoagulantes orales redujo significativamente los eventos clínicos adversos netos, principalmente debido a un menor riesgo de ictus isquémico/tromboembolia sistémica, pero con un mayor riesgo de HIC recurrente.

Los anticoagulantes orales previenen el ictus en pacientes con FA, pero su eficacia en quienes han experimentado una HIC reciente sigue sin estar clara.

Los investigadores realizaron una revisión sistemática de la literatura hasta marzo de 2025 y un metaanálisis actualizado de ensayos controlados aleatorizados que compararon el uso de anticoagulantes orales con placebo o antiplaquetarios en pacientes con FA no valvular tras una HIC espontánea. El análisis incluyó a 653 pacientes (edad media ponderada: 78.2 años; 38% mujeres; 95% blancos) de cuatro ensayos con bajo riesgo de sesgo, con duraciones de seguimiento que oscilaron entre una media de 0.53 años y una mediana de 1.9 años.

El criterio de valoración principal fueron los eventos clínicos adversos netos, una combinación de accidente cerebrovascular isquémico/tromboembolia sistémica, infarto de miocardio no mortal, muerte cardiovascular, HIC recurrente y hemorragia mayor extracraneal.

La distribución de los anticoagulantes orales utilizados fue: 65% apixabán, 15% edoxabán, 14% dabigatrán, 4% rivaroxabán y 1% warfarina. El uso de anticoagulantes orales redujo los eventos clínicos adversos netos en un 31% (riesgo relativo [RR]: 0.69; IC del 95%: 0.52-0.93) y el ictus isquémico/tromboembolia sistémica en un 76% (RR: 0.24; IC del 95%: 0.09-0.61), lo que se tradujo en un número necesario a tratar de 12 y 8, respectivamente.

Sin embargo, los anticoagulantes orales conllevaron un riesgo más del triple de HIC recurrente (RR: 3.20; IC del 95%: 1.30-7.85), lo que se tradujo en un número necesario para dañar de 22.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a ictus isquémico mortal, HIC mortal, hemorragia extracraneal mayor, infarto de miocardio o muerte cardiovascular en función del uso de anticoagulantes orales.

“Este metaanálisis fundamenta la toma de decisiones conjunta entre médicos y pacientes, demostrando un beneficio clínico neto de los anticoagulantes orales (ACO), principalmente a través de una reducción del ictus isquémico/tromboembolia sistémica, a la vez que reconoce un mayor riesgo de HIC recurrente”, escribieron los investigadores. “La magnitud del beneficio y el riesgo puede variar según los subtipos de HIC y el momento de inicio del tratamiento con ACO, lo que justifica una mayor investigación mediante un metaanálisis [con datos de pacientes individuales]”, añadieron.

Este estudio fue dirigido por los doctores Kuan-Yu Chi y Pei-Lun Lee, del Centro Médico Jacobi, Facultad de Medicina Albert Einstein de la ciudad de Nueva York, y el doctor Yu Chang, de la Universidad Nacional Cheng Kung de Tainan, Taiwán. Se publicó en línea el 21 de julio de 2025 en la revista *Journal of the American College of Cardiology*.

Este estudio carecía de datos individuales de pacientes, lo que impidió realizar análisis más profundos, como la cronología de los eventos. El número de ensayos y participantes incluidos fue insuficiente para detectar los efectos en los resultados que se presentaron con menor frecuencia. Todos los ensayos incluidos tuvieron un diseño abierto.

Tres autores declararon haber recibido financiación para investigación y premios de diversas fuentes, entre ellas el Centro para la Independencia de los Estadounidenses Mayores Claude D. Pepper de la Universidad Johns Hopkins, financiado por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento; el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre; y el Instituto Nacional del Envejecimiento de los Institutos Nacionales de la Salud. Un autor declaró haber sido consultor para Novo Nordisk, Merck y HeartFlow, Inc.

Archita Rai. Anticoagulants in Atrial Fibrillation Post-Intracranial Hemorrhage: The Dilemma Continues - Medscape - July 21, 2025.

Una polipíldora de tres fármacos reduce drásticamente la recurrencia del ictus en pacientes con hemorragia intracerebral

Una sola píldora que incorpora dosis bajas de tres antihipertensivos diferentes redujo la recurrencia del ictus en aproximadamente un 40% en pacientes con antecedentes de hemorragia intracerebral (HIC). "Este es un beneficio terapéutico enorme, que demuestra lo peligrosa que es la hipertensión arterial en pacientes con HIC", declaró a *Medscape Medical News* el Dr. Craig Anderson, del Instituto George para la Salud Global de Sídney, Australia, investigador principal del ensayo TRIDENT. "Nuestros resultados demuestran que, si logramos controlar adecuadamente la presión arterial, podemos prevenir que los pacientes sufran otra hemorragia cerebral".

Los resultados se traducen en un número necesario a tratar de aproximadamente 36 pacientes a lo largo de 3 años para prevenir una recurrencia del ictus. "Esto representa aproximadamente un ictus menos por cada 100 pacientes tratados de esta manera cada año, y esto se debe principalmente a la reducción de ictus hemorrágicos", afirmó el coinvestigador del estudio, el Dr. Anthony Rodgers, también del Instituto George para la Salud Global. "La magnitud del efecto se explica por la fuerte relación entre la presión arterial y el riesgo de ictus, especialmente en pacientes con HIC", añadió Rodgers.

Los resultados del ensayo TRIDENT se presentaron el 22 de octubre en el 17º Congreso Mundial de Ictus (WSC) 2025. Anderson explicó que el control de la presión arterial se reconoce desde hace tiempo como crucial para la prevención secundaria del ictus, especialmente después de una HIC. "Sin embargo, es difícil lograr un buen control de la presión arterial en la práctica clínica. Es necesario utilizar múltiples fármacos y ajustar la dosis", señaló. Los médicos han sido cautelosos, en parte debido a la escasez de tiempo y al temor al sobretratamiento, y a la falta de evidencia sólida que demuestre que un control intensivo de la presión arterial ayuda a los pacientes con HIC sin causarles daño, añadió Anderson.

El ensayo TRIDENT evaluó si se podía lograr de forma segura un control más estricto de la presión arterial por debajo de 130 mmHg con una sola pastilla que combina tres antihipertensivos de dosis baja. El ensayo utilizó una formulación conocida como GMRx2, desarrollada por George Medicines, una empresa social derivada del Instituto George para la Salud Global. La pastilla contiene dosis bajas del bloqueador del receptor de angiotensina II, telmisartán (20 mg); el bloqueador del calcio, amlodipino (2.5 mg); y el diurético, indapamida (1.25 mg).

Tras una fase de preinclusión activa de 2 semanas con la píldora triple, el ensayo TRIDENT asignó aleatoriamente a 1670 pacientes con antecedentes de HIC y una presión arterial sistólica de 130-160 mmHg a la píldora triple de dosis baja o a placebo, administrado una vez al día además del tratamiento estándar. La presión sistólica media en la selección fue de 143 mmHg. Durante el seguimiento, este valor se redujo a 127 mmHg en el grupo de la píldora triple combinada frente a 138 mmHg en el grupo placebo, una diferencia de 9 mmHg ($p < 0.001$). Tras un seguimiento promedio de 3 años, el riesgo de ictus recurrente (el resultado principal) se redujo en un 39% (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0.61; IC del 95%: 0.41-0.92; $p = 0.017$). Las tasas de HIC recurrentes se redujeron en un 60% (HR: 0.40; IC del 95%: 0.22-0.72; $p = 0.003$), y los eventos cardiovasculares adversos mayores, que incluyeron muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, se redujeron en un 33% (HR: 0.67; IC del 95%: 0.47-0.94; $p = 0.02$). Anderson afirmó que los efectos adversos fueron mínimos, sin diferencias significativas en la incidencia de caídas o síncope entre los dos grupos.

Se observó un aumento de los signos leves a moderados de deterioro de la función renal con el régimen de triple comprimido, pero Anderson señaló que esto probablemente refleja una respuesta hemodinámica bien conocida a la reducción intensiva de la presión arterial, más que una lesión renal real. Sin embargo, añadió que se justifica la monitorización para controlar una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada superior al 30%, lo que incluye evaluar el equilibrio hídrico y considerar la posibilidad de ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento. Anderson señaló que la monitorización renal es importante, pero fácilmente manejable en la atención clínica de rutina. Añadió que los resultados resaltan la necesidad de un control más agresivo de la presión arterial en la HIC, ya que los objetivos actuales suelen ser demasiado conservadores para reducir la recurrencia y mejorar los resultados a largo plazo. Estos hallazgos, afirmó, marcan un posible cambio

en la forma en que los médicos abordan el manejo de la presión arterial en esta población de pacientes. "Nuestros resultados muestran que debemos tomarnos más en serio la reducción de la presión arterial en pacientes con HIC", afirmó Anderson.

Señaló que los niveles rutinarios de presión arterial son insuficientes para prevenir la recurrencia del ictus, y enfatizó que se necesita un control más estricto para mejorar la supervivencia a largo plazo. La nueva estrategia de un solo comprimido, añadió, proporciona a los médicos una herramienta práctica para lograr ese objetivo. Señaló que el estudio también establece un nuevo paradigma en la atención del ictus. Si bien los esfuerzos anteriores se centraban en controlar la presión arterial durante la hospitalización, ahora se hace cada vez más hincapié en mantener un control riguroso de la presión arterial después del alta, extendiendo este aspecto crucial de la atención a la comunidad.

Rodgers afirmó que los hallazgos subrayan el creciente reconocimiento de que lograr un control eficaz de la presión arterial a menudo requiere la combinación de múltiples clases de fármacos. Una combinación de una sola pastilla ayuda a los pacientes a alcanzar las presiones objetivo más rápidamente, sin depender del erróneo enfoque gradual que sigue siendo una práctica común.

El ensayo TRIDENT se realizó en 12 países; la mayoría de los pacientes se reclutaron en Sri Lanka, siendo Nigeria y Brasil los siguientes países con mayor reclutamiento. Otros países que reclutaron pacientes fueron el Reino Unido, Australia y los Países Bajos. Tanto Anderson como Rodgers enfatizaron que la combinación triple de una sola pastilla de baja dosis no se limita a los países de ingresos bajos o medios. Las características clínicas y los tratamientos iniciales de los pacientes fueron comparables a los observados en los mejores centros de Norteamérica y Europa. Anderson señaló que las opciones para la HIC son limitadas, por lo que las diferencias económicas entre los pacientes tienen poco impacto en el tratamiento, lo que minimiza los factores de confusión.

Rodgers añadió que numerosos ensayos clínicos con combinaciones de tres o cuatro antihipertensivos en una sola pastilla y dosis bajas han demostrado consistentemente resultados superiores a la atención habitual, con beneficios evidentes tanto en entornos de altos como de bajos ingresos. "Este tipo de terapia combinada supera con bastante fiabilidad a los medicamentos y dosis individuales, y esto se debe a que todos obtienen el beneficio de inmediato, y muchas personas no se quedan con medicamentos subóptimos sin ajustar la dosis", añadió.

Rodgers también abordó la preocupación sobre la identificación de qué medicamento de la combinación podría ser responsable de los efectos adversos. Esto no requiere mucho análisis. Algunos efectos adversos son muy característicos de un tipo de fármaco, por ejemplo, la tos con un inhibidor de la ECA [enzima convertidora de angiotensina]. Otros, como el mareo debido a la reducción de la presión arterial, son causados por todos los tipos de fármacos. En ninguno de los casos se necesitan pastillas separadas para un manejo adecuado, señaló.

La pastilla GMRx2 está disponible en tres concentraciones: triple cuarto, triple media dosis y triple dosis estándar de sus tres componentes. TRIDENT probó la versión triple media dosis.

Rodgers señaló que todos los participantes del grupo de intervención recibieron la misma dosis para simplificar el tratamiento, pero esto se sumó a la atención habitual. Al final del ensayo, los participantes del grupo de control tomaban un promedio de más de dos medicamentos de base para la presión arterial cada uno.

En un comentario sobre el ensayo TRIDENT para *Medscape Medical News*, el Dr. Keith Muir, neurólogo especializado en accidentes cerebrovasculares de la Universidad de Glasgow, Glasgow, Escocia, afirmó que el resultado confirmó que una reducción más agresiva de la presión arterial en pacientes con HIC conllevará una reducción significativa del riesgo de hemorragia recurrente y de accidente cerebrovascular recurrente. "Creo que estos datos son una indicación muy contundente para afirmar que es lo correcto". Sobre el uso de la triple combinación de una sola pastilla, Muir afirmó que esto concuerda con la tendencia actual de abandonar el uso de antihipertensivos individuales y optar por una estrategia multifacética para reducir la presión arterial. "Por lo tanto, creo que este es un resultado importante que deberíamos implementar", añadió.

El ensayo TRIDENT fue un estudio iniciado por investigadores, dirigido por el Instituto George para la Salud Global y financiado por el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia y el Ministerio de Salud de Brasil, con la medicación del estudio proporcionada por George Medicines. El Instituto George para la Salud Global ha presentado solicitudes de patente para productos combinados de dosis baja para la hipertensión, y Rodgers figura como inventor. George Medicines Pty Ltd. es una filial del Instituto George para la Salud Global, posee una licencia para estas patentes y ha recibido inversión para desarrollar estas terapias combinadas.

Sue Hughes. Three-Drug Polypill Dramatically Cuts Recurrent Stroke in ICH - Medscape - October 24, 2025.

Cefalea/Migraña

Asociación de Placebos Honestos con mejoría clínica en pacientes con migraña

Los placebos abiertos se asociaron con una reducción de la discapacidad relacionada con el dolor y una mejora del bienestar general en pacientes con migraña, aunque la frecuencia de las cefaleas se mantuvo sin cambios, según los resultados de un nuevo estudio. En un ensayo clínico aleatorizado, los investigadores descubrieron que los participantes que recibieron el tratamiento preventivo estándar para la migraña combinado con lo que sabían que era una pastilla farmacológicamente inactiva, denominada placebo abierto u "honesto", informaron mejoras notables en cómo los ataques de migraña afectaron su vida diaria, en comparación con quienes recibieron solo el tratamiento estándar.

"Estos hallazgos indican que los placebos abiertos pueden aliviar la carga de la migraña sin modificar la frecuencia de los ataques", declaró a *Medscape Medical News* el investigador principal, Dr. Julian Kleine-Borgmann, neurólogo y científico clínico de la Universidad de Medicina de Essen, Essen, Alemania. Dada su excelente tolerabilidad y transparencia ética, los OLP podrían servir como un complemento seguro a la atención preventiva, en particular para mejorar los resultados centrados en el paciente", añadió. El estudio se publicó en línea el 8 de octubre en *JAMA Network Open*.

La migraña es uno de los trastornos neurológicos más comunes e incapacitantes, que afecta a aproximadamente el 15% de la población mundial y se encuentra entre las principales causas de años de vida con discapacidad. A pesar de los avances en las opciones agudas y preventivas, como los antagonistas del CGRP y los anticuerpos monoclonales, Kleine-Borgmann y sus colegas observaron que muchas personas continúan experimentando deterioro funcional o no toleran la farmacoterapia a largo plazo.

Estudios previos sobre tratamientos para la migraña han demostrado un efecto placebo significativo, con tasas de respuesta de hasta el 46% en algunos pacientes asignados a grupos placebo ciegos. Durante décadas, los médicos asumieron que los placebos solo funcionaban cuando se ocultaba su verdadera naturaleza. Investigaciones más recientes cuestionan esta perspectiva, demostrando que incluso cuando se administran abiertamente, los placebos pueden producir mejoras mensurables en afecciones como el dolor lumbar crónico. Síndrome del intestino irritable y depresión.

"Tomar una pastilla que se describe abiertamente como inerte puede generar respuestas beneficiosas y fortalecer la comprensión de los pacientes con su condición", afirmó Kleine-Borgmann. "Estos mecanismos pueden reducir la interferencia percibida de la migraña en la vida diaria, incluso si el número de ataques no cambia".

Para estudiar esta posibilidad, los investigadores reclutaron a 120 adultos (edad media de 34 años; 86% mujeres) entre noviembre de 2020 y noviembre de 2022 en dos centros terciarios de cefalea en Alemania. La mayoría (85%) presentaba migraña episódica y el resto, la forma crónica.

Además de su régimen preventivo habitual, a aproximadamente la mitad de los participantes también se les indicó que tomaran una pastilla inerte dos veces al día, dispensada en envases claramente etiquetados como "placebo: no contiene medicamento activo". Los demás pacientes continuaron solo con la atención estándar.

Tras 3 meses de tratamiento, ambos grupos mostraron una mejoría en la frecuencia y la intensidad de las cefaleas, pero no se observaron diferencias significativas entre quienes recibieron OPL más el tratamiento habitual y quienes siguieron solo el tratamiento habitual.

Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en el uso de analgésicos agudos ni en la proporción de quienes experimentaron una reducción de al menos el 50% en los días de cefalea. Sin embargo, quienes recibieron OLP informaron de claros beneficios en varias medidas secundarias.

Las puntuaciones de calidad de vida física aumentaron aproximadamente 4 puntos ($p = 0.01$), las puntuaciones de discapacidad relacionada con el dolor disminuyeron aproximadamente 6 puntos ($p < 0.001$) y el impacto general de las cefaleas disminuyó de forma modesta pero significativa ($p = 0.02$).

Casi la mitad de quienes recibieron OLP calificaron su afección como mejorada, en comparación con aproximadamente 1 de cada 4 que recibieron la atención habitual.

Kleine-Borgmann y sus colegas planean realizar análisis de seguimiento de datos psicológicos y de neuroimagen para explorar por qué algunas personas tienen una mayor respuesta.

Nuestro objetivo es identificar redes neuronales y rasgos de personalidad —como el optimismo, la catastrofización o el miedo al dolor— que predicen la respuesta —afirmó—. En última instancia, esto podría permitir una integración personalizada y basada en mecanismos de los OLP en la prevención de la migraña.

Los investigadores también pretenden aclarar los mecanismos subyacentes a estos efectos y determinar cómo los OLP podrían complementar mejor la prevención farmacológica o desempeñar un papel de apoyo en pacientes seleccionados, en particular aquellos que buscan opciones no farmacológicas o experimentan efectos secundarios de la medicación.

Los autores señalaron varias limitaciones, incluyendo un tamaño de muestra menor al previsto, debido principalmente a las dificultades de reclutamiento debido a la COVID-19. También enfatizaron que los resultados se basaron en informes subjetivos de dolor y discapacidad, en lugar de medidas fisiológicas objetivas.

Las diferencias en el uso de medicamentos preventivos fueron una posible fuente de sesgo. Aproximadamente un tercio de los participantes del grupo de LPO optó por prescindir de los medicamentos preventivos y usar solo placebo. Kleine-Borgmann explicó que el estudio no fue aleatorizado según el estado de la medicación, pero señaló que proporciones similares de participantes en cada grupo usaban medicamentos preventivos al inicio del estudio y mantuvieron sus regímenes sin cambios durante todo el ensayo.

La decisión de los participantes de prescindir de la prevención farmacológica se tomó antes del reclutamiento y podría reflejar múltiples factores, como la falta de eficacia previa, los efectos secundarios o una preferencia general por enfoques no farmacológicos, añadió.

"Para abordar la interesante cuestión de las posibles interacciones entre el uso de medicamentos preventivos y la eficacia del LPO, estos factores deben considerarse cuidadosamente, y planeamos explorarlos en nuestros próximos análisis exploratorios", afirmó.

Si bien estas limitaciones afectan la generalización, los hallazgos subrayan que la mejora percibida puede mejorar significativamente la calidad de vida, escribieron los investigadores. El estudio también logró una retención completa —una tasa inusualmente alta para los ensayos de prevención de la migraña—, lo que atribuyeron a la simplicidad y al atractivo de bajo riesgo de la participación en el LPO. Posible complemento, no sustituto.

En un comentario para *Medscape Medical News*, Ted J. Kaptchuk, profesor de medicina en la Facultad de Medicina de Harvard y director del Programa de Estudios de Placebo y del Encuentro Terapéutico de Harvard en el Centro Médico Beth Israel Deaconess de Boston, afirmó que los hallazgos coinciden con lo que predeciría la ciencia del placebo.

Kaptchuk, cuyo equipo realizó el primer ensayo de LPO en el síndrome del intestino irritable, afirmó que los hallazgos coinciden con la creciente evidencia que demuestra que los LPO pueden influir significativamente en la forma en que los pacientes experimentan el dolor y la discapacidad. “La frecuencia de las migrañas es un marcador objetivo, y el placebo de etiqueta abierta es principalmente valioso para modular las quejas subjetivas”, afirmó. “Las modestas mejoras en la discapacidad relacionada con el dolor y la calidad de vida son estadística y clínicamente significativas”. Añadió que es poco probable que el beneficio se deba únicamente a expectativas positivas conscientes. “Las respuestas placebo surgen de la modulación automática de las sensaciones por parte del cerebro en el contexto de un ritual de sanación”, concluyó Kaptchuk. “No te consideras mejor; el cerebro rechaza las sensaciones desagradables cuando el entorno transmite seguridad y cuidado”. Kaptchuk afirmó que los OLP podrían ser apropiados para personas que han agotado las opciones farmacológicas estándar o que no toleran los efectos secundarios de los medicamentos. “Es una opción ética para quienes presentan síntomas persistentes a pesar del tratamiento”, afirmó, “pero nunca debería ser una terapia de primera línea”.

Carla Cantor. Honest' Placebos Tied to Better Functioning for Those With Migraine - Medscape - October 16, 2025.

Tipo de cefalea vinculada a un mayor riesgo de depresión y suicidio

Un nuevo estudio de cohorte retrospectivo demostró que las cefaleas primarias se asociaron con un 38% más de riesgo de depresión, tanto en hombres como en mujeres, mientras que la cefalea tensional (CTT) se asoció con un riesgo significativamente mayor de suicidio, aunque solo en hombres.

Los investigadores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo poblacional utilizando datos de la base de datos de la Cohorte Nacional de Detección de Salud del Servicio Nacional de Seguro Médico de Corea del Sur entre 2002 y 2019.

Incluyeron a más de 192 000 participantes (edad media: 52 años; 54% hombres) con cefaleas primarias (CTT o migraña), a quienes se les realizó un seguimiento desde 2006 hasta el inicio de la depresión, el suicidio, el fallecimiento o el final del período de estudio, lo que ocurriera primero. La depresión se definió como la asistencia a al menos dos consultas de psiquiatría ambulatoria o al menos una hospitalización por un episodio depresivo o un trastorno depresivo recurrente; el suicidio se definió como la muerte por autolesión intencional, independientemente de la depresión.

Los participantes fueron emparejados por edad y sexo con casi 460 000 personas sin cefaleas primarias. Las covariables incluyeron datos demográficos, hábitos de vida, características clínicas y el Índice de Comorbilidad de Charlson.

En el grupo completo con cefalea preexistente, un riesgo elevado de depresión se asoció con la cefalea tensional (cociente de riesgos instantáneos ajustado [HRa]: 1.55), la migraña (HRa: 1.5) y las cefaleas primarias de cualquier tipo (HRa: 1.4; $p < 0.05$ en todas las comparaciones). Las cefaleas preexistentes también se asociaron con un mayor riesgo de depresión tanto en hombres (HRa: 1.4; IC del 95%, 1.4-1.5) como en mujeres (HRa: 1.35; IC del 95%, 1.3-1.4).

La cefalea tensional se asoció con un riesgo significativamente mayor de suicidio en hombres (HRa: 1.4; IC del 95%, 1.0-1.9), pero no en mujeres (HRa: 1.1).

La migraña no se asoció significativamente con el riesgo de suicidio.

"Esto sugiere la influencia negativa de las cefaleas en la salud emocional y la necesidad de considerar un tratamiento activo que aborde tanto el síntoma de la cefalea en sí como la carga que supone para la salud mental, no solo en mujeres sino también en hombres", escribieron los investigadores.

Este estudio fue dirigido por Back Kim, de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Seúl, Seúl, República de Corea. Se publicó en línea el 26 de septiembre en la revista *Journal of Psychiatric Research*.

La naturaleza retrospectiva del estudio impidió la confirmación directa de asociaciones causales entre cefaleas primarias y depresión o suicidio. El uso de códigos de diagnóstico podría haber pasado por alto a pacientes asintomáticos con cefaleas que no buscaron atención médica. Además, el número de suicidios fue bajo, especialmente al analizarlos por sexo. El análisis no consideró la frecuencia, intensidad, duración ni el uso de medicamentos para las cefaleas. El estudio tampoco utilizó todas las variables de la base de datos y carecía de información sobre la emigración desde Corea del Sur.

Anushree Chaphalkar. Headache Type Tied to Increased Depression, Suicide Risk - Medscape - October 16, 2025.

Enfriamiento transnasal para el alivio de la migraña

El enfriamiento evaporativo transnasal como tratamiento agudo para la migraña se ha probado en dos ensayos clínicos aleatorizados que muestran cierto nivel de eficacia, tolerabilidad y seguridad.

El primero, CALM 1, se presentó como póster virtual en la reunión de la Sociedad Americana de Cefalea de 2023. Si bien este estudio incluyó a 87 pacientes con migraña con o sin aura, solo 24 fueron asignados aleatoriamente al dispositivo de regulación térmica transnasal CoolStat (CoolTech LLC). Este dispositivo consistió en 15 minutos de flujo de aire tan pronto como llegaron a su centro de pruebas local durante un ataque.

El criterio de valoración principal fue el alivio del dolor a las 2 horas; también se midieron la ausencia de dolor, el alivio del síntoma más molesto y la tolerabilidad a las 2 y 24 horas. Se probaron tres caudales de aire: 24, 18 y 6 litros por minuto (LPM). Originalmente se asumió que el flujo de 6 LPM actuaría como tratamiento simulado, pero resultó ser el más efectivo.

En este grupo, 8 de 9 pacientes reportaron alivio del dolor a las 2 horas, y 4 de ellos no sintieron dolor. Los pacientes tratados con las otras dosis reportaron un alivio del dolor similar, pero ninguno se liberó por completo del dolor a las 2 horas.

No se presentaron eventos adversos en el grupo con el flujo más bajo, y solo eventos leves en los otros grupos. El estudio se suspendió debido a la insuficiente participación. La compañía decidió realizar un segundo estudio con un dispositivo portátil más pequeño que los pacientes pudieran usar en casa en una etapa más temprana de su ataque de migraña.

El estudio CALM 2 utilizó una dosis de 2 LPM como tratamiento simulado: se utilizó un agente secante inactivo y los pacientes experimentaron la sensación del tratamiento, incluyendo vapor salino. Este pequeño ensayo de fase 2, de determinación del rango de dosis, evaluó dosis activas de 4, 6 y 10 LPM. Los pacientes trataron su migraña durante 15 minutos en la hora siguiente al inicio del dolor con el Mi-Helper, un dispositivo en investigación de tamaño similar a una máquina para la apnea del sueño. No se permitió ningún otro tratamiento durante 2 horas.

De los 172 adultos aleatorizados, 128 utilizaron el dispositivo y fueron incluidos en el análisis por intención de tratar modificado. Solo 74 fueron incluidos en el análisis de eficacia porque los demás no siguieron completamente el protocolo por diversas razones.

En este estudio, el flujo de aire de 10 LPM fue el más eficaz, produciendo alivio del dolor a las 2 horas en 8 de 17 pacientes, frente a 4 de 25 pacientes con tratamiento simulado. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Se observó alivio del dolor a las dos horas en el 70.6% de este grupo, frente al 56% del grupo simulado, una diferencia que no alcanzó la significación estadística.

La ausencia sostenida de dolor de 2 a 24 horas sin tratamiento de rescate fue numéricamente, pero no significativamente, mayor que en el grupo placebo con la dosis de 10 LPM. Los resultados para las otras tasas de flujo de aire (4 y 6 LPM) no fueron estadísticamente significativos.

Los eventos adversos más comunes, distribuidos entre los tres grupos de tratamiento activo, fueron rinorrea, irritación nasal, presión en el oído, congestión nasal, dolor de garganta y dolor mandibular. Se produjeron más eventos en el grupo de 10 LPM (ninguno en el grupo placebo), pero ningún paciente abandonó el ensayo debido a efectos secundarios.

El mecanismo de acción propuesto para Mi-Helper, según Steve Schaefer, director ejecutivo de Cooltech, es que "enfriá e inhibe de forma no invasiva las estructuras de la fosa pterigopalatina, incluyendo el ganglio esfenopalatino (GSP) y la división maxilar del nervio trigémino".

El dispositivo administra aire seco a temperatura ambiente en una fosa nasal con una solución salina nebulizada para mayor comodidad y para facilitar la evaporación. La evaporación de líquido a gas requiere energía extraída de los tejidos circundantes, en particular de las membranas vascularizadas de los cornetes nasales. Esto supuestamente produce un efecto de enfriamiento localizado que se dirige a las estructuras de la fosa pterigopalatina, incluyendo el nervio epigástrico periférico (SPG) y la división maxilar del nervio trigémino (V2), ambas áreas involucradas integralmente en la migraña y la cefalea en racimos.

Esta hipótesis aún no se ha corroborado; ningún ensayo preclínico ha demostrado ningún efecto eléctrico sobre el SPG.

El Mi-Helper no es lo mismo que la neuromodulación eléctrica remota (REN) u otros dispositivos de estimulación eléctrica ya autorizados por la FDA para el cuidado agudo y/o la prevención de ataques de migraña. La REN utiliza estimuladores eléctricos y actúa sobre diversas combinaciones de nervios periféricos involucrados en la migraña.

CALM 3, un tercer ensayo clínico de fase 3, más amplio, del Mi-Helper, está en marcha. Probará una dosis de 10 LPM de aire deshumidificado frente a una dosis simulada de 2 LPM.

Alan M. Rapoport. A Review of Transnasal Cooling for Migraine Relief - Medscape - July 21, 2025.

El cannabis reduce los síntomas de la migraña en el primer ensayo controlado con placebo

En el primer ensayo controlado con placebo de cannabis vaporizado para la migraña aguda, los pacientes experimentaron un mayor alivio del dolor y otros síntomas que quienes recibieron placebo. Durante un ataque de migraña, los participantes que inhalaron una combinación de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) informaron una reducción significativa del dolor y una mejoría de su síntoma más molesto en las dos horas posteriores al tratamiento.

Los hallazgos sugieren que una combinación de THC y CBD podría ofrecer una opción de tratamiento viable para la migraña aguda en pacientes que no responden a las terapias estándar, según declaró a *Medscape Medical News* el investigador del estudio, el Dr. Nathaniel M. Schuster, neurólogo especialista en dolor y cefalea y profesor asociado de anestesiología en el Centro de Medicina del Dolor de la Universidad de California en San Diego (UCSD).

"Este es el primer estudio controlado con placebo en este ámbito. Es la primera evidencia real, para mí, convincente de los efectos antimigrañosos del cannabis en humanos", afirmó.

Los hallazgos se presentaron en la Reunión Anual 2025 de la Sociedad Americana del Dolor de Cabeza (AHS).

Es probable que algunos pacientes ya consuman cannabis para automedicarse durante las crisis de migraña, señaló Schuster. Señaló una encuesta transversal reciente que mostró que el 31.0% de las personas con dolor crónico reportaron consumir cannabis para aliviar el dolor. En otro estudio transversal con 1429 usuarios de cannabis medicinal, el 61.2% reportó usarlo específicamente para controlar el dolor crónico.

Schuster señaló que el consumo de cannabis podría ser aún más común entre quienes padecen migraña. Sin embargo, los pacientes a menudo no informan a sus médicos sobre su consumo de

cannabis. Ante la incertidumbre sobre la posible reacción de sus médicos, algunas personas pueden optar por automedicarse o combinar el cannabis con tratamientos recetados sin informar a los profesionales de la salud.

Para determinar la eficacia del cannabis vaporizado para la migraña aguda, los investigadores realizaron un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 92 pacientes con antecedentes de migraña con o sin aura que recibieron tratamiento para un ataque de migraña de moderado a severo con cannabis vaporizado o un placebo entre noviembre de 2020 y febrero de 2023.

Con respecto al consumo de cannabis, 37 (40.2%) de los participantes del estudio informaron haberlo consumido en el último año, 21 (22.9%) hace más de un año y 33 (35.9%) nunca lo habían consumido.

Los participantes tenían una media de edad de 41 años, siendo la mayoría mujeres (82.6%). La mediana de edad de inicio fue de 20 años, con una mediana de 15 días con cefalea y seis días con migraña al mes. Además, el 30.4% padecía migraña crónica.

Para cada ataque de migraña, los pacientes recibieron uno de cuatro tratamientos aleatorizados: 6% de THC, 11% de CBD, una combinación de 6% de THC y 11% de CBD, o un placebo. Todo el cannabis se proporcionó a través del Programa de Suministro de Medicamentos del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas.

Un coordinador de investigación proporcionó instrucciones para el uso de cannabis vaporizado durante la visita de selección, las cuales se reforzaron mediante una aplicación personalizada para teléfonos inteligentes, que también registró datos en tiempo real sobre los resultados y los eventos de seguridad. Los pacientes se autoadministraron el tratamiento o el placebo mediante el procedimiento de inhalación uniforme de Foltin con el vaporizador.

A los pacientes no se les permitió usar ningún tratamiento para la migraña antes del inicio de un ataque, pero se les permitió usar la terapia aguda estándar como medicación de rescate si era necesario después de 2 horas. También se les prohibió repetir la dosis de cannabis antes de informar los resultados a las 2 horas.

El resultado principal del estudio fue el alivio del dolor a las 2 horas. Los resultados secundarios incluyeron la ausencia de dolor y el alivio del síntoma más molesto en el mismo momento. Los pacientes también registraron mejoras en la fotofobia, la fonofobia, las náuseas y los vómitos, así como dolor sostenido y ausencia de síntomas hasta por 48 horas.

En total, 73 pacientes experimentaron al menos un ataque de migraña. Esto incluyó a 52 pacientes con cuatro ataques, seis con tres ataques, seis con dos ataques y nueve con un solo ataque.

Se incluyeron 247 ataques de migraña en el análisis por intención de tratar, de los cuales 234 proporcionaron datos de resultados a las 2 horas para el análisis por intención de tratar modificado. Entre estos 234 ataques tratados, los pacientes identificaron la fotofobia como el síntoma más molesto en 137 casos (58.5%), náuseas en 60 casos (25.6%) y fonofobia en 37 casos (15.8%).

A las 2 horas, el 68.9% de los pacientes del grupo de THC, el 67.2% del grupo de THC/CBD, el 52.6% del grupo de CBD y el 46.6% del grupo placebo informaron alivio del dolor. Tanto el grupo THC (odds ratio [OR], 2.846; IC del 95%, 1.218-6.652; P = 0.008) como el grupo THC/CBD (OR, 2.846; IC del 95%, 1.218-6.652; P = 0.016) mostraron un alivio del dolor significativamente mayor que el grupo placebo.

El 34.5% de los pacientes del grupo de THC/CBD, el 27.9% del grupo de THC, el 22.8% del grupo de CBD y el 15.5% del grupo placebo lograron una ausencia de dolor a las 2 horas. El grupo de THC/CBD mejoró significativamente la ausencia de dolor a las 2 horas en comparación con el grupo placebo (OR: 3.295; IC del 95%: 1.235-8.795; p = 0.017).

La ausencia del síntoma más molesto a las 2 horas también fue significativamente mayor en el grupo de THC/CBD que en el grupo placebo (60.3% frente al 34.5%; OR: 3.332; IC del 95%: 1.445-7.637; p = 0.005), pero no en los grupos de THC (47.5%) ni de CBD (42.1%).

En comparación con el grupo placebo, el grupo con THC/CBD también presentó tasas significativamente más altas de alivio sostenido del dolor y ausencia de síntomas hasta 24 y 48 horas. También se observaron mejoras en la fobia (56,9 % frente al 37,9 %) y la fonofobia (74.1% frente al 51.7%), aunque no hubo diferencias significativas en el alivio de las náuseas a las 2 horas ni en el de los vómitos a las 48 horas.

Schuster señaló la preocupación inicial de que el efecto observado sobre los síntomas más molestos pudiera deberse principalmente al alivio de las náuseas, en lugar de a una respuesta sintomática más amplia.

"Eso no es ciertamente lo que encontramos. Lo que encontramos es que sí tiene efectos sobre la fobia y la fonofobia, y ese es un hallazgo importante", afirmó.

Al cabo de 1 hora, la somnolencia fue más frecuente en los grupos con THC (41.4%), THC/CBD (44.6%) y CBD (37.5%) en comparación con el grupo placebo (26.7%). La euforia también se reportó con mayor frecuencia en los grupos de THC (36.2%) y THC/CBD (28.6%), en comparación con los grupos de CBD (8.9%) y placebo (7%).

El deterioro cognitivo siguió un patrón similar, con tasas más altas en los grupos de THC (34.5%) y THC/CBD (21.4%) que en los grupos de CBD (14.3%) y placebo (7%).

A las 2 horas, la somnolencia aumentó en todos los grupos, con las tasas más altas en el grupo de CBD (50.9%), seguido de los grupos de THC (42.6%), placebo (37.9%) y THC/CBD (31.0%).

A las 2 horas, las tasas de euforia fueron menores que a la hora, pero se mantuvieron más altas en los grupos de THC (26.2%) y THC/CBD (12.1%) que en los grupos de CBD (7.0%) y placebo (5.2%).

De manera similar, el deterioro cognitivo fue más común en los grupos de THC (26.2%) y THC/CBD (12.1%) que en los grupos de CBD (7.0%) y placebo (5.2%).

El hecho de que el grupo de THC presentara una mayor tasa de euforia y deterioro cognitivo que el grupo de THC/CBD era un hallazgo esperado. "Se sabe que el CBD es un modulador alostérico negativo no competitivo del receptor CB-1 [receptor cannabinoide 1] que disminuye los efectos secundarios psicoactivos del THC", afirmó Schuster.

Los pacientes calificaron su nivel de intoxicación en una escala de 0 a 10 1 y 2 horas después del tratamiento. 1 hora después, el grupo de THC reportó una calificación promedio de intoxicación de 3.5; el grupo de THC/CBD, 2.4; el grupo de CBD, 1.5; y el grupo placebo, 0.6. A las 2 horas, todos los grupos informaron niveles reducidos de intoxicación: THC 2,4, THC/CBD 1.3, CBD 0.9 y placebo 0.4.

Schuster señaló que los pacientes pueden experimentar beneficios terapéuticos para la migraña sin necesidad de consumir dosis recreativas.

A la hora, el 31.0% de los pacientes del grupo con THC, el 19.6% tanto en el grupo con THC/CBD como en el grupo con CBD, y el 5.0% en el grupo con placebo, informaron eventos adversos. A las 2 horas, las tasas disminuyeron al 18.0% en el grupo con THC, al 6.9% en el grupo con THC/CBD, al 7.0% en el grupo con CBD y al 5.2% en el grupo con placebo.

Los efectos secundarios más comunes (sedación y lentitud) se informaron principalmente en los grupos con THC.

Los investigadores no informaron eventos adversos graves, lo cual, según Schuster, podría ser motivo de preocupación. Sin embargo, no se reportaron casos de paranoia, disforia, llamadas fuera del horario laboral ni visitas a urgencias en el estudio, afirmó.

A las 2 horas, el 29.3% de los pacientes creía haber recibido el placebo, el 20.7% creía haber recibido la combinación de THC/CBD, el 13.1% adivinó que había recibido THC y el 10.5% adivinó que había recibido CBD. Mientras tanto, el 49.2% de los pacientes identificó correctamente que había recibido THC y el 46.6% identificó correctamente la combinación de THC/CBD.

Los pacientes que nunca han usado otros tratamientos agudos deben comenzar con tratamientos estándar, como un triptán o un inhibidor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, antes de considerar el cannabis como una opción, indicó Schuster.

Al asesorar a los pacientes que preguntan sobre el cannabis o informan sobre su consumo, los neurólogos deben considerar que el grupo de THC/CBD del estudio mostró un efecto similar al del THC solo, con menos efectos secundarios. Otra consideración es que el estudio utilizó flores de cannabis vaporizadas, que se consideran una opción más segura que las ceras, los aceites y fumar cannabis, afirmó.

También es importante no abusar del cannabis como tratamiento para la migraña aguda, señaló. "Muchos neurólogos, incluido yo mismo, sospechamos que podría haber cefalea por abuso de medicamentos con el uso frecuente de cannabinoides", afirmó.

"Cuando aconsejo a mis pacientes ahora, les digo: 'Miren, solo estudiábamos la administración poco frecuente, cuatro veces al año'. Por lo tanto, animo a los pacientes a limitarla a menos de 10 veces al mes y a utilizarla óptimamente para aquellas migrañas que no responden a la terapia estándar", añadió.

En un comentario sobre la investigación para *Medscape Medical News*, la Dra. Amaal J. Starling, profesora asociada de neurología en la Clínica Mayo de Phoenix, afirmó que la eficacia y la seguridad del cannabis como tratamiento para la migraña no se comprenden bien. "Aunque el uso de THC/CBD para el tratamiento de la migraña es un tema popular entre los pacientes, hay escasez de ensayos clínicos sólidos al respecto. Sin embargo, se está utilizando cannabis para tratar la migraña y sus síntomas, como las náuseas", afirmó.

Starling afirmó que el análisis ciego fue un punto fuerte y señaló que los pacientes no parecían ser capaces de adivinar si habían recibido cannabis a pesar de haberlo consumido previamente. Si bien el estudio halló que el THC y la combinación de THC y CBD mejoraron el dolor de la migraña en comparación con un grupo placebo, se observó una alta tasa de efectos secundarios y se trató de un estudio unicéntrico. "Aún se desconoce la generalización y la consistencia de la eficacia", afirmó. "Necesitamos estudios adicionales para replicar este trabajo en poblaciones más amplias. Además, necesitamos conocer las implicaciones a largo plazo del consumo de cannabis para el tratamiento de la migraña", añadió.

Jeff Craven. Cannabis Cuts Migraine Symptoms in First Placebo-Controlled Trial - Medscape - July 10, 2025.

Los anticuerpos anti-CGRP muestran un alivio sostenido de la migraña

Los anticuerpos monoclonales (mAb) contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina demostraron una eficacia significativa y sostenida en la reducción de los días mensuales de migraña (DMM) durante tres ciclos de tratamiento consecutivos de un año, pero la carga relevante de la enfermedad se mantuvo alta.

Los investigadores realizaron un estudio multicéntrico, abierto y observacional en condiciones reales que incluyó a 179 pacientes con migraña (edad media: 51.3 años; 75.4 % mujeres) que iniciaron tratamiento con mAb (erenumab, galcanezumab o fremanezumab) entre diciembre de 2018 y enero de 2020.

Todos los participantes se sometieron a tres ciclos consecutivos de tratamiento con mAb de un año de duración (C1: desde el inicio de C1 hasta el final de C1, C2: desde el inicio de C2 hasta el final de C2, y C3: desde el inicio de C3 hasta el final de C3), con un periodo de suspensión mínimo de un mes entre cada ciclo (S1 entre C1 y C2 y S2 entre C2 y C3).

De los 179 pacientes, 117 recibieron erenumab subcutáneo 140 mg al mes; Cincuenta y tres recibieron galcanezumab subcutáneo 120 mg mensualmente, con una dosis de carga de 240 mg al inicio de C1; y nueve recibieron fremanezumab subcutáneo 225 mg mensualmente o 675 mg trimestralmente. Un total de 78 (43.6%) pacientes completaron los tres ciclos de tratamiento de un año con mAb y 101 (56.4%) no los completaron.

Los resultados primarios fueron la reducción de la DMM desde el inicio hasta el final de cada ciclo de tratamiento y la DMM residual total al final de cada ciclo de tratamiento; los resultados secundarios fueron una reducción de al menos el 30% o el 50% de la DMM en cada ciclo (tasas de respuesta). Ambos resultados se evaluaron mediante el método por intención de tratar.

Los MMD residuales disminuyeron de forma consistente con respecto al valor inicial en los tres ciclos ($p = 0.008$): de 21.1 (IC del 95%, 19.8-22.4) a 9.6 (IC del 95%, 8.3-11.0) en C1, de 19.0 (IC del 95%, 17.4-20.5) a 9.6 (IC del 95%, 8.1-11.1) en C2, y de 15.9 (IC del 95%, 14.3-17.5) a 8.5 (IC del 95%, 6.9-10.1) en C3. La reducción en los MMD fue comparable en todos los ciclos: -12.7 (IC del 95%, -11.4 a -14.1) en C1, -12.4 (IC del 95%, -11.0 a -13.8) en C2 y -12.9 (IC del 95%, -11.4 a -14.3) en C3.

Las tasas de respuesta del 50% variaron en todos los ciclos: 48.0% al final de C1, 38.0% al final de C2 y 38.5% al final de C3. Se observaron resultados similares para las tasas de respuesta del 30 % en todos los ciclos: 62.0% al final de C1, 46.9% al final de C2 y 44.7% al final de C3.

"Nuestros resultados subrayan la importancia de identificar posibles vías disfuncionales concomitantes alternativas no dependientes del CGRP [péptido relacionado con el gen de la calcitonina] en personas con migraña", escribieron los autores.

Este estudio fue dirigido por Gloria Vaghi, del Departamento de Ciencias Cerebrales y del Comportamiento de la Universidad de Pavía, Pavía, Italia. Se publicó en línea el 6 de agosto de 2025 en *Cephalalgia*.

Este estudio incluyó principalmente a personas con migraña crónica y abuso de medicación, ya que se realizó en centros terciarios de cefalea que suelen derivar a los casos más complejos y resistentes al tratamiento. La normativa italiana permitía reiniciar el tratamiento solo a pacientes con más de 8 MMD, lo que podría haber subestimado las tasas de respuesta. Es posible que los hallazgos del estudio no sean totalmente generalizables a todos los tratamientos con mAb disponibles actualmente, ya que la mayoría de los pacientes recibieron erenumab y galcanezumab.

Este estudio fue financiado por una beca de investigación del Ministerio de Salud de Italia a la Fundación IRCCS Mondino. Varios autores declararon haber recibido honorarios personales y de consultoría, así como becas de viaje, de diversas compañías farmacéuticas.

Vinod Rane. Anti-CGRP Antibodies Show Sustained Migraine Relief - Medscape - August 13, 2025.

La FDA aprueba Ajovy de Teva para la prevención de la migraña en niños

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el 14 de octubre Ajovy, una inyección fabricada por la farmacéutica israelí Teva Pharma, para ayudar a prevenir las migrañas en niños de seis años o más que pesan 45 kilogramos o más. Esta es la primera vez que se aprueba un medicamento para prevenir las migrañas en niños. La inyección se administra una vez al mes. Los efectos secundarios más comunes son dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección.

Los efectos secundarios graves incluyen picazón, sarpullido e hipersensibilidad al medicamento, pero la seguridad general fue similar a la observada en estudios de migraña en adultos, según la FDA.

La migraña episódica se refiere a dolores de cabeza intensos y recurrentes en niños que no ocurren a diario, pero son lo suficientemente frecuentes como para interferir con las actividades diarias. Estos dolores de cabeza suelen ir acompañados de síntomas como náuseas, fatiga y sensibilidad a la luz y al sonido. Ajovy forma parte de una clase de medicamentos llamados inhibidores del CGRP, que bloquean una proteína implicada en el desencadenamiento de las migrañas.

El tratamiento se aprobó inicialmente para adultos en 2018 y compite con medicamentos similares como Aimovig de Amgen y Emgality de Eli Lilly.

Padmanabhan Ananthan. Alan Barona. Medscape. 5 de agosto de 2025.

Reuters Health Information © 2025 Reuters Ltd.

La migraña aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares y un modelo de IA-ECG predice el riesgo de eventos vasculares en pacientes con migraña

La inteligencia artificial (IA) podría ayudar a identificar a los pacientes con migraña con mayor riesgo de fibrilación auricular (FA) y otras complicaciones vasculares, según un nuevo estudio. Los resultados de un estudio retrospectivo que evaluó a más de 29 000 pacientes con migraña con y sin aura mostraron que el modelo de predicción de IA identificó a pacientes con mayor riesgo de FA paroxística, así como un resultado compuesto de eventos vasculares que incluía infarto agudo de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACVA) y tromboembolia venosa, utilizando los datos del ECG de los pacientes.

El estudio se basa en investigaciones previas del mismo grupo, que muestran que la migraña con aura se asocia con un mayor riesgo de desarrollar accidente cerebrovascular y eventos vasculares adversos, según explicó el investigador del estudio, el Dr. Chia-Chun Chiang, profesor asociado de neurología en la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, en una presentación en la Reunión Anual 2025 de la Sociedad Americana de Cefaleas (AHS), según informó *Medscape Medical News*.

"Nuestros estudios demostraron que el ECG, una prueba ampliamente disponible, junto con algoritmos de IA, tiene el potencial de utilizarse en la práctica clínica para detectar e identificar a pacientes con migraña en riesgo de eventos vasculares adversos", afirmó Chiang.

Los investigadores evaluaron a 29 928 pacientes con migraña a los que se les realizó uno o más ECG estándar de 12 derivaciones entre 2000 y 2020, incluyendo 13 250 pacientes con aura y 16 678 sin aura. Los pacientes tenían una edad media de 44.3 años y una media de seguimiento de 54 meses. Los investigadores introdujeron los datos del ECG índice de cada paciente en un modelo de IA para evaluar el riesgo de desarrollar FA. También calcularon la edad delta de cada paciente, definida como la edad predicha por IA a partir de los datos del ECG menos la edad cronológica real del individuo. Los investigadores observaron que valores delta de edad más altos se han asociado previamente con disfunción endotelial y mayor mortalidad cardiovascular.

El resultado principal del estudio fue la incidencia de infarto agudo de miocardio (IMC), ictus isquémico agudo (ICA), tromboembolia venosa o muerte como resultado compuesto, con un resultado separado de FA de nueva aparición.

En total, 4662 pacientes (15.6%) desarrollaron eventos adversos, y la FA de nueva aparición se presentó en 1384 pacientes. Utilizando un modelo de regresión de Cox multivariante que ajustó factores como la edad, el sexo, el aura y los factores de riesgo vascular, los investigadores observaron que cada aumento del 10% en el resultado del modelo de IA (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 1.15; IC del 95%: 1.12-1.18) y un aumento de 10 años en la edad delta (HR: 1.16; IC del 95%: 1.12-1.21) se asociaban con una mayor probabilidad de desarrollar eventos vasculares adversos.

También se observó una mayor probabilidad de desarrollar FA de nueva aparición con un mayor resultado del modelo de IA (HR: 1.31; IC del 95%: 1.26-1.37), y entre quienes presentaron FA de nueva aparición, se observó un mayor riesgo de eventos vasculares adversos (HR: 2.43; IC del 95%: 2.17-2.73). Otros factores de riesgo identificados por el resultado del modelo AI-ECG AF incluyeron enfermedad de la arteria coronaria (HR, 2.02; IC del 95%, 1.79-2.27; $P < 0.001$), insuficiencia cardíaca congestiva (HR, 1.89; IC del 95%, 1.53-2.34; $P < 0.001$), diabetes mellitus (HR, 1.67; IC del 95%, 1.50-1.86; $P < 0.001$), hipertensión (HR, 1.42; IC del 95%, 1.32-1.52; $P < 0.001$), consumo de tabaco (HR, 1.38; IC del 95%, 1.27-1.51; $P < 0.001$), sexo masculino (HR, 1.19; IC del 95%, 1.11-1.27; $P < 0.001$) y migraña con Aura (HR, 1.12; IC del 95%, 1.06-1.18; $p < 0.001$).

Los investigadores utilizaron el método de Contal y O'Quigley para determinar el valor con el que los pacientes se clasificarían en grupos de alto y bajo riesgo de eventos vasculares adversos. Encontraron

que un resultado del modelo de IA del 1% o más (HR, 1.45; IC del 95%, 1.36-1.54) y una edad delta de 1 año o más (HR, 1.09; IC del 95%, 1.02-1.16) eran los puntos de corte óptimos para clasificar a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo.

Chiang señaló que su grupo está validando los resultados del estudio y también evaluando factores como los resultados de la ecocardiografía y las características de la migraña, que podrían ayudar en la estratificación y predicción del riesgo en pacientes con migraña.

“Los modelos de IA podrían utilizarse en la práctica clínica como herramienta de cribado para identificar a pacientes en riesgo, ayudando a los médicos con la estratificación del riesgo y facilitando la prevención temprana de eventos vasculares adversos”, afirmó Chiang.

El amplio tamaño de la muestra, los resultados validados y los ajustes de riesgo del estudio otorgan credibilidad a sus resultados, según declaró a *Medscape Medical News* la Dra. Adriana Rodríguez-Barrath, neurooftalmóloga de *University of Iowa Health Care*, Iowa City, Iowa.

“El estudio supone un avance significativo en nuestra comprensión de la migraña como una afección sistémica, y no exclusivamente neurológica, en particular al destacar su asociación con un mayor riesgo de FA y accidente cerebrovascular”, explicó. “Lo que distingue a este estudio es el uso innovador de modelos de IA-ECG para estimar dos nuevos biomarcadores cardiovasculares”.

El modelo de IA que estima la probabilidad de FA y la edad delta “ofrece herramientas no invasivas, escalables y económicas que van más allá de los métodos tradicionales de estratificación del riesgo”, afirmó.

La migraña no es una afección neurológica aislada, y la investigación previa ha demostrado que la migraña con y sin aura se ha relacionado con afecciones como la FA y el accidente cerebrovascular, señaló Rodríguez-Barrath. “Al aplicar el ECG con IA a una población con migraña, el estudio proporciona evidencia convincente de que el riesgo cardiovascular subclínico podría estar ya codificado en las señales del ECG de pacientes con migraña, especialmente aquellos con aura, incluso antes de que se desarrolle una enfermedad cardiovascular manifiesta”, añadió.

En relación con la investigación, la Dra. Deborah Reed, profesora asociada de neurología y directora del Programa de Cefalea de los Hospitales Universitarios y la Facultad de Medicina de la Universidad Case Western Reserve en Cleveland, afirmó que el resultado demuestra que el modelo predice e identifica con precisión los factores de riesgo de eventos adversos en pacientes con migraña. “La fortaleza de este estudio reside en la gran población estudiada y el desarrollo de estas herramientas para predecir la [FA] y los eventos vasculares adversos. Me entusiasma ver adónde nos lleva esto”, declaró Reed a *Medscape Medical News*. Sin embargo, muchos de los factores de riesgo identificados ya son conocidos por los médicos, añadió. “Aunque se observó un mayor riesgo vascular en pacientes mayores, hombres y con migraña con aura, estos son factores de riesgo bien conocidos para los eventos vasculares”, afirmó Reed.

Reed añadió que analiza el riesgo vascular en pacientes con migraña con aura a medida que desarrollan otros factores de riesgo y en pacientes que consideran el uso de anticonceptivos orales. “Al realizar el seguimiento de nuestros pacientes a lo largo de su vida, la mayoría de los médicos, incluidos los neurólogos, hablarán sobre los factores de riesgo para los eventos vasculares”, explicó. “Cuando hablo de esto con mis pacientes, agrego la migraña con aura a los factores de riesgo, como los antecedentes familiares, la diabetes, el estilo de vida, el colesterol y el ejercicio”. Reed sugirió que informar con confianza a los pacientes sobre su elevado riesgo de sufrir complicaciones vasculares podría motivarlos a priorizar los cambios en su estilo de vida, a pesar de los desafíos que esto implica. “Creo que sería fantástico si pudiéramos simplemente obtener un [ECG] y que una computadora nos indicara nuestro riesgo individual de [FA] u otros eventos vasculares. En definitiva, hay factores de riesgo que se pueden tratar y otros que no. La migraña con aura es prácticamente prevenible”, añadió.

Las herramientas de IA tienen el potencial de identificar de forma temprana a ambos grupos de alto riesgo y ofrecer estrategias preventivas personalizadas, afirmó Rodríguez-Barrath, pero deben considerarse como “complementos, no sustitutos, del juicio clínico”. “Todos los algoritmos se entrenan con datos poblacionales y pueden pasar por alto los matices de los contextos individuales de cada paciente, como las comorbilidades, los factores psicosociales o las presentaciones atípicas”, añadió. “Como profesionales clínicos, aportamos experiencia humana, razonamiento ético y la capacidad de integrar narrativas clínicas complejas, algo que ningún algoritmo puede replicar. Por lo tanto, la IA puede mejorar nuestra toma de decisiones, pero es nuestra perspicacia clínica la que garantiza una atención segura y centrada en el paciente”, añadió.

Este estudio fue financiado por la Asociación Americana del Corazón. La Clínica Mayo ha licenciado varios algoritmos de IA-ECG a Anumana, Eko Health y AliveCor. Varios coautores son inventores de los algoritmos y podrían beneficiarse económicamente si se comercializan. Reed y Rodríguez-Barrath declararon no tener ningún conflicto de intereses relevante.

Jeff Craven. AI-ECG Model Predicts of Vascular Event Risk in Patients With Migraine - Medscape - July 08, 2025.



euroespes
health

Cáncer

Células CAR-NKT específicas para EGFRvIII modificadas con células madre alogénicas para el tratamiento del glioblastoma

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más agresivo y letal en adultos, caracterizado por su resistencia a las terapias estándar, como la resección quirúrgica, la radioterapia, la quimioterapia y los fármacos dirigidos. Si bien la terapia con células T diseñadas con receptores de antígenos quiméricos (CAR) (CAR-T) ha emergido como un enfoque inmunoterapéutico prometedor para el GBM, su aplicación sigue limitada por el escape de antígenos tumorales, un microambiente tumoral inmunosupresor (TME), toxicidades asociadas al tratamiento como el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y las complejidades logísticas de la fabricación de células autólogas. **Yan-Ruide Li y colegas** aprovecharon la ingeniería genética de células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) combinada con un protocolo de diferenciación *ex vivo* sin alimentador para generar células T asesinas naturales invariantes (AlloECAR-NKT) alogénicas específicas para EGFRvIII diseñadas con CAR a través de una plataforma escalable y clínicamente guiada. Estas células exhiben una potente actividad antitumoral multifacética contra el GBM, incluyendo la muerte directa de células tumorales a través de los receptores CAR y NK y la focalización selectiva de células inmunosupresoras CD1d⁺ dentro del TME a través de su TCR invariante. En modelos humanizados de GBM, tanto subcutáneos como ortotópicos, las células AlloECAR-NKT demostraron una eficacia robusta, una fuga sistémica mínima desde el cerebro y un menor riesgo de SCR. Estos hallazgos respaldan a las células AlloECAR-NKT como una inmunoterapia de nueva generación, lista para usar, con mayor eficacia y seguridad para el tratamiento del GBM.

Li YR, Zhu Y, Li Z, Shen X, Halladay T, Tse C, Tian Y, Huang J, Zhao AS, Ma NY, Zhang C, Nathanson DA, Prins RM, Yang L. Allogeneic stem cell-engineered EGFRvIII-specific CAR-NKT cells for treating glioblastoma with enhanced efficacy and safety. Mol Ther. 2025 Sep 12:S1525-0016(25)00754-3. doi: 10.1016/j.jymthe.2025.09.026. Epub ahead of print. PMID: 40946163.

Estrategias innovadoras para controlar los efectos secundarios del tratamiento del cáncer de mama

El Dr. **Harold Burstein**, del Instituto Oncológico Dana-Farber y la Facultad de Medicina de Harvard, presenta innovaciones en la supervivencia al cáncer de mama importantes para médicos y pacientes.

El primer estudio es un amplio estudio aleatorizado que busca prevenir la neuropatía asociada a la quimioterapia basada en taxanos. Este es un problema común en pacientes que reciben medicamentos como paclitaxel y docetaxel, y ha habido interés en demostrar que podemos ayudar a reducirlo. El estudio POLAR fue un amplio ensayo aleatorizado que comparó dos maneras de lograr una reducción del riesgo de neuropatía periférica durante la quimioterapia con taxanos. Una consistía en usar una manopla o guante congelado que usaría la paciente, y la otra, usar guantes quirúrgicos ajustados.

Es importante destacar que se usaron guantes quirúrgicos similares a los que se usan en el quirófano. Midieron la mano de la paciente para determinar la talla de guante quirúrgico adecuada y luego la redujeron en una talla completa. Demostraron que, en mujeres que recibían quimioterapia basada en taxanos, proteger la mano dominante con mitones fríos o guantes ajustados reducía significativamente la probabilidad de desarrollar neuropatía en comparación con la mano contralateral. Cada vez más, estamos considerando este uso en regímenes como paclitaxel o docetaxel semanales, ciclofosfamida o el régimen TCHP, como una forma de reducir la neuropatía en las pacientes.

Otro conjunto importante de datos se relaciona con el uso de gorros fríos o enfriamiento del cuero cabelludo. Esto es cada vez más común en su programa. No funciona en todos los pacientes, y los regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas, en particular, aún tienden a causar alopecia significativa. Sin embargo, en pacientes que reciben regímenes no basados en antraciclinas, generalmente basados en taxanos, a menudo combinados con un alquilante, cada vez más utilizan gorros fríos con buenos resultados. Una de las preguntas ahora es: "¿Podemos usar estas cápsulas con los nuevos fármacos que están surgiendo, como los conjugados anticuerpo-fármaco?". Este año, en la ASCO, su grupo presentó un estudio que analizó el uso de cápsulas frías durante el tratamiento con trastuzumab deruxtecan (T-DXd). Sin embargo, es más difícil observar protección, ya que la carga de la quimioterapia se libera durante un período más prolongado. De hecho, resultó menos útil en este caso.

No se trató de un ensayo aleatorizado, sino de un estudio de cohorte; los pacientes recibieron T-DXd con o sin cápsulas frías. No observaron diferencias en la tasa de alopecia significativa, lo que sugiere que, para los pacientes que reciben T-DXd, probablemente no merezca la pena usar cápsulas frías ni procedimientos de enfriamiento del cuero cabelludo para minimizar la pérdida de cabello a corto plazo.

Otro estudio presentado en la ASCO fue el ensayo clínico aleatorizado OASIS-4, que evaluó el elinzanetant, un nuevo fármaco dirigido al receptor NK1, similar al fármaco Veozah, aprobado por la FDA. El estudio se realizó específicamente en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana que reciben terapias endocrinas adyuvantes con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, o alguno de estos en combinación con supresión de la función ovárica. Los sofocos son un efecto secundario muy frecuente y a menudo problemático de estas intervenciones.

El grupo de pacientes que participó en este estudio presentó síntomas vasomotores considerables, con un promedio de casi doce episodios de síntomas vasomotores incapacitantes al día. En el ensayo aleatorizado, se les ofreció un placebo o este novedoso agente oral, elinzanetant. Los investigadores demostraron una marcada reducción en la intensidad y frecuencia de los sofocos con elinzanetant, de aproximadamente 11 o 12 al día a aproximadamente 6 al día, en comparación con el placebo, que sí redujo la intensidad y la gravedad, pero aproximadamente a la mitad. Este estudio proporcionó datos contundentes que demuestran que elinzanetant puede ofrecer alivio sintomático a las pacientes con cáncer de mama que reciben terapia endocrina adyuvante. También mejoró la calidad de vida y redujo las alteraciones del sueño. Finalmente, analizaron datos recientes sobre la seguridad de la lactancia materna tras un diagnóstico de cáncer de mama. Los datos del estudio POSITIVE demostraron que muchas mujeres que han recibido terapia endocrina adyuvante durante un año y medio o dos años y deciden embarazarse tienen resultados muy similares a los de las mujeres que no se embarazan, lo que sugiere que es seguro interrumpir la terapia endocrina para la concepción y el parto.

Otra pregunta frecuente de las pacientes es: "¿Es seguro amamantar tras un diagnóstico de cáncer de mama?". No todas las mujeres podrán hacerlo; algunas se han sometido a mastectomía bilateral, otras a cirugía de mama o radioterapia que afecta la lactancia.

En un amplio registro internacional, los investigadores descubrieron que las mujeres que optaron por la lactancia tras un diagnóstico de cáncer de mama tuvieron los mismos resultados relacionados con esta enfermedad que aquellas que no pudieron hacerlo. Estos datos son útiles para las mujeres que desean amamantar y pueden hacerlo tras un diagnóstico de cáncer de mama, ya que sugieren que pueden hacerlo de forma segura, siempre que no reciban tratamiento endocrino adyuvante ni otros tratamientos oncológicos simultáneamente.

Harold J. Burstein. Innovative Strategies to Manage Breast Cancer Treatment Side Effects - Medscape - September 19, 2025.

La ablación sistémica de *Kras* altera la homeostasis de las células mieloides en ratones adultos

Para evaluar los posibles efectos adversos de panKRAS y sus inhibidores, **Elena Zamorano-Dominguez, Lucía Morales-Cacho, Rebeca Barrero, y Mariano Barbacid** utilizaron un modelo murino modificado genéticamente (GEMM) que permite la ablación sistémica del *locus* Kras. Los resultados indican que la pérdida de la expresión de Kras induce un aumento en el número de células del linaje mieloides, lo que conduce a la metaplasia mielomonocítica. Además, proporcionan evidencia genética de que los ratones adultos no sobreviven en ausencia de las proteínas del sarcoma de rata (RAS). Estos estudios pueden ayudar a evaluar las posibles consecuencias tóxicas de estos inhibidores en la práctica clínica.

El oncogén KRAS se ha asociado con numerosos tipos de cáncer, como el de páncreas, pulmón y colorrectal. Durante décadas, se creyó que sus productos génicos no eran susceptibles de tratamiento farmacológico. Sin embargo, durante la última década, se ha desarrollado una amplia gama de inhibidores de KRAS selectivos contra mutaciones específicas (KRASG12C y KRASG12D), inhibidores de panKRAS activos contra todas las isoformas de KRAS, o incluso inhibidores de panRAS capaces de inhibir a los tres miembros de la familia RAS. En ratones, el *locus* Kras es esencial para el desarrollo embrionario y puede mantener la homeostasis adulta en ausencia de la expresión de Hras y Nras. Por

lo tanto, los autores consideraron interesante investigar el papel del *locus* Kras en un sistema experimental para generar información potencialmente relevante sobre el uso de panKRAS o inhibidores de panRAS en la práctica clínica. La ablación sistémica de la expresión de Kras en ratones adultos no induce cambios significativos en la supervivencia general, el peso corporal, los niveles de glucosa, el perfil metabólico ni la función cardíaca. Por el contrario, la citometría de flujo y los análisis histopatológicos de órganos como la sangre, la médula ósea y el bazo mostraron un aumento significativo del linaje mieloide, lo que conduce a la metaplasia mielomonocítica. En este contexto, la sustitución de las isoformas de KRAS por HRAS es suficiente para mantener la homeostasis adulta, lo que sugiere que las propiedades únicas del *locus* Kras se deben principalmente a su patrón de expresión y no a la actividad de sus productos génicos.

Elena Zamorano-Dominguez et al. Systemic Kras ablation disrupts myeloid cell homeostasis in adult mice. PNAS 122 (34) e2512404122. 2025. <https://doi.org/10.1073/pnas.2512404122>

Los inhibidores covalentes del dominio de unión RAS de PI3K α afectan el crecimiento tumoral impulsado por RAS y HER2

La alteración genética del dominio de unión a RAS (RBD) de la fosfoinosítido 3-quinasa alfa (PI3K α) afecta el crecimiento tumoral impulsado por la guanosina trifosfatasa pequeña RAS en ratones y no afecta la función de PI3K α en el control de la homeostasis de la glucosa mediado por la insulina. El bloqueo selectivo de la interacción RAS-PI3K α podría representar una estrategia para el tratamiento de cánceres dependientes de RAS, ya que evitaría la toxicidad asociada a los inhibidores de la actividad de la lípidoquinasa PI3K α . Joseph E. Klebba y colegas desarrollaron compuestos que se unen covalentemente a la cisteína 242 en el RBD de PI3K p110 α y bloquean la activación de la actividad de PI3K α por RAS. En ratones, los inhibidores ralentizan el crecimiento de tumores mutantes de RAS y tumores con sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), especialmente al combinarse con otros inhibidores de la vía RAS/proteína quinasa activada por mitógenos, sin causar hiperglucemia.

Joseph E. Klebba et al. Covalent inhibitors of the PI3K α RAS binding domain impair tumor growth driven by RAS and HER2. Science, 9 Oct 2025. DOI: [10.1126/science.adv2684](https://doi.org/10.1126/science.adv2684)

La acidosis orquesta adaptaciones del metabolismo energético en los tumores

Para comprender mejor cómo responden las células tumorales en los entornos estresantes a los que se enfrentan, **Groessl et al.** utilizaron pruebas CRISPR para evaluar genes que promueven respuestas al estrés metabólico y compararon las respuestas al estrés metabólico en células tumorales pancreáticas *in vivo* y en cultivo celular. La acidosis, un estado metabólico que se sabe que ocurre en tumores, pareció ser un factor principal que afecta el metabolismo celular al disminuir la actividad de la proteína quinasa ERK (quinasa regulada por señales extracelulares). La supresión de ERK mitigó los efectos de la activación de oncogenes en la morfología mitocondrial y favoreció el crecimiento tumoral al permitir que las células se adaptaran al estrés metabólico.

Los tumores malignos exponen a las células cancerosas a diversos tipos de estrés metabólico, como la escasez de nutrientes, la hipoxia, la acidosis y la acumulación de subproductos metabólicos. Para sobrevivir y crecer en entornos tan hostiles, las células cancerosas dependen de la adaptabilidad metabólica y la resiliencia al estrés. Si bien las respuestas a los tipos de estrés individuales se han caracterizado en sistemas reduccionistas, aún no está claro cómo se adaptan las células cancerosas a los complejos desafíos metabólicos en los tumores.

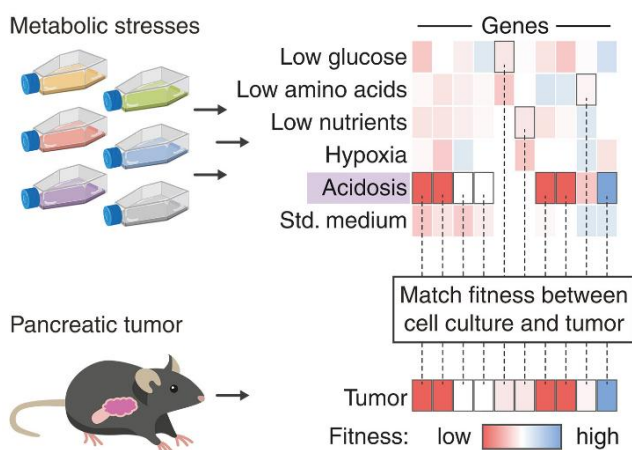
Para caracterizar la adaptación integrada de las células cancerosas a estreses metabólicos complejos, Sven Groessl y colegas diseñaron un método de cribado secuencial basado en CRISPR en un modelo murino de adenocarcinoma ductal pancreático. Realizaron cribado genómico para identificar sistemáticamente los genes que afectan la aptitud de las células cancerosas (su capacidad de sobrevivir y proliferar) en condiciones definidas de estrés metabólico en cultivos celulares.

Posteriormente, investigaron la relevancia de estos genes de aptitud mediante cribado específico en tumores pancreáticos. Los análisis comparativos de los cribados en cultivos celulares e *in vivo* revelaron estreses ambientales dominantes y adaptaciones metabólicas en los tumores.

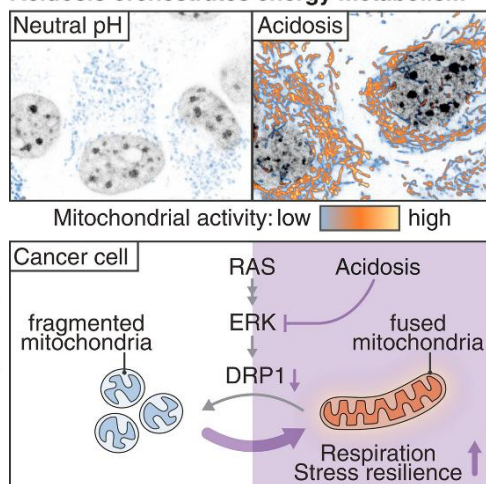
Los cribados CRISPR genómicos bajo estreses metabólicos definidos revelaron cambios específicos del estrés en los perfiles de genes de aptitud. El perfil de genes de aptitud de los tumores pancreáticos difirió notablemente del del cultivo celular estándar. Los efectos tumorales se resumieron mejor en cultivos celulares mediante la acumulación de ácido láctico, que fue totalmente atribuible a la acidosis ambiental. La exposición de células a combinaciones de diferentes tipos de estrés reveló que la acidosis podía compensar los defectos de adaptación causados por diversas formas de inanición. La respuesta de las células cancerosas a la acidosis se caracterizó por un cambio en el metabolismo energético, de un estado glucolítico a uno respiratorio, acompañado de profundos cambios en la morfología y la función mitocondrial. Mecanísticamente, la acidosis suprimió la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), que suele estar hiperactivada en el cáncer, anulando así la activación inducida por oncogenes del factor de fisión mitocondrial, la proteína relacionada con la dinamina 1 (DRP1). La inhibición resultante de la fragmentación mitocondrial desencadenó la formación de redes mitocondriales fusionadas, promoviendo el uso de sustratos bioenergéticos alternativos y mejorando la respiración mitocondrial. El refuerzo genético de la fragmentación mitocondrial previno los cambios inducidos por la acidosis en el metabolismo mitocondrial y suprimió el crecimiento de células cancerosas en tumores ácidos.

Mediante análisis secuenciales de CRISPR que relacionan cientos de genes de aptitud física bajo condiciones de estrés metabólico definidas en cultivos celulares y en tumores complejos, los autores identificaron la acidosis como un factor ambiental dominante que condiciona el metabolismo de las células cancerosas. Al desencadenar la formación de mitocondrias fusionadas y mejorar la respiración mitocondrial, la acidosis mantiene la bioenergética y la proliferación de las células cancerosas en condiciones de limitación de nutrientes. Estos hallazgos reconcilian perspectivas contradictorias sobre la morfología y el metabolismo mitocondrial en el cáncer: la fragmentación mitocondrial no es una consecuencia estática de la señalización oncogénica, sino un proceso dinámico regido por la regulación de la actividad de ERK dependiente del pH. Esta interacción entre el pH ambiental y una vía clave de señalización oncogénica dirige un cambio metabólico de la glucólisis a la respiración, lo que otorga a las células cancerosas flexibilidad metabólica y resiliencia al estrés. Por lo tanto, en lugar de ser simplemente un subproducto del metabolismo del cáncer, la acidosis orquesta adaptaciones bioenergéticas a las condiciones de estrés metabólico complejo en los tumores.

Sequential CRISPR screens in cell culture and tumors



Acidosis orchestrates energy metabolism



Sven Groessl et al. *Acidosis orchestrates adaptations of energy metabolism in tumors.* Science, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769. DOI: [10.1126/science.adp7603](https://doi.org/10.1126/science.adp7603)

La deficiencia de *MTAP* confiere resistencia tumoral a la detección de ácidos nucleicos citosólicos y a los agonistas de *STING*

Muchos cánceres son resistentes a la inmunoterapia debido a una infiltración deficiente de células inmunitarias. La activación de la vía *STING* (estimulador de genes de interferón) es una forma de fomentar la infiltración de células inmunitarias tumorales y una respuesta terapéutica positiva. Sin embargo, la focalización de la vía *STING* aún no ha tenido éxito en ensayos con humanos, a pesar de los alentadores resultados de modelos preclínicos experimentales. **Hsu et al.** informan una posible razón: muchos cánceres humanos pierden la expresión de un gen llamado metiltioadenosina fosforilasa (*MTAP*), lo que provoca un bloqueo de la vía *STING*, pero la deficiencia de *MTAP* es poco frecuente en modelos animales. Los investigadores descubrieron que la administración del fármaco DL- α -difluorometilornitina, un proceso relacionado con el metabolismo de las poliaminas, podría restaurar la actividad inmunitaria en cánceres con delección de *MTAP* y reducir el crecimiento tumoral. Este enfoque podría ofrecer una nueva vía para mejorar el tratamiento del cáncer y la selección de pacientes para terapias basadas en *STING*.

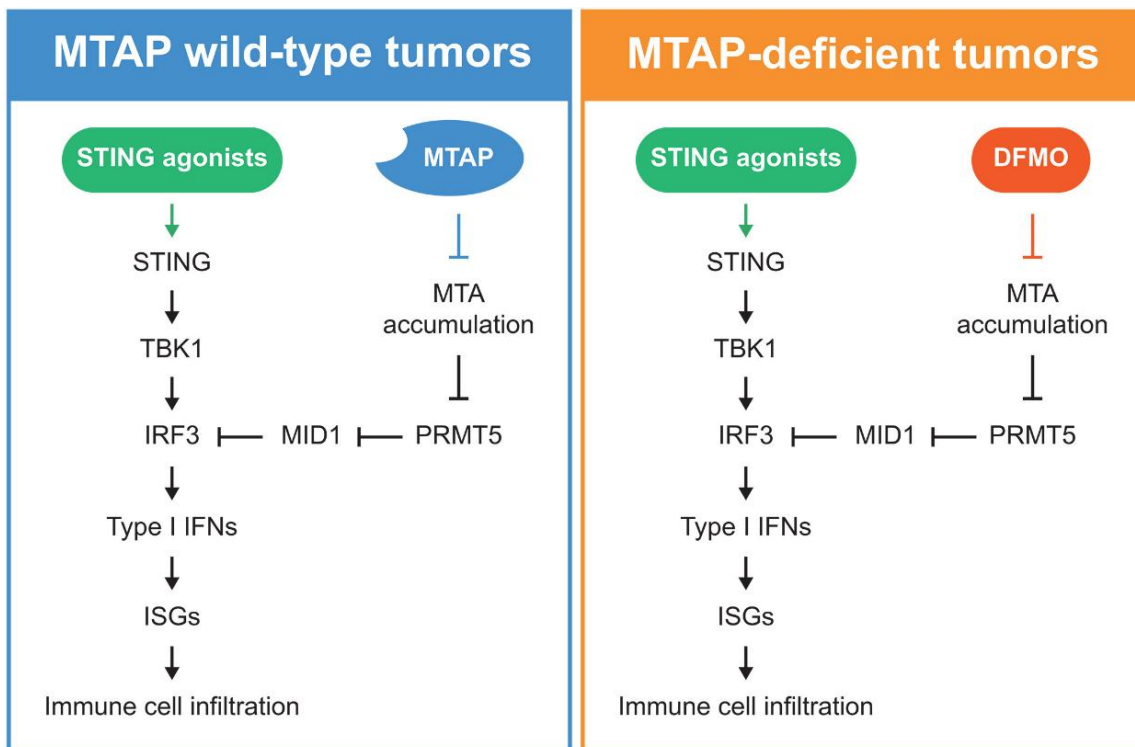
Las vías de detección de ácidos nucleicos citosólicos se han convertido en dianas terapéuticas prometedoras para mejorar la eficacia del bloqueo de puntos de control inmunitario, especialmente en tumores inmunológicamente "fríos". La activación de estas vías estimula la señalización del interferón tipo I (IFN-I) y la expresión de genes estimulados por interferón (ISG), lo que promueve el reclutamiento de células inmunitarias y potencialmente convierte los tumores fríos en tumores "calientes" inmunoactivamente activos. Los agonistas del estimulador de genes de interferón (*STING*), que activan esta vía inmunitaria innata, han demostrado una potente actividad antitumoral en modelos preclínicos. Sin embargo, los ensayos clínicos no han replicado estos efectos en pacientes, lo que pone de relieve una brecha translacional y la necesidad de comprender mejor los mecanismos reguladores y los factores de resistencia que influyen en la activación de la vía *STING* en cánceres humanos.

El cromosoma 9p21.3, que frecuentemente presenta delección homocigótica en múltiples tipos de cáncer, incluye el gen de la metiltioadenosina fosforilasa (*MTAP*) y *loci* cercanos, como el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (*CDKN2A*), *CDKN2B* y, en algunos casos, grupos de genes de IFN-I. Aunque la codelección del grupo de IFN se ha relacionado con el fenotipo de inmunidad al frío asociado con la pérdida de 9p21.3, estos hallazgos muestran que la delección de *MTAP* altera de forma independiente la detección de ácidos nucleicos citosólicos. El análisis del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), excluyendo los casos con deleciones homocigóticas del grupo de IFN, reveló una correlación positiva entre la expresión de *MTAP* e IFN-I. Jung-Mao Hsu y colegas también identificaron la pérdida de *MTAP* como una característica común en tumores humanos, que está prácticamente ausente en modelos murinos estándar. En conjunto, estas observaciones les llevaron a plantear la hipótesis de que la deficiencia de *MTAP* suprime intrínsecamente la detección de ácidos nucleicos y contribuye a la resistencia a los agonistas de *STING*.

Utilizando múltiples modelos de líneas celulares isogénicas, observaron que la eliminación de *MTAP* suprime la inducción de IFN β y de ISG dependiente mediante la regulación negativa del factor regulador del interferón 3 (IRF3), un factor de transcripción clave en la detección de ácidos nucleicos. Mecánicamente, la pérdida de *MTAP* resulta en la acumulación de su sustrato, la metiltioadenosina (MTA), que inhibe la proteína metiltransferasa arginina metiltransferasa 5 (PRMT5). En células con *MTAP* intacto, la inhibición o supresión de PRMT5 redujo de forma similar la expresión de IRF3 y afectó la detección de ácidos nucleicos, estableciendo a PRMT5 como un regulador positivo de IRF3. MTA también se secreta y puede suprimir la actividad de PRMT5 e IRF3 en células vecinas con *MTAP* competente, lo que contribuye a un entorno inmunosupresor paracrino. Además, identificaron la E3 ubiquitina ligasa Midline-1 (MID1), que se dirige a IRF3 para su degradación, como regulada positivamente en células deficientes en *MTAP*, inhibidas por PRMT5 o agotadas en PRMT5. PRMT5 reprime MID1 depositando la dimetilación simétrica de la marca de histona represiva en la arginina 3 de la histona H4 (H4R3me2s) en su promotor; la deficiencia de *MTAP* anula esta regulación, lo que lleva a una mayor desestabilización de MID1 e IRF3. El tratamiento con el inhibidor de la ornitina

descarboxilasa aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU., DL- α -difluorometilornitina (DFMO), redujo MTA, restauró la actividad de PRMT5, suprimió MID1 y rescató los niveles de IRF3 y la detección de ácidos nucleicos en células deficientes en MTAP. En modelos tumorales murinos singénicos, los tumores deficientes en MTAP fueron resistentes a los agonistas de STING. Sin embargo, la terapia combinada con agonistas de STING y DFMO superó esta resistencia, lo que resultó en respuestas antitumorales robustas y un aumento de la infiltración inmunitaria.

Este estudio identifica la deficiencia de MTAP como un supresor clave de la detección de ácidos nucleicos citosólicos y como determinante de la resistencia a los agonistas de STING en tumores humanos. Por lo tanto, el estado de MTAP podría servir como biomarcador para la estratificación de pacientes, y la focalización del metabolismo de las poliaminas podría mejorar la eficacia clínica de las inmunoterapias basadas en STING. Las estrategias de combinación basadas en mecanismos podrían ayudar a superar la brecha translacional en las terapias de activación inmunitaria innata.



Jung-Mao Hsu et al. MTAP deficiency confers resistance to cytosolic nucleic acid sensing and STING agonists. *Science*, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769. DOI: [10.1126/science.adl4089](https://doi.org/10.1126/science.adl4089)

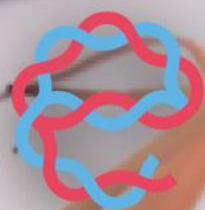
La multiómica seriada revela respuestas antiglioblastoma no evidentes en análisis clínicos rutinarios

Un desafío importante en la evaluación de las respuestas terapéuticas al glioblastoma (GBM) es que se cree que las lecturas longitudinales se limitan a la imagenología clínica mediante resonancia magnética (RM). Ling et al. cuestionaron la idea de que el muestreo seriado de GBM no es factible. Los autores informan sobre la recolección de biopsias tumorales longitudinales y las lecturas multiómicas de dos pacientes que participaron en un ensayo clínico del oncolítico HSV CAN-3110. Las muestras de ambos participantes del estudio proporcionaron evidencia de la remodelación del microambiente tumoral de GBM en respuesta a CAN-3110, incluyendo la expansión de las respuestas de células T, características que no serían evidentes mediante la resonancia magnética tradicional. Estos datos sugieren un posible beneficio terapéutico de CAN-3110 y demuestran la viabilidad de implementar el muestreo tumoral longitudinal en GBM.

El glioblastoma recurrente (rGBM) sigue siendo incurable. Una barrera para el desarrollo de terapias efectivas para el rGBM es la dificultad para recolectar tejido tumoral postratamiento. Los ensayos multiómicos seriados de biopsias longitudinales de rGBM pueden revelar respuestas tumorales a un tratamiento. Alexander L. Ling y colegas obtuvieron 97 núcleos de biopsia de rGBM en serie durante 4 meses de los dos primeros pacientes que participaron en un ensayo clínico de dosificación intratumoral repetida del agente inmunoterapéutico CAN-3110. El análisis multiómico de los núcleos de biopsia reveló efectos terapéuticos, incluyendo la remodelación longitudinal y espacial del microambiente del rGBM, la expansión de nuevos clonotipos de memoria efectora residentes en tejido de células T contra epítomos de CAN-3110 y otros antígenos indeterminados, y la expresión de inmunopéptidos presentados por el antígeno leucocitario humano (HLA), incluyendo antígenos de cáncer de testículo. Además, los análisis multimodales integrados en serie proporcionaron evidencia de respuestas terapéuticas a CAN-3110 a pesar de que la resonancia magnética tradicional indicaba progresión. Clínicamente, los dos pacientes tratados lograron una respuesta patológica o enfermedad clínica estable, respectivamente. Estos resultados muestran el valor del muestreo longitudinal de tejido para comprender la evolución del rGBM durante la administración de una terapia en investigación.

Alexander L. Ling et al. Serial multiomics uncovers anti-glioblastoma responses not evident by routine clinical analyses. Science Translational Medicine, 8 Oct 2025, Vol 17, Issue 819.

DOI: [10.1126/scitranslmed.adv2881](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adv2881)



eurospes
health

Enfermedades Cardiovasculares

La edición de bases corrige mutaciones que causan cardiopatías

Los investigadores corrigieron mutaciones del gen de la lamina A, previniendo anomalías esqueléticas y cardíacas y prolongando la esperanza de vida de los ratones.

Las mutaciones puntuales en el gen de la lamina A (LMNA) causan diversas enfermedades humanas, desde distrofia muscular congénita hasta envejecimiento prematuro, conocidas colectivamente como laminopatías, que afectan a los músculos esqueléticos y al corazón. Si bien las terapias existentes pueden mitigar los síntomas de estas afecciones, no existe cura.

Los métodos de edición de bases han surgido recientemente como herramientas para corregir mutaciones puntuales sin crear roturas de doble cadena en el ADN, a diferencia de otros métodos de edición genética, lo que ha llevado a muchos a considerar la edición de bases como una estrategia terapéutica más segura. Sin embargo, la edición de bases de las mutaciones asociadas al LMNA que causan cardiopatías ha permanecido inexplorada. Esto motivó a los investigadores, dirigidos por Eric Olson en el Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern, a desarrollar una terapia de edición de bases dirigida a estas patologías.

En un estudio reciente, publicado en las Actas de la Academia Nacional de Ciencias, el equipo estudió dos modelos murinos portadores de mutaciones humanas asociadas con laminopatías del músculo esquelético o cardíaco. La edición de bases previno los fenotipos patológicos asociados con estas afecciones y prolongó la esperanza de vida de los ratones tratados, lo que destaca el potencial de la edición de bases como herramienta terapéutica.

En primer lugar, los investigadores recopilaron células somáticas de pacientes con mutaciones en LMNA asociadas con cardiopatías: R249Q, una mutación de guanina a adenina vinculada a la miocardiopatía, y L35P, una mutación de timina a citosina asociada a la distrofia muscular congénita. Reprogramaron las células somáticas para convertirlas en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC-CM), que posteriormente utilizaron para optimizar las estrategias de edición de bases para las variantes de LMNA.

Tras analizar ARN guía individuales en su sistema CRISPR/Cas, el equipo identificó dos candidatos para corregir las mutaciones de LMNA en sus respectivas bases en las iPSC-CM. Ambos enfoques corrigieron anomalías en la contracción y la fluctuación del calcio en células derivadas de pacientes, en comparación con células de tipo silvestre.

A continuación, los investigadores se propusieron probar estos enfoques en un modelo murino humanizado *in vivo*, portador de las mutaciones de LMNA asociadas con enfermedades humanas. Por ejemplo, los ratones con mutaciones homocigotas R249Q presentaron actividad electrocardiográfica (ECG) alterada, arritmias y muerte prematura, lo que refleja patologías observadas en la miocardiopatía. Asimismo, los ratones portadores de la mutación L35P presentaron un tamaño cardíaco y varios grupos de músculo esquelético reducidos en comparación con los ratones sanos.

A continuación, el equipo inyectó a los grupos de ratones R249Q, L35P y de tipo silvestre material genético que codifica las respectivas herramientas de edición de bases presentes en virus adenoasociados cuatro días después del nacimiento. Monitorizaron la función cardíaca durante ocho meses y descubrieron que el tratamiento solucionó las anomalías cardíacas, observadas mediante tinción histológica y análisis de ECG, y prolongó la esperanza de vida de los animales.

Si bien los investigadores reconocieron algunas discrepancias entre los fenotipos homocigotos y heterocigotos en ratones y humanos, destacaron que el modelo murino representa una herramienta valiosa para el estudio de las laminopatías y buscan optimizar su metodología de edición de base.

Laura Tran. Base Editing Corrects Mutations for Cardiac Disease in Mice. The Scientist. Oct 13, 2025.

Caravia XM, et al. Precise gene editing of pathogenic Lamin A mutations corrects cardiac disease. PNAS. 2025;122:e2515267122.

Ejercicio y Tensión Arterial

Nuevas investigaciones cuestionan las directrices que recomiendan 3 días de ejercicio a la semana; obstáculos que dificultan el impulso para monitorizar la presión arterial en casa; y la "teoría de la comparación social" podría ser clave para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

La actividad física concentrada en una o dos sesiones semanales puede proporcionar beneficios cardiovasculares y de mortalidad similares a los del ejercicio más frecuente para personas con diabetes tipo 2, lo que desafía las directrices actuales que recomiendan distribuir la actividad al menos 3 días a la semana, escriben Ronald J. Sigal y Normand G. Boulé, en *Annals of Internal Medicine*.

Las directrices actuales recomiendan al menos 3 sesiones semanales, basándose en el argumento de que los beneficios agudos en el metabolismo de la glucosa solo duran entre 24 y 48 horas después de una sola sesión de ejercicio. Un estudio reciente de 51 650 adultos estadounidenses con diabetes reveló que quienes se ejercitaban durante más de 150 minutos en una o dos sesiones presentaban una mortalidad por todas las causas significativamente menor (cociente de riesgo [HR]: 0.79) y una mortalidad cardiovascular (HR: 0.67) en comparación con los participantes inactivos.

Si bien los estudios observacionales sugieren beneficios en la mortalidad derivados de los patrones de ejercicio durante el fin de semana, ensayos aleatorizados como Look AHEAD han mostrado efectos menos drásticos, lo que resalta la necesidad de ser cautelosos al interpretar la causalidad, escriben los editorialistas.

En sus propias palabras, “no todos pueden encontrar 3 o más bloques de tiempo a la semana para hacer ejercicio, por lo que es importante determinar en qué medida la actividad física una o dos veces por semana podría tener beneficios para la salud”.

¿Es hora de tomarse en serio la monitorización de la presión arterial en casa?

La monitorización de la presión arterial en casa (MAPA) representa el enfoque preferido para el manejo longitudinal de la hipertensión y debería reemplazar la monitorización ambulatoria para la titulación de la medicación. Sin embargo, una implementación exitosa requiere cambios sistemáticos en la infraestructura, como dispositivos validados, atención en equipo e integración adecuada de datos, según Jordana B. Cohen y sus colegas, en un artículo publicado en el *Journal of the American College of Cardiology*.

Las directrices de 2025 de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología ahora recomiendan encarecidamente la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en lugar de la monitorización ambulatoria para el control de la presión arterial a largo plazo, lo que representa un cambio significativo con respecto a las recomendaciones anteriores, que no especificaban la preferencia entre los métodos.

Las barreras actuales para la implementación incluyen la falta de cobertura de seguro para dispositivos validados, el reembolso limitado a los profesionales clínicos por la educación del paciente y la deficiente integración de los datos de presión arterial domiciliar en los historiales clínicos electrónicos.

Solo aproximadamente la mitad de los adultos con hipertensión realizan MAPA mensualmente, mientras que algunos profesionales clínicos expresan escepticismo sobre su precisión y utilidad a pesar de la evidencia sustancial que respalda este enfoque, escriben los autores. Según ellos, “hasta que se resuelvan estos problemas y se priorice la implementación de la MAPA, su uso seguirá siendo fragmentado y fundamentalmente inadecuado”.

La teoría de la comparación social podría impulsar la prevención de enfermedades cardiovasculares. La comunicación del riesgo cardiovascular puede mejorarse mediante el uso de la psicología de la comparación social, escriben Mohammad Al Mouslmani y sus colegas en *JAMA Cardiology*. Proporcionar a los pacientes estimaciones de la "edad biológica" con significado personal puede transformar la forma en que comprenden su salud cardiovascular, al mostrarles cuántos años más puede tener su corazón en comparación con su edad cronológica.

La métrica de edad de riesgo PREVENT, derivada de las ecuaciones de la AHA, con frecuencia supera la edad cronológica, y algunos grupos históricamente marginados y con desventajas socioeconómicas pueden presentar discordancias superiores a 5-10 años. Los mensajes sobre la edad de riesgo se basan en nuestra comprensión intuitiva del tiempo y el envejecimiento, lo que los hace más relevantes emocionalmente que las estimaciones probabilísticas, escriben los autores.

Si bien tener una edad biológica más alta puede motivar a algunas personas a mejorar su salud, podría desmoralizar a otras, por lo que es necesario un enfoque sensible de esta información. En sus propias palabras: "Cuando las personas ven que su corazón envejece más rápido que el de sus compañeros, pueden transformar las probabilidades abstractas en una motivación urgente".

Jake Remaly. Med Op-Ed: Concentrated Exercise, Home BP Monitoring, & More - Medscape - October 07, 2025.

AQUATIC descubre un claro perjuicio de la combinación de aspirina y anticoagulación

Pocos resultados son más concluyentes que el ensayo AQUATIC, decididamente negativo, de aspirina más anticoagulación frente a anticoagulación sola en pacientes con indicaciones para ambas clases de fármacos.

El gran número de pacientes que toman esta combinación convierte a AQUATIC, en el ensayo más importante de la reunión de la Sociedad Europea de Cardiología de este año. Los hallazgos deberían conducir a una reversión importante de la práctica común de combinar aspirina con anticoagulación, la llamada terapia de doble vía.

El uso conjunto tan frecuente de estos fármacos se debe a cuatro factores: primero, la enfermedad coronaria crónica y la fibrilación auricular (FA) son comunes y suelen coexistir; segundo, que, individualmente, ambas afecciones tienen una indicación para uno de los fármacos; y tercero, que los médicos suelen considerar las afecciones de forma aislada. En cuarto lugar, la aspirina tiene una reputación de benigna, y la inercia puede inhibir el esfuerzo necesario para suspenderla cuando se usa anticoagulación; esta es la razón principal.

AQUATIC aleatorizó a pacientes con enfermedad coronaria crónica y una afección que justificaba anticoagulación oral a un grupo de anticoagulación de doble vía más aspirina frente a un grupo de anticoagulación de una sola vía más un placebo. El ensayo incluyó a casi 900 pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la aspirina. Se trataba de pacientes con alto riesgo trombotico que se habían sometido a la implantación de un stent coronario más de 6 meses antes del reclutamiento.

La edad media de los pacientes era de 72 años, el 85% eran varones y casi tres cuartas partes habían sufrido un infarto de miocardio (IM) previo. La puntuación media CHA2DS2VASc era de 4. La anticoagulación podía realizarse con anticoagulantes orales directos (ACOD, utilizados en el 89%) o antagonistas de la vitamina K, principalmente warfarina. La fibrilación auricular fue la indicación de anticoagulación en casi el 90% de los pacientes.

El resultado principal de eficacia fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia sistémica, revascularización coronaria o isquemia aguda de extremidades. El resultado clave de seguridad fue la hemorragia mayor.

Tras 2 años de seguimiento, el ensayo se interrumpió prematuramente debido a la presencia de daño en el grupo de doble vía. Se observó un evento de eficacia principal en el 16.9% del grupo de aspirina frente al 12.1% del grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 1.53; IC del 95%: 1.07-2.18; $p = 0.02$). La muerte por cualquier causa se produjo en el 13.4% frente al 8.4% del grupo placebo (HR = 1.72; IC del 95%: 1.14-2.58; $p = 0.01$). La tasa de hemorragia mayor fue del 10.2% frente al 3.4%, respectivamente (HR = 3.3; IC del 95%: 1.9-6.0). Los autores concluyeron lo único posible: la terapia combinada fue claramente peor.

Cinco lecciones importantes del ensayo AQUATIC: En primer lugar, la magnitud del efecto de los criterios de valoración de eficacia y seguridad fue considerable. El aumento del riesgo absoluto de eventos trombóticos en el grupo de doble vía fue de casi el 5%, con un número necesario para producir daño de tan solo 21. El riesgo de sangrado fue aún más sorprendente: el número necesario para producir daño fue de 15. En segundo lugar, la señal de seguridad fue estadísticamente sólida, con un IC del 95% que osciló entre un aumento de 2 y 6 veces en el sangrado mayor en el grupo de doble vía. Se podría argumentar que la señal de eficacia fue estadísticamente más débil, pero esto probablemente se debió a la finalización prematura del ensayo, una decisión éticamente correcta. Las curvas de Kaplan-Meier para eventos cardíacos adversos mayores se separaron claramente con el tiempo. En tercer lugar, los resultados de ensayos previos de estrategias de doble vía frente a las de vía única refuerzan la confianza en los resultados de AQUATIC. Los ensayos AFIRE y EPIC-CAD también encontraron peores resultados con la estrategia de doble vía.

En cuarto lugar, los autores de AQUATIC han demostrado que los ensayos clínicos pueden responder a preguntas científicas reales. Con demasiada frecuencia, los ensayos aleatorizados se diseñan para obtener resultados positivos para una intervención nueva (y rentable). AQUATIC, por otro lado, seleccionó a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la combinación y eligió un criterio de valoración relevante de eficacia y seguridad. Nadie ganó dinero con estos resultados. Los ganadores fueron todos aquellos interesados en el cuidado de estos pacientes. En conjunto con los resultados de ensayos clínicos anteriores, hay una respuesta clara: fuera del intervalo de 6 a 12 meses tras la implantación del stent, en pacientes con enfermedad coronaria crónica e indicación de anticoagulación, simplemente usar anticoagulantes. La terapia de doble vía es claramente la respuesta incorrecta para pacientes con características similares a las de AQUATIC. El quinto y último mensaje es que el cuerpo humano no es como una máquina donde se pueden ajustar los sistemas de forma independiente. La aspirina está indicada en pacientes con enfermedad coronaria crónica. Pero cuando este paciente también tiene una razón para tomar anticoagulantes orales, la combinación de las dos clases de fármacos no es simplemente la suma de dos terapias beneficiosas. El sistema de coagulación es un delicado equilibrio entre la trombosis y el sangrado. El bloqueo tanto de las plaquetas como de la coagulación debería haber requerido pruebas independientes.

AQUATIC destaca no solo porque informa sobre un escenario clínico común, sino también porque nos infunde humildad con respecto a la traducción de la evidencia. En caso de duda, que debería ser frecuente, la respuesta es aleatorizar.

El autor de estas reflexiones, John Mandrola, ejerce la electrofisiología cardíaca en Louisville, Kentucky, y es escritor y podcaster para *Medscape*. Defiende un enfoque conservador en la práctica médica. Participa en investigación clínica y escribe a menudo sobre el estado de la evidencia médica.

John M. Mandrola. AQUATIC Finds Clear Harm From Aspirin-Anticoagulation Combo - Medscape - September 11, 2025.

Primeras directrices importantes publicadas para dispositivos de oclusión de la orejuela auricular izquierda

Creadas para abordar la incertidumbre y la variabilidad en la práctica clínica que rodea la oclusión transcatéter de la orejuela auricular izquierda (OAI), la Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares y la Sociedad del Ritmo Cardíaco han publicado conjuntamente las primeras directrices para el uso de este procedimiento.

“Existe una enorme diversidad en la práctica de la oclusión de la orejuela auricular izquierda en cuanto a los pacientes adecuados, las imágenes perioperatorias, el tratamiento médico complementario y el manejo de las fugas y los trombos relacionados con el dispositivo”, afirmó el Dr. Andrew M. Goldswieg, director de investigación clínica cardiovascular de la Universidad de Massachusetts-Baystate, en Springfield, Massachusetts, quien dirigió el grupo que redactó las recomendaciones.

La fibrilación auricular (FA) no valvular es un factor de riesgo importante de accidente cerebrovascular y es una afección que afecta al menos a 12 millones de personas en EE. UU., según los datos citados en las nuevas directrices. La anticoagulación oral es una estrategia de primera línea para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con arritmia, pero su beneficio podría verse comprometido en personas con alto riesgo de sangrado.

Más de 100 000 implantes al año y en aumento: Los coágulos asociados con la FA no valvular se forman comúnmente en la orejuela auricular izquierda. La FDA ha aprobado dos sistemas de LAAO para la prevención del accidente cerebrovascular: el Amplatzer Amulet (Abbott) y el Watchman (Boston Scientific). A principios de este mes, la FDA anunció que Boston Scientific retiraría del mercado los sistemas Watchman que se realizaron sin el uso de ventilación controlada por presión positiva. La agencia indicó que al menos 120 personas han sufrido lesiones graves y 17 han fallecido tras someterse al procedimiento.

Para ambos sistemas, la indicación actual sigue limitada a personas con contraindicaciones para la anticoagulación oral. Sin embargo, el consenso expresado en las nuevas directrices es que esta restricción está obsoleta a raíz de la evidencia disponible desde la publicación de los ensayos fundamentales que precedieron a la aprobación de ambos dispositivos disponibles.

No está claro con qué frecuencia se implantan dispositivos fuera del etiquetado actual de la FDA, pero la LAAO se ha convertido en uno de los procedimientos más frecuentes en cardiología, con una estimación de 100 000 realizados en 2024, según datos citados por Goldsweig.

Ocho recomendaciones basadas en la evidencia, que abarcan la selección de pacientes, cómo se deben utilizar las imágenes para evaluar y seguir a los pacientes, y si se debe considerar la anticoagulación oral complementaria en pacientes con fugas peridispositivo o trombos relacionados con el dispositivo, se describieron en las nuevas directrices, que se publicaron simultáneamente en la *Revista de la Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares* y en *Heart Rhythm*.

Dos abordan la selección de pacientes. La primera reitera la indicación actual: se debe considerar la LAAO en pacientes con FA no valvular con contraindicación para la anticoagulación oral.

La segunda identifica la LAAO y la anticoagulación oral como opciones de tratamiento para pacientes con FA no valvular que no necesariamente presentan una contraindicación para la anticoagulación oral. Específicamente, la guía incluye la LAAO como una opción para quienes "prefieren evitar la anticoagulación oral a largo plazo".

Basándose en la evidencia actual, "el punto principal de esta recomendación es que la LAAO es tan efectiva como los ACO (anticoagulantes orales), quizás incluso mejor, en términos de prevención del ictus asociado a la fibrilación auricular", afirmó Goldsweig.

No se puede afirmar la superioridad de la LAAO porque todos los grandes ensayos aleatorizados realizados hasta la fecha han empleado un diseño de no inferioridad, reconoció Goldsweig.

Aunque ensayos de no inferioridad anteriores, como PREVAIL, compararon la LAAO con warfarina, la mayoría de los pacientes del grupo de comparación en el último de estos ensayos recibieron un anticoagulante oral sin vitamina K. Este ensayo, denominado OPTION, publicado a principios de este año, comparó los grupos de tratamiento para la no inferioridad en el criterio de valoración principal compuesto de muerte por cualquier causa, ictus o embolia sistémica a los 36 meses.

Durante el período del estudio, el 8.5% del grupo de LAAO alcanzó el criterio de valoración y el 18.5% del grupo de anticoagulación, lo que alcanzó ampliamente la significación estadística para la no inferioridad. También se demostró superioridad ($p < 0.001$) para LAAO, pero este resultado generó hipótesis, dado que el ensayo no se diseñó para estudiar la superioridad.

Se están realizando ensayos que comparan LAAO con la terapia anticoagulante como estrategia de primera línea para la prevención del ictus en pacientes candidatos a cualquiera de los dos. El ensayo CHAMPION-AF con el dispositivo Watchman y el ensayo CATALYST con el dispositivo Amplatzer Amulet están en curso. Se esperan resultados para 2026.

Otros tres conjuntos de recomendaciones se refieren a la obtención de imágenes perioperatorias, que, según Goldsweig, no se emplean de forma uniforme en los centros que realizan LAAO. En una recomendación, se considera preferible la ecocardiografía transesofágica o la TC previas al procedimiento a la ausencia de dichas imágenes. En la segunda y la tercera, se recomienda la ecocardiografía transesofágica o la TC, respectivamente, durante y después del procedimiento.

Las recomendaciones restantes se refieren al uso de anticoagulación oral tras los procedimientos de LAAO, prestando atención a las fugas peridispositivo y a los trombos relacionados con el dispositivo. Sin embargo, los datos sobre estas recomendaciones son generalmente limitados, por lo que se acompañan de análisis de las lagunas de conocimiento.

Los autores de las directrices advierten que el papel relativo de la anticoagulación oral y la LAAO en la FA no valvular es un área en evolución. Muchas de las recomendaciones se calificaron como "condicionales" basándose en evidencia que generó "baja certeza".

Las diferencias en los costes relativos agudos y a largo plazo, que no se abordaron en las nuevas directrices, son otro factor que podría afectar a una estrategia de prevención del ictus para cada paciente. Los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid anunciaron una reducción del 27% en la tarifa propuesta de Medicare para 2026 para este procedimiento. El Colegio Americano de Cardiología, que atribuyó el cambio propuesto a una "reducción propuesta para el ajuste de la eficiencia", se encuentra entre varios grupos de cardiología que protestan contra el posible cambio.

Algunos intervencionistas han publicado en redes sociales que pueden realizar el procedimiento en menos de 10 minutos y que el alta hospitalaria segura es segura, prácticas que sugieren que los médicos están mejorando su eficiencia con la LAAO. Sin embargo, no está claro si estas declaraciones influyeron en el síndrome cardiometabólico.

La expansión de la LAAO más allá de las indicaciones actuales no cuenta con una aceptación unánime. El Dr. John M. Mandrola, electrofisiólogo clínico en Louisville, Kentucky, y presentador del podcast "Esta Semana en Cardiología" en Medscape.com, ha sido un crítico veterano de la LAAO. La popularidad de "este procedimiento bien remunerado ha superado la evidencia", afirmó. "Para los médicos que se centran en la evidencia y están preocupados por el rápido aumento de los procedimientos de LAAO en pacientes sin contraindicaciones absolutas para los anticoagulantes orales", la conclusión de que la LAAO es tan eficaz como la anticoagulación oral "es muy prematura", afirmó Mandrola.

Una de sus principales preocupaciones fue que la LAAO "no demostró no inferioridad frente a la warfarina, un comparador más débil frente a los anticoagulantes orales de acción directa, ahora comúnmente utilizados". Mandrola afirmó que la mayoría de los pacientes que se someten actualmente a LAAO no habrían sido elegibles para los ensayos fundamentales de Watchman frente a warfarina. Ha instado repetidamente a un enfoque más conservador hasta que los ensayos adecuados proporcionen evidencia de equivalencia. Mandrola señaló que los pacientes mayores con múltiples causas competitivas de accidente cerebrovascular (un tipo común de paciente que recibe LAAO) probablemente obtengan poco o ningún beneficio neto de la estrategia focal de cierre de la orejuela.

El investigador principal del ensayo OPTION, publicado recientemente, el Dr. Oussama Wazni, MBA y jefe de la sección de electrofisiología cardíaca y marcapasos de la Clínica Cleveland, en Cleveland, enfatizó la necesidad de considerar los riesgos y beneficios. "Creo que es razonable considerar la LAAO como alternativa a la anticoagulación oral" según la preferencia del paciente, afirmó, pero solo "tras una cuidadosa y exhaustiva conversación con los pacientes sobre las posibles complicaciones agudas y la posibilidad de fugas y trombos relacionados con el dispositivo".

El autor de este artículo es Ted Bosworth, periodista médico en la ciudad de Nueva York.

Ted Bosworth. First Major Guidelines Issued for Left Atrial Appendage Occlusion Devices - Medscape - August 12, 2025.

¿Sigue siendo la warfarina una opción para pacientes frágiles con fibrilación auricular?

¿Es mejor que los adultos mayores frágiles con fibrilación auricular (FA) sigan tomando warfarina, el antagonista de la vitamina K de eficacia comprobada? Quizás no, según nuevos datos publicados en el *Journal of the American College of Cardiology*. Estos hallazgos provienen de un reciente análisis post hoc de COMBINE-AF, un amplio conjunto de datos de pacientes con FA asignados aleatoriamente para recibir warfarina o un anticoagulante oral de acción directa (ACOD). El estudio demostró que cambiar de warfarina a un ACOD de dosis estándar es una opción razonable para los adultos mayores frágiles que habían recibido tratamiento con warfarina para reducir los accidentes cerebrovasculares y las embolias sistémicas, la muerte y los tipos de hemorragia más graves, según los investigadores.

Las complicaciones hemorrágicas graves incluyeron un riesgo dos veces mayor de hemorragia intracraneal en pacientes que usaban warfarina en comparación con un ACOD, según declaró a *Medscape Medical News* el Dr. Robert Giugliano, SCM, profesor de medicina en la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, Massachusetts, e investigador de COMBINE-AF.

COMBINE-AF: Megaconjunto de datos de pacientes con FA: El metaanálisis original de COMBINE-AF, publicado en 2023, comparó la eficacia y el riesgo de hemorragia de los ACOD a dosis estándar y la warfarina utilizando datos de ensayos fundamentales de los cuatro ACOD disponibles: apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán. De este conjunto de datos de 71 683 pacientes, el análisis post hoc de COMBINE-AF examinó a 5913 pacientes de 75 años o más, con un índice de fragilidad superior a la mediana y que habían recibido o estaban recibiendo tratamiento con warfarina. En este grupo se compararon la eficacia relativa y los riesgos de hemorragia de los ACOD a dosis estándar y la warfarina, y posteriormente se evaluaron en 52 721 pacientes del conjunto de datos que no cumplían los tres criterios.

Tras una media de seguimiento de 27 meses, los adultos mayores frágiles con FA que habían recibido tratamiento con warfarina y se cambiaron a un ACOD a dosis estándar experimentaron reducciones significativas en las tasas de ictus o embolia sistémica, hemorragia intracraneal mortal y muerte.

Como era de esperar, las tasas de hemorragia gastrointestinal fueron mayores con los ACOD a dosis estándar en comparación con la warfarina, aunque este aumento fue menos pronunciado en un análisis restringido a apixabán y edoxabán.

Las tasas de hemorragia mayor y el resultado clínico neto principal (compuesto de ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor y muerte) fueron similares con los ACOD y la warfarina. En la cohorte de pacientes que no cumplían los tres criterios, el uso de un ACOD se asoció con un riesgo un 18% menor de hemorragia mayor que con la warfarina.

Hallazgos Contradictorios: El análisis retrospectivo de COMBINE-AF se inspiró en el estudio FRAIL-AF de 2023, que mostró resultados contradictorios. Este ensayo prospectivo y aleatorizado (n = 1330) determinó que los adultos mayores frágiles con FA podrían tener una mejor evolución al continuar con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K para reducir el riesgo de eventos hemorrágicos graves y clínicamente relevantes.

Los hallazgos de FRAIL-AF constituyeron la base de una recomendación de clase IIb en las directrices de 2024 de la Sociedad Europea de Cardiología, que establecían: «Los pacientes frágiles de al menos 75 años con polifarmacia y estables con un antagonista de la vitamina K pueden continuar con un antagonista de la vitamina K en lugar de cambiar a un ACOD».

FRAIL-AF presentó varias limitaciones, afirmó Giugliano, quien también es investigador principal del grupo de estudio de Trombólisis en el Infarto de Miocardio (TIMI). Citó el diseño abierto del ensayo, la finalización prematura por futilidad, el número relativamente pequeño de pacientes y el bajo número de eventos no hemorrágicos como problemas específicos.

“Debido a que se realizó un seguimiento a un número modesto de pacientes durante un período relativamente corto, hubo muy pocos eventos adicionales como ictus o muerte para extraer

conclusiones significativas”, declaró Giugliano a *Medscape Medical News*. “Dado que reunimos el mayor conjunto de datos individuales de pacientes aleatorizados a ACOD frente a warfarina, nos vimos obligados a analizar nuestros datos para confirmar los hallazgos del ensayo FRAIL-AF”.

Giugliano puso la guía europea en perspectiva. “La clase IIb es el nivel de recomendación más débil, lo que significa que se puede considerar el uso de warfarina. Nuestros datos muestran que si los pacientes continúan con warfarina, su riesgo de hemorragia general y gastrointestinal podría ser menor, pero su riesgo de mortalidad es mayor y su riesgo de hemorragia intracraneal más grave se duplica”. Señaló que un antagonista de la vitamina K sigue siendo el anticoagulante recomendado en grupos de pacientes seleccionados, incluyendo aquellos con estenosis mitral de moderada a grave o reemplazo valvular mecánico.

Manejo de pacientes frágiles con FA: La fragilidad, definida como una mayor vulnerabilidad resultante de la disminución de la reserva y la función asociada al envejecimiento, se presenta en el 40% de los pacientes con FA y se asocia con un mayor riesgo de tromboembolia, hemorragia y muerte. “Los dos problemas más importantes en pacientes frágiles son las caídas y el riesgo de hemorragia”, declaró Elizabeth Pogge, PharmD, MPH, farmacéutica con sede en Arizona especializada en cardiología, a *Medscape Medical News*. Los pacientes con fragilidad y FA también tienen un mayor riesgo de prescripción insuficiente o infradosificación de anticoagulantes, añadió. “Al trabajar con un adulto mayor frágil, busco evaluarlo para determinar el anticoagulante más adecuado en la dosis más adecuada”, añadió.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor en pacientes mayores debido a la menor elasticidad vascular, las comorbilidades y la polifarmacia, añadió Pogge. Además de su efecto anticoagulante sistémico, los ACOD aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal mediante un efecto local directo sobre la mucosa intestinal.

“El apixabán y el edoxabán presentan un menor riesgo de hemorragia gastrointestinal en comparación con el rivaroxabán o el dabigatrán, especialmente en adultos mayores”, afirmó Pogge. “Esto podría estar relacionado con las diferencias en las tasas de absorción entre los ACOD”. Para algunos ACOD, la administración una vez al día puede ayudar a reducir el sangrado gastrointestinal. En el análisis original de COMBINE-AF, 30 mg de edoxabán administrados dos veces al día se asociaron con un mayor sangrado que la misma cantidad total administrada una vez al día.

Asesoramiento sobre anticoagulación para adultos mayores frágiles: “Es fundamental seleccionar un tratamiento antitrombótico que maximice tanto la eficacia como la seguridad”, enfatizó Giugliano. “Esta es una conversación que mantengo con mis pacientes a diario. Muchos pacientes consideran que el mayor costo del ACOD se compensa con un menor riesgo de sangrado grave”.

Otras ventajas incluyen la menor necesidad de análisis de sangre frecuentes y los ajustes dietéticos que conlleva el uso de warfarina, según Pogge. “Mi experiencia trabajando en clínicas de warfarina me indica que la incomodidad adicional de los análisis de sangre y las interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimento y fármaco-enfermedad hacen que la warfarina sea inferior a los ACOD”, afirmó.

Al asesorar a adultos mayores con fragilidad, Pogge recomendó: Conocimiento del riesgo de sangrado, el efecto adverso más grave y común de la anticoagulación, y reconocimiento de los signos y síntomas de sangrado, así como qué hacer en caso de presentarlo. Evitar medicamentos y suplementos de venta libre que podrían aumentar el riesgo de sangrado, como los antiinflamatorios no esteroideos, la aspirina y las hierbas con propiedades antiplaquetarias. Riesgo de caídas, un factor importante que contribuye al sangrado grave, especialmente al sangrado intracraneal. Evitar el alcohol, que puede aumentar el riesgo de sangrado y la recurrencia de la fibrilación auricular. Opciones para obtener ayuda con los altos costos de los medicamentos recetados en lugar de omitir dosis o suspender el anticoagulante.

Katherine Wandersee. Is Warfarin Still an Option for Frail Patients With Atrial Fibrillation? - Medscape - August 30, 2025.

La nanoelectrónica flexible revela arritmogénesis en cardiomiocitos humanos trasplantados

El trasplante de cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC-CM) ofrece un posible tratamiento para la insuficiencia cardíaca, pero puede producirse automaticidad arritmogénica derivada de las células trasplantadas. **Junya Aoyama y colegas** investigaron los efectos de RADA16, un péptido autoensamblador clínicamente aprobado que forma nanofibras tras su inyección, sobre la vascularización, la estructura miofibrilar y la adaptación electrofisiológica de hiPSC-CM trasplantadas a corazones de rata. RADA16 aceleró la transición de las hiPSC-CM hacia perfiles de expresión génica similares a los de los adultos, mejoró la organización de los sarcómeros y la vascularización en el sitio trasplantado. La nanoelectrónica de malla flexible reveló la fibrilación de las hiPSC-CM trasplantadas dentro del corazón latente del receptor, y RADA16 redujo drásticamente la automaticidad de las hiPSC-CM. Estos hallazgos demuestran el potencial de las nanofibras autoensamblables para el avance de la terapia celular cardíaca y cómo la tecnología nanoelectrónica de malla flexible podría mejorar la seguridad.

Junya Aoyama et al. Flexible nanoelectronics reveal arrhythmogenesis in transplanted human cardiomyocytes. Science, 16 Oct 2025. DOI: [10.1126/science.adw4612](https://doi.org/10.1126/science.adw4612)



euroespes
health

Enfermedades Metabólicas

Muertes por cáncer relacionadas con la obesidad

Un estudio estadounidense reveló que las muertes por cáncer relacionadas con la obesidad han aumentado drásticamente en las últimas dos décadas, especialmente entre adultos mayores, mujeres, personas negras no hispanas y personas con obesidad en zonas rurales.

“La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para varios tipos de cáncer, pero su contribución a la mortalidad específica por cáncer a lo largo del tiempo no se ha cuantificado sistemáticamente a nivel nacional”, declaró a *Medscape Medical News* el investigador principal, Dr. Faizan Ahmed, del Centro Médico de la Universidad de Jersey Shore en Neptune City, Nueva Jersey. “Los médicos deben reconocer la obesidad no solo como un factor de riesgo cardiovascular o metabólico, sino como un problema oncológico importante”, afirmó Ahmed, que presentó su investigación el 13 de julio en ENDO 2025, la Reunión Anual de la Sociedad Endocrina en San Francisco.

Según los CDC, el 40% de los adultos padecen obesidad. La obesidad se asocia con un mayor riesgo de 13 tipos de cáncer, que representan el 40% de todos los cánceres diagnosticados en EE. UU. cada año. Estos son el adenocarcinoma de esófago, el cáncer de mama posmenopáusico, así como el cáncer de colon y recto, útero, vesícula biliar, estómago superior, riñones, hígado, ovarios, páncreas, tiroides, meningioma y mieloma múltiple.

Para observar las tendencias en las muertes por cáncer asociadas a la obesidad durante las últimas dos décadas, Ahmed y sus colegas analizaron datos de los CDC de 33 572 muertes relacionadas con la obesidad y el cáncer. Descubrieron que la tasa general de mortalidad ajustada por edad aumentó gradualmente de 3.73 por millón en 1999 a 13.52 por millón en 2020. “Eso representa más del triple de las tasas de mortalidad por cáncer relacionadas con la obesidad en 20 años: un aumento sorprendente”, declaró Ahmed a *Medscape Medical News*. “Para ponerlo en contexto, este es un aumento más pronunciado que el observado en muchas otras tendencias de mortalidad por enfermedades crónicas durante el mismo período. Indica una carga de salud pública en rápido aumento”, señaló. En general, el cambio porcentual promedio entre 2018 y 2020 fue del +19.4%. El cambio porcentual anual promedio también fue estadísticamente significativo, con un 5.92 ($p < 0.000001$).

En análisis estratificados, la tasa de mortalidad general ajustada por edad por millón fue mayor en mujeres que en hombres (7.22 frente a 6.59), en personas negras no hispanas que en personas blancas no hispanas (9.20 frente a 7.13) y en adultos mayores de 65 años que en aquellos de 25 a 64 años (20.82 frente a 3.54).

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad por cánceres asociados a la obesidad también fueron mayores en las zonas rurales que en las urbanas (9.45 frente a 6.40). Por región, en general, el Medio Oeste presentó las tasas más altas y el Noreste las más bajas. El análisis a nivel estatal reveló que Vermont, Minnesota y Oklahoma presentaron las tasas más altas, mientras que Utah, Alabama y Virginia presentaron las más bajas.

El vínculo entre la obesidad y la mortalidad por cáncer “a menudo se subestima”, declaró Ahmed a *Medscape Medical News*. “Nuestros hallazgos enfatizan la necesidad de priorizar la detección y el manejo de la obesidad como parte de la prevención integral del cáncer. El asesoramiento a los pacientes sobre el control del peso debe replantearse como un componente fundamental para reducir el riesgo de cáncer a largo plazo”, afirmó.

Ahmed también señaló que los factores socioeconómicos podrían estar impulsando el aumento de las muertes por cáncer relacionadas con la obesidad. “Si bien el IMC es un factor contribuyente, las disparidades en el nivel socioeconómico, el acceso a la atención preventiva, los retrasos en el diagnóstico, las exposiciones ambientales y los factores culturales probablemente desempeñen un papel más importante en las variaciones observadas según el género y la raza”. “Por ejemplo, las mujeres pueden enfrentar diagnósticos más tardíos debido a síntomas poco priorizados, y ciertos grupos minoritarios pueden encontrar barreras sistémicas para la detección del cáncer y el tratamiento de la obesidad”, afirmó Ahmed.

Para abordar el problema del aumento de las tasas de mortalidad por cáncer relacionado con la obesidad, Ahmed afirmó que las iniciativas políticas deberían pasar del manejo posterior a la prevención inicial. Esto incluiría “acceso universal a programas de detección del cáncer, independientemente de los ingresos o la ubicación geográfica; campañas de salud pública que normalicen el manejo de la obesidad como estrategia de prevención del cáncer; políticas que promuevan el acceso equitativo a alimentos saludables, actividad física y servicios de intervención temprana; incentivos para que la atención primaria integre el control de peso en las visitas de rutina; e inversión en modelos de atención comunitaria dirigidos a poblaciones marginadas”, declaró Ahmed a *Medscape Medical News*.

Megan Brooks. Obesity-Related Cancer Deaths More Than Triple - Medscape - July 15, 2025.

Los GLP-1 podrían silenciar el "ruido de la comida" y alterar el gusto

Los agonistas del receptor GLP-1 (AR) no solo favorecen la pérdida de peso, sino que también parecen cambiar la forma en que las personas perciben y experimentan la comida, según dos estudios presentados en la Reunión Anual 2025 de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) en Viena.

En un estudio, los investigadores observaron una marcada reducción del "ruido de la comida" con la terapia con GLP-1. En el otro, observaron cambios en la percepción del gusto en pacientes que tomaban GLP-1. En conjunto, estos hallazgos aportan nuevas dimensiones a la comprensión de cómo las terapias basadas en incretinas pueden afectar la conducta alimentaria y la regulación del apetito, afirmaron los investigadores. El "ruido de comida" se refiere a pensamientos obsesivos o intrusivos sobre la comida y la alimentación. Investigaciones previas han demostrado que más de la mitad de las personas con sobrepeso u obesidad han experimentado ruido de comida, lo que puede contribuir a comer en exceso.

Se sabe que los AR GLP-1 reducen el apetito y la sensación de hambre, pero no está claro cómo pueden afectar al ruido de comida. Para investigarlo, investigadores *de novo* Nordisk y Market Track LLC encuestaron a 550 personas (edad media: 53 años; 86% mujeres) que tomaban semaglutida (Ozempic, Wegovy) para bajar de peso. Les preguntaron cómo les afectaba actualmente el ruido de comida y cómo les había afectado antes de comenzar el medicamento. La mayoría (81%) había tomado semaglutida durante al menos meses. Antes del tratamiento, el 62% reportaba pensamientos constantes relacionados con la comida, una cifra que se redujo al 16% después de comenzar el medicamento, según informaron Timothy Arnaut, *de novo* Nordisk, y sus colegas.

De igual manera, la proporción de participantes que afirmó pasar demasiado tiempo pensando El interés por la comida disminuyó del 63% al 15%. Los informes de pensamientos incontrolables sobre la comida disminuyeron del 53% al 15%, mientras que la proporción de quienes afirmaron que estos pensamientos afectaron negativamente sus vidas disminuyó del 60% al 20%.

La mayoría de los participantes también reportaron mejoras en la salud mental (64%) y la confianza en sí mismos (76%), así como hábitos más saludables (80%) después de comenzar a tomar semaglutida. Sin embargo, los autores señalaron que aún no está claro si estos beneficios se deben a la reducción del ruido de la comida o a la pérdida de peso en sí.

El interés por el ruido de la comida ha aumentado, impulsado por anécdotas de pacientes sobre los AR GLP-1 para la pérdida de peso. Muchos pacientes informan que estos medicamentos atenúan inesperadamente el ruido de la comida, algo que consideran significativo”, declaró a *Medscape Medical News* la Dra. Emily Dhurandhar, directora científica de ObThera.

Dado que el ruido de la comida parece ser un resultado importante para los pacientes, es alentador ver estudios como este que lo abordan. “Medir el ruido de la comida es un primer paso fundamental para comprenderlo”, afirmó Dhurandhar, quien también es editora asociada del *International Journal of Obesity*. Dhurandhar y sus colegas publicaron recientemente un artículo que describe las características clave del ruido de la comida, incluyendo la carga cognitiva asociada, la persistencia, el

autoestigma y la angustia. Advirtió que los ensayos controlados aleatorizados serán esenciales para confirmar los hallazgos de este estudio sobre la reducción del ruido de la comida asociado con el tratamiento con AR GLP-1. “Esta es un área de investigación en rápido desarrollo, y estoy al tanto de los trabajos en curso que examinan la prevalencia, los cambios relacionados con el tratamiento y la validación de las herramientas de medición del ruido alimentario. Esperamos que pronto se publiquen más estudios científicos sobre el ruido alimentario”, declaró Dhurandhar a *Medscape Medical News*.

El otro estudio descubrió que los AR GLP-1 alteran el sabor de los alimentos, lo que podría ayudar a controlar el apetito y la ingesta. “Mecanísticamente, el GLP-1 se expresa en las células de las papilas y las vías gustativas centrales, lo que proporciona una base biológica para la modulación sensorial. Desde hace tiempo, los pacientes han reportado anecdóticamente una sensibilidad alterada a lo dulce/salado y una reducción del disfrute de la comida”, declaró el investigador principal, Othmar Moser, de la Universidad de Bayreuth (Alemania), a *Medscape Medical News*. Moser y sus colegas encuestaron a 411 adultos con sobrepeso u obesidad (edad media: 39 años; 70% mujeres) que tomaban semaglutida (Ozempic, n = 148; Wegovy, n = 217) o tirzepatida (Mounjaro, n = 46) durante al menos 3 meses. La percepción del amargor y la acidez no cambió con estos medicamentos, pero aproximadamente una quinta parte informó que la comida sabía más dulce (21%) o más salada (23%) desde que comenzaron a tomarlos. Además, más de la mitad de los pacientes que tomaban uno de estos medicamentos informaron sentir menos hambre (58%) y una sensación de saciedad más rápida (64%).

Los cambios autoinformados en la percepción del sabor dulce y salado durante el tratamiento con AR GLP-1 se asociaron con “resultados favorables relacionados con el apetito, como saciedad más temprana, menor apetito y antojo de comida”, declaró Moser a *Medscape Medical News*.

Estos resultados “resaltan que los cambios en el gusto informados por los pacientes no son efectos secundarios incidentales, sino que pueden representar marcadores de una respuesta efectiva al tratamiento”, dijo Moser. “Es importante destacar”, añadió, que no hubo diferencias marcadas entre semaglutida y tirzepatida, “lo que sugiere que estos cambios sensoriales no deberían influir en la elección del fármaco. En cambio, las decisiones de prescripción deben seguir guiándose por consideraciones establecidas como la eficacia, la tolerabilidad, las comorbilidades y el acceso”, aconsejó Moser. “Informar a los pacientes de que puede producirse una alteración de la percepción del gusto, que podría estar relacionada con la regulación del apetito, podría mejorar la adherencia al tratamiento y la tranquilidad del paciente”, afirmó.

Como era de esperar, se observaron reducciones significativas y similares del IMC con estos medicamentos. Sin embargo, el estudio no encontró una relación directa entre los cambios en el gusto y las reducciones del IMC. “Los cambios en el gusto pueden afectar la sensación de satisfacción o apetito al comer en el momento, lo que influye en el control del apetito”. Sin embargo, la pérdida de peso depende de muchos otros factores, como el metabolismo, los hábitos alimentarios a largo plazo y la actividad física, por lo que los cambios en el gusto por sí solos podrían no ser suficientes para impulsar directamente la reducción de peso corporal”, explicó Moser en un comunicado.

Las limitaciones del estudio incluyen la imposibilidad de demostrar la causalidad, la autodeclaración de datos y la posibilidad de que los participantes no fueran representativos de los pacientes que toman AR GLP-1. El estudio se publicó en *Diabetes, Obesity and Metabolism*. La encuesta sobre el ruido alimentario fue financiada por Novo Nordisk. Tres autores son empleados de la empresa. El estudio sobre los cambios en el gusto no recibió financiación específica. Moser ha declarado tener relaciones con Novo Nordisk, Eli Lilly y otras compañías farmacéuticas.

[Megan Brooks. GLP-1s May Quiet ‘Food Noise’ and Alter Taste - Medscape - September 18, 2025.](#)

Dosis triple de semaglutida mejora la pérdida de peso en adultos con obesidad, con y sin diabetes

Una dosis semanal de semaglutida al triple de la dosis aprobada actualmente se asoció con una pérdida de peso significativa, en comparación con la dosis aprobada y el placebo, según los resultados de dos amplios estudios internacionales en adultos con obesidad, con y sin diabetes.

“Muchos pacientes [con obesidad] han tenido buenos resultados con dosis de 2.4 mg de semaglutida; sin embargo, algunos no alcanzan sus objetivos de salud o de cambio de peso”, declaró en una entrevista el Dr. Sean Wharton, especialista en obesidad y profesor adjunto de la Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá. Un tratamiento más intensivo podría ser beneficioso para lograr estos objetivos, añadió.

Los estudios se diseñaron para evaluar la seguridad y la eficacia de una dosis semanal de 7.2 mg de semaglutida para el control de peso en personas que no han logrado la pérdida de peso deseada con otras terapias. Los resultados de ambos estudios, conocidos como STEP UP y STEP UP T2D, se presentaron en la Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) de 2025 y se publicaron recientemente en *The Lancet Diabetes & Endocrinology*.

El estudio STEP UP de fase 3b, aleatorizado y controlado con placebo, fue realizado en 95 hospitales de 11 países por Wharton y un equipo internacional de investigadores. Un total de 1407 adultos con obesidad fueron asignados aleatoriamente a una inyección semanal de 7.2 mg de semaglutida (1005 participantes), 2.4 mg de semaglutida (201 participantes) o placebo (201 participantes) durante 72 semanas. La edad media de los participantes fue de 47 años; el 73.7% eran mujeres, y el IMC medio al inicio fue de 39.9. Todos los participantes recibieron además orientación sobre cambios en el estilo de vida, incluyendo dieta y actividad física.

En general, los participantes del grupo de semaglutida 7.2 mg experimentaron, en promedio, un cambio de peso corporal significativamente mayor que el grupo de 2.4 mg (-18.7% frente a -15.6%) o el grupo placebo (-18.7% frente a -3.9%; $p < 0.001$ para ambos). Además, los participantes del grupo de 7.2 mg tuvieron una probabilidad significativamente mayor que los del grupo de 2.4 mg de lograr reducciones de peso corporal de al menos un 20% o un 25%, con razones de probabilidades de 1.8 y 2.4, respectivamente. Los participantes del grupo de 7.2 mg tuvieron una probabilidad significativamente mayor que los del grupo placebo de lograr reducciones de peso corporal de al menos un 5%, 10%, 15%, 20% o 25%, con razones de probabilidades de 12.1, 14.5, 20.3, 27.3 y 127.4, respectivamente. Los individuos del grupo de 7.2 mg también mostraron reducciones significativamente mayores en la circunferencia de la cintura después de 72 semanas que los del grupo placebo, con una diferencia estimada entre tratamientos de -11.7 cm.

Los informes de eventos adversos graves fueron relativamente bajos y similares en los grupos de semaglutida de 7.2 mg, semaglutida de 2.4 mg y placebo (6.8%, 10.9% y 5.5%, respectivamente). Los eventos adversos gastrointestinales (GI) fueron más frecuentes en el grupo de 7.2 mg que en los grupos de 2.4 mg y placebo (70.8%, 61.2% y 42.8%, respectivamente), pero estos fueron principalmente de leves a moderados.

Los informes de eventos de disestesia, como sensaciones de hormigueo, entumecimiento y ardor, fueron más frecuentes en el grupo de 7.2 mg que en los otros grupos, y este efecto secundario amerita investigación adicional, escribieron los investigadores. La mayoría de los eventos fueron leves y se resolvieron al final del período del estudio. Los hallazgos se vieron limitados por varios factores, como la posibilidad de sesgo específico por sexo, dada la población mayoritariamente femenina, y el período de seguimiento relativamente corto para evaluar la resolución de los eventos adversos, señalaron los investigadores.

En general, los resultados sugieren un perfil de riesgo-beneficio favorable y respaldan una dosis de 7.2 mg de semaglutida para obtener beneficios clínicos en personas que no lograron sus objetivos terapéuticos con una dosis de 2.4 mg, afirmaron.

Wharton se mostró satisfecho con la pérdida de peso adicional con la dosis más alta; sin embargo, se mostró aún más satisfecho con los mínimos efectos secundarios que desaparecieron con el tiempo.

La mayoría de los efectos secundarios gastrointestinales ocurren durante el aumento gradual de la dosis y luego mejoran, como ocurrió en este estudio, afirmó.

Además, las personas del grupo de 7.2 mg experimentaron mayores mejoras en la presión arterial, la glucemia y los niveles de colesterol que las de los grupos de 2.4 mg y placebo. De cara a la práctica clínica, los resultados sugieren que los pacientes que deseen beneficiarse de las numerosas mejoras en las complicaciones de la obesidad, como la enfermedad coronaria y la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, pueden tomar semaglutida y tener la opción de aumentar la dosis para obtener un mayor efecto, declaró Wharton a *Medscape Medical News*. Sin embargo, señaló que se necesita más investigación para comprender el mecanismo de la disestesia y prevenirla.

Otra pregunta de investigación es si los pacientes pueden mantener el peso con una dosis más baja de semaglutida una vez que se pierde peso con dosis más altas, añadió.

El objetivo del ensayo STEP UP T2D fue explorar la seguridad y la eficacia de una dosis semanal de 7.2 mg de semaglutida para la pérdida de peso en personas con obesidad y diabetes tipo 2. La edad media de los participantes del estudio fue de 56 años; el 51.8% eran mujeres y el IMC medio fue de 38.6. Siguiendo el mismo diseño del estudio STEP UP, 512 pacientes fueron asignados aleatoriamente a 7.2 mg de semaglutida (307 participantes), 2.4 mg de semaglutida (103 participantes) o placebo (102 participantes). Al igual que en el estudio STEP UP, el grupo de 7.2 mg registró una mayor pérdida de peso corporal en promedio después de 72 semanas que el otro grupo de tratamiento y el grupo placebo, con cambios medios de -13.2%, -10.4% y -3.9%, respectivamente.

Además, un número significativamente mayor de participantes en el grupo de 7.2 mg que en los grupos de 2.4 mg y placebo alcanzaron los criterios de valoración secundarios de reducción de peso corporal con respecto al valor inicial de más del 10%, 15% o 20%. Los perfiles de seguridad y efectos secundarios fueron similares a los observados en el estudio STEP UP.

"Como era de esperar, más personas alcanzaron los objetivos del tratamiento con la dosis más alta de semaglutida", afirmó la investigadora del estudio, Dra. Ildiko Lingvay, endocrinóloga y profesora de medicina interna en el Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern, Dallas.

"Nos sorprendió gratamente que la frecuencia de los efectos secundarios no fuera proporcionalmente mayor, y que esta dosis mucho más alta de semaglutida fuera bien tolerada en general", declaró a *Medscape Medical News*.

Con base en los nuevos datos, las implicaciones clínicas de los estudios STEP UP indican que quienes necesitan un tratamiento más eficaz podrían tener una opción segura y eficaz de aumentar la dosis de semaglutida para alcanzar sus objetivos terapéuticos, afirmó Lingvay.

Se necesita más investigación para confirmar la seguridad. La dosis más alta de semaglutida se asoció con más efectos secundarios, en particular efectos gastrointestinales, que el placebo, afirmó la Dra. Lora Heisler, de la Universidad de Aberdeen, Escocia, quien no participó en el estudio, en un comentario en línea a través del *Science Media Centre*.

La dosis de 7.2 mg de semaglutida utilizada en los estudios STEP UP fue notablemente superior a la dosis actual, que se ha sometido a rigurosas pruebas de seguridad, afirmó. Esta dosis aún se encuentra en investigación, y los organismos reguladores deben considerar su beneficio junto con la seguridad, añadió.

La mayor parte de la pérdida de peso con semaglutida correspondió a grasa corporal, señaló Heisler, pero "algo que se debe investigar en el futuro es si también se pierde algo de músculo con este mayor grado de pérdida de peso producida por semaglutida".

"Cada persona es diferente y lo que es adecuado para una persona puede no serlo para otra. Es importante que los pacientes consulten el tratamiento con su profesional de la salud para determinar cuál es el mejor para ellos, si esta dosis más alta de semaglutida se aprueba para su uso generalizado en el futuro", concluyó Heisler.

Los estudios STEP UP y STEP UP T2D fueron financiados por Novo Nordisk.

[*Heidi Splete. Triple Dose of Semaglutide Enhances Weight Loss in Adults With Obesity, With and Without Diabetes - Medscape - September 18, 2025.*](#)



eurospes
health

Enfermedades Infecciosas

Caracterización de la inmunidad humoral y celular inducida por vacunas de ARNm que expresan las proteínas VP1 del norovirus

Los norovirus son una de las principales causas de gastroenteritis aguda en todos los grupos de edad, y se asocian con aproximadamente el 18% de las enfermedades diarreicas a nivel mundial. Las infecciones abarcan un amplio espectro clínico, desde enfermedades asintomáticas y autolimitadas hasta hospitalizaciones y fallecimientos. Actualmente no existen vacunas preventivas ni terapias dirigidas. **Jiajie Wei y colegas** diseñaron vacunas candidatas que contienen ARNm que codifican las proteínas VP1 del norovirus de los genotipos GI.1, GII.2, GII.3, GII.4 y GII.6, y evaluaron su inmunogenicidad en ratones y primates no humanos (NHP). En ratones, los cinco ARNm, administrados por separado o en conjunto, generaron anticuerpos IgG séricos que se unieron a partículas similares al virus del norovirus (VLP), anticuerpos séricos que bloquearon la unión de las VLP a antígenos del histogrupa sanguíneo (HBGA) y respuestas de células T específicas del norovirus. En NHP, una vacuna candidata pentavalente indujo fuertes respuestas inmunitarias humorales y celulares contra cada genotipo incluido en la vacuna. Además, en comparación con las VLP, los ARNm indujeron niveles similares de respuestas humorales y celulares y niveles comparables de durabilidad, medidos por los títulos de anticuerpos séricos. Estos resultados indican que una vacuna candidata de ARNm multivalente que codifica las proteínas VP1 del norovirus es inmunogénica en modelos preclínicos y es una candidata prometedora para ser evaluada en ensayos clínicos.

Wei J, Bystol K, Alabanza L, Lim S, Greig J, Gopal P, Reyes Ballista JM, Galli JD, Warren C, Swartz A, David C, Jeong U, Gonzalez-Fernandez E, DeWitt LA, Go G, Lago A, Radcliffe S, May Fulton CD, Shen P, Fridman A, Gaspar J, Pirrone A, Wen Z, O'Donnell G, Austin L, McKenney D, Krosky P, Liu Y, Bett AJ, Zhang L. Characterization of humoral and cellular immunity induced by mRNA vaccines expressing norovirus VP1 proteins in mice and nonhuman primates. Mol Ther. 2025 Sep 12:S1525-0016(25)00751-8. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.09.023. Epub ahead of print. PMID: 40946165.

La gripe no es solo un resfriado

El 12 de febrero de 2025, EducationWeek informó que "docenas de distritos escolares" en EE.UU. habían cerrado temporalmente las escuelas o habían optado por la enseñanza virtual para detener la propagación de enfermedades respiratorias comunes, incluida la gripe. Un distrito escolar en Texas informó que entre el 20% y el 30% de sus estudiantes se ausentaron por síntomas similares a la gripe. Un distrito escolar en Ohio informó que no había suficiente personal para permanecer abierto, alegando enfermedades tanto en profesores como en alumnos. En el condado de Jefferson, Kentucky, múltiples brotes de gripe en las escuelas provocaron una breve transición a la enseñanza virtual en un intento por detener la propagación de la infección.

Según los CDC, la temporada de gripe 2024-2025 fue grave para personas de todas las edades, incluidos los niños. Las bajas tasas de vacunación contra la gripe probablemente contribuyeron a esta situación. Si bien se recomienda la vacuna anual contra la gripe para niños de 6 meses o más, las tasas de vacunación contra la gripe han disminuido cada año desde la temporada de gripe 2019-2020.

Durante la temporada de gripe 2024-2025, solo el 49.2% de los niños recibió la vacuna contra la gripe, y en algunas comunidades y aulas, las tasas de vacunación fueron mucho más bajas. A nivel nacional, por ejemplo, solo el 36.5% de los niños que viven en zonas rurales fueron vacunados, en comparación con el 49% en las zonas suburbanas y el 56.2% en las zonas urbanas.

A medida que nos acercamos a la temporada de gripe 2025-2026, los pediatras y otros profesionales sanitarios que atienden a niños deben pensar estratégicamente sobre cómo podemos proteger a más niños que el año pasado. En primer lugar, debemos creer que es posible vacunar a más niños, aunque sea tentador atribuir la reticencia a las bajas tasas de inmunización y pasar página. Un estudio que analizó datos recopilados por la Encuesta Nacional de Inmunización Infantil reveló que, si bien más padres expresan sus dudas sobre la vacuna contra la influenza en comparación con las vacunas infantiles de rutina, ese porcentaje se ha mantenido relativamente estable en los últimos años (33.8%

en 2020 frente al 30.9% en 2022-2023). Estas cifras sugieren que es posible que haya más padres dispuestos a vacunar a sus hijos para protegerlos contra la gripe de los que realmente lo hacen.

Para cerrar esa brecha, debemos facilitar que las familias vacunen a sus hijos. Los CDC señalan la falta de servicios de atención médica, la capacidad limitada para desplazarse, los altos costos de la atención médica y la falta de seguro o la falta de seguro médico como obstáculos para el acceso a cualquier vacuna. Sin embargo, es cierto que vacunarse contra la gripe a veces puede ser un desafío incluso para las familias con recursos.

Vacunarse podría ser más fácil este año para los niños que cumplen los requisitos para la vacuna intranasal contra la gripe. La vacuna contra la gripe viva atenuada (LAIV) está disponible para administración en casa. Los adultos pueden autoadministrarse la vacuna, mientras que los padres y cuidadores pueden administrarla a niños elegibles de 2 años o más.

Para obtener la vacuna LAIV para administración domiciliaria, los padres deben completar una solicitud en línea y un profesional de la salud en una farmacia centralizada la revisa para determinar su elegibilidad. Una vez verificada la elegibilidad, la vacuna se envía por correo al domicilio en un contenedor de envío con temperatura controlada, junto con instrucciones detalladas para su almacenamiento y administración. Una vez administrada la vacuna, los padres deben presentar una certificación electrónica y la farmacia que la dispensa notifica al registro estatal de vacunación correspondiente.

Es difícil predecir el efecto que la LAIV para administración domiciliaria podría tener en las tasas de vacunación de este año. Los niños deben tener al menos 2 años de edad y estar sanos para poder recibir la vacuna intranasal. La LAIV para administración domiciliaria no estará cubierta por el programa Vacunas para Niños durante la temporada de influenza 2025-2026. Los pacientes con seguro privado pagan una modesta tarifa de envío y procesamiento, lo que podría resultar difícil para algunas familias.

Nuestra mayor oportunidad podría ser disipar el mito de que la infección por el virus de la influenza no es más preocupante que un resfriado. Los padres deben saber que las posibles complicaciones de la gripe incluyen miocarditis, pericarditis, miositis y rabdomiólisis. Se reportan complicaciones neurológicas en el 8%-10% de los niños hospitalizados con gripe, incluyendo convulsiones febriles, convulsiones no febriles, ataxia, encefalitis y encefalopatía. Los niños con gripe pueden desarrollar infecciones bacterianas secundarias, desde infecciones de oído y sinusitis hasta infecciones del torrente sanguíneo potencialmente mortales.

De los niños que mueren por gripe, el 43.2% no tiene ninguna afección médica subyacente. Históricamente, el 80% de los niños que mueren a causa de la gripe no están vacunados o tienen una vacunación insuficiente.

Enfatizar que la vacuna antigripal puede prevenir las secuelas más graves, como la hospitalización y la muerte, puede motivar a algunos padres. Otros querrán centrarse en lo positivo: la vacuna antigripal es una forma de mantener a su hijo sano y en la escuela este invierno.

Kristina A. Bryant. The Flu Is Not Just Like a Cold - Medscape - September 18, 2025.

Una dosis única de penicilina iguala la eficacia de tres dosis en la sífilis

La dosis única de penicilina G benzatínica fue tan eficaz como tres dosis semanales para lograr una respuesta serológica de seis meses en pacientes con sífilis temprana, incluyendo aquellos con VIH, a la vez que simplificó el tratamiento y redujo la carga de múltiples inyecciones y visitas clínicas.

Los Investigadores realizaron un ensayo aleatorizado de no inferioridad en 10 centros de EE. UU., comparando una inyección única de 2.4 millones de unidades de penicilina G benzatínica con un régimen de tres dosis (2.4 millones de unidades cada una) en pacientes con sífilis temprana (es decir, primaria, secundaria o latente temprana). Pacientes adultos (edad media: 35 años; 97% hombres; 61% con infección por VIH) con resultados reactivos en la prueba rápida de reagina plasmática para

Treponema pallidum fueron asignados aleatoriamente para recibir una inyección intramuscular de dosis única (n = 124) o tres dosis semanales (n = 125) de penicilina G benzatínica.

El criterio de valoración principal fue la serorreversión a un estado no reactivo o una disminución en el título de reagina plasmática rápida en dos o más diluciones a los 6 meses. El margen de no inferioridad se preestableció en 10 puntos porcentuales.

El criterio de valoración secundario clave fue la respuesta serológica a los 6 meses según el estado serológico respecto al VIH.

A los 6 meses, el 76% de los pacientes del grupo de dosis única y el 70% del grupo de tres dosis lograron una respuesta serológica (diferencia intergrupar: -6 puntos porcentuales; IC del 90%, -15 a 3), cumpliendo con el margen de no inferioridad preespecificado.

Entre los pacientes con una o más visitas de seguimiento entre los 6 y los 24 días posteriores a la inclusión, el 72% logró una resolución completa de los síntomas, mientras que el 28% presentó una reducción de las úlceras o la erupción cutánea; estos hallazgos fueron consistentes en todos los grupos de dosis y en todos los estadios de la sífilis.

Las tasas de respuesta serológica fueron comparables entre los pacientes con y sin infección por VIH, tanto en el grupo de dosis única como en el de tres dosis. Se reportaron tres eventos adversos graves (un caso de proctocolitis, un caso de hospitalización psiquiátrica específica y un caso de parálisis facial), todos considerados no relacionados con la penicilina G benzatínica. Entre los síntomas sistémicos solicitados, se presentaron más eventos en el grupo de tres dosis que en el de dosis única.

"La eliminación de dosis innecesarias de penicilina G benzatínica reduce el costo del tratamiento, se alinea con los principios de optimización antimicrobiana y resulta más conveniente para los pacientes, ya que se reduce el número de visitas clínicas y las dolorosas inyecciones intramusculares", escribieron los autores. "Los hallazgos de este ensayo deberían tranquilizar a los profesionales clínicos, en particular a quienes atienden a pacientes con infección por VIH, de que una sola dosis de penicilina G benzatínica es suficiente para tratar la sífilis temprana", añadieron los autores de un editorial vinculado.

El estudio fue dirigido por el Dr. Edward W. Hook III, de la Universidad de Alabama en Birmingham. Se publicó en línea el 3 de septiembre de 2025 en *The New England Journal of Medicine*. El número de participantes femeninas fue notablemente bajo. El estudio excluyó a personas con sífilis latente de duración desconocida, lo que representa una población significativa de pacientes. Además, el ensayo arrojó datos limitados sobre personas con infección por VIH avanzada o sin tratamiento.

El estudio contó con el apoyo del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, Grupo de Ensayos Clínicos de Infecciones de Transmisión Sexual. Uno de los autores declaró ser empleado de la Fundación Bill y Melinda Gates. Algunos autores declararon recibir ayuda financiera y tener otros vínculos con empresas como Entasis, Hologic Inc., Cepheid y Mayne Pharma Inc.

Shreyasi Asthana. Single-Dose Penicillin Matches Three Doses in Syphilis - Medscape - September 18, 2025.

La vacuna de ARN circular que codifica un inmunógeno quimérico de B6 y M1 demuestra una respuesta inmunitaria robusta contra el virus de la hepatitis C (MPXV)

El brote de MPXV ha sido declarado Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional en dos ocasiones, y su estado se mantiene vigente, lo que pone de relieve la urgencia de esta crisis sanitaria mundial. Por lo tanto, es fundamental desarrollar vacunas seguras y eficaces dirigidas específicamente al virus de la hepatitis C (MPXV). Un estudio de **Jiahao Wu y colegas** presenta una vacuna bivalente de ARN circular (ARN circular) que codifica un inmunógeno quimérico que comprende la fusión en tándem del antígeno B6 de los viriones con envoltura extracelular del MPXV y el antígeno M1 de los viriones maduros intracelulares (ARN circular B6M1). El inmunógeno quimérico B6M1 conserva la conformación de los principales epítomos neutralizantes derivados de ambos

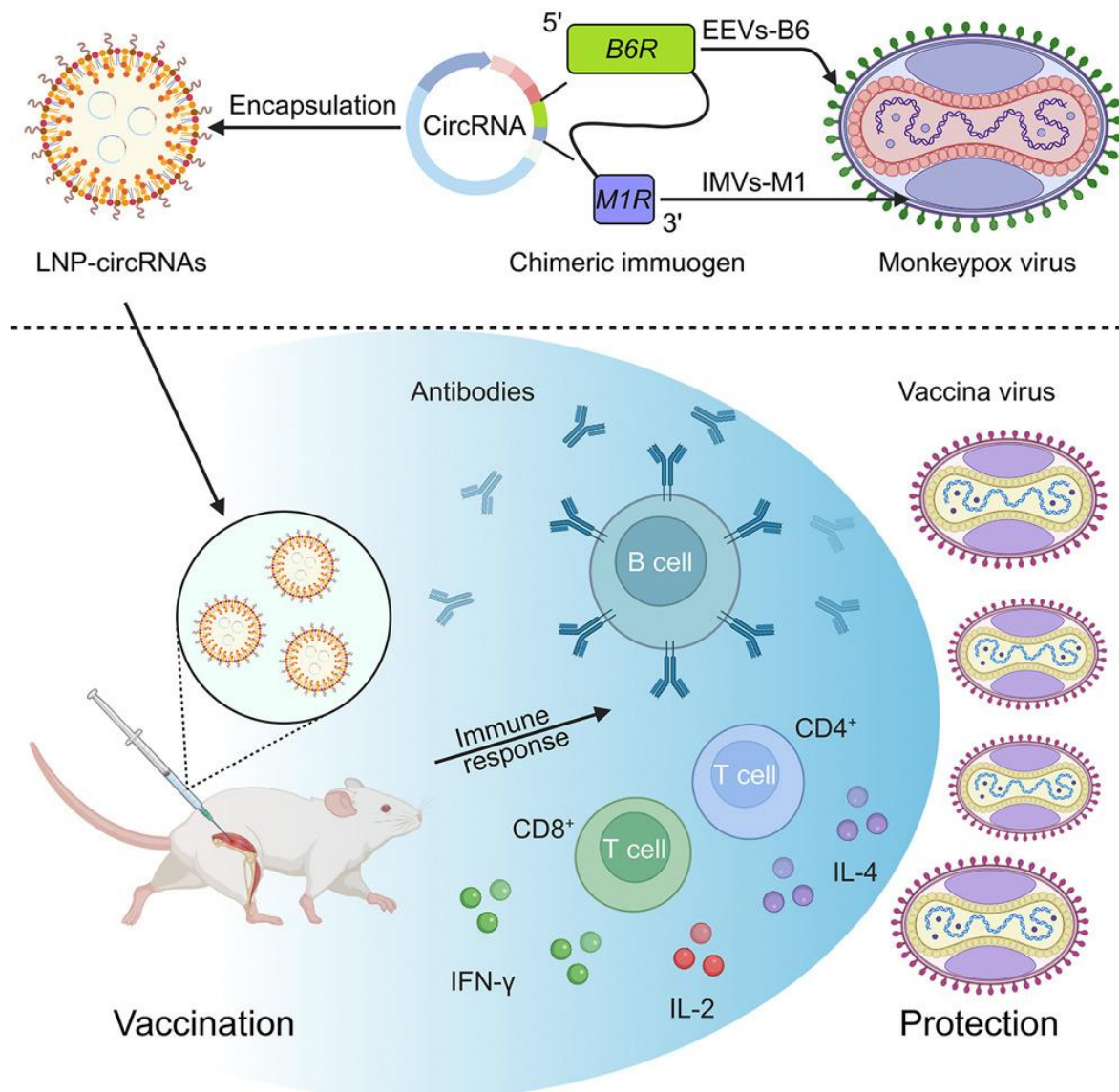
antígenos. Además, la vacuna CircRNAB6M1 genera potentes anticuerpos neutralizantes contra MPXV y VACV, a la vez que induce respuestas de linfocitos T específicos de antígeno. La vacuna CircRNAB6M1 confiere protección completa a los ratones inmunizados contra la exposición letal a VACV. En conjunto, estos hallazgos identifican candidatos inmunógenos prometedores para el desarrollo de vacunas de circRNA de próxima generación contra MPXV y otros ortopoxvirus.

El mpox es una enfermedad zoonótica similar a la viruela causada por el virus mpox (MPXV). Aunque históricamente se ha clasificado como una enfermedad zoonótica rara en zonas no endémicas, los brotes recientes ponen de relieve su potencial de transmisión eficiente entre personas más allá de las regiones endémicas. Desde el brote mundial de MPXV en 2022, la Organización Mundial de la Salud lo ha declarado Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) en dos ocasiones, el 23 de julio de 2022 y el 14 de agosto de 2024, respectivamente. Hasta el 31 de agosto de 2025, se habían notificado más de 162 000 casos confirmados y 424 fallecimientos en 140 países (https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/).

La vacunación es el método definitivo para prevenir y controlar la transmisión e infección por MPXV. Sin embargo, actualmente no existe una vacuna específica contra el MPXV. Debido a la similitud de los virus y los principales antígenos protectores, se han aprobado dos vacunas basadas en el virus vaccinia vivo atenuado (VACV), ACAM2000 y JYNNEOS, para prevenir el MPXV. Aunque estas dos vacunas muestran protección cruzada, no pueden prevenir completamente la infección por MPXV durante los brotes. Además, como vacunas de virus vivos, también tienen riesgos potenciales con muchos componentes de inhibición inmunitaria y no se recomiendan para personas inmunodeprimidas o vacunadas durante el embarazo. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar vacunas más seguras y efectivas, específicamente contra el MPXV, con antígenos definidos. El MPXV produce dos formas de partículas virales, viriones maduros intracelulares (IMV) y viriones con envoltura extracelular (EEV), que poseen diferentes proteínas de superficie y son responsables de mediar la transmisión inter e intrahuésped, respectivamente. Estudios previos han revelado varias proteínas de envoltura inmunológicamente dominantes del VACV que pueden generar anticuerpos neutralizantes, incluyendo A27 y L1 en IMV y A33 y B5 en EEV. Lai et al. encontraron que la vacunación con A27 sola protegía a los ratones del desafío letal del VACV. Galmiche et al. informaron que la inmunización con B5 o A33 proporcionó una protección eficaz contra la viruela. Hooper et al. demostraron que la vacunación con ADN con una combinación de L1 y A33 protegía eficazmente a los ratones del desafío letal del VACV. Además, una combinación de cuatro antígenos (A27, L1, A33 y B5) protegió a los macacos rhesus del desafío letal con MPXV. Además, estudios recientes, después del brote de mpox también demostraron que la inmunización de antígenos homólogos de MPXV (principalmente A29, M1, A35 y B6) con estrategias basadas en proteínas o ARN proporcionó suficiente protección contra el desafío de VACV en ratones y el desafío de MPXV en primates no humanos. Todavía es necesario investigar qué antígeno o combinación de antígenos es eficaz para generar inmunidad protectora contra el desafío letal de MPXV. Además, la mayoría de las vacunas MPXV informadas utilizan un enfoque de co-inmunización con múltiples antígenos, lo que genera altos costos y dificultades en la traducción y aplicación clínica. En consecuencia, la selección meticulosa de antígenos, la combinación racional de antígenos, el diseño estratégico de antígenos quiméricos y la utilización de plataformas de vacunas apropiadas mejorarán significativamente el desarrollo de vacunas MPXV.

Tras el tremendo éxito de las vacunas de ARNm contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019, se han estado desarrollando numerosos candidatos a vacunas de ARNm contra otros patógenos importantes. En respuesta a la reciente epidemia de MPXV, varios estudios han demostrado que las vacunas basadas en ARNm podrían proporcionar una protección eficaz contra MPXV en ratones y primates no humanos. Sin embargo, debido a su inestabilidad inherente e inmunogenicidad no deseada, las vacunas de ARNm actuales aún tienen ciertas limitaciones para una aplicación extensiva. En comparación con el ARNm lineal, el ARN circular (circARN) es altamente estable debido a su estructura circular cerrada covalentemente. Además, el circARN es menos inmunogénico incluso sin modificaciones de nucleótidos. Estas ventajas hacen que el circARN sea más adecuado para el desarrollo de vacunas. Los autores chinos desarrollaron un candidato a vacuna de circARN con

Antígenos quiméricos B6 y M1 (CircRNAB6M1) y se demostró que la vacuna CircRNAB6M1 indujo potentes anticuerpos específicos contra B6 y M1 y respuestas de linfocitos T. La vacuna CircRNAB6M1 generó anticuerpos neutralizantes significativamente más altos contra MPXV y VACV que los inducidos por VACV y logró suficiente protección cruzada en ratones con exposición letal a VACV. Este diseño de antígeno quimérico, que permite la preparación de una vacuna multivalente de circRNA en un solo proceso, es rentable y puede facilitar el proceso comercial, lo que representa una posible estrategia para el desarrollo de vacunas MPXV basadas en ARN.



Wu, Jiahao et al. CircRNA vaccine encoding a chimeric immunogen of B6 and M1 demonstrates robust immune responses against MPXV. *Cell Reports*, Volume 44, Issue 10, 116432, 2025.

Analgésicos comunes podrían acelerar la resistencia a los antibióticos

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa una amenaza global para la salud pública. Informes recientes estimaron que 4.95 millones de muertes en 2019 estuvieron asociadas con la RAM. Además de los antibióticos, también se ha demostrado que el uso de medicamentos no antibióticos (NAM), como diuréticos, estatinas e inhibidores de la bomba de protones, contribuye a la aparición de la RAM.

Investigadores australianos, dirigidos por Henrietta Venter en la Universidad de Australia del Sur, Adelaida, realizaron experimentos de laboratorio para determinar si los NAM de uso común, en concentraciones similares a las encontradas en el intestino de los residentes de residencias de ancianos, podrían potenciar la mutagénesis inducida por ciprofloxacino en *Escherichia coli*.

Los fármacos analizados incluyeron ibuprofeno, diclofenaco, acetaminofén (paracetamol), furosemida, metformina, atorvastatina, tramadol, temazepam y pseudoefedrina. Los hallazgos se publicaron en *npj Antimicrobials and Resistance*, parte de la colección de *Nature*.

Los investigadores eligieron residencias de ancianos como entorno modelo porque los adultos mayores suelen tomar múltiples medicamentos, no solo antibióticos, sino también analgésicos, somníferos y antihipertensivos. Algunas personas pueden tomar hasta nueve medicamentos diferentes al día. Esta población también representa uno de los mayores consumidores de antibióticos, que con frecuencia se usan en exceso en centros de atención a largo plazo para tratar infecciones urinarias y respiratorias.

Dado que los NAM se recetan a menudo junto con antibióticos, el equipo midió las frecuencias de mutación en presencia de ciprofloxacino, un antibiótico fluoroquinolónico conocido por inducir mutaciones genéticas y ampliamente utilizado para tratar infecciones del tracto urinario, una de las infecciones bacterianas más comunes en adultos mayores. El uso frecuente de ciprofloxacino ya ha provocado la aparición de *E. coli* resistente a la ciprofloxacina, lo que representa una amenaza creciente en los entornos de residencias de ancianos. Para evaluar el efecto de los nueve NAM, así como la combinación de dos, los investigadores evaluaron la frecuencia de mutación en dos cepas de *E. coli*: *E. coli* BW25113 (un derivado de la cepa estándar de laboratorio *E. coli* K-12) y *E. coli* 6146, aislada de las heces de un residente de una residencia de ancianos. Posteriormente, se evaluó la susceptibilidad antimicrobiana de las mutantes inducida por la exposición a NAM y se analizaron los mecanismos genéticos de resistencia mediante secuenciación del genoma completo.

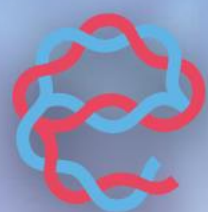
En general, los resultados mostraron que dos analgésicos de uso común, el ibuprofeno y el acetaminofén, pueden exacerbar significativamente la resistencia a los antibióticos mediante mutaciones en concentraciones relevantes para el intestino. Esto se reflejó en un mayor número de mutantes bacterianos y una mayor densidad celular máxima.

Otros NAM, como el diclofenaco y la furosemida, también aumentaron la frecuencia de mutación en comparación con el grupo control (ciprofloxacino con dimetilsulfóxido). Por el contrario, el temazepam, el tramadol y la pseudoefedrina tuvieron un impacto mínimo en la frecuencia de mutación en ambas cepas de *E. coli* analizadas. El estudio halló que el diclofenaco aumentó la biodisponibilidad de la ciprofloxacina, descartando la posibilidad de que su efecto sobre la frecuencia de mutación se debiera simplemente a una menor disponibilidad de antibióticos. Cuando las bacterias se expusieron tanto a ibuprofeno como a paracetamol, la frecuencia de mutación resultante fue similar a la del ibuprofeno solo, lo que sugiere que no hay un efecto acumulativo al combinar ambos fármacos.

Sin embargo, las mutantes derivadas de la exposición a dos NAM mostraron mayores niveles de resistencia a la ciprofloxacina. Además, las mutantes de ambas cepas de *E. coli*, BW25113 y 6146, mostraron una sensibilidad reducida (al menos cuatro veces) a múltiples antibióticos. El aumento de la resistencia fue particularmente marcado para la ciprofloxacina, llegando hasta 32 veces en algunos casos.

La resistencia no se limitó a las fluoroquinolonas. También se extendió a antibióticos betalactámicos como amoxicilina, ceftazidima y meropenem, así como a levofloxacina y minociclina.

Pascale Pierard. Common Painkillers May Accelerate Antibiotic Resistance, Study Warns - Medscape - October 16, 2025.



euroespes
health



Genómica

La mitofagia mediada por ubiquitina regula la herencia de mutaciones del ADN mitocondrial

La producción mitocondrial de trifosfato de adenosina (ATP) es esencial para la vida y depende de la cooperación del ADN mitocondrial (ADNmt) con el genoma nuclear. Sin embargo, se sabe poco sobre los mecanismos que garantizan la compatibilidad entre el núcleo y el ADNmt. **Frison et al.** descubrieron que las mitocondrias que albergan una mutación en el ADNmt evaden el control de calidad mitocondrial al inhibir el sistema de ubiquitina-proteasoma. En modelos murinos, la restauración de la ubiquitinación mitocondrial mediante la pérdida de la peptidasa 30 específica de ubiquitina (Usp30) aumentó la selección purificadora del ADNmt en la embriogénesis temprana. *In vitro*, la inhibición genética o química de la Usp30 redujo la carga de mutantes al aumentar la autofagia mitocondrial mediada por ubiquitina. Por lo tanto, la Usp30 constituye una diana prometedora para el tratamiento y la prevención de trastornos del ADNmt.

La síntesis mitocondrial de trifosfato de adenosina es esencial para la vida eucariota, pero depende de la cooperación de dos genomas: el ADN nuclear y el ADN mitocondrial (ADNmt). El ADNmt muta aproximadamente 15 veces más rápido que el genoma nuclear, lo que pone en entredicho esta relación simbiótica. Es probable que se hayan desarrollado mecanismos para moderar el impacto de la mutagénesis del ADNmt, pero se comprenden poco. Michele Frison y colegas observaron la selección purificadora de una mutación del ADNmt de ratón modulada por la peptidasa 30 específica de ubiquitina (Usp30) durante la transición materno-cigótica. *In vitro*, la inhibición de la Usp30 resumió estos hallazgos al aumentar la autofagia mitocondrial mediada por ubiquitina (mitofagia). También observaron que una alta carga mutante, o heteroplasmia, altera el sistema ubiquitina-proteasoma, lo que explica cómo las mutaciones pueden evadir el control de calidad y causar enfermedades. La inhibición de USP30 desencadena la mitofagia latente, reduciendo el ADNmt mutante en células con alta heteroplasmia. Estos hallazgos sugieren una posible estrategia para prevenir trastornos mitocondriales.

Michele Frison et al. Ubiquitin-mediated mitophagy regulates the inheritance of mitochondrial DNA mutations. Science, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769, pp. 156-163. DOI: 10.1126/science.adr5438

Acumulación de mutaciones heteroplásmicas del ADNmt en nefropatías

Tanto el genoma nuclear como el mitocondrial acumulan mutaciones a lo largo de la vida de cada persona, y lo mismo se ha observado en ratones. De los órganos principales, se ha informado que los riñones, en particular, acumulan el mayor número de mutaciones mitocondriales. Al estudiar modelos murinos de lesión renal aguda y crónica, así como pacientes con enfermedad renal, **Huang et al.** identificaron un círculo vicioso en el que la acumulación de mutaciones en el genoma mitocondrial contribuye a la lesión renal, lo que a su vez promueve la acumulación de nuevas mutaciones, lo que en última instancia aumenta el riesgo de fibrosis y deterioro crónico.

Las mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) adquiridas somáticamente se acumulan con la edad, pero los mecanismos y las consecuencias de esta acumulación son poco conocidos. Huihui Huang y colegas muestran que las lesiones transitorias inducen una ráfaga de mutaciones persistentes del mtADN que deterioran la resiliencia a futuras lesiones. Las mutaciones del mtADN suprimieron el metabolismo de nucleótidos de alto consumo energético. La reposición de adenosina, pero no de otros nucleótidos, restauró la generación de trifosfato de adenosina, que requirió una enzima biosintética de purina codificada nuclearmente, la adenilato quinasa 4 (AK4). El análisis de 369 912 participantes del Biobanco del Reino Unido reveló una asociación graduada entre la carga de mutaciones y la gravedad de la enfermedad renal crónica, así como un aumento independiente en el riesgo de futuros eventos de lesión renal aguda ($P < 10^{-7}$). Por lo tanto, las mutaciones heteroplásmicas del mtADN pueden reflejar el efecto acumulativo de las lesiones agudas en las células metabólicamente activas, deteriorando las funciones principales de una manera susceptible a la biosíntesis de purina controlada nuclearmente.

Huihui Huang et al. Reversible compromise of physiological resilience by accumulation of heteroplasmic mtDNA mutations. Science, 4 Sep 2025, Vol 390, Issue 6769, pp. 164-172. DOI: 10.1126/science.adk7978

Un eje de señalización ectópico Hedgehog impulsa el crecimiento tumoral direccional en un modelo murino de osteocondroma hereditarios

El crecimiento óseo longitudinal se produce en las placas de crecimiento. Los osteocondromas múltiples hereditarios (HMO) provocan la formación de tumores óseos benignos en las placas de crecimiento en niños. Estos tumores dejan de crecer después de la pubertad, pero no retroceden, lo que provoca anomalías esqueléticas. En un modelo murino de HMO, **Catheline et al.** descubrieron que los osteocondromas adquirirían una arquitectura similar a la de la placa de crecimiento al emerger del tejido conectivo que la rodea. El crecimiento tumoral se vio impulsado por el establecimiento de un eje de crecimiento ectópico ortogonal al del hueso del que emergió y, al igual que una placa de crecimiento normal, dependió de la señalización Hedgehog. Los hallazgos arrojan luz sobre el origen y el desarrollo de los osteocondromas y sugieren posibles dianas para ralentizar su crecimiento en pacientes.

Los osteocondromas caracterizan el raro trastorno pediátrico denominado osteocondromas múltiples hereditarios (HMO). Los tumores se originan en el pericondrio de la placa de crecimiento a lo largo de elementos esqueléticos, aparecen primero como cartílago ectópico y luego crecen unidireccionalmente, colisionando con las estructuras circundantes y dañándolas. El HMO está causado por mutaciones que afectan a las sintasas de heparán sulfato (HS) EXT1 o EXT2, lo que provoca una deficiencia de HS y una actividad aberrante de los factores de crecimiento que se unen a HS. Sarah E. Catheline y colegas investigaron las vías de señalización y los mecanismos que subyacen al crecimiento tumoral en HMO utilizando ratones con deficiencia condicional de Ext1 en la placa de crecimiento y el pericondrio. Los tumores en desarrollo mostraron una señalización Hedgehog (Hh) activa en su porción cartilaginosa y la presencia de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) en su borde distal, lo que generó un eje ectópico Hh-PTHrP ortogonal al que dirige el alargamiento óseo normal en la placa de crecimiento adyacente. En mutantes Ext1, la pérdida del efector de la señalización Hh, Smoothed (Smo), redujo el crecimiento tumoral, mientras que la pérdida en heterocigosis del inhibidor de Smo, Patched1 (Ptch1), lo incrementó. Dos factores de crecimiento que se unen a HS y promueven el crecimiento normal del cartílago en la placa de crecimiento, BMP2 y activina A, no ejercieron su actividad procondrogénica normal cuando se bloqueó la señalización Hh, lo que demuestra que esta es esencial para la condrogénesis. En conjunto, estos hallazgos muestran que los osteocondromas usurpan un mecanismo de señalización fisiológica para guiar e impulsar su crecimiento direccional, lo que les permite dañar los tejidos circundantes, y sugieren posibles dianas terapéuticas.

Sarah E. Catheline et al. An ectopic Hedgehog signaling axis drives directional tumor outgrowth in a mouse model of hereditary multiple osteochondromas. Science Signaling, 7 Oct 2025, Vol 18, Issue 907. DOI: [10.1126/scisignal.adu6357](https://doi.org/10.1126/scisignal.adu6357)



euroespes
health

Terapia génica

Terapias génicas basadas en AAV para enfermedades neurodegenerativas

VectorY Therapeutics, empresa biotecnológica especializada en el desarrollo de terapias con anticuerpos vectorizados para enfermedades neurodegenerativas, y Shape Therapeutics Inc., líder en medicamentos genéticos de última generación, anunciaron una nueva colaboración. El acuerdo otorga a VectorY la opción exclusiva de licenciar la cápside del virus adenoasociado (AAV) diseñado por Shape, SHP-DB1, para su uso con sus cargas útiles de anticuerpos vectorizados contra tres dianas terapéuticas clave.

La colaboración aprovecha la plataforma de ingeniería de AAV patentada de Shape, que ha creado un serotipo de AAV diseñado para penetrar profundamente en el cerebro. La cápside de AAV de Shape, SHP-DB1, es un AAV5 modificado con una capacidad mejorada para alcanzar regiones del cerebro previamente inaccesibles tras la administración intravenosa. A diferencia de otros serotipos de AAV como el AAV9, este AAV especializado desvía su acción del hígado y el ganglio de la raíz dorsal, minimizando el riesgo de toxicidad. Esto lo convierte en un vehículo de administración ideal para medicamentos genéticos, especialmente para enfermedades que requieren una administración generalizada en el cerebro.

VectorY será responsable del desarrollo y la comercialización de las terapias resultantes. Según los términos del acuerdo, Shape recibirá un pago inicial y podría recibir hasta 1200 millones de dólares en pagos por hitos, incluyendo regalías escalonadas sobre futuras ventas. La colaboración permitirá la administración intravenosa de varios programas en la línea de desarrollo preclínico de VectorY, incluyendo:

VTx-003: Un anticuerpo vectorizado dirigido a huntingtina mutante (mHTT) y TDP-43 para la enfermedad de Huntington.

VTx-005: Un anticuerpo vectorizado dirigido a tau fosforilada para la enfermedad de Alzheimer.

El director ejecutivo interino de Shape, Adrian Briggs, expresó su entusiasmo por el acuerdo, afirmando: «Este acuerdo destaca el poder de la plataforma de ingeniería de AAV de Shape y nuestros datos innovadores que demuestran la capacidad de SHP-DB1 para administrar medicamentos genéticos a regiones profundas del cerebro. Nuestro compromiso es ampliar el acceso a nuestras cápsides mediante colaboraciones que faciliten nuevas opciones de tratamiento para los pacientes». VectorY está desarrollando su principal activo, VTx-002, un anticuerpo vectorizado basado en AAV5 para la ELA, con la presentación prevista de la solicitud de autorización de comercialización (IND) y la solicitud de autorización de comercialización (CTA) para finales de 2025. Esta nueva colaboración con Shape Therapeutics en el marco de AAV refuerza la misión de VectorY de ofrecer tratamientos únicos modificadores de la enfermedad para pacientes con trastornos del sistema nervioso central (SNC) mediante tecnología AAV segura y eficaz.

Fuente: https://www.businesswire.com/news/home/20250918237509/en/VectorY-Therapeutics-and-Shape-Therapeutics-Announce-Option-and-License-Agreement-to-Advance-Vectorized-Antibodies-for-Neurodegenerative-Diseases-Using-an-AAV5-Derived-CNS-Capsid?utm_campaign=shareaholic&utm_medium=copy_link&utm_source=bookmark

Terapia génica para la enfermedad de Huntington

En un gran avance para las enfermedades neurodegenerativas, uniQure N.V. ha anunciado datos preliminares positivos de su estudio piloto de fase I/II de AMT-130, una terapia génica AAV en investigación para la enfermedad de Huntington. La compañía informó que el tratamiento con AAV en dosis altas ralentizó significativamente la progresión de la enfermedad, ofreciendo una posible solución modificadora de la enfermedad para este devastador trastorno hereditario.

El estudio, que utilizó un control externo emparejado por puntuación de propensión, cumplió con los criterios de valoración primarios y secundarios clave preespecificados. A los 36 meses, los pacientes que recibieron la terapia génica con AAV en dosis alta demostraron una ralentización

estadísticamente significativa de la progresión, medida tanto por la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (cUHDRS) como por la Capacidad Funcional Total (TFC).

“Estos datos innovadores son los más convincentes en este campo hasta la fecha y subrayan los posibles efectos modificadores de la enfermedad de Huntington, donde persiste una necesidad urgente”, afirmó la Dra. Sarah Tabrizi, experta líder en el campo. “Estos datos indican que el AMT-130 tiene el potencial de ralentizar significativamente la progresión de la enfermedad, ofreciendo una esperanza largamente esperada a las personas y familias afectadas por esta devastadora enfermedad”.

Los datos, con fecha límite del 30 de junio de 2025, mostraron resultados sólidos para la terapia génica con AAV:

cUHDRS: Se observó una ralentización estadísticamente significativa del 75% de la progresión de la enfermedad ($p = 0.003$). TFC: La terapia logró una reducción estadísticamente significativa del 60% en la progresión de la enfermedad ($p=0.033$).

Biomarcador de apoyo: Una reducción media de la proteína ligera del neurofilamento (NfL) del líquido cefalorraquídeo (LCR), un biomarcador clave de neurodegeneración, respaldó aún más los hallazgos clínicos positivos.

La compañía cree que los resultados consistentes observados en el grupo de dosis alta, en comparación con las tendencias variables en el grupo de dosis baja, reflejan una respuesta dependiente de la dosis al tratamiento mediado por AAV.

La terapia génica con AAV se administró en una sola dosis mediante neurocirugía guiada por resonancia magnética directamente en el cuerpo estriado. Según el Dr. Walid Abi-Saab, director médico de uniQure, estos hallazgos proporcionan "evidencia importante que respalda las terapias génicas con AAV de administración única y precisa para el tratamiento de trastornos neurológicos".

La FDA ha otorgado al AMT-130 las designaciones de Terapia Innovadora y Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa (RMAT), lo que refleja la gran necesidad médica no satisfecha y los prometedores datos clínicos iniciales. uniQure planea reunirse con la FDA a finales de este año para analizar los datos y tiene previsto presentar una Solicitud de Licencia de Biológicos (BLA) en el primer trimestre de 2026. Esta posible aprobación podría marcar un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, pasando del manejo sintomático a una intervención genética única y potencialmente curativa mediante una plataforma de administración de AAV.

Fuente: <https://www.uniqure.com/investors-media/press-releases>.

Terapia CRISPR para la amiloidosis familiar

Intellia Therapeutics, Inc. anunció datos convincentes de seguimiento a largo plazo de su estudio de fase 1 en curso sobre nexiguran ziclumeran (nex-z), una terapia en investigación basada en CRISPR para la amiloidosis ATTR hereditaria con polineuropatía (ATTRv-PN). Los resultados, presentados en la 5ª Reunión Anual Internacional sobre Amiloidosis ATTR en Baveno, Italia, y publicados simultáneamente en el *New England Journal of Medicine*, muestran que una sola dosis de nex-z logra una reducción profunda y duradera de la proteína causante de la enfermedad, TTR, hasta por tres años.

Nex-z, que utiliza la tecnología de edición genética CRISPR/Cas9, está diseñado como un tratamiento de una sola administración que inactiva el gen TTR en el hígado, deteniendo así la producción de la proteína transtiretina (TTR) mal plegada que se acumula en el organismo.

Los datos confirman el efecto terapéutico sostenido del tratamiento de dosis única:

Reducción duradera: Los pacientes que recibieron una dosis única de 0.3 mg/kg o superior ($n=33$) mantuvieron una reducción media de la TTR sérica del 92% a los 24 meses.

Datos a tres años: Entre los 12 pacientes que alcanzaron los 36 meses de seguimiento, la reducción media de la TTR sérica se mantuvo consistentemente alta en un 90%.

El Dr. John Leonard, director ejecutivo de Intellia, enfatizó que se espera que estas reducciones consistentes y profundas de la TTR se traduzcan en mejores resultados para los pacientes.

Más allá de los datos de biomarcadores, el estudio mostró tendencias favorables en indicadores clínicos y funcionales clave, lo que sugiere que la terapia podría estar deteniendo o revirtiendo la progresión de la enfermedad:

Mejora de la neuropatía: A los 24 meses, 13 de los 18 pacientes evaluados (72%) mostraron una mejoría clínicamente significativa (una mejora de ≥ 4 puntos) en la evaluación mNIS+7 (puntuación de deterioro neuropático modificado +7). Esto incluyó a pacientes que habían estado progresando con tratamientos estándar previos.

Estabilidad funcional: En los 36 pacientes, los valores medios de los criterios de valoración secundarios, como el índice de masa corporal modificado (IMCm), el cuestionario Norfolk de calidad de vida y neuropatía diabética (QoL-DN) y el biomarcador de neurodegeneración NfL (cadena ligera de neurofilamentos), mostraron una tendencia hacia la mejoría de la enfermedad.

Puntuaciones de discapacidad: El 89% de los pacientes mostró una mejoría o estabilidad en sus puntuaciones de discapacidad por polineuropatía (PND) a lo largo de 24 meses, en comparación con el valor inicial.

En general, la terapia fue bien tolerada en todas las dosis, y los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron reacciones leves o moderadas a la infusión.

El ensayo pivotal de fase 3 MAGNITUDE-2 de Intellia para ATTRv-PN está actualmente reclutando pacientes con rapidez, y se espera que la inscripción de pacientes finalice en el primer semestre de 2026. El ensayo es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar en mayor profundidad la eficacia y seguridad de nex-z. Intellia prevé presentar una solicitud de licencia de productos biológicos (BLA) para la terapia para 2028.

La amiloidosis ATTR es una enfermedad rara, progresiva y mortal causada por la acumulación de la proteína TTR mal plegada, que provoca graves complicaciones en los nervios, el corazón y el sistema digestivo. Se estima que unas 50 000 personas en todo el mundo padecen la forma hereditaria de la enfermedad.

Fuente: <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-announces-positive-longer-term-phase-1>

Terapia génica para la enfermedad de Canavan

Una innovadora terapia génica para la enfermedad de Canavan, un trastorno neurodegenerativo infantil mortal, ha mostrado resultados prometedores, según un nuevo estudio publicado en la revista *Nature Medicine*. La terapia, rAAV-Olig001-ASPA (MYR-101), desarrollada por Myrtelle Inc., es la primera en dirigirse específicamente a los oligodendrocitos, las células cerebrales responsables de la producción de mielina, y administrarles un gen funcional. Este avance ofrece un rayo de esperanza a los pacientes con una enfermedad que actualmente no cuenta con tratamientos aprobados.

El ensayo clínico de fase 1/2 demostró mejoras significativas en varias áreas clave en ocho niños con enfermedad de Canavan típica, a quienes se les realizó un seguimiento de hasta dos años después del tratamiento. Los resultados preliminares indican que la terapia con aav fue bien tolerada, sin efectos adversos graves atribuidos al tratamiento en sí. Los autores del estudio destacaron la capacidad de la terapia para reducir los niveles de N-acetilaspártato (NAA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que constituye una evidencia temprana de su efecto terapéutico. “La reducción de los niveles de NAA en el LCR, el aumento del volumen de mielina y las mejoras funcionales en los pacientes tratados representan un avance significativo para aquellos que actualmente no cuentan con opciones de tratamiento aprobadas”, afirmó Adrian Stecyk, director

ejecutivo de Myrtelle. “La publicación de *Nature Medicine* subraya el potencial de rAAV-Olig001-ASPA para servir como terapia modificadora de la enfermedad de Canavan”.

La enfermedad de Canavan está causada por mutaciones en el gen ASPA, que provoca una deficiencia de la enzima aspartoacilasa. Esta deficiencia altera el metabolismo del NAA y provoca una desmielinización grave, o la formación inadecuada de la vaina de mielina que aísla las fibras nerviosas. MYR-101 utiliza un vector AAV recombinante patentado para administrar un gen ASPA funcional directamente a los oligodendrocitos. Esto tiene como objetivo restaurar la actividad enzimática y facilitar la reparación de la mielina.

Mediante resonancia magnética sintética (SyMRI), los investigadores observaron aumentos significativos en el volumen de mielina cerebral, lo que indica una nueva mielinización. Una imagen del cerebro de un paciente de Canavan antes y 12 meses después del tratamiento mostró una mejora en el volumen de mielina y una reducción del agua cerebral.

Además de las mejoras bioquímicas y de imagen, los participantes del ensayo también mostraron mejoras en el desarrollo en comparación con los controles históricos. Estas mejoras se evaluaron mediante las Escalas de Mullen para el Aprendizaje Temprano (MSEL), y todos los participantes mejoraron en al menos dos o más dominios, y la mayoría en tres o más, lo que refleja amplias mejoras funcionales. Los resultados respaldan el potencial de la terapia como tratamiento modificador de la enfermedad.

La terapia rAAV-Olig001-ASPA (MYR-101) ha recibido una atención regulatoria significativa. La FDA la seleccionó para el programa piloto de Apoyo a Ensayos Clínicos para el Avance de la Terapia de Enfermedades Raras (START). Es una de las cuatro terapias génicas reguladas por el CBER que ha recibido esta designación, lo que proporciona un mayor apoyo regulatorio para acelerar el desarrollo.

El producto también ha recibido otras designaciones clave, entre ellas:

Terapia Avanzada en Medicina Regenerativa (RMAT)

Designaciones de Medicamento Huérfano, Enfermedad Pediátrica Rara y Vía Rápida de la FDA

Designación de Medicamento Huérfano y Clasificación de Producto Medicinal de Terapia Avanzada (ATMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Designación de Vía Innovadora de Licencias y Acceso (ILAP) de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA)

La enfermedad de Canavan (EC) es una enfermedad cerebral genética rara, mortal y progresiva. Los síntomas iniciales, que pueden aparecer alrededor de los meses de edad, incluyen dificultad para controlar la cabeza, un tamaño de cabeza anormalmente grande y retrasos en el desarrollo. A medida que la enfermedad progresa, los niños suelen sufrir convulsiones, espasticidad y un deterioro muscular grave, y la mayoría desarrolla complicaciones potencialmente mortales aproximadamente a los 10 años de edad. Actualmente, solo se dispone de tratamientos paliativos. La publicación de este estudio marca un paso significativo hacia una posible cura para esta devastadora enfermedad.

Fuente: <https://www.prnewswire.com/news-releases/myrtelle-announces-nature-medicine-publication-of-interim-results-from-its-phase-12-clinical-trial-of-investigational-gene-therapy-raav-olig001-aspa-for-canavan-disease-302557585.html>; <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03919-w>

Terapia génica para el síndrome de Angelman

Investigadores de UC Davis Health han logrado un avance significativo en el tratamiento del síndrome de Angelman, un trastorno poco común del neurodesarrollo. Una nueva terapia génica, actualmente en pruebas preclínicas, busca reducir o eliminar los síntomas de la afección reemplazando una proteína faltante por una funcional. La investigación está financiada por una subvención de 4.5 millones de dólares del Instituto de Medicina Regenerativa de California (CIRM).

El proyecto es una colaboración entre la neurocientífica Jill Silverman y el profesor asociado Joseph Anderson, especializado en el desarrollo de terapias génicas con células madre. El síndrome de Angelman, que afecta a aproximadamente 1 de cada 15 000 nacidos vivos, se debe a la pérdida del

gen funcional UBE3A, lo que provoca un deterioro de la función del sistema nervioso y una serie de síntomas que incluyen retrasos en el desarrollo, convulsiones y dificultades del habla.

Esta innovadora terapia funciona modificando las células madre de la médula ósea del propio paciente para que actúen como vehículo de administración de una versión funcional del gen UBE3A. Según Anderson, la terapia utiliza esencialmente el sistema inmunitario del paciente como vehículo de administración para que la proteína terapéutica llegue al cerebro. Este enfoque, que ha tenido éxito en el tratamiento de otras enfermedades, nunca antes se había utilizado para una afección del neurodesarrollo.

En un estudio inicial publicado en 2021, los investigadores demostraron que la terapia revirtió con éxito los síntomas del síndrome de Angelman en modelos de ratones adultos y los previno en modelos de ratones muy jóvenes. Este hallazgo representó un gran avance, ya que contradijo la creencia previa de que los síntomas de la afección no podían revertirse más allá de la primera infancia.

La investigación actual se centra en garantizar la seguridad de la terapia mientras el equipo se prepara para pasarla a ensayos clínicos en humanos. Una parte clave de este trabajo consiste en encontrar el equilibrio preciso de la proteína UBE3A: una cantidad insuficiente causa el síndrome de Angelman, mientras que una cantidad excesiva puede provocar otro trastorno del neurodesarrollo, el síndrome Dup15q.

Los investigadores creen que, de tener éxito, este enfoque de terapia génica podría ampliarse para tratar otros trastornos del neurodesarrollo, ofreciendo nuevas esperanzas a los pacientes y sus familias.

Fuente: <https://health.ucdavis.edu/news/headlines/uc-davis-scientists-pioneer-stem-cell-gene-therapy-for-angelman-syndrome/2025/09>

Terapia génica AAV para la retinosis pigmentaria

Ocugen, Inc. anunció la firma de un acuerdo de licencia con Kwangdong Pharmaceutical, Co., Ltd., que otorga a la compañía coreana los derechos exclusivos de OCU400, una terapia génica para el tratamiento de la retinosis pigmentaria (RP), en el mercado surcoreano.

El acuerdo busca acercar la novedosa terapia génica AAV a aproximadamente 7000 personas en la República de Corea que padecen RP, un grupo de trastornos genéticos que causan pérdida progresiva de la visión. El acuerdo incluye el pago de derechos de licencia por adelantado y objetivos de desarrollo a corto plazo para Ocugen de hasta 7.5 millones de dólares. La compañía también recibirá los objetivos de ventas y una regalía del 25% sobre las ventas netas generadas por Kwangdong.

“Nos entusiasma asociarnos con Kwangdong como nuestro primer socio regional en el desarrollo y la comercialización de nuestras terapias génicas modificadoras a nivel mundial”, declaró el Dr. Shankar Musunuri, presidente, director ejecutivo y cofundador de Ocugen. “OCU400 es una posible terapia única para la RP y, tras la aprobación regulatoria local, los pacientes en Corea con esta devastadora afección podrán acceder a OCU400 a través de Kwangdong”.

Kwangdong, una de las compañías farmacéuticas líderes de Corea, se dispone a fortalecer su cartera de productos oftalmológicos con este acuerdo. El director ejecutivo y presidente de la compañía, SungWon Choi, declaró: “Desde la perspectiva de la compañía, este acuerdo con Ocugen es especialmente significativo, ya que nos permite fortalecer aún más nuestra cartera de productos oftalmológicos, junto con nuestra cartera actual de productos para la presbicia y la miopía pediátrica”.

Ocugen está avanzando actualmente en la fase 3 del desarrollo clínico de OCU400 en EE. UU., con la presentación de la Solicitud de Licencia de Biológicos (BLA) prevista para 2026. Kwangdong planea utilizar los datos clínicos de Ocugen y la solicitud de BLA como parte de su propia solicitud regulatoria para su aprobación en Corea.

Fuente: <https://ir.ocugen.com/news-releases/news-release-details/ocugen-inc-and-kwangdong-pharmaceutical-co-ltd-complete-license>

Terapia CRISPR para Angioedema Hereditario

Intellia Therapeutics anunció que ha completado la inscripción para su estudio global de fase 3 HAELO de lonvoguran ziclumeran (lonvo-z), una terapia basada en CRISPR para el tratamiento del angioedema hereditario (AEH). Este hito se alcanzó tan solo nueve meses después de la administración de la primera dosis al paciente. La compañía prevé publicar los datos preliminares en el primer semestre de 2026 y planea presentar una solicitud de licencia de productos biológicos (BLA) en el segundo semestre de ese año. Este cronograma respalda un posible lanzamiento de la terapia en EE. UU. en el primer semestre de 2027. El Dr. John Leonard, director ejecutivo de Intellia, expresó su agradecimiento a los pacientes e investigadores, afirmando que la rápida inscripción refleja la importante necesidad insatisfecha de nuevos tratamientos para el AEH.

El ensayo HAELO es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa la eficacia y la seguridad de una infusión única de 50 mg de lonvo-z. El ensayo incluye al menos 60 adultos y adolescentes con AEH tipo I o tipo II, y su criterio de valoración clave es el número de ataques de AEH y la proporción de pacientes que logran liberarse de ellos.

“Lonvo-z se muestra muy prometedor para transformar positivamente el paradigma del tratamiento del AEH”, afirmó la Dra. Aleena Banerji, investigadora principal del estudio.

Lonvo-z (anteriormente conocido como NTLA-2002) está diseñado para inactivar el gen de la calicreína B1 (KLKB1) en los hepatocitos. Este gen codifica la precalicreína, un precursor de la calicreína plasmática; por lo tanto, su inactivación reduce permanentemente la actividad de la calicreína plasmática y detiene la producción de bradicinina para prevenir los ataques de AEH. La terapia se administra por vía intravenosa en una dosis única de ARNm de Cas9 y ARNg dirigido a KLKB1 mediante nanopartículas lipídicas.

El AEH es una enfermedad genética rara que causa episodios de inflamación graves e impredecibles. Los tratamientos existentes suelen requerir una administración frecuente y de por vida y podrían no prevenir todos los episodios irruptivos. El enfoque de edición genética *in vivo* de lonvo-z, que ha demostrado reducciones duraderas en las tasas de episodios y los niveles de calicreína en ensayos previos, busca ofrecer una solución a largo plazo. La terapia ha recibido varias designaciones regulatorias clave, incluyendo la de medicamento huérfano y la de RMAT por parte de la FDA de EE. UU., lo que destaca su potencial para abordar esta grave afección.

Fuente: <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-completes-enrollment-global-phase-3-haelo>

Terapia génica basada en lentivirus para la alfa talasemia

Un equipo de investigadores de la UCLA, liderado por el Dr. Donald Kohn, pionero en terapia génica, ha desarrollado una prometedora terapia génica con células madre que podría ser un tratamiento curativo de una sola vez para la alfa talasemia mayor (ATM), un grave trastorno sanguíneo hereditario. Los hallazgos se publicaron en la revista *Cell Reports Medicine*. Este avance aborda un nuevo desafío médico creado por las transfusiones de sangre intrauterinas exitosas, que han permitido el nacimiento de niños con este diagnóstico, anteriormente mortal. Sin embargo, estos niños enfrentan problemas de salud y atención especializada durante toda su vida.

La nueva terapia es una forma de medicina personalizada que utiliza las células madre sanguíneas del propio paciente, eliminando la necesidad de un donante compatible y los riesgos asociados a un trasplante de médula ósea, como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). El proceso, conocido como terapia génica *ex vivo*, consiste en recolectar células madre sanguíneas (HSPC) del propio paciente. Estas células se transducen mediante un vector viral, concretamente un lentivirus, para administrarles el gen de α -globina (HBA2) faltante. Finalmente, las células corregidas se devuelven al paciente tras un acondicionamiento mieloablativo. En estudios preclínicos, este enfoque restableció con éxito la producción normal de α -globina en las células del paciente, lo que permitió la creación de hemoglobina funcional.

“La idea de la terapia génica con células madre sanguíneas es corregir la enfermedad a nivel del ADN”, afirmó la primera autora, Eva Segura. Según el Dr. Kohn, si se logra corregir suficientes células, los resultados deberían ser permanentes. Esta investigación surgió gracias a la colaboración con la Dra. Tippi MacKenzie, cirujana pediátrica que contactó con el equipo de la UCLA. El Dr. Kohn cuenta con un historial de éxito en el desarrollo de terapias génicas similares, incluyendo la cura de la ADA-SCID, una inmunodeficiencia grave.

Las talasemias son un grupo de trastornos sanguíneos causados por mutaciones en los genes que producen las cadenas polipeptídicas que forman la hemoglobina (HbA). En la ATM, la forma más grave, se eliminan los cuatro genes de la α -globina, lo que limita drásticamente la síntesis de hemoglobina. Esto provoca anemia grave, daño multiorgánico por sobrecarga de hierro e, históricamente, muerte intrauterina. El nuevo vector lentiviral está diseñado para administrar el gen HBA2 bajo un control transcripcional optimizado, utilizando elementos del gen de la β -globina para asegurar una expresión adecuada. Este enfoque se basa en el éxito de terapias génicas similares para la β -talasemia y la anemia de células falciformes, que recientemente obtuvieron la aprobación de la FDA.

Fuente: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(25\)00435-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379125004355%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(25)00435-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379125004355%3Fshowall%3Dtrue)

La terapia génica con AAV preserva la audición y el equilibrio en modelos animales de sordera *CLIC5*

Científicos de la Universidad de Tel Aviv, en colaboración con investigadores del Hospital Infantil de Boston y la Facultad de Medicina de Harvard, han desarrollado una innovadora terapia génica con AAV que preserva con éxito la audición y el equilibrio en modelos animales con disfunción del oído interno. El nuevo tratamiento con AAV demuestra una mayor eficacia que las estrategias existentes y ofrece una vía prometedora para el tratamiento de una amplia gama de mutaciones que causan pérdida auditiva.

El estudio, dirigido por la profesora Karen Avraham y el estudiante de doctorado Roni Hahn, fue publicado en la portada de la revista *EMBO Molecular Medicine*. Según la profesora Avraham, el oído interno consta de dos sistemas altamente coordinados: el sistema auditivo para el sonido y el sistema vestibular para el equilibrio. Una amplia gama de variantes genéticas puede afectar a estos sistemas, y más de la mitad de los casos de pérdida auditiva congénita se deben a factores genéticos.

Un componente clave de la terapia es el uso de un vector AAV modificado. "Una de las estrategias de tratamiento incluye el uso de vectores virales modificados, en los que el ADN nativo se reemplaza con una secuencia funcional del gen diana", explica Hahn. "Estos vectores AAV aprovechan la capacidad natural del virus para penetrar en las células y administrar la secuencia genética correcta, restaurando así la función normal".

En concreto, los investigadores investigaron una mutación en el gen *CLIC5*, crucial para mantener la estabilidad y la función de las células ciliadas tanto en el sistema auditivo como en el vestibular. La deficiencia de este gen provoca una degeneración progresiva de las células ciliadas, lo que resulta en problemas de audición y equilibrio.

El equipo utilizó una versión avanzada y estructuralmente optimizada del vector AAV, conocida como AAV autocomplementario (scAAV). Este vector AAV de nueva generación logró una transducción más rápida y eficiente de las células ciliadas, requiriendo una dosis menor para lograr el efecto terapéutico. En modelos animales tratados, el enfoque AAV previno la degeneración de las células ciliadas y preservó la audición y el equilibrio normales.

Avraham cree que estos hallazgos sentarán las bases para el desarrollo de terapias génicas con AAV para tratar una amplia gama de trastornos auditivos de origen genético.

Fuente: <https://hearingreview.com/hearing-loss/hearing-disorders/sensorineural/researchers-advance-gene-therapy-for-clic5-related-inner-ear-dysfunction>

La FDA autoriza la primera terapia celular contra la hepatitis B

Lion TCR, empresa de biotecnología en fase clínica, ha recibido la autorización de la FDA para iniciar los ensayos clínicos de fase 1b/2 de su terapia patentada basada en el receptor de células T (TCR), LioCyx-M004. Los ensayos se dirigirán a pacientes con hepatitis B crónica (HBC), una población mundial que supera los 290 millones de personas. Esto marca la primera terapia TCR-T en entrar en desarrollo clínico para esta enfermedad.

La autorización de la IND es el tercer hito regulatorio importante para el producto, que previamente recibió las designaciones de vía rápida y de medicamento huérfano de la FDA para el tratamiento del carcinoma hepatocelular relacionado con el virus de la hepatitis B (CHC-VHB). “Este triple reconocimiento de la FDA subraya el potencial transformador de LioCyx-M004 y valida nuestro enfoque estratégico”, afirmó el Dr. Xiaoming Peng, director ejecutivo de Lion TCR. “Tras demostrar una prometedora actividad antitumoral y antiviral en el cáncer de hígado, estamos bien posicionados para evaluar su impacto en la infección viral subyacente que impulsa el desarrollo del cáncer”.

LioCyx-M004 es una innovadora terapia celular autóloga diseñada con ARNm para codificar receptores de células T que se dirigen específicamente a los antígenos del virus de la hepatitis B. Estudios preclínicos y clínicos iniciales han demostrado la capacidad de la terapia para reducir la carga antigénica viral y promover la eliminación de las células infectadas mediada por células T, con un perfil de seguridad favorable hasta la fecha.

La Dra. Tina Wang, directora médica de la compañía, añadió que la capacidad de redirigir su principal candidato de la oncología a la virología demuestra la notable versatilidad de su plataforma. Lion TCR también está desarrollando una innovadora terapia TCR-T *in vivo* que, en comparación con las terapias tradicionales con células T *ex vivo*, ofrece ventajas como ciclos de producción más cortos, menores costos y mayor accesibilidad para pacientes de todo el mundo.

Fuente: https://aijourn.com/lion-tcr-achieves-triple-fda-milestones-with-ind-clearance-for-chronic-hepatitis-b-following-earlier-fast-track-and-orphan-drug-designations/?utm_source=dlvr.it&utm_medium=linkedin

La terapia con ARNm de la telomerasa protege la piel humana contra el daño del ADN inducido por la radiación

La radioterapia, si bien es eficaz contra el cáncer, a menudo causa daños colaterales en los tejidos sanos circundantes, lo que provoca daños en el ADN que pueden precipitar la inestabilidad genómica y el cáncer. A pesar de la magnitud del problema, actualmente no existe ningún agente aprobado por la FDA para prevenir o tratar el daño cutáneo causado por la radiación ionizante. En un estudio de **Shuang Li et al.**, la radiación ionizante indujo daño en el ADN genómico y mitocondrial dependiente de la dosis, lo que provocó apoptosis en células cutáneas primarias. El tratamiento previo con ARNm que codifica la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) redujo sustancialmente el daño en el ADN inducido por la radiación en células y tejidos cutáneos primarios humanos. Mecanísticamente, el pretratamiento con ARNm de TERT mejora la reparación del ADN mediante la vía de recombinación homóloga, reduce las ROS mitocondriales y disminuye la apoptosis sin extender la longitud de los telómeros durante el período experimental, lo que sugiere una función no canónica de TERT para acelerar la recuperación celular tras la radiación. Estos hallazgos destacan un posible enfoque terapéutico para prevenir las lesiones cutáneas inducidas por la radiación.

Shuang Li, David F. Chang, Karem A. Court, Thi Kim Cuc Nguyen, Vrutant V. Shah, Elisa Morales, Jack Carrier, Anjana Tiwari, Andrew T. Ludlow, Kristopher W. Brannan, Aldona J. Spiegel, Maham Rahimi, Jeffrey D. Friedman, Elizabeth Olmsted-Davis, Biana Godin, Anahita Mojiri, John P. Cooke. Telomerase mRNA Therapy Protects Human Skin Against Radiation-Induced DNA Damage. Molecular Therapy, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.09.029>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001625007579>)

Evaluación preclínica de las respuestas de anticuerpos a las cápsides de AAV2, AAV5, AAV8 o AAV9 basadas en vectores del virus adenoasociado (AAV) en macacos cinomolgos de laboratorio (*Macaca fascicularis*) de origen asiático o mauricio

Los vectores basados en virus adenoasociados (VAA) son los más utilizados para la terapia génica. Las infecciones por VAA de tipo salvaje se presentan ampliamente en humanos y primates no humanos (PNH), y una evaluación precisa de los anticuerpos preexistentes contra VAA es crucial para el uso eficiente de las terapias génicas basadas en VAA en estudios preclínicos y clínicos. Los macacos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) son modelos animales grandes preclínicos bien establecidos para evaluar la eficacia y la seguridad de las terapias génicas mediadas por VAA destinadas al uso humano.

Betina Pajaziti y colegas proporcionan una evaluación retrospectiva que compara los títulos de anticuerpos neutralizantes o totales de AAV preexistentes contra los serotipos AAV2, AAV5, AAV8 o AAV9 en cohortes de macacos cynomolgus de origen asiático o mauricio. Utilizan un ensayo de anticuerpos neutralizantes (NAB) *in vitro* para detectar los títulos de NAB o un ensayo *in vitro* basado en *Meso Scale Discovery* para la cuantificación de anticuerpos de unión total (TAB) en muestras de sangre. Se obtuvieron resultados para medir el estado serológico de los animales. El ensayo NAB *in vitro* reveló la seroprevalencia más baja para AAV5 ($13 \pm 15\%$ a $21 \pm 6\%$) independientemente del origen. Los animales asiáticos fueron altamente seropositivos contra AAV8, seguidos de los serotipos AAV2 y AAV9 ($88 \pm 13\%$, $71 \pm 10\%$, $69 \pm 9\%$, respectivamente). Por lo tanto, la prevalencia de seropositividad fue menor en animales de origen mauricio, con la mayor seroprevalencia para AAV9 ($58 \pm 7\%$), seguida de AAV8 ($53 \pm 17\%$) y AAV2 ($51 \pm 20\%$), evaluada mediante el ensayo TAB *in vitro*. La coprevalencia de las respuestas de anticuerpos contra los serotipos AAV2, AAV8 y AAV9 resultó en una seropositividad del 39.8% (ensayo NAB *in vitro*) en los NHP de origen asiático y de aproximadamente el 32.6% (ensayo TAB *in vitro*) en los de origen mauricio.

Betina Pajaziti et al. Preclinical Assessment of Antibody Responses to Adeno-Associated Virus (AAV) Vector-Based Capsids of AAV2, AAV5, AAV8, or AAV9 in Laboratory Cynomolgus Macaques (Macaca fascicularis) of Asian or Mauritian Origin. Human Gene Therapy, 12 September 2025. <https://doi.org/10.1177/10430342251376043>

Tratamiento de enfermedad vascular grave con CRISPR-Cas9 personalizado

Mutaciones patógenas sin sentido en el gen de la alfa actina isotipo 2 (ACTA2) causa el síndrome de disfunción multisistémica del músculo liso (MSMDS), una vasculopatía genética asociada con accidente cerebrovascular, disección aórtica y muerte en la infancia. **Christiano R. R. Alves, Sabyasachi Das, Vijai Krishnan, Leillani L. Ha, Lauren R. Fox, Hannah E. Stutzman, Claire E. Shamber, Pazhanichamy Kalailingam, Siobhan McCarthy y colegas** realizaron ingeniería de proteínas específica para cada mutación para desarrollar una enzima CRISPR-Cas9 a medida con actividad diana mejorada contra la mutación ACTA2 R179H, la más común causante de MSMDS. Para corregir directamente la mutación R179H, examinaron docenas de configuraciones de editores de bases para desarrollar una edición correctiva de A a G altamente precisa con mínima edición deletérea, que es prevalente al usar editores de bases SpCas9 de tipo salvaje. Crearon un modelo murino de MSMDS que muestra fenotipos consistentes con pacientes humanos, incluyendo vasculopatía y muerte prematura, para explorar el potencial terapéutico *in vivo* de esta estrategia. La administración del editor de bases personalizado mediante un vector de virus adenoasociado con tropismo muscular liso (AAV-PR) diseñado prolonga considerablemente la supervivencia y rescata los fenotipos sistémicos a lo largo de la vida de los ratones MSMDS, incluyendo la vasculatura, la aorta y el cerebro. Estos resultados demuestran cómo las enzimas CRISPR-Cas9 específicas para cada mutante pueden mejorar la corrección de mutaciones con editores de bases.

Alves, C.R.R., Das, S., Krishnan, V. et al. Treatment of a severe vascular disease using a bespoke CRISPR-Cas9 base editor in mice. Nat. Biomed. Eng (2025). <https://doi.org/10.1038/s41551-025-01499-1>

Nuevos promotores específicos de fotorreceptores para terapia génica en la degeneración retiniana

Las degeneraciones retinianas heredadas (DRI) causan pérdida progresiva de fotorreceptores, lo que lleva al deterioro visual. La terapia génica con vectores virales adenoasociados (AAV) es muy prometedora para el tratamiento de estas afecciones. Sin embargo, lograr una expresión génica óptima en etapas medias y tardías de la degeneración retiniana sigue siendo un desafío debido a la escasez de promotores eficientes específicos de fotorreceptores expresados en estas etapas de la enfermedad. **Raghavi Sudharsan et al.** estudiaron nuevos promotores capaces de una expresión transgénica robusta y específica cuando se pierde $\geq 50\%$ de los fotorreceptores. El análisis de datos transcriptómicos de dos modelos caninos de DRI de origen natural, la microdissección por captura láser de criosecciones retinianas seguida de qPCR y la hibridación *in situ* de ARN identificaron seis genes promotores con expresión sostenida o sobreexpresada en fotorreceptores en la enfermedad en etapa tardía. Se identificaron y caracterizaron elementos cis-reguladores ascendentes de ortólogos caninos y humanos mediante análisis *in silico* y ensayos de luciferasa dual. Los promotores cortos (≤ 840 pares de bases) derivados de los genes GNGT2, IMPG2 y PDE6H mostraron una expresión robusta de genes reporteros en los fotorreceptores al ser administrados mediante AAV al espacio subretinal de dos modelos caninos de IRD no alélicos en etapas intermedias y tardías de la enfermedad. Estos hallazgos proporcionan una estrategia para mejorar la terapia génica mediada por AAV al permitir la expresión sostenida de transgenes en retinas degenerativas, mejorando así los resultados del tratamiento en pacientes con pérdida progresiva de la visión.

Raghavi Sudharsan, Leonardo Murgiano, Aditi Ahuja, Yu Sato, Jennifer Kwok, Natalia Dolgova, Svetlana Savina, Morgan Sedorovitz, Valerie L. Dufour, Gustavo D. Aguirre, Leah C. Byrne, William A. Beltran. Novel photoreceptor-specific promoters for gene therapy in mid- to late-stage retinal degeneration. Molecular Therapy, Volume 33, Issue 9, 2025, Pages 4320-4337. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.05.020>.

La terapia génica restaura la audición en la mayoría de los niños con sordera profunda congénita

Una sola infusión de la terapia génica en investigación DB-OTO restauró con éxito la audición en la mayoría de los niños con sordera profunda congénita causada por mutaciones en el gen OTOF, según los resultados del estudio piloto de fase I/II CHORD. Los datos fueron publicados por la empresa desarrolladora Regeneron Pharmaceuticals y sus colegas en el *New England Journal of Medicine* y presentados en la reunión de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

De 12 niños tratados con la terapia génica dual basada en AAV (virus adenoasociado), 11 lograron mejoras auditivas clínicamente significativas. DB-OTO proporciona la gran carga genómica necesaria para corregir el defecto en la proteína otoferlina (codificada por el gen OTOF), esencial para la transmisión sináptica en el oído interno.

El 75% (9 de 12 participantes) cumplió el criterio de valoración principal, alcanzando un umbral auditivo de 70 dB HL o menos, un nivel que generalmente evita la necesidad de implantes cocleares. Ninguno de los oídos no tratados mostró mejoría. El 50% (6 participantes) alcanzó una sensibilidad de 45 dB HL o superior, lo que les permitió oír el habla suave sin audífonos. El 25% (3 participantes) alcanzó una sensibilidad auditiva normal de 25 dB HL o menos, lo que les permitió oír un susurro.

El Dr. Lawrence R. Lustig, coautor de la Universidad de Columbia, afirmó: «Esto representa una verdadera nueva era en el tratamiento de la pérdida auditiva», señalando que la pérdida auditiva relacionada con la OTOF se consideraba anteriormente permanente y tratable únicamente con implantes cocleares.

El estudio observó sorprendentemente beneficios al administrar la DB-OTO a participantes de hasta 16 años, lo que cuestiona la opinión predominante de que la eficacia de la terapia génica podría limitarse a la intervención temprana. Sin embargo, los tres participantes que completaron las evaluaciones del habla mostraron una mejora significativa, lo que destaca la importancia del tratamiento temprano para el desarrollo del lenguaje.

La terapia DB-OTO se administra localmente mediante una única infusión intracoclear. Los investigadores anticipan un beneficio clínico duradero después de una única infusión, ya que las células ciliadas internas objetivo están terminalmente diferenciadas, lo que significa que el gen introducido no debería diluirse durante la replicación celular.

La terapia génica cuenta con las designaciones de Medicamento Huérfano, Enfermedad Pediátrica Rara, Vía Rápida y Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa de la FDA y se espera que se solicite su Aprobación de Nuevo Medicamento a finales de este año.

Fuente: <https://www.medpagetoday.com/neurology/generalneurology/117935>;
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2400521>

La revolucionaria terapia génica LVV cura la enfermedad del "bebé burbuja" en un estudio crucial a largo plazo

Una revolucionaria terapia génica, desarrollada mediante una colaboración internacional entre la UCLA, el *University College* de Londres y el *Hospital Great Ormond Street*, ha demostrado un éxito sin precedentes y duradero en la restauración de la función inmunitaria en niños con inmunodeficiencia combinada grave de adenosina deaminasa (ADA-SCID), a menudo llamada enfermedad del "bebé burbuja".

Los datos de seguimiento a largo plazo, publicados en el *New England Journal of Medicine*, validan el tratamiento experimental como una posible terapia curativa para este trastorno genético poco común y potencialmente mortal.

El estudio realizó un seguimiento de 62 niños tratados entre 2012 y 2019, acumulando un total sin precedentes de 474 años-paciente de observación.

Tasa de éxito: 59 de los 62 pacientes experimentaron una restauración y mantenimiento exitosos y a largo plazo de la función inmunitaria, eliminando la necesidad de trasplantes de médula ósea de alto riesgo o terapia de reemplazo enzimático de por vida. Durabilidad: La cohorte incluye a cinco niños que llevan una vida sana y sin restricciones más de una década después de su único tratamiento, lo que confirma la estabilidad y persistencia de las células inmunitarias modificadas genéticamente. Seguridad: Los investigadores no informaron eventos adversos graves atribuibles a la terapia génica en sí. Todos los efectos adversos registrados fueron leves o moderados y relacionados con los procedimientos preparatorios.

La ADA-SCID está causada por mutaciones en el gen ADA, lo que provoca un profundo deterioro del sistema inmunitario y, por lo general, la muerte durante los dos primeros años de vida sin intervención.

La terapia utiliza un enfoque sofisticado: Las células madre hematopoyéticas se obtienen de la propia sangre del paciente. Se utiliza *ex vivo* un vector lentiviral modificado genéticamente para introducir una copia corregida y funcional del gen ADA en estas células precursoras. Las células modificadas se reinfunden al paciente, donde se injertan en la médula ósea y maduran progresivamente durante 6 a 12 meses hasta formar un sistema inmunitario plenamente funcional.

Un avance clave es la validación de las técnicas de criopreservación. Accesibilidad: Más de la mitad de los niños recibieron células madre con corrección genética congeladas, con un rendimiento equivalente al de las células recién infundidas. Este avance permite la fabricación del producto celular en instalaciones centralizadas y su envío a nivel mundial, lo que amplía significativamente el acceso y simplifica la logística, independientemente de la ubicación geográfica del paciente. Vía regulatoria: La terapia ha sido autorizada a Rarity PBC para establecer la producción de grado comercial. Se prevé la autorización de comercialización de la FDA en los próximos dos o tres años, lo que allana el camino para la amplia adopción clínica de esta medicina de precisión.

El éxito a largo plazo de esta terapia génica, ejemplificado por un paciente que se recupera bien una década después del tratamiento, representa un cambio de paradigma en el tratamiento de los trastornos inmunitarios hereditarios y valida los principios de la ingeniería celular para la medicina curativa.

Fuente: https://bioengineer.org/gene-therapy-provides-long-term-immune-protection-for-children-with-rare-disorder/#google_vignette; <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2502754>

Terapia génica pionera con AAV revierte el daño renal temprano en ratones diabéticos

Investigadores de la Universidad de Bristol han demostrado que una terapia génica pionera con AAV (virus adenoasociado) puede reducir significativamente los signos tempranos de la nefropatía diabética en ratones con diabetes. Los hallazgos, publicados en *Molecular Therapy*, abren el camino a un posible nuevo tratamiento de intervención única para proteger contra una de las complicaciones más comunes y graves de la diabetes.

La nefropatía diabética, que afecta a una de cada tres personas con diabetes, comienza en el glomérulo, los diminutos filtros del riñón. Normalmente, la proteína VEGFC mantiene la salud del revestimiento de los vasos sanguíneos del glomérulo. En la diabetes, este revestimiento se daña, un problema que los tratamientos actuales solo pueden ralentizar, no resolver.

La terapia, dirigida por la Dra. Rebecca Foster y su equipo, utiliza un virus AAV inocuo como "cartero microscópico" para introducir el gen VEGFC directamente en las células del glomérulo. Una vez introducida la carga genética, este instruye a las células de filtro renal a producir más proteína protectora VEGFC. Esta es la primera terapia que ataca directamente la raíz de la enfermedad renal en el glomérulo, ofreciendo la posibilidad de un efecto protector único y a largo plazo.

Eficacia significativa demostrada en un estudio preclínico: En ratones con diabetes tipo 1, la terapia génica aumentó con éxito los niveles de VEGFC en el riñón y resultó en una reducción del 64% en la pérdida de proteínas en la orina. Una disminución del 30% o más se considera un indicador significativo de que el daño renal está disminuyendo.

La Dra. Foster afirmó que el objetivo era investigar si la terapia génica podría ofrecer una solución viable, más específica y a largo plazo. "Este enfoque no se ha explorado previamente en modelos preclínicos y ofrece una solución a largo plazo para quienes corren el riesgo de desarrollar enfermedad renal", afirmó. La investigación se encuentra en una etapa inicial en ratones, pero el estudio proporciona evidencia sólida de una forma urgente de intervenir de forma temprana, antes de que se produzca un daño renal irreversible. La seguridad de enfoques similares de terapia génica con VEGFC ya se ha probado en ensayos clínicos en humanos para el cáncer de mama, lo que sugiere que este tipo de tratamiento podría ser seguro para las personas con diabetes tras una mayor investigación.

Fuente: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(25\)00822-6](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(25)00822-6); <https://www.diabetes.org.uk/about-us/news-and-views/new-gene-therapy-shows-promise-preventing-kidney-damage-diabetes>

Terapias genéticas y epigenéticas de AAV de última generación prometen alivio del dolor a largo plazo sin opioides

Una revisión narrativa publicada hoy destaca la urgente necesidad de nuevas terapias para el dolor crónico, una afección generalizada que impulsa la crisis mundial de opioides. La investigación, que explora la terapia génica y la modulación epigenética como enfoques transformadores, sugiere que estas modalidades podrían ofrecer los primeros tratamientos verdaderamente modificadores de la enfermedad para el dolor, yendo más allá del mero manejo de los síntomas.

El dolor crónico, en particular el dolor neuropático, se mantiene debido a cambios persistentes y desadaptativos en la expresión génica del sistema nervioso. Los opioides tradicionales fracasan porque solo enmascaran los síntomas y provocan dependencia.

La terapia génica ofrece una solución al permitir la manipulación precisa de genes relacionados con el dolor, como los que codifican canales iónicos (NaV1.7), receptores de neurotransmisores y mediadores inflamatorios.

Vectores AAV como sistema de administración: Los vectores virales, en particular los virus adenoasociados (AAV) y los virus del herpes simple (VHS), están diseñados para administrar genes terapéuticos directamente a las neuronas sensoriales y la médula espinal.

Mecanismo de acción: Las estrategias incluyen la administración de genes para proteínas analgésicas (como la proencefalina), neurotransmisores inhibidores (GAD para potenciar el GABA) o el uso de ARNip para silenciar genes que promueven el dolor, como el gen del canal de sodio NaV1.7.

Éxito preclínico: La transferencia génica de GAD ha demostrado un alivio sostenido del dolor en modelos animales, y un ensayo de transferencia génica de proencefalina mediada por VHS en fase temprana proporcionó reducciones mensurables del dolor oncológico intratable en humanos.

Epigenética: Modificación de la memoria molecular del dolor. Al mismo tiempo, la modulación epigenética se está convirtiendo en una herramienta crucial. La epigenética se refiere a los cambios que influyen en la actividad genética sin alterar la propia secuencia de ADN, actuando como una "memoria molecular" que mantiene los estados de dolor crónico.

Mecanismos Clave: Esto implica procesos reversibles como la metilación del ADN y la modificación de histonas (acetilación/desacetilación), que regulan la accesibilidad de los genes relacionados con el dolor.

Objetivos Terapéuticos: En el dolor crónico, los genes de los receptores NMDA y los canales de sodio suelen estar sobreexpresados epigenéticamente. Se ha demostrado que la inhibición de las enzimas responsables de estos cambios, como los inhibidores de la histona desacetilasa (HDACis), restaura la expresión de genes inhibidores del dolor y revierte la hipersensibilidad al dolor en modelos animales.

Medicina de Precisión: La combinación de genes administrados mediante AAV y fármacos epigenéticos dirigidos ofrece el potencial de un control del dolor duradero, personalizado e independiente de los opioides.

A pesar de su gran potencial, aún existen desafíos para lograr una administración precisa, mitigar las respuestas inmunitarias y explorar las vías reguladoras de estas nuevas terapias. La investigación interdisciplinaria continua es crucial para trasladar de forma segura este conocimiento genético y epigenético a la práctica clínica, con el objetivo de redefinir el manejo del dolor para millones de personas en todo el mundo.

Fuente: <https://www.cureus.com/articles/417083-gene-therapy-and-epigenetic-modulation-in-chronic-pain-a-future-without-opioids#!/>

Resultados clínicos comparativos de Nusinersen y la terapia génica en la atrofia muscular espinal tipo 1

Los avances terapéuticos han transformado el pronóstico de la atrofia muscular espinal (AME). Dadas las implicaciones a lo largo de la vida de estas terapias innovadoras, se requieren urgentemente datos comparativos sobre su eficacia. **Juliette Ropars y colegas** compararon los resultados clínicos de la terapia génica con nusinersen y onasemnogene abeparvovec como tratamientos de primera línea en niños con AME tipo 1 (AME1).

Este estudio comparativo de efectividad utilizó datos del Registro Nacional Francés de AME desde septiembre de 2016 hasta julio de 2024. El período de seguimiento comenzó al inicio del tratamiento y continuó hasta el 22 de julio de 2024 o el fallecimiento. Se incluyeron niños con AME1 genéticamente confirmada (tipos a, b o c) tratados dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico con nusinersen o terapia génica como tratamiento de primera línea y con seguimiento de al menos 24 meses. Los criterios de coincidencia incluyeron edad, puntuación inicial en la Prueba de Trastornos Neuromusculares para Infantes del Hospital Infantil de Filadelfia y estado respiratorio y nutricional al inicio del tratamiento.

Exposición: Tratamiento de primera línea con nusinersen o terapia génica.

Principales resultados y medidas: Los resultados incluyeron necesidades de apoyo respiratorio y nutricional, función motora y respuesta clínica insatisfactoria (RCI), una combinación de fallecimiento, cambio de tratamiento (o, en el caso de la terapia génica, adición) debido a una respuesta inadecuada, inicio de apoyo alimentario y/o incapacidad para lograr la sedestación independiente.

Resultados: De los 1366 pacientes incluidos en el registro, 309 fueron diagnosticados con AME1. Veinticuatro niños en 12 pares coincidentes cumplieron los criterios de inclusión (14 [58%] varones; edad media [DE] al inicio del tratamiento, 6.1 [3.0] meses [rango, 2.3-11.9 meses]). Tres pacientes (1 que recibió terapia génica [8%], 2 que recibieron nusinersén [17%]) murieron durante el primer año de tratamiento. A los 2 años del tratamiento, 1 de los 11 pacientes supervivientes tratados con terapia génica (9%) requirió soporte nutricional frente a 5 de 10 (50%) tratados con nusinersén, y se requirió ventilación nocturna en 5 de 11 (45%) que recibieron terapia génica frente a 8 de 10 (80%) que recibieron nusinersén. Los resultados motores fueron comparables entre los grupos (diferencia media [DE] intrapares en la evolución de la puntuación CHOP-INTEND, -1.69 [1.24] puntos; $P = 0.17$). Se observó UCR en 8 de 12 pacientes (67%) que recibieron nusinersén y en 3 de 12 (25%) que recibieron terapia génica.

En este estudio comparativo de efectividad en niños con AME1, la terapia génica se asoció con una menor incidencia de UCR y menos necesidad de cuidados paliativos en comparación con nusinersén. Estos hallazgos exploratorios justifican su confirmación en estudios más amplios.

La atrofia muscular espinal (AME) fue la principal causa hereditaria de muerte infantil hasta 2016, cuando se pusieron a disposición tres tratamientos modificadores de la enfermedad (TME): el oligonucleótido antisentido nusinersén, la terapia de reemplazo génico con onasemnogén abeparvovec y el modificador de empalme de moléculas pequeñas risdiplam. Estos fármacos están diseñados para compensar la falta de proteína de neurona motora de supervivencia (SMN) debido a un defecto homocigoto en el gen SMN1. La gravedad clínica de la AME es heterogénea y se relaciona principalmente con la variación en el número de copias del gen parálogo SMN2, ya que un número elevado de copias de SMN2 generalmente se asocia con un fenotipo leve. La historia natural de la AME tipo 1 (AME1, asociada con mayor frecuencia a dos copias de SMN2), el fenotipo más común, se caracteriza por su inicio durante los primeros 6 meses de vida y debilidad muscular grave, disfunción bulbar e insuficiencia respiratoria que conducen a muerte prematura.

Como oligonucleótido antisentido, el nusinersén modifica el empalme de SMN2 mediante la inhibición del silenciador intrínico N1. La terapia génica administra una secuencia de ADN complementaria que codifica la proteína SMN funcional a través de un vector del virus adenoasociado de serotipo 9 y se administra por vía intravenosa como tratamiento único. Los datos de ensayos clínicos han demostrado que ambos tratamientos mejoran la función motora y la supervivencia sin necesidad de ventilación permanente en personas con AME1. Estudios observacionales respaldaron aún más la eficacia y la seguridad de los tratamientos, pero destacaron variaciones en los resultados según la aparición de los síntomas y el momento del tratamiento. Persisten las preocupaciones sobre el impacto del nusinersén y la terapia génica en la función bulbar y respiratoria.

Un número cada vez mayor de países ha introducido el cribado neonatal de la AME para facilitar intervenciones terapéuticas oportunas, especialmente en personas con mayor riesgo de aparición temprana de la enfermedad. Sin embargo, la evidencia para elegir el fármaco a administrar sigue siendo limitada. Hasta donde sabemos, los perfiles de eficacia y seguridad de los TME no se han comparado en ensayos clínicos comparativos. Debido a las diferencias en las características basales entre las poblaciones, las comparaciones indirectas de tratamientos han arrojado evidencia de baja calidad.

Juliette Ropars, Claude Cances, Rocio Garcia-Uzquiano et al. Comparative Clinical Outcomes of Nusinersen and Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy Type 1. JAMA Netw Open
Published Online: October 8, 2025;8;(10):e2536348. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.36348



euroesper
health



Farmacogenómica

Elamipretida: Primer fármaco aprobado para tratar una enfermedad genética mitocondrial (síndrome de Barth) abre la puerta a otros medicamentos para el tratamiento de mitocondriopatías hoy incurables

Las miles de mitocondrias que pueblan una célula humana típica son conocidas por generar ATP, el combustible químico de la vida. Pero estos orgánulos también ayudan a las células a sintetizar moléculas clave, controlar los niveles de calcio, gestionar el estrés y realizar otras tareas esenciales. No es de extrañar que, cuando las mutaciones provocan un mal funcionamiento de las mitocondrias, las consecuencias puedan ser graves, desde fatiga y debilidad hasta convulsiones y, en ocasiones, la muerte.

Las enfermedades mitocondriales parecían intratables, pero el mes pasado la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el primer tratamiento dirigido a un defecto mitocondrial. Llamado elamipretida, su objetivo es tratar el síndrome de Barth, una enfermedad extremadamente rara que causa la muerte de algunos bebés durante su primer año.

“Este es un paso muy importante para los médicos y pacientes de enfermedades mitocondriales”, afirma la neuróloga pediátrica Mary Kay Koenig, del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston. La decisión demuestra que “este es un campo donde los tratamientos son aprobables”.

Sin embargo, el progreso ha sido difícil, ya que las enfermedades tienen mecanismos complejos y síntomas variados. Apenas unas semanas antes, la FDA rechazó una terapia para otra enfermedad mitocondrial a menudo mortal, la deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa (PDCD), y solicitó a su fabricante que realizara un ensayo clínico adicional. La elamipretida también fue rechazada dos veces y solo recibió luz verde tras más de un año de intercambio de ideas con el fabricante.

Aun así, los investigadores de enfermedades mitocondriales esperan que finalmente estén en marcha. La FDA está considerando actualmente otro fármaco, el MT1621, para una enfermedad mitocondrial extremadamente rara conocida como deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d). “Me sorprendería enormemente si no se aprobara”, afirma Koenig. Al menos otros siete tratamientos para enfermedades relacionadas con las mitocondrias se encuentran en ensayos clínicos, y investigadores académicos y diversas empresas biotecnológicas están buscando nuevas terapias potenciales. “Hay una explosión de estudios”, afirma el genetista e investigador clínico Fernando Scaglia, del *Baylor College of Medicine*. “Estamos entusiasmados”.

Si bien las enfermedades mitocondriales son numerosas, todas son poco frecuentes. El síndrome de Barth afecta a unas 150 personas en Estados Unidos, y la TK2d es aún menos común: solo unas 250 personas en todo el mundo la padecen. La mutación más prevalente que causa la enfermedad mitocondrial, un defecto en un gen necesario para que el orgánulo sintetice proteínas, afecta a unas 50 000 personas en Estados Unidos, Europa y Japón, según Jan Smeitink, fundador de la empresa de biotecnología Khondrion, con sede en los Países Bajos.

Una de las razones por las que estas enfermedades genéticas están atrayendo más atención es que los orgánulos también fallan en afecciones más comunes, como varias enfermedades neurodegenerativas, cardiopatías y diabetes. Las mitocondrias también pueden presentar alteraciones con el envejecimiento. Algunas empresas apuestan a que, si desarrollan un tratamiento para una mutación mitocondrial poco común, también podría funcionar para las afecciones más comunes y, por lo tanto, más lucrativas.

Las empresas biotecnológicas se ven impulsadas porque los investigadores ahora comprenden mejor cómo los fallos mitocondriales causan enfermedades, lo que mejora las probabilidades de encontrar dianas farmacológicas, afirma el neurólogo Robert Pitceathly, del *University College* de Londres. Los médicos también cuentan con mejores herramientas para diagnosticar los trastornos, lo que podría ampliar el mercado para un posible fármaco. Buscar tratamientos ahora es “mucho más viable económicamente”, afirma Pitceathly.

"Durante mucho tiempo, la gente estuvo estancada debido a la complejidad de las enfermedades", afirma la pediatra y genetista clínica Marni Falk, del Hospital Infantil de Filadelfia. Más de 350 fallos genéticos en el ADN de las mitocondrias, o en el ADN del núcleo que codifica algunas de sus proteínas, pueden desencadenar las enfermedades y causar una amplia gama de efectos sobre la salud. Incluso entre personas con el mismo defecto genético, los síntomas, la gravedad y la edad de aparición pueden variar considerablemente. Además, Koenig afirma: «Un gran reto es comprobar la eficacia de estos fármacos». Por ejemplo, las enfermedades mitocondriales suelen causar fatiga, pero demostrar objetivamente que un fármaco la reduce es complicado.

El fallido ensayo PDCD ilustra algunos de los desafíos. Los pacientes con esta enfermedad son portadores de una enzima mitocondrial letárgica y, como resultado, acumulan grandes cantidades de lactato, un desecho metabólico que puede ser perjudicial en niveles altos. El fármaco que el endocrinólogo Peter Stacpoole, de la Universidad de Florida, y sus colegas estaban probando, el dicloroacetato (DCA), potencia la actividad de la enzima al bloquear otra enzima que normalmente la inhibe.

Según algunas de las medidas utilizadas por los investigadores, el DCA pareció funcionar. Los niveles de lactato de los pacientes disminuyeron, al igual que su riesgo de muerte. El movimiento y la coordinación parecieron mejorar en aquellos con los síntomas más graves. "Asumimos que el ensayo resultaría en la aprobación", afirma Stacpoole, quien ha trabajado con el DCA desde que era estudiante de química en 1969. Sin embargo, para el criterio principal de valoración del ensayo —su principal criterio de eficacia—, los investigadores optaron por una evaluación del estado de los pacientes realizada por sus padres o cuidadores, quienes informaron sobre síntomas como debilidad, fatiga, dificultad para respirar y problemas de sueño. Estas evaluaciones no revelaron beneficios del fármaco, lo que provocó el rechazo de la FDA. Los participantes del estudio podrían haber estado demasiado sanos, afirma Stacpoole. "Muchos de nuestros pacientes no estaban lo suficientemente enfermos como para mostrar cambios". El nuevo ensayo exigido por la FDA para confirmar la eficacia del fármaco podría costar entre 20 y 40 millones de dólares y tardar años, señala.

El elamipretida, que trata el síndrome de Barth protegiendo una molécula clave para el funcionamiento de las mitocondrias, apenas superó los requisitos para su aprobación. El fármaco sí cumplió su objetivo final: fortalecer el músculo del muslo que extiende la parte inferior de la pierna, según el anuncio de la FDA. Sin embargo, la decisión "tiene condiciones", afirma Scaglia. El fabricante del fármaco, Stealth BioTherapeutics, debe realizar un estudio adicional para confirmar que el aumento de la fuerza muscular beneficia a los pacientes. Además, la FDA solo aprobó el fármaco para pacientes que pesen al menos 30 kilogramos, excluyendo a los recién nacidos que ya presenten síntomas.

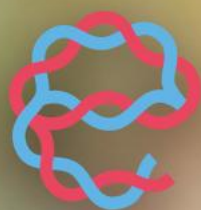
Otros dos ensayos clínicos de fármacos para enfermedades mitocondriales han adoptado otro objetivo final. Pitceathly y Koenig participan en un ensayo de fase 2 del fármaco KL1333 en pacientes con diversas afecciones mitocondriales que provocan fatiga y debilidad muscular. El fármaco aumenta la cantidad de una sustancia química llamada NAD⁺ que las mitocondrias necesitan para producir ATP, lo que proporciona una inyección de energía a las células. Los investigadores medirán si KL1333 aumenta la cantidad de veces que los pacientes pueden ponerse de pie desde una posición sentada en 30 segundos. "Es una buena medida", ya que mide la fuerza y la resistencia, afirma Pitceathly.

La llamada prueba de sentarse y levantarse también es un criterio clave para un ensayo de fase 3 previsto para finales de este año para probar el fármaco sonlicromanol de Khondrion. La molécula, desarrollada por Smeitink y sus colegas, suprime los oxidantes dañinos, impide que las células se autodestruyan y combate la inflamación, un problema en las enfermedades mitocondriales. Los resultados de un ensayo de fase 2, detallados a principios de este año en la revista *Brain*, sugieren que el sonlicromanol potencia la función cognitiva y reduce la fatiga en personas con la mutación mitocondrial más común. El ensayo de fase 3 incluirá pacientes con el mismo defecto, afirma Smeitink.

Dado el historial dispar de candidatos a fármacos, los investigadores de enfermedades mitocondriales moderan sus esperanzas de ensayos futuros. Sin embargo, cualquier tropiezo también ayudaría a los científicos a encontrar mejores terapias y mejores maneras de evaluarlas, afirma Pitceathly. «Cuantos más fracasos tengamos, mejor nos volvemos».



Mitch Leslie. Science. doi: [10.1126/science.z0a9gdm](https://doi.org/10.1126/science.z0a9gdm)



eurospes
health



Epigenética

Ratones machos bien ejercitados parecen transmitir la aptitud física a sus descendientes

Se puede heredar el talento atlético de los padres, pero la aptitud física, que está determinada en gran medida por el ejercicio y otros hábitos de vida, no parece heredarse. Sin embargo, un artículo sugiere que en ratones macho el ejercicio puede transmitir la aptitud física recién adquirida a sus descendientes. Si esto mismo ocurre en humanos, afirman los investigadores, los padres podrían ayudar a mejorar la salud de sus futuros hijos manteniéndose en forma.

El estudio es el ejemplo más reciente de cómo los rasgos pueden transmitirse a la siguiente generación no a través del ADN de los genes, sino mediante fragmentos de ARN, el primo químico del ADN, empaquetados como carga en los espermatozoides y entregados al embrión.

“Al hacer ejercicio con los animales, se transmite el fenotipo a la siguiente generación”, afirma Colin Conine, epigenetista de la Universidad de Pensilvania, quien no participó en el estudio. “Me parece interesante”.

La mayoría de los rasgos hereditarios se transmiten de padres a hijos a través del ADN de los genes. (Heredar genes para un gran volumen pulmonar podría aumentar las probabilidades de convertirse en corredor, por ejemplo). Pero las cosas que experimentamos o aprendemos, como la capacidad de preparar un suflé o leer sánscrito, no están codificadas en los genes y no pueden transmitirse de esta manera. Sin embargo, los avances recientes en biología han demostrado que la heredabilidad va más allá de los genes. Algunos rasgos adquiridos pueden alterar la composición química del ADN y afectar las propiedades de la descendencia, un fenómeno conocido como epigenética.

Investigaciones recientes han identificado los llamados microARN (miARN) en los espermatozoides como una forma de transmitir información epigenética. Por ejemplo, científicos han demostrado que la dieta, el estrés y las toxinas pueden afectar al embrión a través de los miARN. Un artículo de 2021 sugirió que los ratones macho pueden conferir susceptibilidad a la depresión a sus crías de esta manera.

Xin Yin, biólogo reproductivo de la Universidad de Nanjing, se preguntaba si la experiencia del ejercicio también podría transmitirse de esta manera. Como estudiante de grado en el Instituto de Deportes de Nanjing, había observado con frecuencia que los hijos de los atletas "parecían ser naturalmente mejores en los deportes". Esto podría deberse a una buena genética, por supuesto, pero ¿podrían las interminables horas de entrenamiento de los atletas también ser beneficiosas?

Junto con Xi Chen, también biólogo reproductivo de Nanjing, Yin convirtió su observación casual en un proyecto de investigación. Inicialmente, el equipo hizo correr a ratones macho en una cinta durante dos semanas. Al cruzar a estos machos con ratones hembra que no hacían ejercicio, sus crías machos pudieron correr durante más tiempo que las crías de machos sedentarios. Las crías con mejor forma física también presentaron una mayor proporción de fibras musculares oxidativas y no desarrollaron obesidad ni diabetes al ser expuestas a una dieta rica en grasas, según informa el equipo en un artículo publicado el lunes en *Cell Metabolism*.

Al secuenciar el ARN en el espermatozoides y en los óvulos fecundados, los investigadores encontraron niveles más altos de 10 miARN, lo que podría explicar cómo se confiere esta mayor aptitud física.

Es bien sabido que el ejercicio aumenta los niveles de la proteína PGC-1 alfa en el músculo. La PGC-1 alfa activa los genes que construyen mitocondrias, los diminutos orgánulos productores de energía que residen en el interior de las células. Otra proteína, llamada NCoR1, inhibe la PGC-1 alfa, actuando como un freno para este sistema. Los investigadores descubrieron que los miRNA del espermatozoides que aumentan con el ejercicio actúan sobre el NCoR1, liberando el freno en los embriones de ratón y potenciando el metabolismo y la función muscular de la descendencia.

Para descartar que el aumento de la aptitud física de la descendencia fuera resultado de una transferencia genética clásica, los investigadores crearon ratones transgénicos cuyos músculos presentaban niveles elevados de PGC-1 alfa, imitando un estado de entrenamiento a pesar de no haber realizado ejercicio. Cuando estos ratones se aparearon con hembras normales, algunas de sus crías portaban el gen que causaba un nivel excesivo de PGC-1 alfa y otras no. Pero incluso las que no tenían el transgén mostraron mayor resistencia. Esto demuestra que la aptitud física heredada "no es un cambio genómico", sino epigenético, afirma Janice Bailey, bióloga reproductiva de la Universidad Laval.

Un fenómeno similar podría darse en humanos. El equipo recolectó esperma de ocho hombres que entrenaban regularmente y de otros 24 que no lo hacían, y descubrió que los equivalentes humanos de siete de los 10 miRNA estaban elevados en el esperma de los hombres entrenados. "Es realmente interesante", dice Bailey. Actualmente, hay mucho más interés en el entorno y el estilo de vida de las madres que en el de los padres: "Si ves a una mujer embarazada fumando, la gente te juzgará mucho", dice Bailey. "Los padres se las arreglan con todo eso".

Utilizando diversas técnicas, el equipo aisló un miRNA de los ratones que parecía tener más probabilidades de conferir una mayor aptitud física. Inyectar esta única molécula en embriones de padres no entrenados fue suficiente para reproducir los beneficios de resistencia. Pero al añadir NCoR1 junto con ella, las ventajas desaparecieron. Es "sorprendente" que un miRNA tenga un impacto tan grande, afirma Conine.

Este es el primer estudio que demuestra que los beneficios del ejercicio pueden transmitirse a través de los miRNA, afirma Conine, lo cual constituye "un paradigma realmente novedoso". Demuestra que los científicos necesitan "empezar a determinar" qué otra información puede codificarse en los espermatozoides a través de los ARN, añade.

La mejora de la aptitud física no se observó en las crías hembras, lo que sugiere que, en este caso, los ARN del esperma podrían actuar únicamente a través de la línea germinal paterna. Los nietos de los ratones entrenados tampoco se beneficiaron.

No está claro cómo el ejercicio puede alterar los niveles de miRNA en los espermatozoides. Una posibilidad, dice Chen, es que las moléculas liberadas por los músculos durante el ejercicio viajen por el torrente sanguíneo hasta el epidídimo, los conductos donde maduran los espermatozoides, e influyan en la producción de ARN espermático. Bailey afirma que no se imagina que dichas moléculas atraviesen la barrera hemato-testicular, la estructura que protege a los espermatozoides en desarrollo de las sustancias nocivas del torrente sanguíneo. "Pero saben qué", añade, "han ocurrido cosas aún más locas en biología".



Mecanismo de direccionamiento del ADN por parte de LINE-1 humano

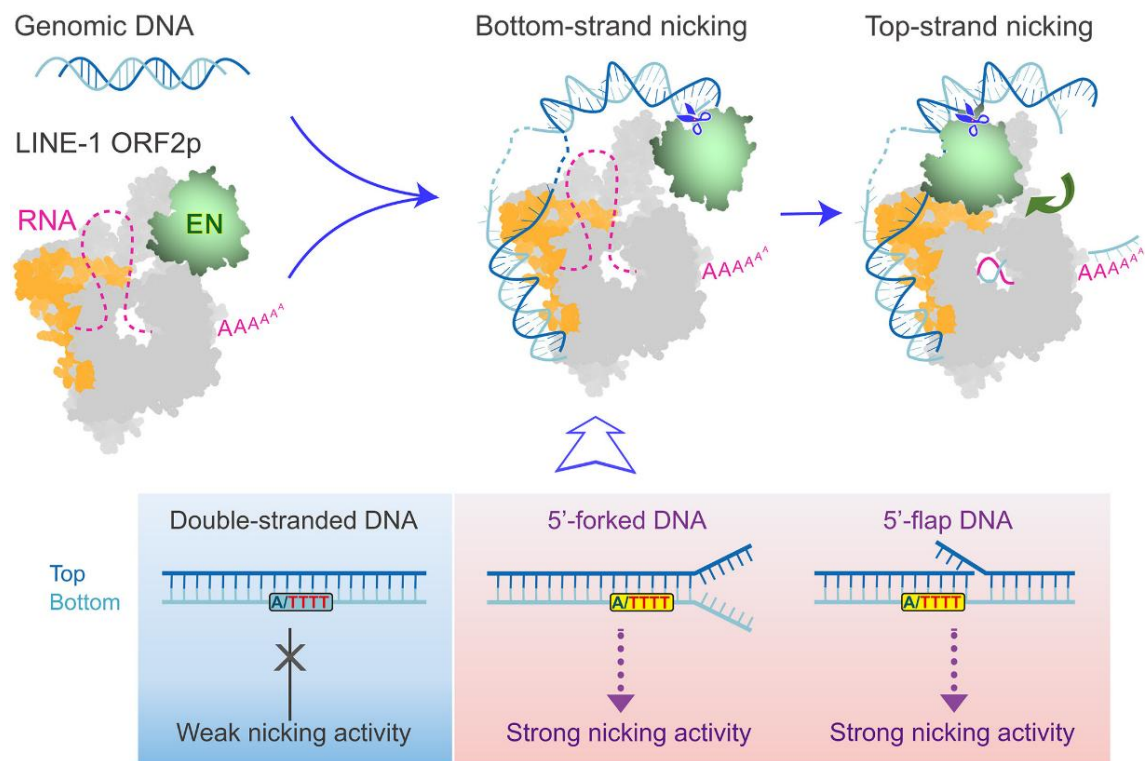
El elemento nuclear de intercalación larga 1 (LINE-1) se moviliza insertándose en nuevos sitios genómicos a través de su proteína de marco de lectura abierto 2 (ORF2p), que posee actividades de endonucleasa (EN) y transcriptasa inversa (RT). **Jin et al.** determinaron la estructura de ORF2p unida a un híbrido ARN-ADN en su sitio RT y a un ADN en forma de Y en su superficie. ORF2p se une al ADN bicatenario sin especificidad de secuencia, y la ruta del ADN monocatenario sugiere un posicionamiento dinámico de EN durante la escisión. La actividad de EN fue fuertemente estimulada por ADN bifurcado o con flap, lo que indica que ORF2p actúa como una endonucleasa selectiva de estructura y explica por qué la movilización de LINE-1 ocurre predominantemente durante la replicación del ADN.

Los retrotransposones copian e insertan sus secuencias codificantes en nuevas ubicaciones genómicas a través de intermediarios de ARN, lo que representa riesgos para la integridad del genoma. En humanos, el único retrotransposón con actividad autónoma es el elemento nuclear largo intercalado 1 (LINE-1), que invade el genoma mediante la transcripción inversa cebada por diana (TPRT). Este proceso es catalizado por la proteína de marco de lectura abierto 2 (ORF2p), codificada por LINE-1, que posee actividades de endonucleasa (EN) y transcriptasa inversa (RT). Wenxing Jin y colegas investigaron los mecanismos moleculares que rigen la orientación genómica de LINE-1 y la ejecución de TPRT por ORF2p.

Produjeron ORF2p humano en células eucariotas y purificaron un complejo de ORF2p con ácidos nucleicos endógenos. La estructura y la composición del complejo se analizaron mediante criomicroscopía electrónica (crio-EM), digestión con desoxirribonucleasas y ribonucleasas, y secuenciación de ADN y ARN (RNA-seq). Además, realizaron ensayos de actividad de EN *in vitro* para investigar las características de los sustratos de ADN preferidos por ORF2p para una escisión eficiente.

La purificación de ORF2p de LINE-1 a partir de células de insecto o humanas reveló una fuerte unión entre la proteína y los ácidos nucleicos endógenos. El análisis crio-EM identificó dos fragmentos distintos de ácidos nucleicos copurificados: un híbrido de ARN/ADN en forma A, ubicado en el sitio activo de la RT, y un ADN bicatenario (ADNdc) en forma B con una cola monocatenaria unida a la superficie exterior del ORF2p, principalmente mediante interacciones de carga independientes de la secuencia. La comparación estructural del ORF2p y otros complejos de retrotransposones con repeticiones terminales no largas reveló una vía de unión al ADN generalmente similar, pero el ORF2p se diferenciaba notablemente de otros por carecer de determinantes para la unión al ADN específico de la secuencia y por tener un dominio EN flexiblemente anclado, ubicado lejos de la región de unión del ADNdc. En consonancia con las caracterizaciones bioquímicas y estructurales, la secuenciación del ADN copurificado reveló un enriquecimiento significativo de elementos satélite repetitivos del ADN. Los datos de ARN-seq indicaron que el ORF2p podía unirse y realizar transcripción inversa a una amplia gama de ARN celulares. Inspirados por el hallazgo estructural de la unión del ADN desenrollado a ORF2p y el conocimiento de que la integración de LINE-1 se produjo principalmente durante la replicación del ADN, investigaron si las estructuras de ADN intermedias en la replicación influyen en la actividad EN de ORF2p. Los ensayos de actividad de nucleasa *in vitro* mostraron una gran estimulación de la actividad de ORF2p hacia sustratos de ADN con una estructura de horquilla o colgajo a aproximadamente 6 a 10 pares de bases de distancia en la dirección 5' de la cadena que porta el motivo de escisión consenso TTTT/AA de ORF2p. La escisión de la cadena opuesta se produjo predominantemente entre los dinucleótidos TA, TC y TG, a 8 a 12 nucleótidos (nts) de distancia. Como resultado, el corte en ambas cadenas de ADN por ORF2p resultó en un desplazamiento de flanqueo escalonado de 8 a 12 nts, lo que explica la generación de la duplicación del sitio diana a partir de la integración de LINE-1.

El descubrimiento del modo de unión de ORF2p al ADN genómico y su corte preferente en ADN bifurcado y con flap 5', junto con la presencia generalizada de motivos de corte cortos, proporciona una comprensión más clara del proceso TPRT de LINE-1, en el que ORF2p se encuentra con el ADN de forma promiscua y realiza un corte productivo solo cuando su región de unión coincide con la presencia de ADN adecuadamente estructurado, como el generado durante la replicación del ADN. La unión estable de ORF2p al dsADN permite el corte gradual de ambas hebras de ADN posteriores por el dominio EN, anclado flexiblemente.



Wenxing Jin et al. Mechanism of DNA targeting by human LINE-1. *Science*, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769. DOI: [10.1126/science.adu3433](https://doi.org/10.1126/science.adu3433)



euroespes
health

Proteómica

Mapeo de la diferenciación temprana de células sanguíneas humanas mediante proteómica y transcriptómica unicelular

El análisis de células individuales es cada vez más popular en la investigación biomédica, pero la mayoría de los estudios unicelulares se centran en la transcriptómica. Estos análisis de ARN mensajero (ARNm) permiten la clasificación de los tipos celulares y sus cambios a lo largo del tiempo, pero no reflejan directamente las funciones celulares, que dependen de las proteínas, y la abundancia de un ARNm determinado a menudo no se correlaciona con la de su proteína correspondiente. Para abordar esta brecha de conocimiento, **Furtwängler et al.** desarrollaron un método basado en espectrometría de masas para realizar proteómica de células individuales. Demostraron su método en muestras de médula ósea de donantes humanos sanos, lo que proporcionó información biológica sobre el proceso de diferenciación de las células madre y progenitoras hematopoyéticas.

Nuestra capacidad para caracterizar sistemas biológicos complejos con resolución unicelular ha facilitado la resolución en profundidad de subconjuntos celulares, estados y trayectorias de diferenciación. Dado que estos estudios se han basado, en gran medida, en la secuenciación de ARN unicelular (scRNA-seq), actualmente se desconoce si tecnologías emergentes como la proteómica unicelular por espectrometría de masas (scp-MS) podrían revelar información adicional sobre los sistemas, lo que tendría amplias implicaciones para nuestra comprensión de los procesos biológicos fundamentales.

Las proteínas son las principales ejecutoras de la información genética y, dada la correlación poco ideal entre el ARNm y las proteínas que codifican, Benjamin Furtwängler y colegas plantearon la hipótesis de que la scp-MS podría complementar la scRNA-seq en la caracterización de sistemas biológicos complejos. En este trabajo, generaron un conjunto de datos scp-MS de la jerarquía de células madre y progenitoras hematopoyéticas humanas (HSPC) y lo integraron con un conjunto de datos scRNA-seq emparejado, lo que nos permitió seguir las dos modalidades a lo largo de la diferenciación hematopoyética.

Realizaron scp-MS y scRNA-seq en la jerarquía de HSPC CD34+ humanas y demostraron que los datos del proteoma resolvieron la heterogeneidad de las HSPC de acuerdo con los datos de citometría de flujo correspondientes. Utilizando una herramienta de aprendizaje profundo de autocodificadores variacionales, integraron las modalidades transcriptómica y proteómica, lo que resultó en una integración conjunta. El análisis de trayectorias demostró que, a diferencia de las modalidades individuales, el conjunto de datos integrado predijo con mayor precisión los estados finales de la diferenciación, lo que destaca la complementariedad de ambas modalidades y su ventaja combinada en la caracterización de la diferenciación hematopoyética.

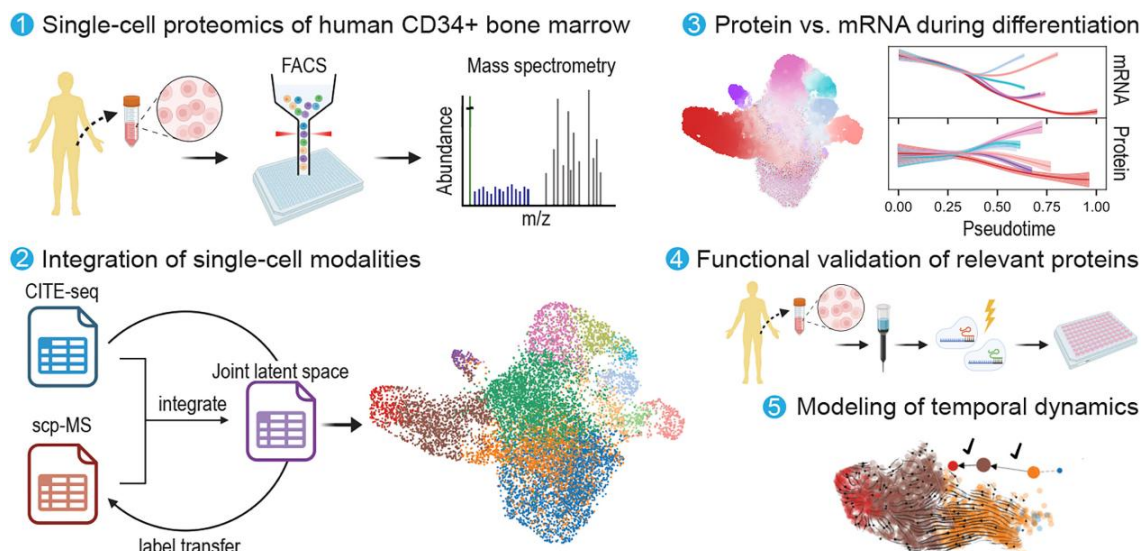
También compararon la concordancia de la información del ARNm y las proteínas a lo largo de la diferenciación hematopoyética y observamos una buena correlación entre ambas en poblaciones progenitoras más diferenciadas. Por el contrario, las dos modalidades mostraron una baja correlación en los subconjuntos de células madre y progenitoras más inmaduras. También identificaron proteínas cuya abundancia se explicaba mejor por otras proteínas (como las proteínas asociadas a complejos) que por sus ARNm afines.

Para demostrar la capacidad de la scp-MS para descubrir proteínas de importancia funcional en células madre, seleccionaron proteínas cuya abundancia se enriquecía en células madre a nivel de proteína, pero no de ARNm, y las inactivaron funcionalmente mediante edición génica en células madre hematopoyéticas humanas. Como ejemplos, los análisis funcionales de prueba de concepto demostraron que la inactivación de TALDO1, una enzima clave en la vía de las pentosas fosfato, y H1FO, una proteína enlazadora de la histona 1 asociada con células quiescentes, produjo fenotipos *in vitro* consistentes con sus funciones en las células madre sanguíneas.

Finalmente, para modelar la dinámica temporal del ARNm y las proteínas a lo largo de la diferenciación, desarrollaron la *velocidad* de la proteína unicelular (scProtVelo), que explica las abundancias observadas de ARNm y proteínas a lo largo del tiempo mediante parámetros cinéticos aprendidos. A diferencia de los análisis correspondientes que se basan únicamente en el ARNm, scProtVelo resolvió

correctamente el flujo de información en varias trayectorias, lo que resalta aún más el poder de combinar datos de nivel de ARNm y proteína a nivel de célula única.

Los autores han demostrado el potencial de la scp-MS, tanto sola como en combinación con scRNA-seq, para descubrir información biológica incluso en un sistema ampliamente estudiado como el compartimento de las células madre hematopoyéticas humanas (HSPC). A medida que la tecnología de scp-MS continúa evolucionando en cuanto a sensibilidad, rendimiento y posibilidades para evaluar modificaciones postraduccionales, nuestra comprensión del proteoma con resolución unicelular seguirá mejorando, con importantes consecuencias para la investigación biomédica.



Benjamin Furtwängler et al. Mapping early human blood cell differentiation using single-cell proteomics and transcriptomics. Science, 21 Aug 2025, Vol 390, Issue 6770. DOI: 10.1126/science.adr8785

Un atlas sanguíneo del proteoma circulante de todas las enfermedades humanas

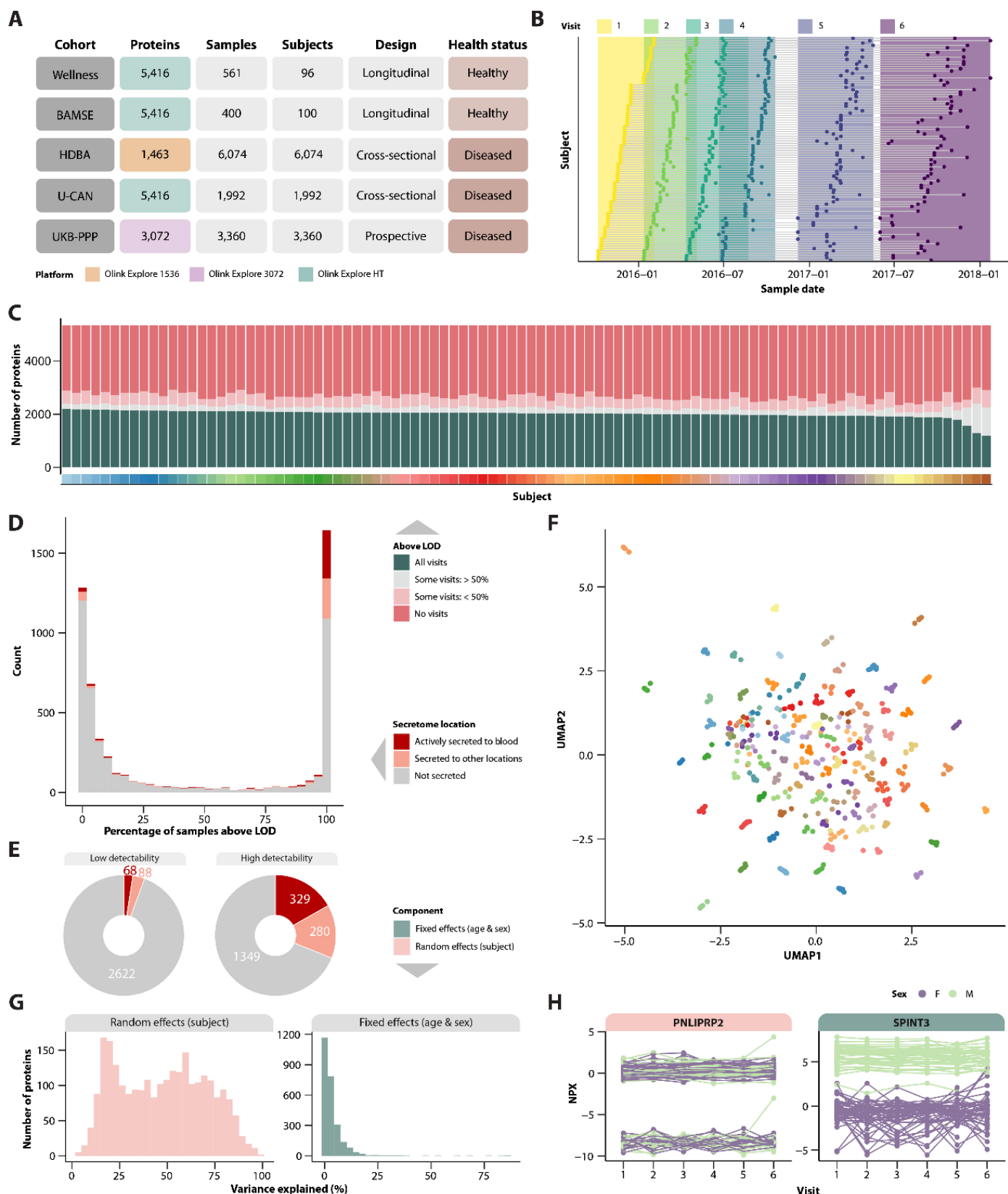
El proteoma sanguíneo humano proporciona una lectura holística de los estados de salud a través de evaluación de miles de proteínas circulantes. **María Bueno Álvarez y colegas** presentan un recurso pan-enfermedad que permite el estudio de diversos fenotipos patológicos dentro de un conjunto de datos proteómicos armonizados. Al perfilar las concentraciones de proteínas en 59 enfermedades y cohortes sanas, identificaron proteínas asociadas con la edad, el sexo y el IMC, así como características específicas de cada enfermedad. Este estudio destaca patrones proteicos compartidos y distintos en diferentes enfermedades, lo que demuestra el poder de un enfoque proteómico unificado para descubrir información biológica. El conjunto de datos, que abarca 8262 individuos y hasta 5416 proteínas, sirve como recurso en línea para explorar perfiles proteicos específicos de cada enfermedad y avanzar en la investigación en medicina de precisión.

En el campo de la medicina de precisión, existe una necesidad crítica de biomarcadores mínimamente invasivos para mejorar el diagnóstico específico de cada enfermedad. La medición de proteínas en sangre ofrece un enfoque prometedor para descubrir estos biomarcadores y capturar perfiles específicos de enfermedades. El objetivo es establecer firmas proteicas específicas de cada enfermedad que, en última instancia, puedan fundamentar la investigación clínica y, con una validación adicional, respaldar la detección temprana de enfermedades, la estratificación de pacientes y el seguimiento de intervenciones terapéuticas.

Con estos objetivos, se han llevado a cabo numerosos proyectos de descubrimiento de biomarcadores proteicos en el pasado, principalmente diseñados como estudios de casos y controles en los que la enfermedad de interés se compara directamente con individuos sanos. Sin embargo, la complejidad y la

superposición entre los fenotipos de las enfermedades plantean un desafío considerable para el descubrimiento de biomarcadores. La mayoría de los estudios de descubrimiento de biomarcadores se centran en una sola enfermedad o en la comparación con afecciones relacionadas limitadas, pasando por alto a menudo las similitudes entre enfermedades que pueden afectar la especificidad de los marcadores identificados. No es sorprendente que solo una pequeña fracción de estos estudios se haya trasladado a la práctica clínica, en parte debido a que los biomarcadores derivados de comparaciones estrechas de casos y controles a menudo carecen de la especificidad y la solidez necesarias para aplicaciones clínicas más amplias. Además, la falta de ensayos multiplex sensibles que midan proteínas poco abundantes en sangre ha limitado el descubrimiento de biomarcadores clínicamente relevantes. Las tecnologías actuales basadas en espectrometría de masas, aptámeros o anticuerpos permiten la caracterización del proteoma plasmático con alta cobertura y rendimiento, lo que posibilita estudios proteómicos poblacionales a gran escala. El potencial de la proteómica a gran escala se ha demostrado mediante estudios centrados en cánceres y otras enfermedades, pero se han reportado pocas investigaciones a gran escala de perfiles de proteoma sanguíneo en diversas enfermedades.

En este estudio, se aborda este problema investigando las tendencias generales en los perfiles proteicos en un amplio espectro de enfermedades. Además, se investiga longitudinalmente a individuos sanos para descubrir la estabilidad basal del proteoma y examinar cómo factores demográficos como el sexo, la edad y el IMC influyen en las concentraciones de proteínas en sangre. Los autores usan proteómica dirigida de última generación basada en el Ensayo de Extensión de Proximidad (PEA) para analizar los perfiles sanguíneos. En total, perfilan muestras de 8262 individuos mediante varias cohortes específicas. La selección de enfermedades se basó en su relevancia clínica, incluyendo cánceres, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y metabólicas. El estudio lanza un Recurso Sanguíneo de Enfermedades actualizado del Atlas de Proteínas Humanas (www.proteinatlas.org), que permite explorar las concentraciones de proteínas en pacientes con múltiples enfermedades.



María Bueno Álvarez, Sofia Bergström et al. A human pan-disease blood atlas of the circulating proteome. *Science*, 9 Oct 2025. DOI: [10.1126/science.adx2678](https://doi.org/10.1126/science.adx2678)

Un mapa de genoma a proteoma revela cómo las variantes naturales impulsan la diversidad del proteoma y determinan la aptitud biológica

Es difícil determinar los efectos de las variantes genéticas, incluso al estudiar organismos modelo menos complejos. Jakobson et al. cruzaron dos cepas de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y realizaron espectrometría de masas y secuenciación del genoma completo en la progenie F6. Aunque estas cepas solo difieren en unas 12 000 variantes genéticas, los autores identificaron casi 6500 asociaciones entre las variantes genéticas y los niveles de proteína. Casi todas (98%) de estas variantes actuaron en trans (a más de 1 kilobase de la secuencia codificante) y muchas afectaron a los factores de transcripción, lo que provocó efectos posteriores en numerosas proteínas. Los resultados de este estudio representan un atlas completo de la dinámica de las variantes proteicas en un importante organismo modelo.

Comprender la relación genotipo-fenotipo sigue siendo uno de los principales desafíos de la genética, con implicaciones que abarcan desde la evolución hasta la salud y la enfermedad. Si bien los estudios de asociación de todo el genoma han identificado numerosos vínculos entre el ADN y el fenotipo, las bases moleculares de estas conexiones a menudo siguen siendo difíciles de comprender. En consecuencia, incluso en genes y vías genéticas intensamente estudiados, muchas variantes genéticas naturales tienen efectos inciertos.

Las proteínas son el principal producto funcional del genoma, por lo que conectar los cambios genéticos con sus consecuencias tanto para el proteoma como para la fisiología celular puede arrojar luz sobre este problema. Centrándose en la progenie meiótica de una cepa de levadura aislada de un viñedo y otra de un paciente inmunodeprimido, **Christopher M. Jakobson y colegas** buscaron trazar un mapa natural de genoma a proteoma con resolución de nucleótidos. Para ello, aprovecharon la combinación de proteómica por espectrometría de masas rápida y precisa y mapeo genético de superresolución para descubrir más de 6400 asociaciones genotipo-proteína, incluyendo más de 1600 efectos en los niveles de proteína asignados a polimorfismos individuales.

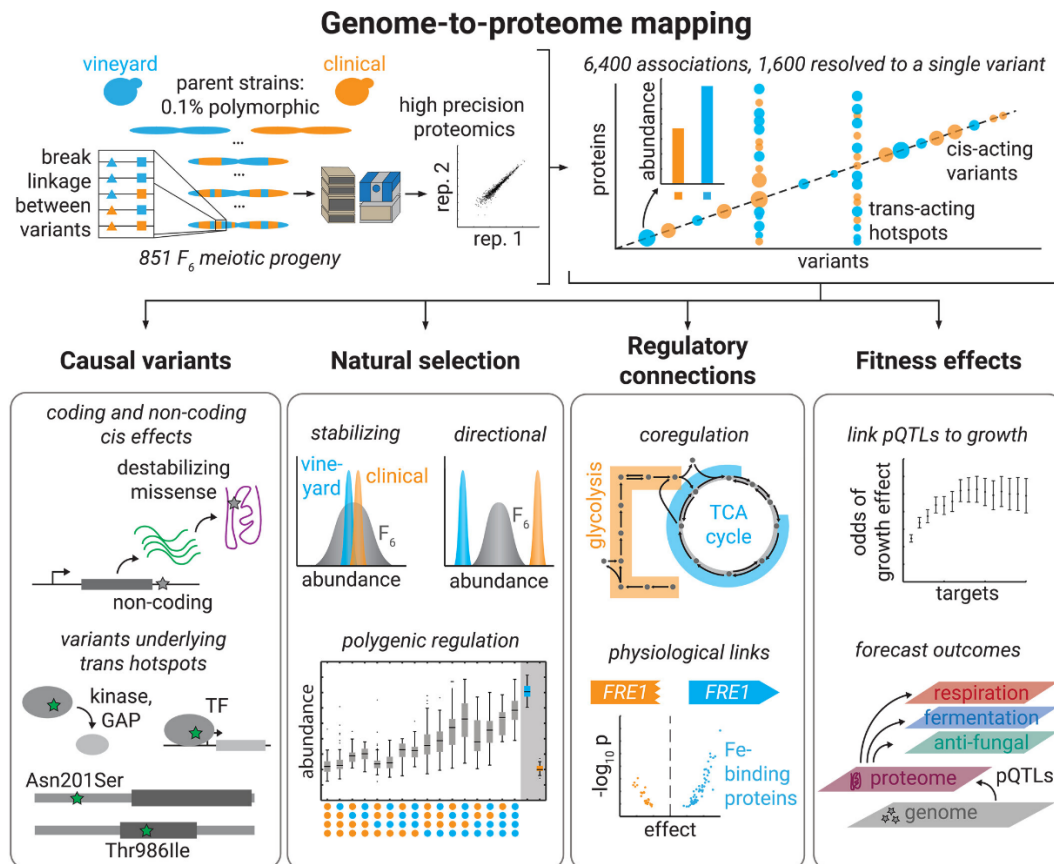
Incluso la modesta variación genética natural entre los dos aislados de levadura parentales causó cambios proteómicos amplios y funcionalmente coherentes. Los efectos agregados de múltiples variantes en las redes de señalización centrales, como la vía de la proteína quinasa dependiente de Ras-AMPC (PKA), subyugaron el poder de la adaptación poligénica para impulsar la divergencia rápida. Además, los niveles de proteína en la progenie a menudo superaban a los de los progenitores, lo que revela cómo la variación genómica latente crea diversidad proteómica a través de la meiosis. Por lo tanto, estos proteomas naturales reflejan una compleja interacción de selección direccional y estabilizadora.

Detectaron potentes efectos transreguladores que a menudo se originaban en el metabolismo y otros factores no asociados convencionalmente con la regulación génica, lo que proporciona información mecanicista sobre la observación tradicional de que la variación transreguladora se distribuye por todo el genoma. Las variantes codificantes desempeñaron un papel predominante en los efectos trans, probablemente debido a su doble capacidad para influir en la abundancia y la función de las proteínas. Además, la resolución de un solo nucleótido permitió identificar variantes codificantes que actúan en trans tanto dentro como fuera de los dominios funcionales centrales de las proteínas.

En más del 90% de los casos, las conexiones genotipo-proteína revelaron relaciones reguladoras coherentes que no eran evidentes en las bases de datos de interacción genética y física. Además, las variantes con un efecto genético complejo en las cepas parentales mostraron fuertes efectos reguladores en su progenie, lo que destaca la eficacia del enfoque para identificar la variación funcional.

El mapa genoma-proteoma que trazaron en una condición estándar persistió en diferentes entornos y predijo los efectos de la variación genética bajo diversas perturbaciones. Por lo tanto, el perfil proteómico refleja un espacio molecular latente que predice ampliamente las consecuencias para el organismo, incluso si dichos efectos solo emergen más tarde bajo un nuevo estrés.

Estos hallazgos ilustran que el mapeo de alta resolución de las conexiones moleculares desde el genoma hasta el proteoma y los rasgos complejos constituye un marco sólido para comprender los mecanismos subyacentes a la adaptación y predecir las consecuencias funcionales de las variantes genéticas.



Christopher M. Jakobson et al. A genome-to-proteome map reveals how natural variants drive proteome diversity and shape fitness. *Science*, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769
DOI: [10.1126/science.adu3198](https://doi.org/10.1126/science.adu3198).

La proteómica visual profunda revela el camino para tratar la necrólisis epidérmica tóxica, una enfermedad cutánea mortal

Durante años, se desconocía la causa de la necrólisis epidérmica tóxica. La proteómica visual profunda ha identificado no solo la causa, sino también una sólida candidata a la cura.

Durante su formación en dermatología clínica, Thierry Nordmann atendió a varios pacientes con una enfermedad rara y aterradora llamada necrólisis epidérmica tóxica o NET. Considerada ampliamente como la única emergencia en el campo de la dermatología, la NET no tiene tratamientos efectivos y a menudo es mortal. "Experimenté de primera mano lo que significa no tener tratamientos específicos para esta enfermedad y lo que eso significa para el paciente", declaró Nordmann, científico clínico del Instituto Max Planck de Bioquímica. "Para mí, fue una verdadera revelación, ya que esta es la enfermedad que quiero estudiar".

Tenía un gran reto por delante: la NET es poco común y su rápida progresión dificulta su estudio. Pero mediante el uso de la innovadora técnica de análisis espacial, la proteómica visual profunda (DVP), un tratamiento para la NET podría finalmente estar en el horizonte.

La NET se produce cuando los pacientes presentan reacciones inmunitarias graves a ciertos medicamentos, como los antibióticos. Esta afección de rápida aparición provoca la muerte de los

queratinocitos, lo que resulta en ampollas llenas de líquido y desprendimiento de la epidermis en más del 30% del cuerpo. "La piel comienza a desprenderse y, prácticamente, la persona muere a causa de esto", explicó Falk Schläudraff, biólogo molecular e investigador principal de Leica Microsystems. "Hablamos de una reacción que se produce en cuestión de horas, por lo que no se dispone de mucho tiempo; básicamente, se necesita acudir directamente al hospital de urgencias para sobrevivir".

Cuando Nordmann comenzó a estudiar la NET, se desconocían los mecanismos moleculares que la causaban ni por qué algunas personas desarrollaban solo una forma leve de la enfermedad, conocida como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

Nordmann se inspiró en el trabajo de Matthias Mann, pionero en DVP en el Instituto Max Planck de Bioquímica. Escribió preguntando si había puestos de investigación disponibles en el laboratorio de Mann y explicó que ya contaba con muestras de pacientes de su época clínica, fijadas en formalina e incluidas en bloques de parafina. Consiguió el puesto y se propuso estudiar la NET con el objetivo de ofrecer opciones de tratamiento a los pacientes.

Dado que muchos estudios previos no habían dado los resultados esperados, Nordmann sabía que necesitaría un enfoque completamente diferente para identificar los factores clave de la enfermedad. "Para ser sincero, pensé: 'Voy a analizar esto desde una perspectiva completamente nueva, hacer algo nuevo y ver qué resultados obtengo'", dijo. La DVP fue la respuesta. Este método aprovecha los avances científicos y tecnológicos recientes para mapear los proteomas de células o núcleos individuales dentro de una sección de tejido fijado en formalina e incluido en parafina (FFPE), conservando su contexto espacial original.

En un flujo de trabajo típico de DVP, los investigadores utilizan microscopía de alta resolución para identificar las células de interés, análisis de imágenes basado en inteligencia artificial para la segmentación celular, microdissección por captura láser para extraer las células de la sección de tejido y espectrometría de masas de ultraalta sensibilidad para analizar el proteoma de dichas células. Finalmente, pueden mapear los datos de vuelta a la sección de tejido original para comprender su contexto espacial: por ejemplo, dónde se ubican dentro de las capas de la dermis cutánea.

Para sus muestras, Nordmann y Mann necesitaban un enfoque de alto rendimiento, lo que los llevó a iniciar una colaboración con Leica Microsystems, que proporcionó la instrumentación y el software de microdissección por captura láser. Una de las modificaciones clave consistió en introducir las células diseccionadas directamente en placas multipocillo, lo que permitió al equipo realizar análisis posteriores de mayor rendimiento.

Nordmann, Mann y sus colegas desarrollaron un protocolo de tinción de fluorescencia para separar los queratinocitos de las células inmunitarias en la dermis y segmentarlos en consecuencia. "De esta manera, Nordmann pudo determinar qué hay en el proteoma expresado en los queratinocitos y en las células inmunitarias, así como en las diferentes formas de la enfermedad, lo que le permitió comparar las formas leves con la letal", dijo Schläudraff. "Esta es básicamente la ventaja del DVP: que no se necesita una hipótesis sobre lo que se busca".

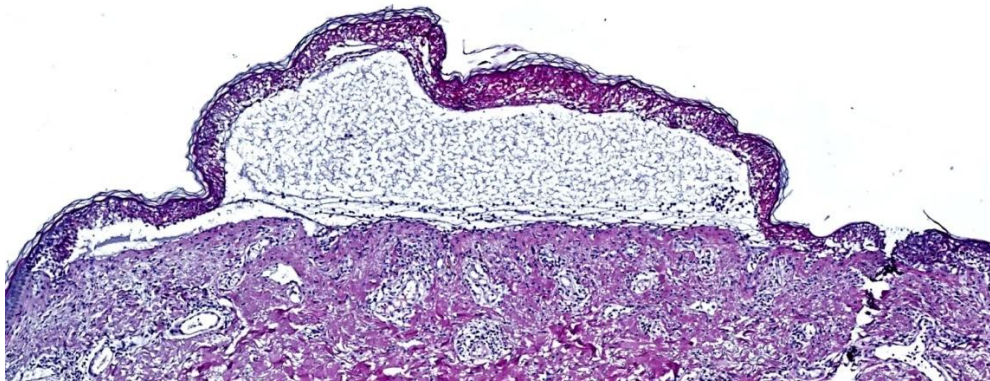
De vuelta en el laboratorio de Mann, Nordmann comentó que realizó un análisis muy amplio, comparando las células cutáneas y las células inmunitarias infiltrantes en muestras de NET con SSJ, piel sana y otros tipos de reacciones cutáneas inducidas por fármacos. Nordmann afirmó que los hallazgos, publicados en un estudio en *Nature*, fueron inusualmente sorprendentes: todos los pacientes con NET presentaban niveles drásticamente elevados de interferón, incluida la vía JAK/STAT, en sus células.

"Normalmente, se observa mucha heterogeneidad entre pacientes; se obtienen señales contradictorias. Pero fue evidente que esta señal era de interferón en todos los pacientes que estudiamos, en comparación con reacciones tanto sanas como a otros fármacos", comentó Nordmann. "Una vez que se vio este gráfico de las proteínas que se destacaron en esta enfermedad, fue un momento mágico".

La magia no terminó ahí: cada experimento posterior confirmó los resultados iniciales. En ese momento no existía un buen modelo *in vitro* para NET, así que el equipo creó el suyo propio. Tomando queratinocitos de pacientes reales con NET, el equipo cultivó las células *in vitro* y luego las mezcló con células inmunitarias de los mismos pacientes para imitar con éxito el trastorno. Afortunadamente, ya existen fármacos aprobados que pueden actuar sobre otros tipos de enfermedades causadas por interferón, como los inhibidores de JAK (JAKi). El equipo demostró inmediatamente la eficacia de JAKi en su modelo *in vitro*.

El siguiente paso fue demostrar la eficacia en un modelo *in vivo*, explicó Nordmann. "Pensamos: 'Bueno, no podemos detenernos ahí porque eso no va a ayudar al paciente'". Con la ayuda de más colaboradores internacionales, probaron JAKi en dos modelos murinos distintos de la enfermedad, incluyendo un modelo murino humanizado. Una vez más, el equipo se sintió alentado por la solidez de los resultados. "Todos los modelos murinos que probamos, y todos los experimentos, fueron perfectos. No hubo ningún caso atípico", afirmó Nordmann. Los JAKi probados por el equipo aún no han sido aprobados para el tratamiento de la NET, pero Nordmann afirmó que él y sus colegas están trabajando arduamente para iniciar un ensayo clínico aleatorizado para la enfermedad. "Estamos colaborando estratégicamente con compañías farmacéuticas para ver cuál es la mejor manera de abordar esto y diseñando este estudio con mucho cuidado, con los criterios de valoración adecuados, para que podamos abordarlo", afirmó Nordmann. "Esto aún llevará tiempo. Creo, con optimismo, que lo lograremos en un plazo de tres a cinco años".

Mientras tanto, tanto Nordmann como Schlaudraff continúan mejorando los métodos de DVP y aplicando esta potente técnica al estudio de otras enfermedades. Nordmann ha fundado su propio laboratorio en el Instituto Max Planck de Bioquímica para investigar la biología molecular y espacial de la piel, y el equipo se centra en el uso de DVP para perfilar sistemáticamente muestras clínicas de enfermedades cutáneas. "Básicamente, se pueden separar las células buenas de las malas, e incluso de las malas emergentes, y luego, con suerte, encontrar un punto de interacción que sea un objetivo farmacológico o biomarcadores que se puedan usar para el diagnóstico temprano de cualquier tipo de enfermedad", agregó Schlaudraff.



Rebecca Roberts. *Deep Visual Proteomics Reveals Path to Treat a Deadly Skin Disease*. *The Scientist*. 3 Oct 2025.

Shah H, et al. *Update on Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Diagnosis and management*. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(6):891-908.

Nordmann TM, et al. *Spatial proteomics identifies JAKi as treatment for a lethal skin disease*. *Nature*. 2024;635(8040):1001-1009.



euroespes
health

Microbioma y Eje Cerebro-Intestinal

El entrelazamiento genético permite una biocontención ultraestable en el intestino de los mamíferos

Los desequilibrios en el intestino de los mamíferos se asocian con enfermedades agudas y crónicas, y el uso de cepas probióticas modificadas para administrar estructuras sintéticas para su tratamiento es una estrategia prometedora. Sin embargo, las altas tasas de escape mutacional y la inestabilidad genética *in vivo* limitan la eficacia de los circuitos de biocontención necesarios para un uso seguro y eficaz. **Gary W. Foo, Aathavan S. Uruthirapathy, Claire Q. Zhang, Izabela Z. Batko, David E. Heinrichs, y David R. Edgell** describieron STALEMATE (*Sequence enTAngLEd Multi lAyered geneTic buffEring*), una estrategia de biocontención a prueba de fallos de doble capa que entrelaza secuencias genéticas para crear pseudoesencialidad y amortiguar las mutaciones. Entrelazaron la proteína inmunitaria colicina E9 (Im9) con una meganucleasa termorregulada (TSM) mediante la superposición de los marcos de lectura. Las mutaciones que interrumpieron este entrelazamiento inactivaron simultáneamente ambas capas de biocontención, lo que provocó la muerte celular por la nucleasa ColE9 y la eliminación de mutantes de escape. Al alargar la región entrelazada, refinar la expresión de ColE9 y optimizar la secuencia TSM contra la inserción de IS911, lograron tasas de escape inferiores a 10⁻¹⁰ en comparación con las tasas de 10⁻⁵ con la TSM no entrelazada. El sistema STALEMATE contuvo plásmidos en *E. coli* Nissle 1917 durante más de una semana en el tracto gastrointestinal del ratón, con tasas de escape casi indetectables tras la excreción. STALEMATE ofrece un enfoque de biocontención modular y sencillo para proteger contra la inactivación mutacional en el intestino de los mamíferos sin necesidad de bacterias modificadas genéticamente ni ligandos de señalización exógenos.

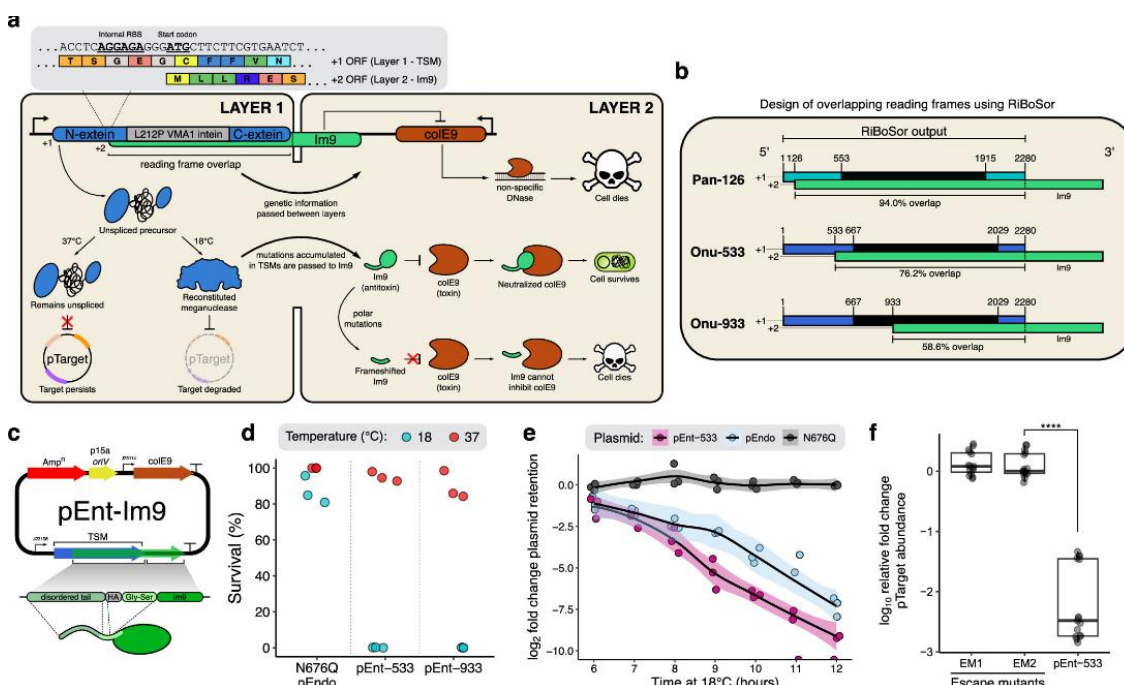
La composición y el rendimiento metabólico del microbioma del tracto gastrointestinal humano son fundamentales para la salud y el desarrollo, y las disbiosis o desequilibrios microbianos se asocian con enfermedades agudas y crónicas. Las estrategias tradicionales para corregir estos desequilibrios están perdiendo eficacia, en particular las terapias basadas en antibióticos. Los microorganismos modificados genéticamente y los circuitos genéticos sintéticos ofrecen una alternativa prometedora a los enfoques tradicionales para el uso terapéutico en humanos, y también para aplicaciones en entornos industriales, agrícolas o ambientales donde la actividad microbiana es crítica. Independientemente del entorno, las estrategias robustas de biocontención son de suma importancia para el uso seguro y eficaz de los sistemas sintéticos. En particular, los microbios modificados y los sistemas sintéticos diseñados para uso terapéutico en el tracto gastrointestinal humano deberían, idealmente, regularse para restringir su crecimiento a condiciones permisivas definidas y limitar la propagación de material genético recombinante a microbios nativos. Estas preocupaciones son particularmente relevantes para los sistemas sintéticos que utilizan elementos genéticos móviles (EGM), como plásmidos conjugativos y transposones, para propagarse a través de los microbiomas, ya que pueden eludir los sistemas de biocontención cromosómicos simplemente movilizándose a otros microbios donde pueden persistir durante períodos de tiempo significativos.

La inestabilidad genética y el escape mutacional son problemas importantes al diseñar e implementar sistemas de biocontención, y las directrices actuales exigen una frecuencia de escape de 10⁻⁸ o menos. Los sistemas de contención multicapa basados en dependencias auxotróficas o interruptores de seguridad pueden superar esta directriz en condiciones de laboratorio, pero su dependencia de moléculas de señalización externa dificulta su implementación fuera de las condiciones de laboratorio. La instalación de sistemas de control multicapa en elementos de administración conjugativos u otros elementos movilizables ha demostrado ser prometedora en la regulación de la propagación, pero las altas tasas de escape mutacional limitan su eficacia. Las desviaciones de las condiciones óptimas de crecimiento se asocian con una inestabilidad genética elevada y las fluctuaciones de temperatura pueden regular positivamente la transposición de la secuencia de inserción (IS) para aumentar las tasas de mutación *in vivo*. Más recientemente, los entrelazamientos de secuencias sintéticas que vinculan la expresión de un gen o genes de biocontención con un gen esencial para crear una condición de pseudoesencialidad han demostrado ser prometedores en la mejora de la estabilidad. Los entrelazamientos de secuencias completos no son posibles para todos los tipos de sistemas de biocontención, ya que la recodificación de la secuencia primaria de cada gen sin afectar negativamente o atenuar la función puede ser problemática. Independientemente del enfoque,

muchas estrategias de biocontención se basan en cepas bacterianas diseñadas que no son adecuadas como terapias humanas, o dependen de ligandos químicos que pueden ser sustratos para el metabolismo microbiano, o que no son apropiados para el uso humano.

En conjunto, estas limitaciones resaltan la necesidad de crear soluciones de biocontención que funcionen de forma fiable fuera de las condiciones de laboratorio y que sean más adecuadas para contener cargas genéticas móviles.

Previamente, los autores describieron una protección genética compuesta por meganucleasas termorreguladas (TSM), diseñadas para la degradación intracelular de ADN plasmídico sintético en respuesta a una reducción de temperatura fuera del tracto gastrointestinal de los mamíferos. Las TSM están compuestas por una endonucleasa de localización LAGLIDADG interrumpida por una inteína autoempalmable sensible a la temperatura, activa por debajo de los 18°C. La transcripción de la TSM es constitutiva, pero una TSM funcional se reconstituye postraduccionalmente mediante el empalme de la inteína a la temperatura permisiva de 18°C o por debajo de ella. Aprovechar la temperatura como un único activador para activar la biocontención elimina la necesidad de ligandos de señalización exógenos. Lograron tasas de escape de 10^{-5} – 10^{-6} con este sistema, pero observaron que la inserción de IS911 en la secuencia de la meganucleasa fue el mecanismo principal para el escape mutacional.



Gary W. Foo, Aathavan S. Uruthirapathy, Claire Q. Zhang, Izabela Z. Batko, David E. Heinrichs, David R. Edgell. Genetic Entanglement Enables Ultrastable Biocontainment in the Mammalian Gut. *ACS Synthetic Biology* Vol 14/Issue 9. September 7, 2025

El transporte de colesterol por las células T vincula las respuestas inmunitarias intestinales con la absorción de lípidos en la dieta

El colesterol es un componente importante de las membranas celulares y puede transportarse entre diferentes compartimentos subcelulares mediante la acción de proteínas pertenecientes a la familia Aster. **Gao et al.** descubrieron que la eliminación de Aster-A específicamente en las células T inhibía la absorción de grasas alimentarias y prevenía la obesidad inducida por la dieta en ratones. Al regular la abundancia de colesterol en la membrana plasmática, Aster-A modulaba la señalización y la

diferenciación de los receptores de células T. En ausencia de Aster-A, las células T CD4 en el intestino producían una citocina, la interleucina-22, que disminuía la capacidad de las células epiteliales intestinales para absorber los ácidos grasos de la dieta.

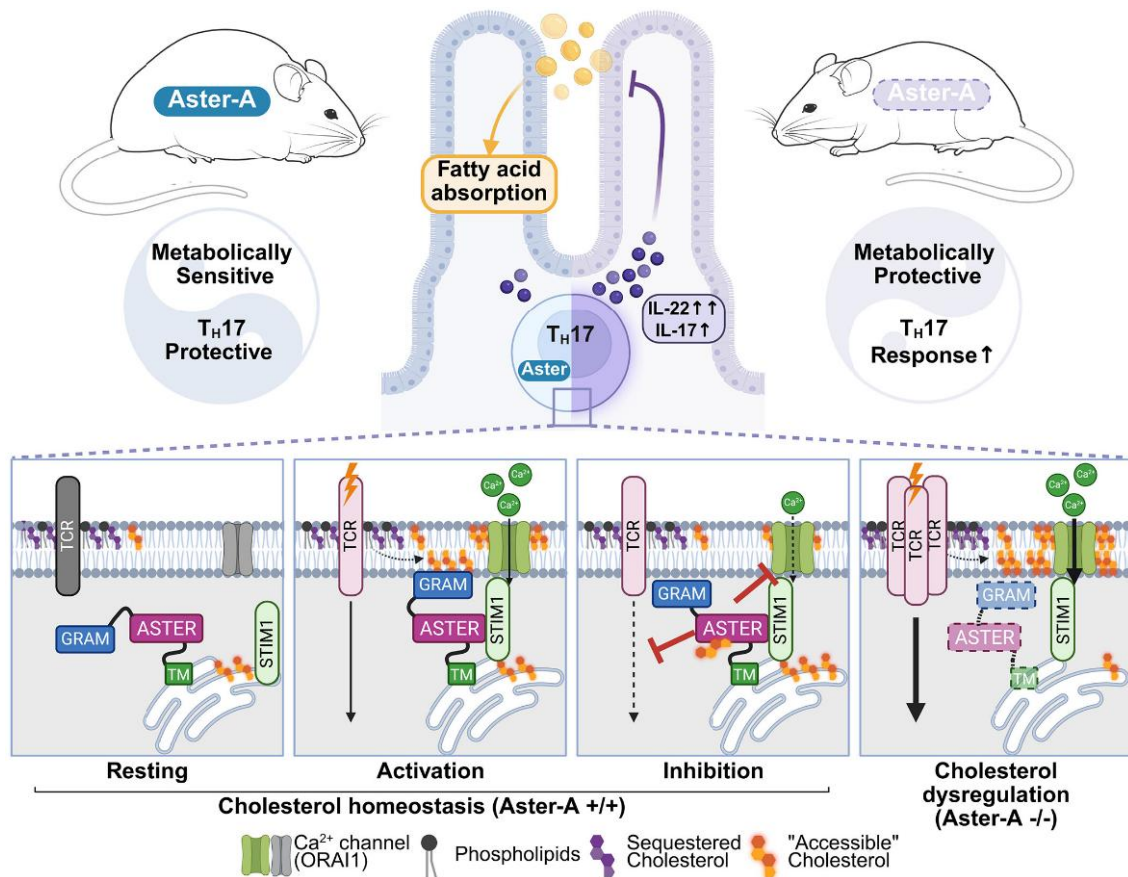
La alteración del flujo lipídico puede provocar disfunción celular y tisular en enfermedades humanas; sin embargo, las vías que mantienen la homeostasis lipídica de la membrana aún no están completamente definidas. Las células inmunitarias, que deben adaptarse a amenazas cambiantes y microambientes específicos, pueden depender especialmente de su capacidad para reorganizar las membranas para un funcionamiento óptimo. El inicio y la resolución de las respuestas inmunitarias probablemente también requieran una recalibración oportuna del repertorio lipídico celular. Aún no se comprende completamente si la homeostasis de la membrana celular inmunitaria afecta la función orgánica y el metabolismo sistémico, y de qué manera.

El colesterol es un componente lipídico indispensable de la membrana plasmática (MP) de los mamíferos. Los autores caracterizaron la familia Aster de transportadores lipídicos no vesiculares, que transfieren colesterol desde la MP al retículo endoplasmático. A pesar de los vínculos establecidos entre la abundancia de colesterol y la señalización inmunitaria, se desconoce cómo las células inmunitarias ajustan el colesterol de la membrana.

Rastrear la captación de ácidos grasos en el intestino delgado de ratones y descubrieron que la delección específica de Aster-A en las células T reducía la absorción de ácidos grasos y confería resistencia a la obesidad inducida por la dieta. La pérdida de Aster-A incrementó la expresión génica asociada con las células T helper 17 (TH17) entre las células T residentes del intestino delgado. Observaron que Aster-A se expresaba en gran medida en las células TH17 y era indispensable para mantener niveles adecuados de colesterol en la PM en este tipo celular. Mediante sondas de colesterol específicas, determinaron que la activación del receptor de células T (TCR) aumentó transitoriamente la reserva de colesterol accesible en la PM, lo que reclutó a Aster-A para restringir la acumulación excesiva de colesterol en la PM. En ausencia de Aster-A, el exceso de colesterol en la PM se canalizó hacia una reserva lipídica celular distinta, la reserva secuestrada por esfingomielina, lo que provocó un aumento de la nanoagrupación de TCR. En consecuencia, las células TH17 deficientes en Aster-A mostraron una señalización de TCR elevada y una producción elevada de citocinas efectoras [interleucina-17 (IL-17) e IL-22]. El marcaje de proximidad en células T reveló una interacción entre Aster-A y la molécula de interacción estromal 1 (STIM1), un componente central que media la entrada de Ca^{2+} tras la activación de TCR. Descubrieron que el colesterol PM accesible era necesario para la entrada de Ca_{24} inducida por el TCR y que Aster-A atenuaba este proceso. Por lo tanto, Aster-A restringió tanto las señales tempranas desencadenadas directamente por el TCR como los eventos de señalización posteriores que dependen de la entrada de Ca_{24} .

La transcriptómica unicelular y el perfil inmunitario también identificaron un aumento en los niveles de IL-22 en las células TH17 del intestino delgado de ratones deficientes en Aster-A, una proteína específica para células T. La administración aguda de IL-22 antes de la alimentación fue suficiente para suprimir la captación intestinal de ácidos grasos. Por el contrario, el bloqueo de IL-22 con anticuerpos neutralizantes, la ablación genética de IL-22 de las células T o la depleción de las señales microbianas que mantienen las células TH17 intestinales con antibióticos restauraron la absorción de grasa de la dieta o el aumento de peso inducido por la dieta.

Este trabajo identifica un regulador rápido y a demanda de la homeostasis de la membrana inmunitaria. Aster-A responde a la remodelación de la membrana plasmática inducida por la activación del TCR y, posteriormente, elimina el exceso de colesterol de la membrana para frenar las cascadas de señalización del TCR. Los autores proponen que la remodelación lipídica de la membrana podría promover la adaptación microambiental al controlar la reactividad de los linfocitos T tisulares. Por lo tanto, la desregulación y la acumulación de colesterol en la membrana plasmática de los linfocitos T podrían provocar una función efectora TH17 intestinal aberrante, alterar la comunicación inmunitaria-epitelial y modular el metabolismo intestinal y sistémico de nutrientes.



Yajing Gao et al. T cell cholesterol transport links intestinal immune responses to dietary lipid absorption. *Science*, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769. DOI: [10.1126/science.adt4169](https://doi.org/10.1126/science.adt4169)

Evolución de proteínas dirigida en el microbioma intestinal mediante retroelementos generadores de diversidad

La congregación de organismos comensales que reside en el intestino humano es sorprendentemente individual. Las especies de *Bacteroides* son constituyentes prominentes y a largo plazo del microbioma intestinal que también albergan retroelementos generadores de diversidad (RGD). Los retroelementos generadores de diversidad (DGR) producen cantidades extraordinarias de variantes de secuencias de ADN y secuencias proteicas variables. **Macadangdang et al.** investigaron los DGR que se dirigen específicamente a las proteínas de adhesión bacteriana (pilinas) sin alterar el andamiaje de la adhesina. Esta disposición maximiza la capacidad y la tasa de diversificación bacteriana con un coste mínimo. Los datos de parejas madre-hijo mostraron que la primera de una experiencia vital de transferencia de bacterias y DGR ocurre al nacer, lo que resulta en la transferencia de variantes de *Bacteroides* específicas de sus nuevos huéspedes y que se adhieren a ellos.

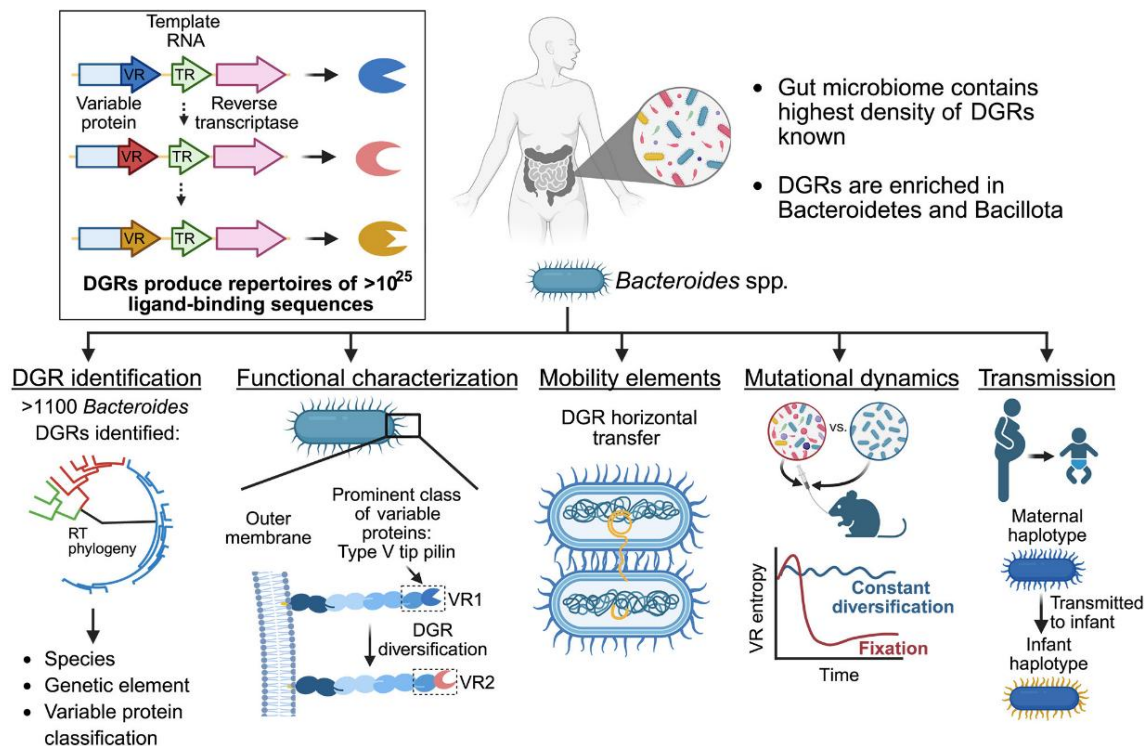
El tracto gastrointestinal (GI) alberga billones de microbios que forman un ecosistema dinámico e intrincado, profundamente interconectado con la salud y la enfermedad humanas. En este entorno competitivo, la capacidad de adaptarse a las condiciones cambiantes es fundamental para la colonización y la persistencia. Los retroelementos generadores de diversidad (DGR) proporcionan un mecanismo distintivo que permite a los microbios evolucionar rápidamente en respuesta a presiones selectivas. Mediante mutagénesis dirigida y específica de adenina, diversifican secuencias que codifican dominios de unión a ligandos para crear amplios repertorios de proteínas variables con diversas funciones. El microbioma gastrointestinal humano contiene la mayor densidad de DGR conocida en la naturaleza, la mayoría de los cuales se encuentran en los genomas de *Bacteroidetes* y *Bacillota*.

A pesar de su abundancia y capacidad para acelerar la evolución, la distribución, la dinámica y las funciones de los DGR en las comunidades microbianas asociadas al hospedador permanecen en gran parte inexploradas. Para abordar esto en el contexto del microbioma intestinal, Benjamin R. Macadangdang y colegas se centraron en las especies de *Bacteroides*, comensales intestinales prominentes con trazabilidad genética establecida y relevancia bien documentada para la salud del hospedador. Identificaron sistemáticamente los DGR en aislados de origen humano, clasificaron las familias de proteínas que diversifican y examinaron sus mecanismos de transferencia horizontal. La actividad de los DGR se evaluó *in vitro* e *in vivo* en ratones gnotobióticos, y se analizaron los patrones de mutagénesis en presencia o ausencia de microbios competidores. También aprovecharon conjuntos de datos metagenómicos a gran escala de parejas madre-hijo para estudiar la herencia y el comportamiento de los DGR después del nacimiento y durante el desarrollo temprano del microbioma.

Se identificaron más de 1100 DGR distintos en 618 aislados de *Bacteroides*, que representan 29 taxones, incluyendo las especies más abundantes en humanos. Las proteínas diversificadas por DGR se agruparon en 35 grupos distintos que definieron tres amplias clases funcionales: (i) pilinas y proteínas similares a pilinas, (ii) quinasas citoplasmáticas y (iii) proteínas de unión a receptores virales. Los análisis filogenéticos también indicaron que los DGR evolucionan como unidades cohesivas y se transfieren horizontalmente entre cepas. Dado su posible papel en las interacciones interespecies e intraespecies, seleccionaron homólogos de pilina diversificados para una caracterización más detallada y descubrieron que un subconjunto sustancial probablemente funciona como subunidades adhesivas localizadas en las puntas de los pili tipo V, con mutagénesis dirigida por DGR dirigida a sus motivos de unión a ligandos. Los ensayos de apareamiento demostraron que los DGR diversificadores de pilina pueden transferirse horizontalmente dentro y entre especies a través de elementos integrativos y conjugativos (ICE), y que la movilización de ICE aumenta casi 700 veces en la capa de moco del tracto gastrointestinal inferior.

La secuenciación profunda reveló que algunos DGR de *Bacteroides* son altamente activos, mientras que otros parecen estar estrechamente regulados. *In vitro* y en ratones monocolonizados, las proteínas diana de los DGR mostraron patrones aleatorios de diversidad. Sin embargo, en condiciones competitivas en ratones gnotobióticos, los genes de pilina diversificados convergieron para expresar secuencias proteicas similares a pesar de estar codificados por diferentes secuencias de ADN, lo cual constituye un sello distintivo de la selección positiva. Finalmente, el análisis de datos metagenómicos de parejas madre-hijo reveló que los DGR se transmiten entre generaciones y son altamente activos en el intestino del lactante, donde generan rápidamente nuevas variantes proteicas.

Este estudio revela que los DGR son componentes ampliamente distribuidos, regulados dinámicamente y funcionalmente importantes del microbioma intestinal. Al permitir la hipervariabilidad específica en proteínas involucradas en la adhesión, la señalización y otras funciones, los DGR están preparados para contribuir a la adaptabilidad microbiana durante las transiciones ecológicas y las interacciones competitivas. Su transmisión intergeneracional y su activación durante períodos de inestabilidad comunitaria resaltan su potencial para moldear el desarrollo del microbioma en las primeras etapas de la vida. Estos hallazgos proporcionan un marco fundamental para comprender la diversificación genómica dirigida en comunidades complejas asociadas al huésped y apuntan a nuevas oportunidades para diseñar sistemas microbianos adaptativos para promover la salud.



Benjamin R. Macadangdang et al. Targeted protein evolution in the gut microbiome by diversity-generating retroelements. *Science*, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769. DOI: [10.1126/science.adv2111](https://doi.org/10.1126/science.adv2111)

El consumo de medicamentos altera el microbioma durante años

Los perfiles del microbioma intestinal de más de 2500 personas revelaron que cuanto más tiempo tomaban ciertos medicamentos, mayor era el efecto en su microbioma.

Tomar antibióticos a menudo puede provocar diversos efectos secundarios: estreñimiento, diarrea e hinchazón, por ejemplo. Esto se debe a que los antibióticos están diseñados para atacar las bacterias que causan infecciones y, como daño colateral, también eliminan otras bacterias intestinales. Sin embargo, cada vez más investigadores descubren que los medicamentos no antibióticos también afectan al microbioma intestinal.

Un estudio reciente descubrió que el uso previo de medicamentos, incluso aquellos utilizados años antes, puede tener un efecto duradero en el microbioma intestinal. Esto se observó tanto con los antibióticos como con muchos otros medicamentos, como los antidepresivos, los inhibidores de la bomba de protones y los betabloqueantes. Los nuevos hallazgos, publicados en *mSystems*, indican que los investigadores que estudian la relación entre las enfermedades y el microbioma deberían tener en cuenta el consumo previo de fármacos.

El estudio utilizó datos de la cohorte de microbioma de Estonia, que incluye a 2509 personas que proporcionaron muestras de heces, junto con los historiales clínicos electrónicos nacionales que documentan los estados patológicos y el consumo de medicamentos de los participantes. Oliver Aasmets, biólogo computacional de la Universidad de Tartu y coautor del nuevo artículo, afirmó que este tipo de estudio no se ha realizado anteriormente porque "los conjuntos de datos no suelen contener esta información sobre el consumo de fármacos a largo plazo". Dado que los historiales médicos electrónicos de Estonia contienen datos sobre el uso de medicamentos desde 2004, los investigadores pudieron desentrañar la relación entre el microbioma intestinal y el uso actual, pasado y a largo plazo de medicamentos.

De los 186 fármacos evaluados en el estudio, **Aasmets y su equipo** descubrieron que el 90% de los fármacos tomados en el momento del muestreo del microbioma estaban asociados con su composición. De estos fármacos, los investigadores analizaron a continuación si el uso anterior presentaba una tendencia similar. Para ello, compararon los microbiomas de los participantes que nunca habían tomado un medicamento específico con los de aquellos que lo habían tomado al menos un año antes de proporcionar la muestra de heces. Los investigadores descubrieron que el 42% de estos fármacos seguían asociados a cambios en el microbioma incluso cuando se habían tomado más de un año antes. Estos fármacos incluían derivados de las benzodiazepinas, biguanidas, inhibidores de la bomba de protones y antidepresivos. En casos como el de las benzodiazepinas y los antidepresivos, los investigadores observaron un cambio en el microbioma incluso si la persona había consumido el fármaco por última vez hacía más de tres años.

Si bien muchas personas toman este tipo de medicamentos a largo plazo, algunas lo hacen durante periodos más cortos, lo que permitió a Aasmets y sus colegas observar si existía un efecto acumulativo del consumo previo de fármacos. Para ello, compararon a los participantes que habían tomado el fármaco durante periodos más largos con aquellos que lo habían tomado durante menos tiempo. En el caso de fármacos como las benzodiazepinas, los antidepresivos y los inhibidores de la bomba de protones, los investigadores descubrieron que el uso repetido a largo plazo se relacionaba con un mayor efecto en el microbioma.

Los investigadores verificaron sus hallazgos utilizando una subcohorte de 328 participantes que proporcionaron una muestra de heces adicional después de una mediana de aproximadamente cuatro años. Con las dos muestras de microbioma, los investigadores pudieron observar cómo el inicio o la interrupción del tratamiento con nuevos medicamentos afectaba al microbioma. Aasmets afirmó que, si bien los datos de esta subcohorte ayudaron al equipo a validar el resultado de la cohorte más amplia, no demostraron necesariamente una relación causal entre el consumo de medicamentos y los cambios en el microbioma; sin embargo, cree que la causalidad es muy probable. Además, observaron que cuando los participantes suspendieron un medicamento, los efectos inmediatos, que fueron más drásticos que los efectos a largo plazo, en el microbioma se revirtieron.

Dado que muchos estudios de investigación buscan conexiones entre el microbioma y una enfermedad específica, Aasmets señaló que lo que parecen ser efectos específicos de la enfermedad en el microbioma podrían, en realidad, ser "efectos ocultos de los medicamentos" que los investigadores no podrían investigar sin estudios como este. Riadh Hammami, investigador del microbioma intestinal de la Universidad de Ottawa, que no participó en el estudio, afirmó que el trabajo fue "excelente" al destacar la medicación como un factor de confusión. Añadió que este "es un punto crítico que debemos aprovechar", ya que muchos estudios anteriores, como los que analizan la asociación entre el microbioma intestinal y la depresión, no consideran la medicación como un factor de confusión.

Estos hallazgos también podrían tener implicaciones reales para las personas que toman medicamentos. "También observamos que, para algunos medicamentos que se recetan para la misma afección, el efecto sobre el microbioma podría ser bastante diferente", afirmó Aasmets, quien sugirió que podría ser útil considerar los diferentes efectos sobre el microbioma para minimizar los daños colaterales. Esto es algo que deberíamos estudiar en general.

Los efectos a largo plazo en el microbioma pueden parecer alarmantes, pero suspender los medicamentos necesarios puede ser aún más perjudicial. Aasmets afirmó: «Sin duda, las personas deberían seguir tomando los medicamentos según lo prescrito por su médico».



Jennifer Tsang. *Medication Use Associated with Gut Microbiome Changes Years Later*. *The Scientist*. 30 Sept 2025.

de la Cuesta-Zuluaga J, et al. *Response, resistance, and recovery of gut bacteria to human-targeted drug exposure*. *Cell Host Microbe*. 2024;32(6):786–793.

Kumar A, et al. *Identification of medication-microbiome interactions that affect gut infection*. *Nature*. 2025;644(8076):506–515.

Aasmets O, et al. *A hidden confounder for microbiome studies: Medications used years before sample collection*. *mSystems*. 2025;e0054125.

Aasmets O, et al. *Gut metagenome associations with extensive digital health data in a volunteer-based Estonian microbiome cohort*. *Nat Commun*. 2022;13(1):869.



Miscelánea Médica

La EMA respalda el primer inhibidor de FcRn para la miastenia gravis

Los médicos europeos podrían acceder próximamente a un inhibidor del receptor Fc (FcRn) neonatal, pionero en su clase, para la miastenia gravis generalizada (MGg).

Imaavy (nipocalimab; Janssen-Cilag International) recibió la opinión positiva de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de la MGg en adultos y adolescentes mayores de 12 años con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina o antitirosina quinasa específica del músculo.

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular autoinmune que se caracteriza por debilidad y fatiga rápida de los músculos voluntarios. Esta afección está causada por autoanticuerpos IgG patógenos que interfieren con la transmisión neuromuscular en la membrana postsináptica. En la gMG, estos autoanticuerpos actúan sobre proteínas clave implicadas en la función de la unión neuromuscular, lo que provoca debilidad muscular que puede afectar la respiración, la deglución y la movilidad.

El nipocalimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que se une selectivamente al FcRn, disminuyendo así los niveles de IgG circulante, incluidos los autoanticuerpos IgG patógenos. Este mecanismo dirigido reduce la carga de anticuerpos patógenos, a la vez que mantiene la vía natural de reciclaje de la albúmina.

En ensayos clínicos, el nipocalimab demostró una eficacia positiva al añadirse al tratamiento estándar tanto en adultos como en adolescentes con gMG.

En el estudio de fase 3 Vivacity-MG3, que incluyó a 196 adultos con enfermedad mal controlada, los pacientes recibieron nipocalimab (dosis de carga de 30 mg/kg seguida de 15 mg/kg cada 2 semanas) o infusiones de placebo durante 24 semanas, ambas añadidas al tratamiento estándar. Quienes recibieron nipocalimab mostraron una mejoría significativamente mayor en las puntuaciones de las actividades de la vida diaria y la miastenia gravis cuantitativa en comparación con placebo. Además, nipocalimab, junto con el tratamiento estándar, redujo la discapacidad funcional según la evaluación de los pacientes y la gravedad de la enfermedad según la evaluación de médicos cualificados, en comparación con placebo más el tratamiento estándar.

El estudio Vibrance-MG evaluó la seguridad y la eficacia de nipocalimab en 12 pacientes pediátricos con miastenia gravis (MGg) de 2 a <18 años que también recibieron el tratamiento estándar. Los resultados mostraron una reducción significativa de la IgG sérica total y una mejoría clínicamente significativa de la fuerza muscular y la función diaria, en consonancia con los resultados observados en ensayos clínicos en adultos.

En estos ensayos, Imaavy fue bien tolerado con un perfil de seguridad aceptable, lo que representa un nuevo tratamiento eficaz para pacientes adultos y pediátricos con miastenia gravis. Sus efectos secundarios más comunes incluyen aumento de lípidos, disminución de la albúmina sérica, espasmos musculares y edema periférico.

Imaavy estará disponible como concentrado para solución para perfusión en presentaciones de 300 mg/1.62 ml y 1200 mg/6.5 ml. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en trastornos neuromusculares.

Las recomendaciones detalladas para el uso de Imaavy se describirán en la ficha técnica del producto, que se publicará en el sitio web de la EMA tras la autorización de comercialización de la Comisión Europea.

Zeel Mehta. EMA Backs First FcRn Inhibitor for Myasthenia Gravis - Medscape - September 22, 2025.

Nueva guía sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y el embarazo

El manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) durante el embarazo es singularmente complejo. Dado que las pacientes embarazadas suelen ser excluidas de los ensayos clínicos con tratamientos experimentales, los datos sobre terapias más recientes son escasos y la evidencia posterior a la aprobación tiende a ser limitada. En la práctica, esto puede resultar en la interrupción del tratamiento, lo que aumenta el riesgo de brotes de la enfermedad y resultados adversos tanto para la madre como para el niño. Las mujeres con EII que están embarazadas o que están considerando quedarse embarazadas también tienen preocupaciones comprensibles sobre la seguridad que requieren asesoramiento cuidadoso e individualizado.

Por lo tanto, es una buena noticia haber recibido la primera declaración global sobre el embarazo en pacientes con EII, que se acaba de publicar simultáneamente en seis revistas internacionales, incluyendo *The American Journal of Gastroenterology*. Desarrollada por un Consorcio de Consenso Global de 39 expertos en EII, esta declaración práctica y basada en la evidencia proporciona orientación sobre asesoramiento, medicamentos, vacunación y manejo quirúrgico, desde la preconcepción hasta el posparto. Es una lectura esencial para los profesionales clínicos que asesoran o tratan a mujeres con EII.

Este punto de vista destaca las recomendaciones clave de la declaración, que revolucionan la práctica clínica, y describe cómo incorporarlas a la práctica clínica, respaldadas por la evidencia más reciente para optimizar los resultados maternos y neonatales.

Se observa una disminución de la fertilidad en pacientes con EII activa, así como en mujeres con colitis ulcerosa con cirugía previa de anastomosis ileoanal. La buena noticia, sin embargo, es que las técnicas de reproducción asistida (p. ej., la fertilización *in vitro*) logran tasas de nacidos vivos comparables a las de pacientes sin EII, incluso después de una cirugía pélvica previa. Si bien la reducción de la fertilidad puede estar relacionada con una menor reserva ovárica, la estimulación ovárica y la recuperación de ovocitos no aumentan el riesgo de brote.

La genética desempeña un papel importante en la EII. Los hijos de familiares de primer grado de pacientes con EII enfrentan un mayor riesgo a lo largo de la vida, que es notablemente mayor para la enfermedad de Crohn que para la colitis ulcerosa. El tabaquismo materno durante el embarazo y el uso de antibióticos prenatales aumentan aún más el riesgo de que un niño desarrolle EII.

Para la anticoncepción, se prefieren los métodos reversibles de acción prolongada a los medicamentos con estrógenos. Lo ideal es que la EII esté en remisión de 3 a 6 meses antes de la concepción para optimizar los resultados materno-fetales. Además, se debe advertir a las mujeres que la enfermedad activa se asocia con una mayor tasa de aborto espontáneo.

Para evaluar la remisión, se recomienda utilizar calprotectina fecal, ecografía intestinal y enterografía por resonancia magnética o TC, minimizando y monitorizando la exposición a la radiación, especialmente en pacientes más jóvenes. Si se necesita una resonancia magnética, se debe evitar el gadolinio, un posible teratógeno, durante el primer trimestre. De ser posible, se deben controlar y optimizar los niveles terapéuticos del fármaco antes y durante el embarazo.

Se puede realizar una endoscopia o cirugía si es necesario de forma urgente para complicaciones, como colitis refractaria, absceso, perforación, sangrado intratable u obstrucción intestinal. Sin embargo, estas intervenciones solo deben realizarse si los hallazgos cambian el tratamiento y, de ser posible, deben realizarse en un centro con experiencia específica.

La cirugía urgente o de emergencia debe realizarse cuando sea necesaria y no estar limitada por el trimestre del embarazo.

Para el parto, se sugiere la cesárea en mujeres con enfermedad de Crohn y enfermedad perianal activa, así como en aquellas con anastomosis anal con reservorio ileoanal previa, y se recomienda encarecidamente en caso de fístula rectovaginal activa o previa.

Se debe iniciar el tratamiento con aspirina en dosis bajas entre las 12 y 16 semanas de gestación para reducir el riesgo de preeclampsia, un enfoque que no parece aumentar los brotes de EII.

Dado que el embarazo y el puerperio se asocian con un mayor riesgo de trastornos tromboembólicos venosos, los antiagregantes plaquetarios pueden ser útiles cuando se combinan con medidas mecánicas adecuadas.

Las pacientes con EII tienen un mayor riesgo de deficiencias de micronutrientes, en particular hierro, vitamina B₁₂ y folato. Estas deben evaluarse y tratarse adecuadamente. Las pacientes con EII pueden requerir dosis más altas de suplementos, por lo que se justifica una evaluación seriada de la respuesta.

En pacientes antes y durante el embarazo, se debe continuar el tratamiento de mantenimiento con 5-aminosalicilatos, tiopurinas, anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab, anti-interleucina-23 (mirikizumab, risankizumab, guselkumab) o biosimilares. A excepción de las tiopurinas, estos fármacos pueden iniciarse durante el embarazo en caso de enfermedad activa, con un perfil de seguridad similar al de las pacientes no embarazadas.

Las tiopurinas, el metotrexato, los inhibidores de la Janus quinasa y los moduladores de la esfingosina-1-fosfato (S1P) se asocian a mayores riesgos durante el embarazo. El metotrexato conlleva un riesgo significativo de múltiples anomalías fetales adversas. Si se continúa el tratamiento de mantenimiento con tiopurinas, se debe monitorizar a las pacientes para detectar una posible colestasis intrahepática mediante evaluaciones seriadas de las enzimas hepáticas. Se puede considerar el uso de tacrolimus o ciclosporina cuando otras opciones no sean adecuadas.

Antes de la concepción, se deben suspender los tratamientos con ozanimod (3 meses), etrasimod (1-2 semanas) y tofacitinib, upadacitinib o filgotinib (4 semanas), a menos que no exista una terapia alternativa eficaz para la EII. Los corticosteroides siguen siendo apropiados cuando estén clínicamente indicados.

Los fármacos biológicos y las tiopurinas no se transfieren a la leche materna en cantidades significativas. Los esteroides se presentan en cantidades muy bajas y suelen provocar una exposición insignificante al neonato, incluso con dosis maternas altas. Dado que los datos en humanos sobre la transferencia de leche materna y los efectos adversos en neonatos con los inhibidores de la Janus quinasa y de S1P son limitados, se recomienda evitar la lactancia materna si se utilizan. Si se opta por el uso de estos agentes a pesar de las recomendaciones, se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes para detectar posibles efectos sobre el sistema inmunitario.

Después de una endoscopia realizada con sedación con midazolam o fentanilo, la lactancia materna puede continuar sin interrupción en los lactantes sanos a término. En el caso de los lactantes prematuros, una recomendación conservadora es suspender la lactancia materna durante 6 a 8 horas después de una sedación moderada con midazolam. No es necesario retrasar ni desechar la leche materna tras la recuperación rutinaria de la anestesia monitorizada con propofol.

El gadolinio o el contraste yodado presentan un riesgo mínimo; sin embargo, un retraso de 24 horas es razonable y puede ofrecerse para tranquilizar a la madre.

El dolor puede ser un problema después de una cesárea. El acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos (en particular, el ketorolaco intravenoso) son seguros. Los opiáceos presentan riesgo de transmisión a través de la leche materna, así como riesgos de dependencia para la madre.

Se deben administrar vacunas inactivadas a los bebés nacidos de madres que usaron agentes anti-TNF durante el embarazo. Los bebés amamantados por madres que toman medicamentos biológicos pueden recibir vacunas vivas apropiadas para su edad. Por el contrario, se debe retrasar la administración de vacunas vivas a los bebés expuestos *in utero* a inhibidores de JAK o moduladores del receptor S1P. La vacuna viva contra el rotavirus se puede administrar a los bebés de madres que toman medicamentos biológicos. Dado que el virus vivo puede excretarse hasta un mes después de la vacunación, los cuidadores inmunosuprimidos deben usar guantes y lavarse las manos con precaución al manipular pañales.

Este trabajo ha sido realizado por el Dr. David A. Johnson, profesor de medicina y jefe de gastroenterología en la Facultad de Medicina de Virginia Oriental en Norfolk, Virginia, y expresidente del Colegio Americano de Gastroenterología. Su principal enfoque es la práctica clínica de la gastroenterología. Ha publicado extensamente en medicina interna y gastroenterología, con especial interés en las enfermedades del esófago y el colon, y más recientemente en los efectos del sueño y el microbioma en la salud y las enfermedades gastrointestinales.

David A. Johnson. New Guidance on IBD and Pregnancy: What to Know - Medscape - October 08, 2025.

Manejo de dolor, sedación y delirio en UCI

El dolor, la ansiedad, la agitación y el delirio son frecuentes en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), especialmente en aquellos sometidos a procedimientos invasivos como la intubación y la ventilación mecánica. Iniciar la sedación sin evaluar y tratar previamente el dolor no es racional, ya que puede enmascarar el malestar subyacente y retrasar el manejo adecuado. La sedación profunda, cuando se aplica sin una evaluación cuidadosa, se asocia con ventilación mecánica prolongada, estancia prolongada en la UCI y mayor mortalidad; por lo tanto, debe reservarse solo para indicaciones clínicas específicas, como se destaca en las Guías de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos sobre Dolor, Agitación y Delirio. El dolor, un importante desencadenante de agitación, requiere una evaluación sistemática y una analgesia multimodal temprana (que combine estrategias opioides y no opioides) para reducir los resultados adversos, minimizar la exposición a opioides y favorecer una recuperación más rápida. De lo contrario, la agitación puede provocar complicaciones como la autoextubación, el desprendimiento del catéter y la asincronía del respirador, lo que requiere un uso prudente de sedantes y analgésicos en la UCI. El delirio, caracterizado por alteraciones de la atención, la consciencia y la cognición, está estrechamente vinculado a una mayor mortalidad y al deterioro cognitivo a largo plazo. Las guías clínicas recomiendan la detección sistemática del delirio, modificaciones ambientales, protocolos de sueño estructurados y movilización temprana, junto con estrategias farmacológicas cuidadosas. No se recomiendan los antipsicóticos para la profilaxis, mientras que la dexmedetomidina puede considerarse en determinados pacientes ventilados. El manejo óptimo de la tríada requiere una selección individualizada de fármacos, herramientas de evaluación validadas y un uso mínimo de benzodiazepinas, excepto en casos como la abstinencia. Además de las estrategias basadas en guías, la creciente evidencia destaca el papel de los farmacéuticos clínicos, cuyas intervenciones en la selección de fármacos, la titulación de dosis, la monitorización y la formación interprofesional han demostrado reducir la exposición a sedantes y opioides, acortar la ventilación mecánica y la estancia en la UCI, y mejorar la rentabilidad. **Müzeyyen Aksoy** sintetiza las recomendaciones basadas en guías, la evidencia reciente y las crecientes contribuciones de los farmacéuticos clínicos para proporcionar estrategias prácticas y basadas en la evidencia para los profesionales clínicos que gestionan el dolor, la sedación y el delirio en la UCI.

Müzeyyen Aksoy. Evidence-Based Management Of Pain, Sedation, and Delirium in the Intensive Care Unit and Clinical Pharmacists' Contribution: A Practical Review. Trends in Pharmacy, Vol. 2 (2025). DOI: 10.5152/TrendsPharm.2025.25009

El consumo de alcohol aumenta el riesgo de demencia

JoAnn Manson, profesora de medicina en la Facultad de Medicina de Harvard y el *Hospital Brigham and Women's*, discute un informe reciente sobre el consumo de alcohol y el riesgo de demencia. Parece que nos han engañado sobre el alcohol y la salud.

En primer lugar, innumerables estudios observacionales han sugerido que el alcohol protege el corazón, el cerebro e incluso prolonga la vida. Luego nos dijeron que los estudios anteriores podrían haber arrojado resultados falsos, ya que se comparó a los bebedores con (1) personas que no bebían y que a menudo habían dejado de beber debido a problemas de salud, por consejo médico o por haber comenzado a tomar medicamentos que interfieren con el consumo de alcohol, y (2) personas que bebían moderadamente, quienes a menudo tendían a tener un nivel socioeconómico más alto y un estilo de vida más saludable.

Cuando se rehicieron los análisis o se realizaron nuevos estudios, el alcohol se asoció con un mayor riesgo de hipertensión, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y muchas otras enfermedades cardiovasculares, además de accidentes, traumatismos, cirrosis, varios tipos de cáncer (p. ej., gastrointestinal y de mama) y una menor esperanza de vida.

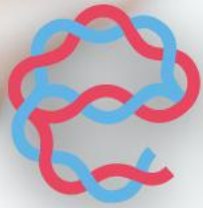
Ahora, un nuevo estudio, que empleó dos grandes cohortes y un enfoque de aleatorización mendeliana, sugiere que el alcohol también está vinculado a un mayor riesgo de demencia, sin un nivel seguro de consumo. El estudio, publicado recientemente en *BMJ Evidence-Based Medicine*, es

bastante convincente. Los investigadores analizaron datos de más de medio millón de participantes en dos grandes estudios observacionales de cohortes: el Biobanco del Reino Unido y el Programa del Millón de Veteranos de EE. UU. Los participantes tenían entre 56 y 72 años al inicio del estudio y se registraron cerca de 15 000 casos de demencia. Además de observar un mayor riesgo de demencia con un mayor consumo de alcohol, un análisis de aleatorización mendeliana que evaluó variantes genéticas fuertemente relacionadas con el consumo de alcohol mostró un aumento monótono del riesgo de demencia con los rasgos genéticos vinculados al consumo de alcohol. No se encontró evidencia de que el consumo moderado de alcohol protegiera contra la demencia.

Los hallazgos sugirieron que beber cualquier cantidad de alcohol parecía aumentar el riesgo de demencia a nivel poblacional. El análisis de aleatorización mendeliana sugirió un papel causal del consumo de alcohol en el aumento del riesgo de demencia, sin evidencia que sustente la protección, aunque se observó la típica curva en forma de U en los análisis observacionales. Los investigadores también descubrieron que las personas que desarrollaron demencia suelen beber menos en los años previos a su diagnóstico, lo que sugiere una causalidad inversa: el deterioro cognitivo que conduce a una menor ingesta de alcohol podría ser la base de algunas de las asociaciones protectoras observadas con el alcohol en estudios observacionales.

Estos hallazgos son importantes porque en 2023, la Organización Mundial de la Salud emitió una declaración que establecía que ninguna cantidad de alcohol es segura. Además, la investigación en neurociencia sugiere que el alcohol es directamente tóxico para las neuronas cerebrales. Así que es hora de compartir esta noticia con nuestros pacientes y el público. Nos han engañado y la creciente evidencia desafía la idea de que el consumo moderado de alcohol protege el corazón y el cerebro. Debemos apoyar a nuestros pacientes para que reduzcan su consumo de alcohol y, desde luego, no fomentar este hábito para mejorar su salud.

JoAnn Manson. Alcohol: Bad for Heart, Brain, and Cognition? - Medscape - October 08, 2025.



euroespes
health



Aging

La falta de sueño se relaciona con el envejecimiento cerebral acelerado

Un nuevo estudio ha demostrado que la mala calidad del sueño se asocia con el envejecimiento cerebral acelerado, posiblemente impulsado por la inflamación. Los adultos de mediana edad y mayores con falta de sueño tenían más probabilidades de tener cerebros que parecían más viejos que su edad cronológica. "Nuestros hallazgos proporcionan evidencia de que la falta de sueño puede contribuir al envejecimiento cerebral acelerado y señalan la inflamación como uno de los mecanismos subyacentes", afirmó la investigadora principal, Abigail Dove, investigadora postdoctoral del Departamento de Neurobiología, Ciencias de la Atención y Sociedad del Instituto Karolinska de Solna, Suecia, en un comunicado de prensa.

"Dado que el sueño es modificable, podría ser posible prevenir el envejecimiento cerebral acelerado e incluso el deterioro cognitivo mediante un sueño más saludable", añadió.

El estudio se publicó en línea el 30 de septiembre en *The Lancet eBioMedicine*.

Existe una creciente evidencia de la relación entre la falta de sueño y un mayor riesgo de demencia. Sin embargo, los investigadores observaron que aún no está claro si la mala calidad del sueño contribuye al desarrollo de la demencia o es resultado de una enfermedad prodrómica, lo que resalta la necesidad de comprender mejor la relación entre el sueño y el envejecimiento cerebral.

Un estudio más pequeño realizado en 2024 con más de 500 personas mostró que la interrupción del sueño en la mediana edad temprana se asociaba con un aumento de los signos de envejecimiento cerebral en etapas posteriores de la vida. Los investigadores suecos analizaron datos de 27 500 participantes (edad media: 54 años, 54% mujeres) del Biobanco del Reino Unido y evaluaron la calidad del sueño mediante encuestas autoadministradas.

La salud del sueño se evaluó en función de la duración del sueño, el insomnio, los ronquidos y la somnolencia diurna, y si los participantes eran madrugadores o noctámbulos. Posteriormente, los participantes se agruparon en tres patrones de sueño: saludable (≥ 4 puntos), intermedio (2-3 puntos) o deficiente (≤ 1 punto). Un promedio de 8.9 años después de la evaluación inicial, los participantes se sometieron a una resonancia magnética cerebral. Los investigadores estimaron la edad cerebral mediante un modelo de aprendizaje automático basado en 1079 marcadores de resonancia magnética, incluyendo el número de lesiones en regiones cerebrales específicas o la microestructura de diferentes tractos de sustancia blanca. En particular, 285 de estos marcadores influyeron con mayor fuerza en la estimación de la edad cerebral. "En pocas palabras, estas características en una resonancia magnética cerebral son los indicadores más contundentes que hacen que el cerebro parezca 'más viejo'", declaró Dove a *Medscape Medical News*. La inflamación se midió mediante análisis de mediación y la puntuación INFLA, que se basa en biomarcadores inflamatorios sanguíneos. Los investigadores utilizaron regresión lineal y modelos de ecuaciones estructurales generalizadas para analizar los datos, ajustando los datos por edad, sexo, nivel educativo, raza, nivel socioeconómico, estilo de vida y enfermedad cardiometabólica.

Al inicio, el 55.6% de los participantes tenía un patrón de sueño intermedio, el 41.2% tenía un sueño saludable y el 3.3% tenía un sueño deficiente. En comparación con quienes tenían un patrón de sueño saludable, los participantes con un sueño intermedio o deficiente tenían mayor probabilidad de ser hombres y mayores, además de tener un IMC más alto y un nivel socioeconómico más bajo.

La diferencia entre la edad real y la edad cerebral de una persona fue significativamente mayor entre quienes tenían un patrón de sueño intermedio ($p = 0.010$) o deficiente ($p < 0.001$), en comparación con quienes dormían de forma saludable.

"La edad cerebral fue, en promedio, 0.62 años mayor que la edad cronológica entre las personas con un patrón de sueño intermedio y 0.99 años mayor entre quienes tenían un patrón de sueño deficiente", escribieron los investigadores.

La diferencia entre la edad cerebral y la edad real de la persona aumentó 0.48 años con cada punto de disminución en la puntuación del sueño. La inflamación medió el 6.81% y el 10.42% de las asociaciones entre un sueño intermedio y deficiente y una mayor diferencia de edad cerebral, respectivamente.

“Esto subraya que la inflamación es un mecanismo importante que conecta el sueño con el envejecimiento cerebral, aunque no es el único factor en juego”, afirmó Dove. Otros mecanismos podrían influir, como el sistema glinfático, comúnmente conocido como el sistema de eliminación de desechos del cerebro.

Las limitaciones del estudio incluyeron la naturaleza autodeclarada de la calidad del sueño y el hecho de que los participantes del Biobanco del Reino Unido tienden a ser más saludables y con mayor ventaja socioeconómica que la población general.

El estudio fue financiado por Alzheimerfonden, Demensfonden, la Fundación Loo y Hans Osterman para la Investigación Médica, la Fundación del Conocimiento y el Consejo Sueco de Investigación.

Dawn Attridge. Poor Sleep Tied to Accelerated Brain Aging - Medscape - October 08, 2025.

Los macrófagos asociados a los nervios controlan la homeostasis adiposa a lo largo de la vida y frenan la inflamación relacionada con la edad

La inflamación relacionada con la edad, o «inflammaging», aumenta la carga de enfermedad y controla la esperanza de vida. Los macrófagos del tejido adiposo (ATM) son reguladores cruciales de la inflamación. Sin embargo, los mecanismos involucrados no se comprenden bien en parte porque se desconocen las identidades moleculares de los ATM específicos del nicho. Utilizando el marcaje intravascular para excluir las células mieloides circulantes seguido de la secuenciación de células individuales con validación ortogonal mediante citometría de flujo multiparamétrica, **Elsie Gonzalez-Hurtado, Claire Leveau, Keyi Li, Manish Mishra, Rihao Qu, Emily L. Goldberg y colegas** definieron cambios específicos del sexo y diversas poblaciones de ATM residentes a lo largo de la vida en ratones. El envejecimiento condujo al agotamiento de los macrófagos asociados a los vasos, la expansión de los macrófagos asociados a los lípidos y la aparición de un subconjunto único de macrófagos CD38+ asociados a la edad en el tejido adiposo visceral con fenotipo inflamatorio. En particular, los ATM CD169+CD11c- se enriquecen en una subpoblación de macrófagos asociados a los nervios (NAM) que disminuye con la edad. El agotamiento de los NAM CD169+ en ratones viejos aumenta la inflamación y altera la lipólisis, lo que sugiere resistencia a las catecolaminas en el tejido adiposo visceral. Estos hallazgos revelan que los NAM son un subconjunto especializado de ATM que controla la homeostasis adiposa y vincula la inflamación con la disfunción tisular durante el envejecimiento.

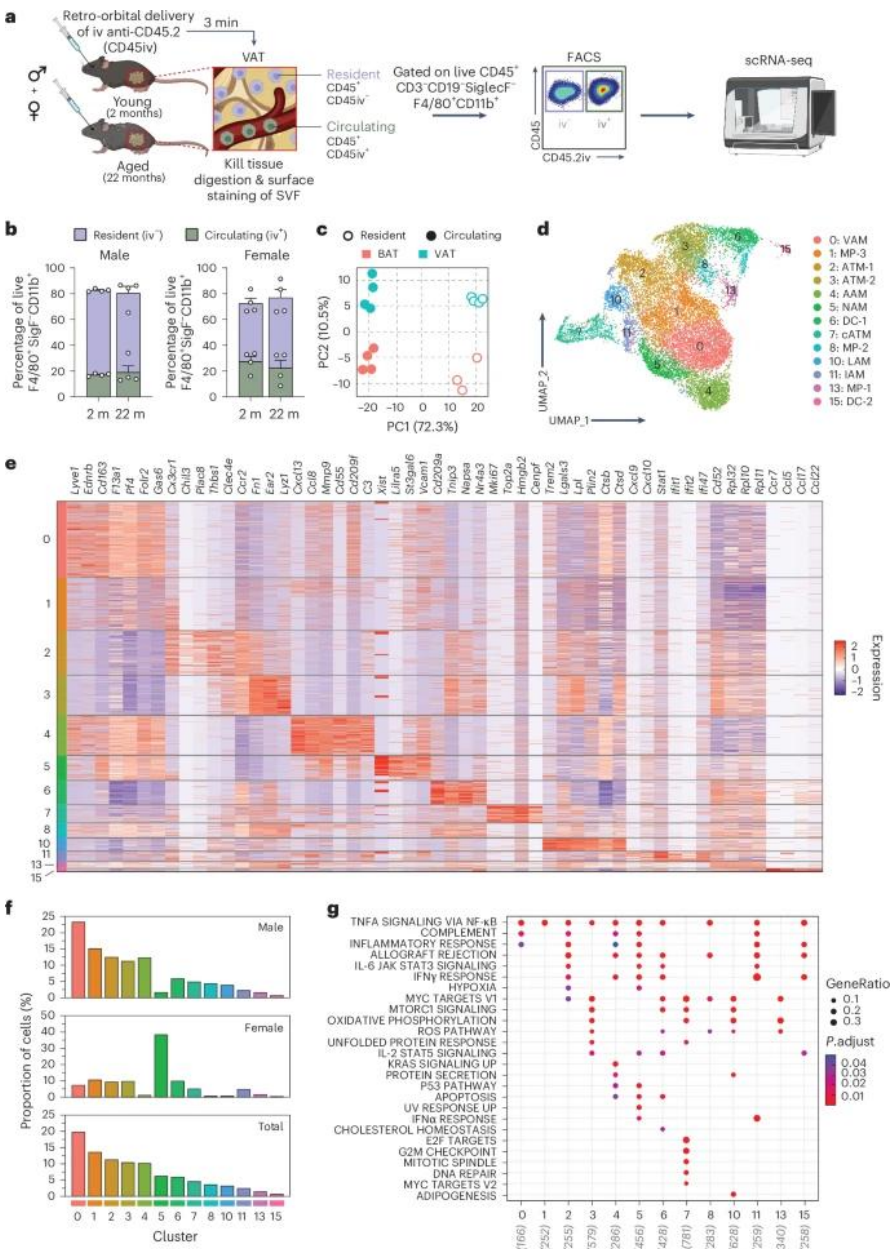
El sistema nervioso simpático, junto con el sistema inmunitario innato, constituye la primera línea de defensa para detectar el peligro y proteger los tejidos de amenazas internas y externas. La aparición de inflamación crónica se considera un rasgo distintivo del proceso de envejecimiento, directamente relacionado con el deterioro de la función tisular. Los macrófagos del tejido adiposo (ATM) son células inmunitarias abundantes en el tejido adiposo. Los ATM no presentan fenotipos binarios similares a M1 o M2 y se sabe que disminuyen con la edad. Los ATM pueden residir en nichos especializados, como los grupos linfoides asociados a la grasa (FALC), estructuras con forma de corona que contienen adipocitos necróticos y cerca de la vasculatura y/o los nervios simpáticos. Estudios recientes han revelado la presencia de diversos estados macrófagos, como los macrófagos asociados a lípidos (LAM) y los macrófagos asociados a vasos sanguíneos (VAM); sin embargo, se desconocen en gran medida los cambios que pueden ocurrir entre los distintos subgrupos de ATM durante el envejecimiento y el papel funcional que desempeñan estas células a lo largo de la vida. Una población de macrófagos residentes en los tejidos, a los que aquí se hace referencia como macrófagos asociados a los nervios (NAM), también se ha descrito en varios tejidos, incluidos: el intestino, el pulmón, la piel y el tejido adiposo. Los NAM se han vinculado a una amplia gama de funciones, incluida la regulación del peristaltismo (intestino), la respuesta inmunorreguladora a la gripe (pulmón), la vigilancia y reparación nerviosa (piel y nervio ciático) y la degradación de catecolaminas (adiposo). En el tejido adiposo, los NAM parecen regular la obesidad y pueden desempeñar un papel en la lipólisis inducida

por el ayuno durante el envejecimiento; sin embargo, dada la falta de marcadores específicos o controladores Cre que se dirijan a los NAM, o los distinguen de otros ATM, el papel funcional preciso de los NAM en la homeostasis del tejido adiposo y el envejecimiento sigue sin estar claro. Además, a pesar de varios análisis transcriptómicos exhaustivos posteriores de células individuales, la identidad transcripcional exacta de los NAM del tejido adiposo sigue siendo difícil de determinar, ya que hasta la fecha ningún estudio ha identificado un subgrupo específico de NAM ni una firma transcriptómica mediante un enfoque imparcial de secuenciación de ARN unicelular (scRNA-seq).

En este estudio, los autores implementaron un enfoque imparcial para diseccionar meticulosamente la población residente F4/80+CD11b+ en tejido adiposo blanco visceral (TAV) joven y envejecido. Mediante marcaje intravascular (iv) en combinación con secuenciación masiva de ARN, demostraron que las células residentes F4/80+CD11b+ son transcripcionalmente distintas de las células circulantes F4/80+CD11b+. Además, mediante scRNA-seq, observaron que la población residente F4/80+CD11b+ puede subdividirse en 13 subgrupos que incluyen VAM, LAM, macrófagos asociados a interferón (IAM), NAM CD169+ y macrófagos asociados a la edad (AAM) CD38+ que emergen solo con el envejecimiento. Utilizando ratones transgénicos CD169 con receptor de toxina diftérica (CD169-DTR), demostraron que los NAM CD169+ controlan la lipólisis y son necesarios para prevenir la resistencia a las catecolaminas y la disfunción del tejido adiposo. Además, revelaron que los NAM CD169+ disminuyen en el tejido adiposo con la edad y son cruciales para mitigar la inflamación inducida por la edad.

Gonzalez-Hurtado, E., Leveau, C., Li, K. et al. *Nerve-associated macrophages control adipose homeostasis across lifespan and restrain age-related inflammation.* *Nat Aging* (2025).

<https://doi.org/10.1038/s43587-025-00952-9>



Los Cerebros envejecidos muestran franjas de muerte celular

Las células de Purkinje del cerebelo parecen morir siguiendo un patrón organizado, lo que desmiente la creencia de que la neurodegeneración ocurre de forma homogénea.

A medida que el cerebro envejece, pierde células. Los investigadores se han centrado principalmente en los efectos de la muerte celular en las áreas cerebrales responsables de la cognición, pero el cerebelo, conocido por coordinar la función motora, también se ha convertido en un factor importante en el envejecimiento cerebral. El principal tipo de célula del cerebelo, la célula de Purkinje, se degenera incluso en individuos sanos. Sin embargo, este proceso y su papel en el envejecimiento están poco estudiados.

En una preimpresión en eLife, investigadores del *Baylor College of Medicine* demostraron que ratones ancianos, por lo demás sanos, experimentan neurodegeneración de las células de Purkinje con un patrón consistente de rayas. Los hallazgos ofrecen una hoja de ruta para estudiar los mecanismos del envejecimiento y los efectos de la neurodegeneración en la función cognitiva y motora.

"El estudio surgió de una manera realmente inesperada", afirmó Sarah Donofrio, coautora del estudio y estudiante de posgrado que investiga los efectos de la pérdida de células de Purkinje en el temblor. Como parte de su investigación, había estado practicando una técnica de tinción con cerebros de ratones que habían envejecido más allá del periodo de tiempo preferido por el grupo durante los confinamientos por la pandemia.

Al analizar su trabajo, al principio pensó que había cometido un error porque varias regiones de los cerebros de los ratones parecían mostrar células faltantes. Al observar el tejido teñido, su asesor, el neurocientífico Roy Sillitoe, le dijo: "No, Sarah, son rayas. Has encontrado algo increíble", recordó.

En lugar de que las células de Purkinje murieran de forma homogénea en todo el cerebelo, como se creía, el equipo observó que en los ratones de edad avanzada morían siguiendo lo que parecían ser patrones de rayas consistentes. "Durante el desarrollo, los patrones son la base de cómo se comprende la expresión génica, dónde nacen las células y adónde migran", explicó Sillitoe. Anteriormente había estudiado patrones en la embriogénesis, y al observar las rayas en las muestras de Donofrio, comentó: "Un momento, también hay patrones en el otro lado de la vida".

El equipo se dedicó a caracterizar los patrones. Para estudiar el cerebelo intacto, utilizaron inmunohistoquímica de montaje completo y microscopía de lámina óptica. Observaron que, aunque no todos los ratones de edad avanzada experimentaron degeneración celular, cuando se produjo la formación de rayas, su patrón fue consistente y progresivo. Utilizaron histología y ratones reporteros fluorescentes para confirmar que las células de Purkinje sufrieron neurodegeneración y muerte, en lugar de alterar la expresión de marcadores de superficie.

"Quería saber si el patrón que observé en ratones mayores era similar o diferente a algunos de estos patrones conocidos [asociados a enfermedades]", explicó Donofrio. Para ello, el equipo analizó un marcador cerebeloso que define la neurodegeneración en varios modelos murinos. Si bien la muerte celular en una región del cerebelo coincidió con este marcador, no todas las regiones siguieron esta tendencia, lo que respalda la hipótesis de que el patrón observado era exclusivo del cerebro envejecido.

Para determinar si estos patrones influían en el deterioro de la función motora en ratones mayores, el equipo evaluó la capacidad de ratones jóvenes y mayores para realizar dos pruebas de movimiento diferentes. También estudiaron el grado de temblor en los animales.

El equipo demostró que los ratones mayores presentaban una disminución de la conducta motora y una mayor frecuencia de temblor en comparación con los ratones jóvenes. Sin embargo, al evaluar el cerebelo de los animales mayores, no observaron una relación entre la disminución de la conducta motora y la formación de estrías causadas por la pérdida de células de Purkinje. Bernard afirmó que estudiar la relación entre las conductas cognitivas y el patrón de estrías en futuras investigaciones también podría ser interesante.

Finalmente, el equipo analizó secciones de cerebelo de cerebros post mortem de un ser humano joven, uno de mediana edad y uno mayor, ninguno de los cuales había reportado daño neurológico al fallecer. "Pudimos visualizar las células de Purkinje humanas de forma realmente hermosa, y lo más emocionante es que pudimos observar una muerte celular de Purkinje muy extensa en este paciente humano [mayor]", afirmó Donofrio.

Dado que solo contaban con secciones del tejido, pero desconocían de qué región del cerebelo provenía, el equipo solo pudo concluir que observaron una pérdida de células en el paciente mayor, lo que refleja lo observado en cerebros de ratones envejecidos. Esta pérdida celular no se observó en el cerebro más joven. "¿Será un patrón? Casi con toda seguridad debería serlo, pero no lo sabemos con certeza", afirmó Sillitoe, añadiendo que encontró patrones compartidos similares en su trabajo sobre patrones de desarrollo entre diferentes especies y se muestra optimista de que se mantendrá una tendencia similar en el caso de la degeneración.

De igual manera, Donofrio consideró que los hallazgos podrían ayudar a los investigadores a comprender mejor la biología del envejecimiento. El envejecimiento es increíblemente complejo, y existen procesos muy organizados que pueden estar ocurriendo bajo la superficie, donde la neurodegeneración es bastante caótica. Diferentes células mueren en distintos momentos y de distintas maneras, pero puede haber un patrón subyacente que dicta cómo, cuándo y por qué mueren estas células. Sillitoe coincidió, comparándolo con tener un mapa. "Estos patrones, que antes consideraba una hermosa plataforma de desarrollo, 25 años después, casi 30 años después, tienen el potencial de brindarnos un mapa terapéutico".

Shelby Bradford. Aging Brains Show Stripes of Cell Death. The Scientist. 24 Sept 2025.

Donofrio SG, et al. Cerebellar Purkinje cell stripe patterns reveal a differential vulnerability and resistance to cell loss during normal aging in mice. eLife. 2025; 14:RP106273.

Genes neuronales específicos adquieren mutaciones durante el envejecimiento saludable

Al analizar los cerebros de personas sanas de entre uno y 104 años, los investigadores descubrieron que las mutaciones se acumulan en algunos genes más que en otros, lo que aporta información valiosa sobre el envejecimiento.

El envejecimiento biológico afecta innegablemente la función cognitiva humana. Sin embargo, aún no se conoce con certeza cómo ocurre esto (los factores, interacciones y procesos subyacentes).

Michael Lodato, genetista de la Universidad de Massachusetts (UMass), cree que las mutaciones somáticas (mutaciones que ocurren a lo largo de la vida de un individuo) desempeñan un papel clave en este fenómeno. En un estudio publicado recientemente en *Nature*, él y su equipo de investigación realizaron una investigación detallada de la dinámica genética y genómica del cerebro humano a lo largo de la vida, desde la infancia hasta los cien años. Descubrieron que, si bien las neuronas acumulaban mutaciones somáticas con la edad, lo hacían en genes de mantenimiento cortos que rigen el mantenimiento celular básico, en lugar de genes más largos que impulsan funciones neuronales específicas.

Gran parte de la investigación sobre el envejecimiento cerebral se ha centrado en enfermedades clásicas relacionadas con la edad, como el Alzheimer, el Parkinson y el cáncer. Sin embargo, la función cerebral ejecutiva disminuye con el tiempo en ausencia de estas patologías, lo que paradójicamente se denomina "envejecimiento saludable". Los investigadores creen que este deterioro puede ser consecuencia de la acumulación de mutaciones somáticas derivadas de eventos de daño y reparación del ADN. "Dado que las neuronas no se replican, estas mutaciones pueden tener consecuencias significativas a largo plazo", explicó Lodato. Él y su equipo quieren comprender cómo envejecen las neuronas en ausencia de enfermedad con la esperanza de ralentizarlo: "Estamos observando tipos muy específicos de mutaciones en las neuronas (firmas de mutación discretas) que nos indican la importancia de vías específicas para proteger el genoma. Si logramos controlar estas vías, podríamos ralentizar la tasa de acumulación de mutaciones y proteger el genoma". Dado que las neuronas son postmitóticas y no se dividen, la resolución unicelular es necesaria para detectar mutaciones

neuronales. Por lo tanto, Lodato recurrió a la secuenciación del genoma completo unicelular (scWGS) y a la secuenciación de ARN de un solo nucleótido (snRNA-seq).

Lodato, la coautora principal Ailsa Jeffries y el resto de su equipo utilizaron estas tecnologías para examinar células cerebrales de 19 donantes neurotípicos, con edades comprendidas entre menores de un año y 104 años. Posteriormente, recurrieron a su colega de UMass, Zhiping Weng, para que les ayudara a analizar los datos. Weng, bióloga computacional, y su investigadora postdoctoral y coautora del estudio, Tianxiong Yu, se centraron en aislar los efectos relacionados con el envejecimiento de la variabilidad natural. "Básicamente, intentamos por todos los medios refutar nuestras hipótesis", recordó Weng. Lodato también señaló que compararon sus datos con otros tres grandes conjuntos de datos recopilados por otros investigadores para establecer el alcance de la variabilidad natural. Sus esfuerzos parecen haber dado sus frutos.

"Este es un estudio realmente completo y sólido que realiza un excelente trabajo al combinar análisis [genómicos y transcriptómicos]", afirmó Lauren Donovan, neurocientífica de la Universidad de Stanford, quien no participó en el estudio.

El análisis de Lodato y Weng reveló 2803 genes que se expresaban de forma diferencial con la edad, con más genes regulados a la baja que regulados al alza. Sorprendentemente, los investigadores descubrieron que los genes de mantenimiento, generalmente relacionados con la supervivencia celular, el metabolismo y la traducción ribosómica, se regulaban a la baja en las neuronas con la edad, mientras que los niveles de expresión de genes específicos de neuronas no cambiaban.

Lodato y sus colegas tampoco observaron cambios relacionados con la edad en la proporción de neuronas excitadoras e inhibidoras, ni de neuronas a glía. Además, no encontraron pérdida de subtipos neuronales ni expansión de microglía reactiva que pudiera indicar activación inmunitaria. "Cuando me inicié en este campo, mi percepción era que había menos neuronas en el cerebro envejecido; que se pierden neuronas con el tiempo, pero no parece ser así", comentó Lodato. "Las neuronas siguen ahí y siguen haciendo lo que se supone que deben hacer. Pero su metabolismo, su homeostasis, parece estar desregulado. Se están volviendo menos activas".

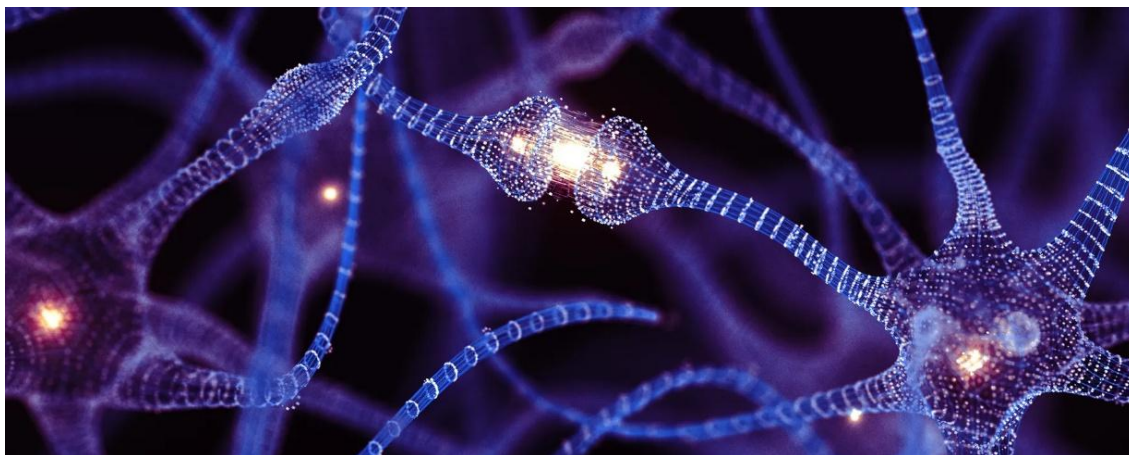
Su análisis de scWGS reveló además que las mutaciones somáticas se acumulan a una tasa de 15.1 por neurona al año. Si bien estas mutaciones ocurren aleatoriamente, existen patrones en cuanto a su frecuencia y características, hasta el punto de que los científicos pueden distinguir firmas mutacionales específicas. Por ejemplo, se han encontrado estas firmas en células cancerosas que corresponden a la exposición a ciertos carcinógenos. Por lo tanto, Lodato esperaba poder identificar señales que pudieran proporcionar información sobre los procesos generales que ocurren en el cerebro envejecido.

Su equipo encontró dos características distintivas que explicaban la acumulación de mutaciones somáticas relacionadas con el envejecimiento en las neuronas. Lodato describió la primera como un "reloj molecular del envejecimiento", ya que se hace más visible con el tiempo. Esta característica, denominada A1, explicaba 12.1 de las 15.1 mutaciones mencionadas anteriormente al año. La otra característica, denominada A2, estaba relacionada con mutaciones en los genes de reparación del ADN. Lodato cree que A2 podría ser específica del cerebro o de las neuronas, a diferencia de A1, que es muy similar a una característica que también se encuentra en muchos tipos de cáncer.

Curiosamente, los investigadores observaron que, a medida que las neuronas envejecían, reducían la expresión de genes más cortos, pero mantenían o aumentaban la de genes más largos. Esto podría deberse a que los genes más cortos, como los genes de mantenimiento, suelen requerir un acceso más frecuente, y esta mayor frecuencia de transcripción necesaria aumenta las posibilidades de que se produzcan mutaciones somáticas. Jeffries también señaló que los genes más largos están vinculados a mecanismos únicos que pueden ejercer efectos protectores. "Las topoisomerasas contribuyen a la expresión de genes largos al desenrollarlos [para la transcripción], y resulta que más neuronas expresan más topoisomerasas que las células no neuronales", explicó. "Esta actividad podría ser potencialmente protectora".

Donovan señaló que los patrones observados aquí probablemente no se aplicarían a todos los genes, por lo que sugirió que estudios futuros podrían ofrecer una plataforma para profundizar más. “Podríamos usar estas características [como el nivel y la longitud de la transcripción] para crear una lista corta de genes que serían más susceptibles [a mutaciones somáticas]”, dijo.

Lodato también espera que su trabajo sea solo el comienzo. Esto es música para los oídos de Weng, cuyo laboratorio dirige el componente del Centro de Análisis y Coordinación de Datos del Consorcio Multiómico para Enfermedades y Salud (MOHD), financiado por los Institutos Nacionales de la Salud. “Si observamos una célula e identificamos claramente cambios en el genoma y el transcriptoma, tal vez también en el epigenoma o el proteoma, entonces podemos vincular estrechamente una mutación con una consecuencia funcional”, dijo Lodato. Weng agregó: “Estamos afinando nuestras armas de análisis, listos para recibir nuevos datos para este proyecto”.



Nathan Ni. Specific Neuronal Genes Gain Mutations During Healthy Aging. The Scientist. Oct 7, 2025.

Ejercicio físico combinado con entrenamiento mental mejora la salud cognitiva en adultos mayores

Los adultos mayores con capacidad de pensamiento y memoria normales obtuvieron mejores resultados mentales al hacer ejercicio y realizar actividades de entrenamiento cerebral. Estas actividades resultaron más efectivas que no hacer nada o simplemente obtener información general sobre salud.

Los investigadores realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red de 109 ensayos controlados aleatorizados para evaluar la eficacia de las intervenciones en el estilo de vida para prevenir el deterioro cognitivo en 23 010 adultos mayores (edad media: 70.1 años; 65% mujeres) sin deterioro cognitivo.

Las intervenciones incluyeron dieta (n = 7), ejercicio físico (n = 52), entrenamiento cognitivo (n = 29) y actividad social (n = 6), así como combinaciones de estos enfoques. Los grupos de control incluyeron ninguna intervención (n = 49), control activo con tareas de participación mínima (n = 20) y educación para la salud (n = 33).

El resultado fue la cognición global. En comparación con la educación para la salud, la combinación de ejercicio físico y entrenamiento cognitivo, y la de dieta, ejercicio físico, entrenamiento cognitivo y educación para la salud, mejoraron la cognición global ($p = 0.0011$ y $p = 0.028$, respectivamente). El entrenamiento cognitivo solo y el ejercicio físico solo también mejoraron la cognición ($p = 0.00092$ y $p = 0.0014$, respectivamente). Se observaron resultados similares en comparación con la ausencia de intervención.

En comparación con la ausencia de intervención, el entrenamiento cognitivo solo ($p < 0.0001$) y combinado con ejercicio físico ($p = 0.0011$) mostraron los mayores efectos en los participantes menores de 70 años. En los mayores de 70 años, la combinación de ejercicio físico y entrenamiento

cognitivo fue más beneficiosa ($p = 0.032$). Las intervenciones dietéticas de < 3 meses de duración, en comparación con la ausencia de intervención, mostraron el mayor efecto ($P = 0.0094$), seguidas del ejercicio físico multidominio y el entrenamiento cognitivo ($P = 0.0039$). En las intervenciones de más de 3 meses de duración, los mayores efectos se observaron con la combinación de ejercicio físico y entrenamiento cognitivo ($P = 0.0102$) y con el entrenamiento cognitivo solo ($P = 0.010$).

“Estos hallazgos resaltan el potencial de las intervenciones dirigidas tanto a un solo dominio como a las multidominio cuidadosamente diseñadas para apoyar la salud cognitiva en adultos mayores sin deterioro cognitivo, a la vez que subrayan la importancia de considerar factores como la edad, la duración de la intervención y la adherencia al diseñar futuros programas de prevención”, escribieron los autores. “Comprender estas dinámicas será crucial para la implementación de programas de prevención de la demencia y su aplicabilidad en el mundo real”.

Este estudio fue dirigido por Augusto J. Mendes, PhD, del Laboratorio de Neuroimagen del Envejecimiento de la Universidad de Ginebra, Ginebra, Suiza. Se publicó en línea el 25 de septiembre de 2025 en *The Lancet Healthy Longevity*.

Este estudio presentó un riesgo de sesgo de moderado a alto debido a la ocultación inadecuada de la asignación, la falta de cegamiento y un informe incompleto sobre la adherencia. La falta de datos de seguimiento limitó la comprensión de los efectos a largo plazo de los tratamientos.

Este estudio no recibió financiación. Un autor recibió apoyo de la Fundación Nacional Suiza para la Ciencia. Otro autor recibió financiación de diversas agencias y compañías farmacéuticas y declaró haber recibido honorarios por consultoría, conferencias, ponencias, redacción de manuscritos o eventos educativos a través de su institución, de parte de varias compañías farmacéuticas.

Manasi Talwadekar. Physical Exercise Plus Mental Training Boosts Cognitive Health in Older Adults - Medscape - October 08, 2025.

Una segunda dosis de vacuna parece aumentar la protección contra el herpes zóster en adultos mayores de 65 años

La vacuna recombinante contra el herpes zóster es eficaz en adultos mayores, independientemente del estado inmunodeprimido del paciente, según datos de más de 3 millones de adultos mayores de 65 años. La segunda dosis recomendada aumentó aún más la eficacia contra el herpes zóster.

Los CDC recomiendan la vacunación contra el herpes zóster en dos dosis administradas con un intervalo de 2 a 6 meses. Sin embargo, la vacunación con una o dos dosis sigue siendo relativamente baja. Los datos de los CDC muestran que el 18.1% de los adultos mayores de 50 años que cumplían los requisitos en EE. UU. recibieron dos o más dosis de la vacuna en 2022, mientras que el 25.6% recibió una o más dosis.

Los médicos “deben asegurarse de que los pacientes reciban ambas dosis recomendadas, ya que nuestro estudio demuestra la mayor eficacia de dos dosis en comparación con una”, afirmó la Dra. Nadja A. Vielot, epidemióloga del Departamento de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Carolina del Norte. “Esta información podría ser útil para los pacientes que experimentaron efectos adversos después de la primera dosis y dudan en recibir la segunda”, añadió.

La vacuna contra el herpes zóster lleva casi 10 años disponible, y Vielot y sus colegas se propusieron evaluar su eficacia y seguridad durante períodos más largos que los estudiados inicialmente.

En el estudio publicado en *Annals of Internal Medicine*, los investigadores realizaron análisis para medir la eficacia de una o más dosis de la vacuna contra el herpes zóster en comparación con ninguna, y un segundo análisis midió la eficacia de dos dosis en comparación con una sola. La población del estudio incluyó a 3.45 millones de adultos afiliados al programa de pago por servicio de Medicare entre 2007 y 2019.

El resultado principal fue contraer herpes zóster. Los resultados secundarios incluyeron oftalmitis y neuralgia posherpética.

En el primer análisis, la efectividad de la vacuna (EV) al año fue del 56.1% frente a cualquiera de los resultados. La efectividad de la vacuna fue similar en los grupos de edad de 65 a 80 años. Un análisis de subgrupos de personas que habían recibido previamente una vacuna viva contra el herpes zóster mostró una EV del 51.8%, en comparación con el 57.7% entre quienes no la habían recibido.

En el segundo análisis, la EV relativa de dos dosis de la vacuna recombinante contra el herpes zóster (RZV) frente a cualquiera de los tres resultados fue del 67.9%, en comparación con el 56.1% para una dosis única de RZV. La mediana de tiempo entre dosis fue de aproximadamente 4.5 meses. Un análisis de sensibilidad que tuvo en cuenta la administración de la segunda dosis entre 2 y 6 meses después de la primera arrojó una efectividad del 68.1%.

La efectividad relativa de una segunda dosis a un año fue del 67.4% y del 80.7% para la neuralgia oftálmica y la neuralgia posherpética, respectivamente.

En los análisis de subgrupos, la efectividad de la vacuna con al menos una dosis fue menor en personas de 85 años o más (44%) que en la población general del estudio (56.1%) y similar en personas inmunodeprimidas e inmunocompetentes (54.2% y 56.5%, respectivamente). Cabe destacar que la efectividad de una dosis fue de aproximadamente el 20% en personas de raza negra, en comparación con aproximadamente el 55% en personas de otras razas. Sin embargo, la baja representación de personas de raza negra e hispana probablemente resultó en estimaciones imprecisas para estos grupos, afirmó Vielot.

Estudios previos han demostrado una baja incidencia de herpes zóster entre las personas de raza negra, afirmó Vielot. "No creemos que las recomendaciones sobre la vacunación deban tener en cuenta la raza o la etnia", añadió Vielot. Vielot afirmó que ella y sus colegas están realizando un análisis similar utilizando reclamaciones de seguros privados para evaluar la seguridad de la vacuna contra la culebrilla en relación con la infección.

Consideraciones clínicas: La culebrilla puede ser una afección particularmente debilitante y dolorosa, y el presente estudio fue importante para evaluar la eficacia de la vacuna en adultos mayores de 65 años, incluyendo a aquellos inmunodeprimidos, afirmó la Dra. Shirin Mazumder, especialista en enfermedades infecciosas y profesora asociada del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee en Memphis, Tennessee.

Las barreras para la vacunación incluyen problemas de acceso, falta de seguro y preocupación por los efectos secundarios, declaró Mazumder a *Medscape Medical News*. Establecer sistemas de recordatorios, mejorar la comodidad y la accesibilidad, promover programas de vacunación que reduzcan las cargas financieras y mantener conversaciones abiertas con los pacientes sobre cualquier duda son posibles soluciones para superar estas barreras, afirmó.

"Dados los hallazgos de este estudio, también sería útil investigar los factores que contribuyen a las disparidades en la eficacia de la vacuna entre los diferentes grupos raciales", concluyó.

El estudio contó con el apoyo del Centro Nacional para el Avance de la Ciencia Traslacional. Los investigadores y Mazumder informaron no tener conflictos financieros que revelar.

Heidi Splete. Second Dose Boosts Shingles Protection in Adults Aged 65 Years or Older - Medscape - October 14, 2025.

¿Afecta la fragilidad a los resultados en pacientes mayores con cáncer que reciben inmunoterapia?

La evaluación geriátrica en pacientes mayores con cáncer que reciben inhibidores de puntos de control inmunitario mostró que la fragilidad no se asoció significativamente con un mayor riesgo de eventos adversos inmunitarios graves (EAIR), pero la fragilidad y el número de dominios geriátricos deteriorados se vincularon con un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad.

Este análisis incluyó a 110 pacientes (edad ≥ 65 años; 68% hombres) de dos estudios observacionales prospectivos multicéntricos (84 del estudio IMAGINE y 26 del estudio TENT) realizados entre septiembre de 2018 y febrero de 2024.

Los pacientes que recibieron monoterapia anti-PD-1 para tumores sólidos se consideraron fragilidad si presentaban dos o más dominios geriátricos (somático, funcional, mental y social). Esta fragilidad se validó mediante herramientas de cribado como las puntuaciones del cuestionario Geriatric 8 (G8) y la Prueba de Deterioro Cognitivo de Seis Ítems en las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento.

Los investigadores recopilaron datos sobre eventos adversos relacionados con la enfermedad (EAI) de grado 3 o superior, ingresos hospitalarios no planificados y mortalidad. La mediana de duración del seguimiento fue de 12.4 meses. En total, 61 pacientes (55%) se clasificaron como fragilidad. El 50% de la cohorte total presentó puntuaciones G8 deterioradas (≤ 14), y el 65% de los pacientes sin fragilidad, frente al 38% de los que sí la presentaban, presentó puntuaciones G8 normales.

La fragilidad no se asoció significativamente con eventos adversos relacionados con la enfermedad (EAI) de grado 3 o superior (odds ratio [OR]: 1.52; $p = 0.495$), con tasas similares observadas entre pacientes con y sin fragilidad (18.0% frente a 16.3%; $p = 0.814$).

Los pacientes con dos dominios deteriorados no mostraron una asociación significativa con eventos adversos relacionados con la enfermedad (EAI) de grado 3 o superior (OR: 1.75; $p = 0.375$); se observaron resultados similares para aquellos con tres o cuatro dominios deteriorados (OR: 0.80; $p = 0.828$). Los pacientes con fragilidad mostraron un mayor riesgo de hospitalización (OR: 3.98; $p = 0.024$) y mortalidad (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 5.23; $p = 0.002$).

Los pacientes con tres o cuatro dominios geriátricos afectados mostraron un riesgo significativamente mayor de hospitalización (OR: 8.85; $p = 0.005$) y muerte (HR: 15.04; $p < 0.001$) que aquellos con ninguno o un dominio afectado.

"Los hallazgos [del estudio] resaltan la necesidad de más investigación para determinar si las intervenciones guiadas por evaluaciones geriátricas pueden reducir los ingresos hospitalarios e investigar los resultados críticos de los pacientes, como la calidad de vida", escribieron los autores.

Este estudio fue dirigido por Asli Özkan, Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Universitario de Leiden, Leiden, Países Bajos. Se publicó en línea el 4 de octubre de 2025 en la Revista Internacional del Cáncer.

Limitaciones: El tamaño relativamente pequeño de la muestra podría atribuirse a dificultades en el reclutamiento de pacientes. Este estudio incluyó únicamente datos sobre eventos adversos relacionados con la enfermedad (EAI) de grado 3 o superior; los pacientes con fragilidad podrían haber experimentado un impacto significativo de los EAI relacionados con la enfermedad (EAI) de grado 1-2. Además, las comorbilidades y los tipos de tumores que comparten factores etiológicos comunes podrían haber afectado a las asociaciones observadas en el estudio.

Este estudio fue financiado por el proyecto del Fondo Universitario de Leiden y *Stichting Fonds Oncologie Holland*, así como por una subvención del Centro Médico Universitario de Leiden y el programa ZonMw/Veni. Cinco autores declararon haber recibido gastos de viaje, honorarios o becas de investigación, o tener relaciones de consultoría o asesoría con diversas fuentes.

Vineeta Teotia. Does Frailty Affect Outcomes in Older Patients With Cancer Receiving Single-Agent Immunotherapy? - Medscape - October 13, 2025.

¿Previene la aspirina el cáncer en adultos mayores?

La aspirina se ha considerado un agente prometedor para la prevención del cáncer colorrectal (CCR), y los análisis sugieren que dosis bajas pueden reducir el riesgo de CCR, así como las tasas de recurrencia.

¿Podría la aspirina diaria en dosis bajas prevenir también otros tipos de cáncer, especialmente en adultos mayores? Esta es la pregunta que los investigadores abordaron en un nuevo análisis secundario del estudio ASPREE. En general, el estudio sugiere que podría ser eficaz para algunos pacientes, pero no para otros. Existe una "heterogeneidad significativa" en la eficacia de la aspirina en dosis bajas para la prevención del cáncer en adultos mayores, según Le Thi Phuong Thao, PhD, de la Universidad de Monash, Melbourne, Australia, y sus colegas.

Más específicamente, tras dividir la población en subgrupos favorables y desfavorables al tratamiento, la aspirina en dosis bajas se asoció con un menor riesgo de cáncer en el subgrupo favorable, pero con un mayor riesgo de cáncer en el subgrupo desfavorable. Sin embargo, dos expertos se mostraron escépticos respecto a los nuevos hallazgos. "Si bien los análisis secundarios son interesantes, deberíamos considerarlos más como generadores de hipótesis que como confirmatorios", afirmó el Dr. Christopher Labos, del Departamento de Epidemiología, Bioestadística y Salud Ocupacional de la Universidad McGill en Montreal, Quebec, Canadá, y columnista de *Medscape Medical News*. "Esto es una 'medicina personalizada' descontrolada", afirmó el Dr. Gilbert Welch, internista general e investigador principal del Centro de Cirugía y Salud Pública del *Hospital Brigham and Women's de Boston*.

Un análisis previo del ASPREE, que aleatorizó a 19 114 adultos de 65 años o más a recibir 100 mg/día de aspirina en dosis baja o placebo, no encontró diferencias generales en la incidencia de cáncer entre los dos grupos durante una mediana de seguimiento de 4.6 años.

En el último análisis, los investigadores buscaron identificar subgrupos de personas con mayor probabilidad de experimentar beneficios o perjuicios con la aspirina en dosis baja para la prevención del cáncer, con el fin de orientar estrategias de prevención personalizadas.

El estudio aleatorizó a 9350 participantes (mediana de edad: 73.7 años) a recibir aspirina en dosis baja o placebo. Thao y sus colegas también identificaron varios factores asociados con el beneficio de la aspirina, como la edad avanzada, no fumar, antecedentes familiares de cáncer y un IMC más bajo. El predictor más sólido de beneficio fue la presencia de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) con una frecuencia de alelos variantes del 10% o superior. El CHIP es un fenómeno relacionado con la edad en el que las células hematopoyéticas adquieren mutaciones genéticas, las cuales se han vinculado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y cánceres hematológicos.

Utilizando un modelo predictivo validado, los investigadores dividieron a los participantes en subgrupos favorables y desfavorables al tratamiento para predecir el efecto personalizado del tratamiento con aspirina en dosis bajas sobre la incidencia de cáncer.

Durante el período de seguimiento, el 10.6% de los participantes del grupo de aspirina en dosis bajas desarrolló cáncer, y el 11% del grupo placebo.

De todos los participantes, el 59.1% pertenecía al subgrupo favorable al tratamiento, mientras que el 40.9% pertenecía al subgrupo desfavorable, lo que coincidió con el "efecto promedio nulo del tratamiento" observado en la población general del ensayo (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0.96; IC del 95%: 0.85-1.09). Sin embargo, el efecto del tratamiento varió entre los dos subgrupos. La aspirina en dosis bajas se asoció con una reducción del riesgo de cáncer en el subgrupo favorable (HR: 0.85; IC del 95%, 0.71-1.00), pero con un mayor riesgo de cáncer en el subgrupo desfavorable (HR: 1.14; IC del 95%, 0.95-1.38; $p = 0.02$ para heterogeneidad).

Dos expertos, consultados por *Medscape Medical News*, cuestionaron el diseño y las implicaciones del estudio. "Creo que será difícil dar demasiada importancia a un análisis secundario de un ensayo

clínico aleatorizado (ECA), cuando el resultado general fue negativo", afirmó Labos. Si la investigación sobre CHIP continúa, se necesitará un ECA con participantes CHIP y no CHIP, añadió.

Si bien Welch apoya la terapia personalizada según el tipo de tumor, "personalizar la prevención mediante el cribado de información genómica es harina de otro costal", concluyó. "Es un intento de enumerar factores de riesgo discutibles, seguido de intervenciones no probadas que, en el mejor de los casos, podrían ayudar solo a unos pocos".

El riesgo de un diagnóstico de cáncer también es un resultado erróneo, afirmó Welch, señalando que "mucho más relevante es el riesgo de muerte por cáncer".

Welch mencionó el estudio ASPREE de 2018, que exploró los efectos de la aspirina en dosis bajas sobre la mortalidad por cualquier causa en adultos mayores. En el análisis, el riesgo de muerte por cualquier causa fue de 12,7 eventos por 1000 personas-año en el grupo de aspirina y de 11,1 por 1000 en el grupo placebo (HR: 1.14; IC del 95%: 1.01-1.29), siendo el cáncer "el principal contribuyente a la mayor mortalidad en el grupo de aspirina", lo que representa 1,6 muertes adicionales por 1000 personas-año.

La pregunta más importante, señaló Welch, es hacia dónde se dirige esta investigación. "¿Vamos a realizar biopsias líquidas basadas en ADN en los glóbulos blancos de todos los pacientes mayores? ¿Y qué les vamos a decir a los pacientes con CHIP?".

Welch declaró haber recibido regalías por tres libros, entre ellos "¿Debería hacerme la prueba del cáncer?", de Labos, y los investigadores del estudio declararon no tener ninguna declaración.

El ensayo ASPREE contó con el apoyo del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA), el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica (NHMRC), la Agencia del Cáncer de Victoria y la Universidad de Monash. El estudio ASPREE-XT contó con el apoyo del NIA y el NCI, mientras que el subestudio ASPREE-CHIP contó con el apoyo de subvenciones del NHMRC y la Beca de Liderazgo Futuro de la Fundación Nacional del Corazón.

Kathleen Doheny. Low-Dose Aspirin: Cancer Prevention Option for Older Adults? - Medscape - October 06, 2025.

Un mecanismo mediado por cGAS potencia la reparación del ADN y retrasa el envejecimiento

Aunque no es muy atractiva, la rata topo desnuda llama la atención por su longevidad y su alta resistencia al cáncer. **Chen et al.** revelaron un mecanismo molecular que contribuye al envejecimiento exitoso en estos roedores: un cambio en la enzima guanósil monofosfato-adenósil monofosfato sintasa cíclica (cGAS), conocida por detectar el ADN citosólico e iniciar respuestas de defensa inmunitaria. A diferencia de la cGAS humana, que inhibe la reparación del ADN por recombinación homóloga en el núcleo, la enzima de la rata topo desnuda presenta cuatro cambios de aminoácidos que le permiten mejorar la reparación del ADN, retrasando así el envejecimiento y aumentando la esperanza de vida.

La rata topo desnuda (*Heterocephalus glaber*) es un roedor extraordinariamente longevo, con una esperanza de vida máxima de aproximadamente 37 años. Si bien se cree que su excepcional longevidad se debe a una combinación de adaptaciones que afectan a diversos procesos biológicos, los mecanismos moleculares que protegen a la rata topo desnuda de la inestabilidad genómica, una característica principal del envejecimiento, siguen sin estar claros.

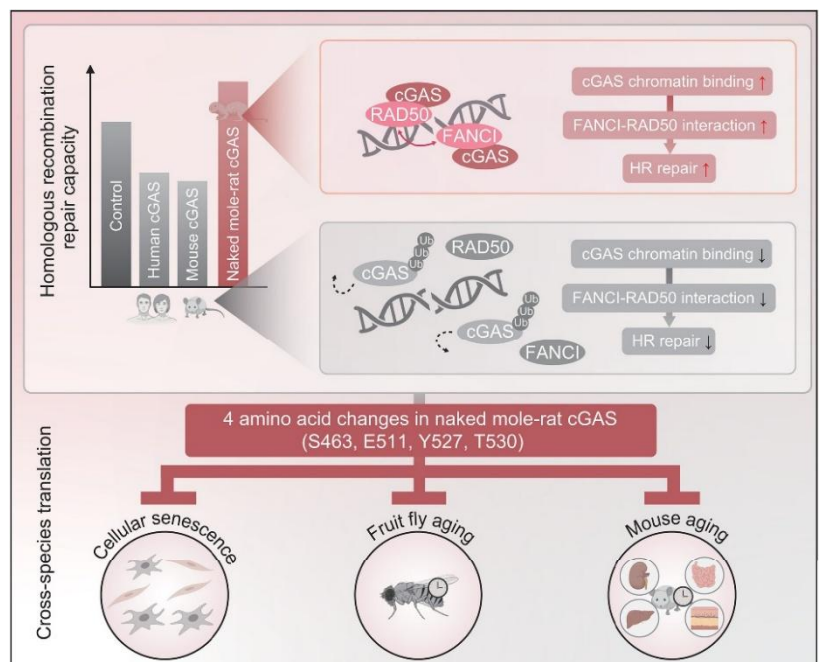
La reparación del ADN constituye un mecanismo crucial para la estabilización del genoma. Estudios previos han demostrado que el sensor de ADN, la guanósina monofosfato cíclico-adenosina monofosfato sintasa (cGAS), participa en la regulación de la reparación de roturas de doble cadena del ADN al suprimir la vía de recombinación homóloga (HR), promoviendo así la inestabilidad genómica. Si bien la función mejorada de las proteínas reparadoras del ADN contribuye a la evolución de la longevidad, aún no se ha explorado si la evolución ha seleccionado la atenuación de reguladores negativos como la cGAS.

En un panel de ensayos, Yu Chen y colegas observaron que el cGAS de rata topo desnuda, a diferencia del cGAS humano y murino, mejoró la eficiencia de la reparación de HR. Esta reversión funcional está mediada por la sustitución de cuatro residuos de aminoácidos específicos en el dominio C-terminal de la proteína cGAS. Mecánicamente, esta alteración de aminoácidos permitió que el cGAS de rata topo desnuda prolongara su retención en la cromatina tras el daño del ADN, modulando su estado de ubiquitinación, alterando así su interacción con la segregasa P97. La presencia prolongada de cGAS de rata topo desnuda en la cromatina facilitó la formación de un complejo entre el factor canónico de HR, RAD50, y FANCI, un factor asociado principalmente con la vía de la anemia de Fanconi. Además, demostraron que FANCI promovió el reclutamiento de RAD50 en la cromatina, potenciando así la reparación de HR. En consecuencia, el cGAS de rata topo desnuda atenuó la senescencia celular inducida por estrés, mitigó la degeneración orgánica y prolongó la esperanza de vida en moscas de la fruta. Fundamentalmente, la reversión de estos cuatro residuos de aminoácidos eliminó estos efectos protectores. Además, la administración de cGAS de rata topo desnuda, mediada por virus adenoasociados, a ratones ancianos redujo la fragilidad, atenuó el encanecimiento del cabello, disminuyó los niveles circulantes de inmunoglobulina G e interleucina-6, y disminuyó los marcadores de senescencia celular en múltiples tejidos. Una vez más, estos efectos beneficiosos dependían de los cuatro aminoácidos específicos.



Utilizando biología molecular comparativa, este trabajo revela que la función reguladora negativa de cGAS en la reparación de la HR se revierte en el roedor más longevo, la rata topo desnuda, mediante una alteración de cuatro residuos de aminoácidos específicos. Esta alteración confiere al cGAS de rata topo desnuda una mayor capacidad para estabilizar el genoma, contrarrestar la senescencia celular y el envejecimiento orgánico, y promover una mayor longevidad y una vida más saludable.

Yu Chen et al. A cGAS-mediated mechanism in naked mole-rats potentiates DNA repair and delays aging. Science, 9 Oct 2025, Vol 390, Issue 6769. DOI: 10.1126/science.adp5056



Abuso de gabapentina en mujeres y adultos mayores

Las recetas de gabapentina se han disparado en la última década, lo que la ha convertido en el quinto medicamento más dispensado en 2024, a pesar de la creciente preocupación por su seguridad en adultos mayores, según nuevos datos federales.

Investigadores de los CDC descubrieron que las recetas de gabapentina aumentaron de aproximadamente 24 millones en 2010 a casi 59 millones en 2024, según un estudio publicado en *Annals of Internal Medicine*. El número de pacientes que recibió el medicamento se duplicó con creces durante ese período, pasando de 5.7 millones a más de 15.5 millones.

La gabapentina, aprobada por la FDA para convulsiones parciales, neuralgia posherpética y síndrome de piernas inquietas, se receta ampliamente fuera de indicación para tratar otras formas de dolor crónico. El estudio reveló que los aumentos más pronunciados en las recetas se dieron en adultos mayores y mujeres. En 2024, a los pacientes de 65 años o más se les recetó gabapentina a una tasa más del doble que a los adultos más jóvenes.

“No se debe recetar gabapentina de forma rutinaria a los adultos mayores debido a la gran cantidad de riesgos y efectos adversos relacionados con la edad”, afirmó el Dr. Awais Alam, geriatra del Hospital General Brigham de Massachusetts en Boston, quien no participó en el estudio. “Aunque la gabapentina sola rara vez se asocia a sobredosis mortales, pueden presentarse dificultades respiratorias graves en pacientes con afecciones respiratorias o en quienes la usan en combinación con opioides”, escribieron los investigadores. “Muchos médicos aún consideran la gabapentina como 'benigna', subestiman el riesgo de caídas y delirio, y no aplican sistemáticamente los límites de dosis renal ni las normas de interrupción”, afirmó el Dr. Samir Tulebaev.

Los sistemas de historiales médicos electrónicos “no ofrecen buenos indicadores de seguridad”, afirmó Tulebaev, médico asociado de geriatría del *Hospital Brigham and Women's* de Boston, quien no participó en el estudio.

Los médicos de atención primaria emitieron la mayoría de las recetas, pero las enfermeras practicantes y los auxiliares médicos mostraron el crecimiento más rápido en la prescripción: un aumento de más de siete veces desde 2010, según el estudio.

Si bien la tasa de crecimiento general se desaceleró después de 2016, el aumento continuo ha suscitado una renovada preocupación sobre el perfil de seguridad del medicamento.

Tulebaev afirmó que el aumento en las recetas refleja “una combinación de sustitución y conveniencia” y mencionó la presión para evitar los opioides, las limitadas opciones para el dolor sin opioides y las limitaciones de tiempo en los centros de atención primaria con alta demanda. “Una vez prescrito, existe una inercia en la prescripción”, concluyó. “He tenido muchas experiencias en las que un paciente me dice que la gabapentina ha sido marginalmente efectiva o ineficaz, y aun así sigue tomándola porque ‘se la recetó el médico’”.

La gabapentina “solo debe prescribirse a adultos mayores tras una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo individuales, con preferencia por la dosis efectiva más baja y un seguimiento riguroso del deterioro neurocognitivo y funcional”, afirmó Alam. Los efectos secundarios de la gabapentina pueden incluir deterioro neurocognitivo, delirio y alteraciones motoras como inestabilidad de la marcha y caídas.

Dado que la gabapentina se elimina por los riñones, el deterioro de la función renal debido a la edad puede provocar acumulación y toxicidad del fármaco, explicó.

Instó a los médicos a ser cautelosos, especialmente después de la cirugía. “Al iniciar un analgésico postoperatorio, es mejor seguir el mantra de la prescripción geriátrica de ‘empezar con una dosis baja y avanzar lentamente’”, concluyó Alam.

Alam señaló la evidencia que vincula el uso simultáneo de gabapentina y opioides con un mayor riesgo de hospitalización y muertes relacionadas con opioides. “Siempre que sea posible, se deben considerar terapias alternativas con perfiles de seguridad más favorables para los adultos mayores”, afirmó.

Lara Salahi. Gabapentin Use Keeps Rising, Especially Among Older Adults - Medscape - October 17, 2025.



Nutrición

Cuando los alimentos "dietéticos" sabotean la pérdida de peso

Es probable que su consulta esté observando un aumento en las conversaciones con los pacientes sobre los objetivos de pérdida de peso. Algunos pacientes podrían querer comenzar sus esfuerzos para bajar de peso mediante modificaciones en la dieta y el estilo de vida, mientras que otros podrían haber llegado al punto en que se justifican opciones médicas, como los GLP-1. En cualquier caso, es importante conversar sobre hábitos alimenticios saludables. También puede ser conveniente informar a los pacientes que cualquier programa, ya sea un déficit calórico o el uso de un GLP-1, depende en gran medida de una nutrición adecuada. Aquí hay algunas maneras de educar a sus pacientes sobre la evaluación de productos dietéticos con gran publicidad.

Alimentos procesados. Comparta con sus pacientes que los alimentos procesados promocionados como "productos dietéticos" no siempre ayudan a los pacientes a perder peso. "Esto incluye alimentos envasados sin gluten, carne artificial, queso vegano y barras de proteínas", afirmó el Dr. Scott Isaacs, presidente de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y profesor adjunto de la Universidad Emory en Georgia, Atlanta. "Estos alimentos ultraprocesados pueden perjudicar el control de peso saludable".

Las investigaciones demuestran que las personas consumen constantemente más calorías cuando sus dietas contienen alimentos ultraprocesados, lo que provoca un aumento de peso incluso cuando estos alimentos están etiquetados como alternativas saludables.

Alimentos sin gluten. Los pacientes con enfermedad celíaca o con sensibilidad al gluten pueden optar por alimentos envasados sin gluten que perciben como mejores opciones. Se recomienda cierta orientación a los pacientes. "Los alimentos envasados sin gluten se elaboran con almidones refinados, como el arroz o la patata, lo que resulta en un menor contenido de fibra y proteínas, además de menos micronutrientes", explicó Isaacs. "Para mejorar el sabor y la textura, los fabricantes suelen añadir azúcares y grasas no saludables". Esta combinación aumenta la densidad calórica, reduce la saciedad y fomenta la ingesta excesiva de alimentos, añadió.

Alternativas Procesadas a Base de Plantas. Las carnes y quesos procesados a base de plantas siguen un patrón similar, presentando pocos beneficios para la pérdida de peso, dijo Isaacs. Estos productos suelen ser altos en sodio y grasas saturadas, y la mayor parte de estas grasas provienen del aceite de coco y el aceite de palma añadidos, utilizados para mejorar la textura y el sabor, explicó. "Su densidad calórica puede igualar o incluso superar a la de la carne y el queso tradicionales", dijo Isaacs. "También son bajos en fibra y proteínas, a la vez que están cargados de aceites y rellenos añadidos, lo que contribuye a una mayor ingesta de alimentos y al aumento de peso".

Explorando las Barras de Proteína. Las barras de proteína, aunque se comercializan para la masa muscular magra y la saciedad, a menudo contienen más calorías que las barras de chocolate tradicionales. "Por ejemplo, muchas barras de proteína populares tienen entre 200 y 350 calorías, mientras que las barras de chocolate comunes suelen tener entre 150 y 220 calorías por barra", dijo Isaacs. Estas barras de proteína también suelen contener cantidades significativas de azúcar añadido, grasas saturadas y aislados de proteína, a la vez que ofrecen poca fibra o una sensación de saciedad duradera. "El consumo regular puede llevar a un consumo excesivo de calorías y a un aumento de los antojos, lo que puede perjudicar la pérdida o el mantenimiento del peso", afirmó Isaacs.

Directrices generales de salud para médicos. Como se mencionó, esforzarse por llevar una dieta equilibrada y mantenerse activo es vital para lograr una mejor salud y bienestar. La Dra. Claudia Dal Molin, doctora en medicina deportiva de atención primaria del Centro Médico de la Universidad de Maryland en Baltimore, ofrece estos consejos para compartir con sus pacientes: Sugiera a sus pacientes que la mitad de su plato contenga verduras sin almidón. Recuerde a sus pacientes que los carbohidratos sin procesar son los más saludables. Fomente el consumo de proteínas magras. Explique cómo el ejercicio es necesario para preservar, e incluso aumentar, la masa muscular magra. "Y el entrenamiento de fuerza es imprescindible", afirmó Dal Molin. Advierta a sus pacientes sobre los suplementos para bajar de peso. "La industria de los suplementos para bajar de peso es un sector

muy lucrativo, pero no porque la evidencia respalde su eficacia”, concluyó Dal Molin. “Que yo sepa, ningún suplemento ha demostrado ser significativamente efectivo para bajar de peso, específicamente cuando se usa de forma aislada”. Fomente una mentalidad y un estilo de vida más saludables. “La evidencia apunta cada vez más a principios de estilo de vida muy simples y sin artificios como lo más importante para el éxito con una vida saludable y la pérdida de peso, si ese objetivo se aplica”, afirmó. Reitere cómo se combinan los esfuerzos y cómo se necesitan para alcanzar el éxito. “No se trata solo de una cosa”, afirmó Dal Molin. “Se requiere un déficit calórico para bajar de peso, y en ese contexto, es más efectivo consumir suficiente proteína para proteger la masa muscular y controlar el hambre”. Además, mencionó que, para prevenir la pérdida muscular, se requiere ejercicio; el entrenamiento de fuerza, en particular, es más efectivo para desarrollar y mantener la masa muscular magra, pero se recomienda una combinación de cardio y entrenamiento de fuerza.

Erica Lamberg. When 'Diet' Foods Sabotage Weight Loss: A Physician's Guide to Patient Education - Medscape - October 07, 2025.

Dietas ricas en grasas que afectan el peso según el ciclo de luz

Restringir el acceso a una dieta rica en grasas (DGA) en ratones a su período activo o inactivo provocó efectos muy diferentes en sus preferencias alimentarias y patrones de alimentación, similares a los observados en humanos con ciclos de sueño-vigilia desregulados.

Los investigadores querían determinar si restringir el acceso a una DGA en ratones a su período inactivo (cuando hay luz) o al período activo (cuando hay oscuridad) podría producir efectos diferentes en el peso, la conducta alimentaria y los patrones metabólicos, como los observados en humanos con ciclos de sueño-vigilia desregulados, como los trabajadores del turno de noche.

Asignaron aleatoriamente a 16 ratones macho a uno de dos grupos: el grupo de ciclo de luz o el grupo de ciclo de oscuridad. Los ratones, estudiados entre las 10 y las 12 semanas de edad, se alojaron individualmente en cámaras metabólicas.

Los ratones del grupo de ciclo de luz tuvieron acceso a una dieta rica en grasas (HDF) al 60% solo durante el ciclo de luz, mientras que los ratones del grupo de ciclo de oscuridad tuvieron acceso a la HDF solo durante el ciclo de oscuridad. Ambos grupos tuvieron acceso continuo a pienso bajo en grasas, y la ubicación de los comederos se cambió cada 4 días.

El estudio duró 27 días; la ingesta de alimentos, la actividad locomotora, la tasa de intercambio respiratorio y el gasto energético se midieron cada 5 minutos, y el peso y la composición corporal se midieron al inicio y al final del período.

El acceso a la HDF durante el ciclo de luz resultó en una mayor ganancia de peso y masa grasa que el acceso durante el ciclo de oscuridad. Los ratones con acceso a la HDF durante el ciclo de oscuridad tuvieron un mayor aumento en la ingesta diaria de alimentos que aquellos con acceso durante el ciclo de luz, pero la ingesta energética diaria total fue similar entre los grupos.

El acceso a la HDF durante el ciclo de luz aumentó la preferencia por la HDF y la ingesta de comidas más abundantes y frecuentes durante el día. El acceso a la dieta rica en grasas en ciclo oscuro promovió la preferencia por el pienso y el consumo de raciones más abundantes y frecuentes.

La actividad del ciclo de luz aumentó ligeramente en los ratones con acceso a la dieta rica en grasas en ciclo de luz y disminuyó ligeramente en aquellos con acceso al ciclo de oscuridad, mientras que la actividad del ciclo de oscuridad se mantuvo sin cambios en ambos grupos.

La tasa de intercambio respiratorio diario disminuyó en el grupo de ciclo de luz, pero se mantuvo sin cambios en el grupo de ciclo de oscuridad. El gasto energético aumentó en el grupo de ciclo de luz, pero no en el grupo de ciclo de oscuridad.

"Nuestros hallazgos sugieren que el acceso restringido a dietas ricas en grasas promueve efectos muy diferentes en la conducta alimentaria, principalmente en las preferencias alimentarias y los patrones de alimentación, y que los comportamientos paralelos observados en humanos desregularon los ciclos de sueño-vigilia (por ejemplo, trabajadores del turno de noche), una población con mayor riesgo de desarrollar obesidad", escribieron los autores del estudio.

El estudio, dirigido por Payam A. Fathi, del Departamento de Fisiología Molecular y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee, se publicó en *Obesity*. Este estudio fue financiado con ayudas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y una subvención instrumental compartida para el Centro de Fenotipado Metabólico del Ratón Vanderbilt-Live. Los autores declararon no tener ningún conflicto de intereses.

Manasi Talwadekar. Un estudio con ratones demuestra que el momento de iniciar dietas altas en grasas afecta el peso - Medscape - 16 de octubre de 2025.



eurospes
health



Seminario

Seminarios de Epigenética – 15

Epigenética y Farmacoepigenética de los Gliomas Cerebrales

Ramón Cacabelos

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

Clasificación de los tumores del sistema nervioso central

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores del sistema nervioso central (SNC) se revisó en 2016 para incluir biomarcadores moleculares importantes para la clasificación tumoral y la toma de decisiones clínicas. Posteriormente, la iniciativa cIMPACT-NOW perfeccionó la clasificación de los tumores del SNC mediante una serie de recomendaciones que probablemente darán forma a la próxima clasificación de la OMS de 2021. Las mutaciones en los genes de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 o 2 siguen desempeñando un papel fundamental en la clasificación de los gliomas. En los gliomas con mutación en IDH, la pérdida de la expresión de ATRX identifica los astrocitomas con mutación en IDH sin necesidad de realizar pruebas de codeleción 1p/19q. La nomenclatura del glioblastoma con mutación en IDH se ha modificado a astrocitoma, con mutación en IDH, grado 4 de la OMS, donde la delección homocigótica de CDKN2A representa un nuevo marcador molecular para estos tumores. Los astrocitomas con IDH de tipo salvaje que carecen de proliferación microvascular o necrosis, pero presentan mutación del promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa, amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico o un genotipo +7/-10, se clasifican ahora como glioblastoma con IDH de tipo salvaje. Los gliomas hemisféricos difusos con mutación H3.3 G34 se han propuesto como una nueva entidad independiente del glioblastoma con IDH de tipo salvaje. Estos cambios aumentan la precisión diagnóstica y refinan la atención clínica al modificar las recomendaciones de tratamiento, como se indica en los estudios de Weller et al. (2021) y Louis et al. (2021).

Los tumores cerebrales pediátricos y adultos difieren en su proceso de desarrollo, según Azzarelli et al. (2018). Los tumores cerebrales se derivan de células gliales con mayor frecuencia que de otros tipos celulares presentes en el sistema nervioso central (SNC). Los tratamientos convencionales para la mayoría de los tumores cerebrales incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. El acceso limitado al cerebro debido a la barrera hematoencefálica (BHE) constituye una restricción importante para los agentes quimioterapéuticos.

Ejemplos de los tumores cerebrales más representativos son los siguientes:

- (i) Adenomas hipofisarios: tumores benignos (raramente malignos) de la glándula pituitaria, asociados con mutaciones en los genes MEN1, CDKN1B, CDKN2C, AIP y PRKAR1A.
- (ii) Craneofaringiomas: tumores benignos de la región pituitaria, frecuentes en niños, altamente tratables, con mutaciones en los genes CTNNB1 y APC en aproximadamente el 70 % de los casos.
- (iii) Cordomas: tumores óseos benignos de gran tamaño en la base del cráneo y la columna vertebral inferior, frecuentes en la población de edad avanzada, con mutación en PBRM1 y delección del cromosoma 22q.
- (iv) Pineocitomas: tumores benignos de las células de la glándula pineal de origen pediátrico que se malignizan (pineoblastomas) después del grado IV; con mutaciones de homodelección de DICER1 o DROSHA.
- (v) Gangliocitomas: tumores benignos de células nerviosas maduras a todas las edades (más comunes entre los 10 y los 30 años), asociados con epilepsia y pérdida de la función de PTEN y AKT activado.

(vi) Schwannomas: tumores benignos de las células de Schwann en todas las edades con mutación o delección de NF2 (en casos de schwannomatosis (tumores múltiples), mutaciones tempranas en SMARCB1 y LZTR1.

(vii) Glomus Yugular: tumores benignos o malignos poco frecuentes de la vena yugular con mutaciones de PGL1 y PGL2 en la línea germinal, así como mutaciones esporádicas en SDHB y SDHD.

(viii) Meningiomas: tumores benignos de las meninges, más comunes en adultos de 40 a 70 años, con monosomía 22 y mutación inactivante de NF2.

(ix) Ependimomas: tumores malignos del sistema ventricular que se presentan tanto en adultos como en niños, con un porcentaje elevado en niños, con expresión reducida de ADM1 y CDK11. Sobreexpresión de DUSP12.

(x) Gliomas: diferentes tipos de tumores de las células gliales, malignos en más del 70 % de los casos, con mal pronóstico.

(x-1) Oligodendrogliomas: tumores de oligodendrocitos en adultos y niños, con pérdida de 1p y 19p.

(x-2) Astrocitoma: tumor de astrocitos en adultos y células cerebelosas en niños (de todas las edades), que representa el 50 % de todos los tumores cerebrales, con mutaciones en IDH1 coexistentes con mutaciones en TP53 en la mayoría de los casos.

(x-3) Glioblastoma multiforme: tumor maligno del cerebelo y el cerebro, que se observa principalmente en personas de 50 a 70 años, comúnmente en hombres, con mutantes de IDH de rápido crecimiento y altamente metastásicos.

(x-4) Meduloblastoma: tumor maligno del cerebelo, predominante en niños, con mutaciones en los genes CTNNB1 y SHH WNT.

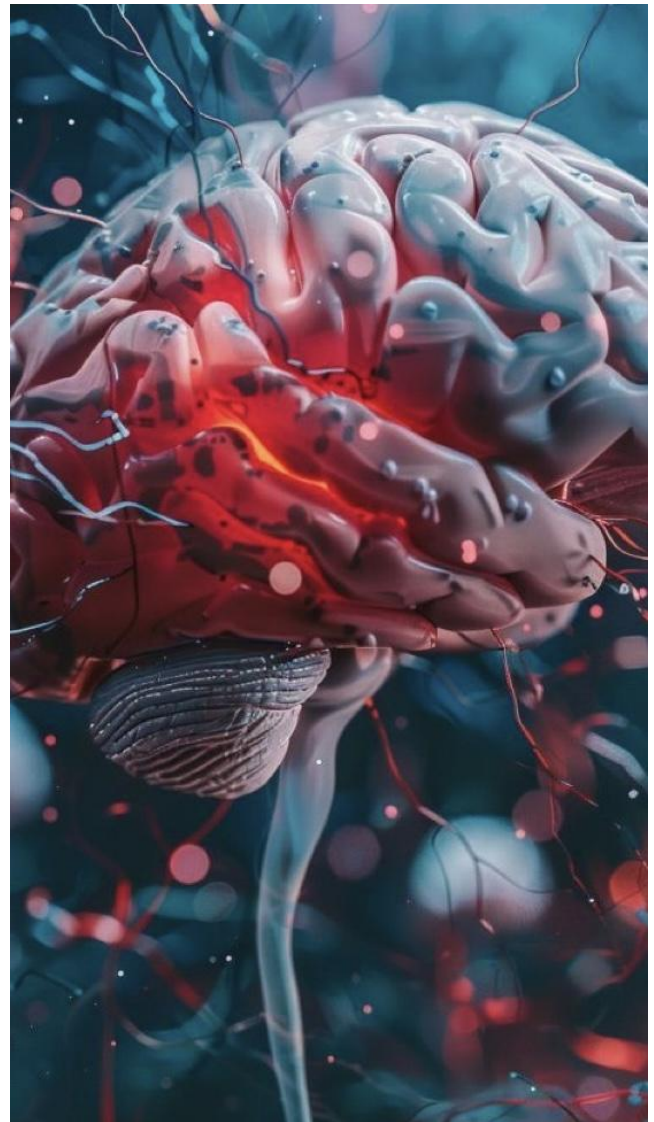
(x-5) Gliomas pediátricos: tumores malignos del tronco encefálico (25 % de los cánceres infantiles), altamente tratables, con mutación H3K27Me3 para glioma pontino intrínseco difuso (DIPG).

Los defectos genéticos más frecuentes, con valor diagnóstico, asociados a diferentes tumores cerebrales son: Astrocitoma; IDH mutante, IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B; Oligodendroglioma: IDH mutante y con delección de 1p/19q, IDH1, IDH2, 1p/19q, promotor TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1; Glioblastoma: IDH de tipo salvaje, promotor TERT, cromosomas 7/10, EGFR; Astrocitoma difuso: MYB o MYBL1 alterados, MYB, MYBL1; Glioma angiocéntrico: MYB; Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven: BRAF, familia FGFR; Glioma difuso de bajo grado: vía MAPK alterada, FGFR1, BRAF; Glioma difuso de la línea media: H3 K27 alterado, H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP; Glioma hemisférico difuso: H3 G34 mutante, H3 G34, TP53, ATRX; Glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico: H3 de tipo salvaje y IDH de tipo salvaje, IDH de tipo salvaje, H3 de tipo salvaje, PDGFRA, MYCN, EGFR (metiloma); Glioma hemisférico de tipo infantil: familia NTRK, ALK, ROS, MET; Astrocitoma pilocítico: KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1; Astrocitoma de alto grado con características piloides: BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B (metiloma); Xantoastrocitoma pleomórfico: BRAF, CDKN2A/B; Astrocitoma subependimario de células gigantes: TSC1, TSC2; Glioma cordoide: PRKCA; Astroblastoma: MN1-alterado, MN1; Tumores de células ganglionares: BRAF; Tumor neuroepitelial disembrionario: FGFR1; Tumor glioneuronal difuso con características similares a oligodendrogliomas y cúmulos nucleares: Cromosoma 14, (metiloma); Tumor glioneuronal papilar: PRKCA; Tumor glioneuronal formador de rosetas: FGFR1, PIK3CA, NF1; Tumor glioneuronal mixoide: PDGFRA; Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso: fusión KIAA1549-BRAF, 1p (metiloma); Tumor neuronal multinodular y vacuolante: vía MAPK; Gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos): PTEN; Neurocitoma extraventricular: FGFR (fusión FGFR1-TACC1), IDH de tipo salvaje; Ependimomas supratentoriales: ZFTA, RELA, YAP1, MAML2; Ependimomas de la fosa posterior: H3 K27me3, EZHIP (metiloma); Ependimomas espinales: NF2, MYCN; Meduloblastoma, activado por WNT: CTNNB1, APC; Meduloblastoma, activado por SHH: TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2 (metiloma); Meduloblastoma, no WNT/no SHH: MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (metiloma); Tumor

teratoide/rabdoide atípico: SMARCB1, SMARCA4; Tumor embrionario con rosetas multicapa: C19MC, DICER1; Neuroblastoma del SNC, activado por FOXR2: FOXR2; Tumor del SNC con duplicación interna en tándem de BCOR: BCOR; Tumor mixoide desmoplásico de la región pineal, mutante de SMARCB1: SMARCB1; Meningiomas: NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF4, SMARCE1, BAP1 en subtipos; H3K27me3; Promotor de TERT, CDKN2A/B en el SNC, grado 3 de la OMS; Tumor fibroso solitario: NAB2-STAT6; Tumores melanocíticos menígeos: NRAS (difuso); GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 (circunscrito); Craneofaringioma adamantinomatoso: CTNNB1; Craneofaringioma papilar: BRAF.

Los tumores cerebrales presentan mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores similares a las de otros tipos de cáncer. Las mutaciones secuenciales promueven el desarrollo de tumores. Los eventos tempranos en la carcinogénesis son consecuencia de la formación de células progenitoras cancerosas, y la formación de células progenitoras cancerosas es un evento epigenético.

La inestabilidad cromosómica (NIC) es una propiedad fundamental del cáncer y un mecanismo subyacente clave en la tumorigénesis y la progresión maligna. La NIC se ha documentado en una amplia variedad de cánceres, incluido el carcinoma colorrectal con mutaciones en genes como el APC. La CIN, impulsada en parte por mutaciones en genes que mantienen la estabilidad genómica general, se encuentra en subconjuntos de gliomas de infiltración difusa de tipo adulto de todos los grados histológicos y moleculares, con la consiguiente carga elevada del número general de copias, cromotripsis y malos resultados clínicos.



Gliomas

Los gliomas, el tipo más común de tumor cerebral primario maligno, se clasificaron convencionalmente según los grados 1 a 4 de la OMS, siendo los gliomas de bajo grado entidades pertenecientes a los grados 1 o 2. Los gliomas son un grupo heterogéneo de tumores del sistema nervioso central que se agrupan según su origen común en células gliales o precursoras. Los gliomas incluyen entidades como el glioblastoma, el astrocitoma, el oligodendroglioma, el ependimoma y los gliomas mixtos, entre otros. Representan más del 60% de todos los tumores cerebrales primarios y casi el 25% de todas las neoplasias cerebrales malignas. Los gliomas de grado I, como el astrocitoma pilocítico, suelen ser localizados, tienen bajo potencial de invasión y son susceptibles de resección quirúrgica. Los gliomas de grado 2, también llamados LGG difusos (DLGG), son más invasivos localmente y requieren estrategias adyuvantes para su tratamiento curativo.

El nuevo esquema de clasificación divide los gliomas difusos en gliomas de bajo grado (LGG) y glioblastomas (GBM) según su histología. Los LGG se dividen a su vez en isocitrato deshidrogenasa (IDH) de tipo silvestre o mutante, que a su vez se clasifica en oligodendrogliomas con codeleción 1p/19q o astrocitomas difusos con *loci* 1p/19q intactos, pero enriquecidos con pérdida de ATRX y mutación TP53. Los GBM se dividen en IDH de tipo silvestre, que corresponde a GBM primarios o *de novo*, e IDH mutante, que corresponde a GBM secundarios o progresivos.

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios malignos más comunes, de los cuales el glioblastoma es la forma más maligna (grado IV de la OMS). Las mutaciones en genes reguladores

epigenéticos se han identificado como factores clave de subtipos de gliomas con características clínicas distintivas. Las mutaciones en IDH1 o IDH2 en gliomas de bajo grado, y las mutaciones en la histona 3 en gliomas pediátricos de alto grado, se asocian con patrones característicos de metilación del ADN. En pacientes adultos con glioblastoma, el silenciamiento epigenético del gen de reparación del ADN MGMT mediante la metilación del promotor predice el beneficio del tratamiento con agentes alquilantes. Estas alteraciones epigenéticas se utilizan como biomarcadores y desempeñan un papel fundamental en la clasificación de los gliomas y las decisiones terapéuticas.

Lee et al. (2023) estudiaron valores genéticos atípicos para el oligodendroglioma, mutante en IDH y con delección de 1p/19q (O_IDH_mut) y el astrocitoma, mutante en IDH (A_IDH_mut) y redefinieron el panorama genético y los factores pronósticos de los gliomas con mutación en IDH. El 97.3% de los pacientes con mutación en O_IDH y el 98.9% de los pacientes con mutación en A_IDH mostraron un panorama genómico clásico. Se detectaron mutaciones combinadas de CIC (75.7%) y/o FUBP1 (45.9%) en el 93.2% y metilación de MGMTp en el 95.9% de los pacientes con mutación en O_IDH. En la mutación A_IDH, se detectaron mutaciones en TP53 en el 86.3% de los casos y mutaciones combinadas en ATRX (82.1%) y TERTp (6.3%) en el 88.4%. Los pacientes con amplificación de MYCN y/o delección homocigótica de CDKN2A/2B en la categoría A_IDH_mut presentaron un peor pronóstico que aquellos sin estas alteraciones genéticas, y la mutación A_IDH con amplificación de MYCN mostró el peor pronóstico. Sin embargo, no se observó ningún marcador genético pronóstico en la mutación O_IDH. Los autores sugieren que la amplificación de MYCN, además de la delección homocigótica de CDKN2A/2B, debería incluirse en los criterios genéticos para la mutación A_IDH de grado 4 de la OMS en el SNC. Dubbink et al (2016) investigaron una serie de pacientes con tumores oligodendrogliales anaplásicos diagnosticados localmente (oligodendroglioma) incluidos en el ensayo de fase III 26951 de la EORTC sobre quimioterapia con procarbazona/lomustina/vincristina (PCV) para explorar el valor diagnóstico, pronóstico y predictivo de la secuenciación de próxima generación (NGS) dirigida en el glioma difuso y para evaluar el impacto pronóstico de las mutaciones FUBP1 y CIC. Las muestras se analizaron mediante NGS dirigida para detectar mutaciones en ATRX, TP53, IDH1, IDH2, CIC, FUBP1, PI3KC, TERT, EGFR, H3F3A, BRAF, PTEN, TERT y NOTCH, así como alteraciones en el número de copias de los cromosomas 1p, 19q, 10q y 7. Se clasificaron 126 tumores: 20 como tipo II (mutación IDH [mut], "astrocitoma"), 49 como tipo I (codelección 1p/19q, "oligodendroglioma"), 55 como tipo III (7+/10q- o mutación TERT y 1p/19q intacto, "glioblastoma") y 2 como glioblastoma infantil (mutación H3F3A), dejando 7 sin clasificar (91% clasificados en total). La clasificación molecular tuvo una clara relevancia pronóstica y se correlacionó mejor con el pronóstico que la histopatología clásica. En los tumores con codelección 1p/19q, el pronóstico no se vio afectado por las mutaciones CIC y FUBP1. La metilación del promotor MGMT siguió siendo el factor más predictivo del beneficio en la supervivencia de la quimioterapia con PCV.

La secuenciación del exoma reveló que TP53 era el principal gen mutado (44%), seguido de PTEN (35%), RB1 (17%) y NF1 (16%) en células madre similares a glioblastomas (GBM) derivadas de pacientes (GSC). Una muestra de GSC con una mutación BRAF p.V600E mostró sensibilidad *in vitro* a un inhibidor de BRAF. El análisis de Gene Ontology y Reactome reveló varios procesos biológicos principalmente asociados con la gliogénesis y la diferenciación de células gliales, el proceso metabólico de S-adenosilmetionina, la reparación de errores de apareamiento y la metilación. La comparación de muestras de cirugía I y II reveló una distribución similar de genes mutados, con una sobrerrepresentación de mutaciones en la reparación de errores de apareamiento, el ciclo celular, p53 y las vías de metilación en muestras de cirugía I, y de mutaciones en las vías de señalización del receptor de tirosina quinasa y MAPK en muestras de cirugía II. La agrupación jerárquica no supervisada de datos de ARN-seq produjo tres grupos caracterizados por conjuntos distintivos de genes y vías de señalización con expresión positiva.

NAA10 es un nuevo biomarcador de la progresión del cáncer. Le et al. (2023) investigaron las implicaciones biológicas y clinicopatológicas de la expresión génica de NAA10 en gliomas adultos. Con base en la expresión de NAA10, los tumores se dividieron en dos subgrupos: gliomas con NAA10-alto y NAA10-bajo. Se observaron mayores actividades de proliferación celular, reprogramación metabólica, reparación del ADN, angiogénesis, transición epitelial-mesenquimal, TNF- α , IL6/JAK/STAT6, señalización de mTORC1 y dianas MYC en los gliomas con NAA10-alto, mientras que

las vías P53, TGF- β , Wnt y Hedgehog se expresaron en gran medida en los gliomas con NAA10-bajo. Los análisis de supervivencia mostraron que la expresión elevada de NAA10 fue un factor pronóstico independiente. La expresión de NAA10 determinó diferencias epigenéticas, genéticas y clinicopatológicas en el glioma adulto.

Los macrófagos asociados a tumores tienen implicaciones patológicas en el microambiente del glioma. Ji et al. (2022) desarrollaron una firma génica asociada a macrófagos M2 a nivel de tumor masivo y de células individuales, y exploraron las características inmunológicas y metabólicas. La vía PI3K y el metabolismo de los ácidos grasos se correlacionaron con la fracción M2. Una firma génica relacionada con la síntesis de leucotrienos (PIK3R5, PIK3R6, ALOX5, ALOX5AP y ALOX15B) (índice macro) se expresó principalmente en monocitos/macrófagos. Un índice macro elevado predijo la presencia de macrófagos inducidos por IL13, se asoció con disfunción de linfocitos T tanto a nivel transcripcional como epigenético y predijo un pronóstico desfavorable. El índice Macro fue proporcional a PAI1 a nivel proteico, y los niveles elevados de este último sugieren una disminución del intervalo libre de progresión del glioblastoma. Los monocitos/macrófagos en el entorno del glioma contribuyen a la expresión de puntos de control inmunitario y el índice Macro predice la respuesta del glioma al tratamiento anti-PD1.



Metilación del ADN

La metilación de un *locus* suele provocar la represión de su nivel de expresión, lo que puede afectar el nivel de expresión de otros genes diana posteriores. Las secuencias de ADN metiladas son menos accesibles para la maquinaria celular que lee el código genético. Los estudios sobre la metilación del ADN en gliomas de bajo grado (LGG) son escasos. En general, mientras que las células cancerosas experimentan una pérdida global de la metilación del ADN, las islas CpG de los genes supresores de tumores (TSG) experimentan una hipermetilación preferencial. El silenciamiento epigenético de los TSG permite a la célula cancerosa evadir los cambios proapoptóticos, continuar con la replicación celular sin restricciones, mostrar angiogénesis y reducir la adhesión celular.

Yang et al. (2022) desarrollaron un clasificador basado en la metilación del ADN para gliomas. Los modelos desarrollados pueden aplicarse fácilmente a todos los gliomas infiltrantes, incluyendo los gliomas de bajo grado y el GBM. El clasificador basado en la metilación del ADN determinó con precisión el estado mutacional de IDH, TERTp y ATRX, el estado del código chr1p19q y el subtipo de expresión génica de los gliomas infiltrantes.

Los errores en la metilación del ADN también predisponen a las mutaciones. Las islas CpG son más propensas a las mutaciones que las secuencias de ADN humano en general. El fenotipo metilador de islas CpG del glioma (G-CIMP), un patrón de cambios genéticos que incluye la metilación de MGMT, suele asociarse con la presencia de mutaciones en los genes IDH1 o IDH2. El astrocitoma de grado 2 (IDHmt) y el oligodendroglioma (IDHmt, codeleción 1p/19q) se asocian característicamente con G-CIMP.

La metilación del ADN afecta el funcionamiento del gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT). Se sabe que las mutaciones del promotor de TERT (TERT-pmt) están entre las mutaciones más comunes y tempranas en los gliomas más invasivos. Se ha informado que las mutaciones de TERT están estrechamente asociadas con las mutaciones de IDH1/2 y la codeleción 1p/19q en oligodendrogliomas, pero menos correlacionadas en astrocitomas. Las mutaciones del promotor de TERT aumentan el potencial neoplásico de los tumores con bajas tasas de autorrenovación, como los gliomas de bajo grado.

La hipermetilación de la región promotora de TERT es un factor detrás de la disregulación de la función de TERT en las células cancerosas. La región oncológica hipermetilada de TERT (THOR), una secuencia de 433 pb, es una región donde la metilación conduce a una mayor actividad transcripcional de TERT. THOR se encuentra aguas arriba de la región promotora de TERT y contiene 52 sitios CpG. La hipermetilación de THOR desempeña un papel en la patogénesis y/o la evolución de varios tumores cerebrales pediátricos, incluidos los gliomas.

La familia de proteínas del factor de ADP-ribosilación (ARF), que forma parte de la superfamilia RAS, influye en la patogénesis tanto del glioblastoma como de los gliomas de menor grado. La baja expresión del ARNm del factor de ADP-ribosilación similar a 9 (ARL9), junto con la hipermetilación de ARL9, son factores pronósticos positivos en los GLB.

Otras firmas de metilación del ADN en sitios CpG en diferentes genes (GALNT9, TMTC4, ARL9, CMYA5, STEAP3) también se han descrito como factores pronósticos de supervivencia en los GLB.

Las mutaciones del promotor TERT se asocian comúnmente con la codeleción de 1p/19q en gliomas con mutación en IDH. Arita et al (2020) investigaron el impacto de las mutaciones del promotor TERT en la supervivencia de 560 casos de glioma con mutación IDH. 279 presentaron tanto mutación del promotor TERT como codeleción 1p/19q, mientras que 30 presentaron solo mutación del promotor TERT o codeleción 1p/19q. Un análisis de riesgos proporcionales

de Cox univariable para la supervivencia, utilizando factores clínicos y genéticos, indicó que una puntuación del estado funcional de Karnofsky (KPS) de 90 o 100, grado II o III de la OMS, mutación del promotor TERT, codeleción 1p/19q, radioterapia y grado de resección (90-100%) se asociaron con un pronóstico favorable. La mutación del promotor TERT tuvo un impacto pronóstico significativamente favorable, mientras que la codeleción 1p/19q no tuvo un impacto significativo. Entre los pacientes con glioma de grado II-III con una puntuación KPS de 90 o 100, aquellos con comutación IDH-TERT y 1p/19q intacto mostraron una supervivencia significativamente mayor que aquellos con mutación IDH, TERT de tipo silvestre y 1p/19q intacto. La mutación del promotor TERT predice un pronóstico favorable, independientemente de la codeleción de 1p/19q, en gliomas con mutación IDH.

Utilizando gliomas difusos derivados del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), Paul et al. identificaron firmas de metilación del ADN para clasificar la IDH de tipo silvestre en LGG a partir de la mutante IDH en LGG, la IDH de tipo silvestre en LGG con codeleción de 1p/19q a partir de la mutante IDH en LGG con *loci* 1p/19q intactos, y la IDH de tipo silvestre en GBM a partir de la mutante IDH en GBM con una precisión del 99-100%.

Las células madre del glioma (CMG), una subpoblación de células tumorales, contribuyen a la heterogeneidad tumoral y a la resistencia a la terapia. El perfil de expresión génica clasificó el glioblastoma (GBM) y las células madre dendríticas (CMG) en cuatro subtipos definidos transcriptómicamente. Las firmas de metilación del ADN se correlacionan con la expresión génica y se asocian de forma única solo con CMG o solo con tumores de masa de GBM. Otras firmas de metilación pueden estar comúnmente asociadas tanto con CMG como con tumores de masa de GBM; es decir, son comunes a poblaciones de células tumorales similares a células madre y no similares, y



se correlacionan con el pronóstico clínico de los pacientes con glioma. Las firmas de metilación del ADN en los subtipos de tumores proneurales y mesenquimales son exclusivas de las CMG, exclusivas de los tumores de masa de GBM o comunes a ambos. La metilación del ADN desregulada se correlaciona con la expresión génica y el pronóstico clínico. Muchos marcadores identificados regulados transcripcionalmente también están desregulados debido a la metilación del ADN. La metilación de los promotores de CTLA4, PD-L1, PD-L2 y PD-1 en gliomas difusos de bajo grado (LGG) con mutaciones en la isocitrato deshidrogenasa (IDH) muestra una correlación inversa entre los niveles de expresión del ARNm de PD-L1, PD-L2 y CTLA-4 y la metilación de los promotores. La metilación de los puntos de control inmunitario se asocia con la edad, alteraciones moleculares, mutaciones en ATRX y mutaciones en TERT en infiltrados de células inmunitarias. La metilación de PD-1 es un factor pronóstico importante. Parece existir una regulación epigenética de los genes de los puntos de control inmunitario mediante la metilación del ADN en LGG.

La 5-hidroximetilcitosina (5-hmC), un intermediario generado en la desmetilación de la 5-metilcitosina, está presente en niveles reducidos en el tejido del glioma en comparación con el cerebro normal, y los niveles más altos de 5-hmC se asocian con una mejor supervivencia del paciente. La desmetilación del ADN es impulsada enzimáticamente por las dioxigenasas de translocación diez-once (TET) que requieren ascorbato como cofactor esencial. Los gliomas de bajo grado contenían niveles significativamente más altos de ascorbato que los gliomas de alto grado. Los niveles de 5-hmC fueron significativamente más altos en el glioma de bajo grado que en el de alto grado. Hubo una fuerte asociación entre un mayor ascorbato y un mayor nivel de 5-hmC. Los gliomas con promotores de O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) metilados y no metilados tuvieron niveles similares de ascorbato. Un mecanismo por el cual podrían ocurrir modificaciones epigenéticas es a través de la optimización de la actividad de TET mediada por ascorbato en gliomas.

Los gliomas muestran una desregulación epigenética, ejemplificada por el fenotipo metilador de la isla CpG del glioma (G-CIMP) observado en tumores mutantes IDH1. La 5-hidroximetilcitosina (5hmC) está implicada en la patogénesis del glioma. En una cohorte de gliomas mutantes IDH1 y gliomas de alto grado (HGG) de tipo silvestre, los tumores mutantes IDH1 poseen mayor 5hmC en comparación con el tipo silvestre. La 5hmC contribuye al estado general de metilación de los genes G-CIMP. La 5hmC dirigida a regiones del cuerpo génico se correlaciona con un aumento de la expresión génica. El nivel de 5hmC en gliomas disminuye, mientras que el de 5mC aumenta. Se identificaron 10 genes codificadores de proteínas funcionales y 10 vías de señalización altamente enriquecidos con 5hmC en tejidos de glioma. Se verificaron en la región promotora dos genes relacionados con la autofagia, ATG13 y la proteína 1 moduladora de la autofagia regulada por daño del ADN, con un bajo enriquecimiento de 5hmC en tejidos de glioma.

La translocación 1 de diez-once podría estar involucrada en el desarrollo y la progresión del glioma a través de la desmetilación, regulando diversas funciones celulares y vías de señalización. La autofagia es uno de los mecanismos reguladores.

Modificaciones de histonas

En los gliomas difusos de la línea media, se ha demostrado que la alteración H3K27M conlleva un mal pronóstico. La subunidad H3 (variantes H3.1, H3.3) está sujeta a modificaciones postraduccionales, incluyendo metilación y acetilación. En la alteración H3K27M, la metionina sustituye a la lisina en el residuo 27, lo que resulta en la interrupción del silenciamiento postranscripcional por trimetilación. Esta modificación se asemeja a una mutación de ganancia de función que permite la inhibición del complejo represor polycomb 2 (PRC2), así como un aumento en la hipometilación de histonas. La mutación H3.1K27M comúnmente coexiste con el receptor de activina tipo 1 (ACVR1) y la fosfoinositido 3-quinasa (PI3K), mientras que la mutación H3.3K27M comúnmente se presenta con deleciones del supresor tumoral 53 (TP53) y la amplificación del factor de crecimiento derivado de plaquetas, siendo este último significativamente más agresivo y menos diferenciado.

Los gliomas con IDH de tipo silvestre (WT) representan esencialmente glioblastomas primarios (GBM), mientras que los gliomas con IDH mutante, con o sin la codeleción de 1p/19q (1p/19q no-codel), abarcan tumores previamente clasificados como oligodendrogliomas y astrocitomas, respectivamente. La

posterior incorporación del perfil de metilación del ADN, basada en el descubrimiento de un fenotipo de metilación de isla CpG (CIMP) en un subconjunto de gliomas, condujo a un refinamiento en la subclasificación de los gliomas no codel 1p/19q con mutación IDH en subgrupos G-CIMP-alto y G-CIMP-bajo. Todos los gliomas 1p/19q codel y GCIMP-alto están mutados en IDH1 o IDH2. Las mutaciones de IDH se encuentran principalmente en IDH1 (incidencia > 70%), y R132H representa > 90% de todas las mutaciones identificadas. También se han identificado mutaciones en IDH2, que afectan al residuo análogo R172, pero son mucho más raras. Las mutaciones de IDH también se encuentran en muchos otros tumores. Mientras que la IDH WT cataliza la conversión de isocitrato en α -KG, la IDH mutante convierte α -KG en el oncometabolito 2HG, que inhibe múltiples dioxigenasas dependientes de α KG, como las desmetilasas de ADN/ARN, las desmetilasas de histonas y las prolina/lisina hidroxilasas. La acumulación de 2HG afecta la eliminación de marcadores epigenéticos cruciales, lo que provoca alteraciones en diversos programas celulares que afectan metabolismo, biología del cáncer y oncogénesis. La familia TET de ADN hidroxilasas, implicada en la desmetilación del ADN, es una diana patológica importante de las mutaciones de IDH. La actividad neomórfica de la mutación IDH1 conduce a un fenotipo metilador de isla CpG de glioma (G-CIMP), caracterizado por la hipermetilación concurrente del promotor y el silenciamiento de un gran número de genes.

Las mutaciones de IDH son una característica genética de la mayoría de los gliomas de células grandes (LGB). En las células de glioma IDHmt, la alteración del metabolismo del 2-hidroxiglutarato es clave para su oncogénesis. A diferencia de la conversión de isocitrato a alfa-cetoglutarato (α -KG) en las células IDHwt, las células IDHmt convierten α -KG a 2-HG a niveles suprafisiológicos. Esto resulta en niveles de 2-HG varias veces más altos que en las células IDHwt, con niveles reducidos de α -KG. La acumulación de 2-HG es probablemente un paso clave en la gliomagénesis, lo que sienta las bases para múltiples mutaciones posteriores.

Se ha demostrado que el 2-HG altera los mecanismos de reparación del ADN, en particular la vía de recombinación homóloga (RH), así como múltiples vías metabólicas y oxidativas celulares clave. La acumulación de 2-HG promueve la metilación mediante la inhibición de las histonas desmetilasas del dominio Jumonji-C (JHDM). Estos efectos acumulativos resultan en el fenotipo G-CIMP de los LGG. Las mutaciones de IDH1 que causan la metilación de H3K27 o H3K36 se han implicado en la progresión de LGG a GBM. Las mutaciones en los modificadores de la cromatina (proteínas que configuran el panorama epigenómico mediante la remodelación y regulación de las modificaciones postraduccionales de la cromatina) son muy frecuentes y suelen definir subtipos específicos de glioma. Esto sugiere que la reprogramación epigenómica podría ser un factor determinante fundamental del glioma.

El homólogo 7 de la caja cromogénica (CBX7) coopera con otras proteínas del grupo polycomb (PcG) para mantener los genes diana en estado silenciado. La expresión de CBX7 es menor en el glioma de alto grado (HGG). La expresión reducida de CBX7 se correlaciona con un pronóstico desfavorable en pacientes con HGG. Los genes con correlación negativa con CBX7 están fuertemente asociados con la vía del ciclo celular. La disminución de los niveles de la proteína CBX7 aumenta la proliferación, la migración y la invasión de las células de glioma. La sobreexpresión de CBX7 detiene las células en la fase G0/G1. El mecanismo subyacente implicado en la represión del promotor CCNE1 inducida por CBX7 requiere el reclutamiento de la histona desacetilasa 2 (HADC2). CBX7 se comporta como un supresor tumoral en gliomas.

Para investigar las dependencias epigenéticas e identificar vulnerabilidades terapéuticas, Mo et al. y Panditharatna et al. realizaron pruebas CRISPR y demostraron que los gliomas mortales H3K27M dependen del complejo de remodelación de la cromatina BAF (SWI/SNF) de mamíferos.

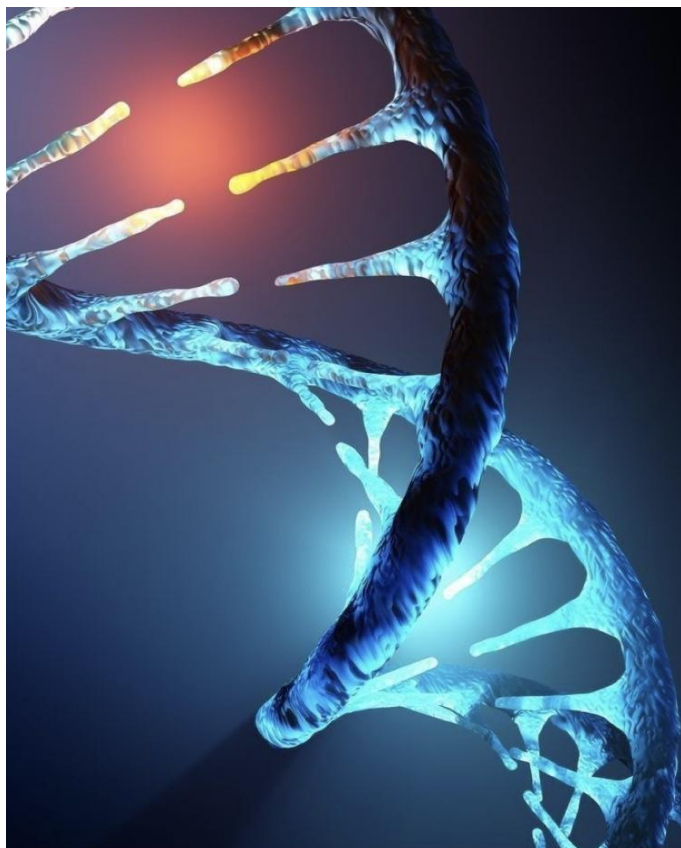
El glioma difuso de la línea media (DMG), mutante H3 K27M, es una nueva entidad en la clasificación actualizada de la OMS que agrupa los gliomas pontinos intrínsecos difusos y las neoplasias gliales infiltrantes de la línea media que albergan la misma mutación canónica en la lisina 27 de la cola de la histona H3. La clasificación tumoral basada en datos de expresión génica (GE) destacó la similitud del DMG K27M independientemente de su ubicación a lo largo de la línea media. El análisis de metilación mediante inserción estocástica de vecinos con distribución T (tSNE) confirma la

discriminación del DMG de otros subgrupos tumorales supratentoriales bien definidos. Los pacientes con gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG) y DMG talámicos presentaron un pronóstico similarmente desfavorable (media de supervivencia global de 11.1 y 10.8 meses, respectivamente). Las muestras de tumores primarios H3.1-K27M y H3.3-K27M se pudieron distinguir según sus perfiles de metilación de ADN y de GE, lo que sugiere que podrían provenir de un precursor diferente o de una reorganización epigenética distinta. Estas diferencias en los perfiles de metilación del ADN se conservaron en modelos de cultivo de células madre de glioma con DIPG que imitaban su tumor primario correspondiente. El análisis de ChIP-seq de H3K27me3 en estos modelos indica que las células madre DIPG con mutación H3.3-K27M presentan mayores niveles de trimetilación de H3K27, lo cual se correlaciona con una menor cantidad de genes expresados por RNAseq. Las regiones intergénicas presentaron mayor trimetilación en las células con mutación H3.3-K27M que en las células con mutación H3.1-K27M. Los DMG con mutación H3-K27M representan un grupo homogéneo de neoplasias en comparación con otros gliomas pediátricos, que podrían clasificarse aún más según el tipo de variante de la histona H3 mutada y sus respectivos paisajes epigenéticos.

Chung et al. (2020) demostraron que la mutación H3.3K27M en gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG) potenciaba la glucólisis, el ciclo del ácido tricarboxílico y el metabolismo de la glutaminólisis con una regulación positiva del alfa-cetoglutarato (α -KG), lo que contribuía a mantener un estado epigenético marcado por la deficiencia de H3K27me3, y que la interrupción de estas vías metabólicas/epigenéticas representaba una estrategia prometedora para el tratamiento de los DIPG.

La mutación H3K27M (metionina reemplaza a lisina en el sitio 27 en las histonas H3-H3F3A y HIST1H3B/C) está presente en más del 80% de los gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG). Las mutaciones de H3K27M explican una deficiencia general de H3K27me3 a través de diversos mecanismos, como sus interacciones aberrantes con PRC2. La modificación epigenética puede aumentar la H3K27me3 global, lo que ha arrojado luz sobre una nueva terapia para gliomas mediante la inducción de la muerte celular H3K27M. Los tumores con la mutación H3.3K27M podrían promover el metabolismo de la glutamina y la glucosa para la producción de α -KG y así sostener su crecimiento, con una fuerte interacción entre las vías metabólicas y epigenéticas en las células H3.3K27M.

Los gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG) H3K27M son mortales y carecen de tratamiento. Principalmente albergan mutaciones H3.3K27M que resultan en una reducción de H3K27me3. El análisis integrado en células H3.3K27M, tumores e imágenes *in vivo* en pacientes mostró una mejora en la glucólisis, la glutaminólisis y el metabolismo del ciclo del ácido tricarboxílico con una alta producción de alfa-cetoglutarato (α -KG). El α -KG derivado de la glucosa y/o glutamina mantuvo niveles bajos de H3K27me3 en células H3.3K27M, y la inhibición de enzimas clave en la glucólisis o la glutaminólisis aumentó la H3K27me3, alteró la accesibilidad de la cromatina y prolongó la supervivencia en modelos animales. Las células de glioma con isocitrato-deshidrogenasa (IDH)^{1/2} mutantes convierten el α -KG en D-2-hidroxi-glutarato (D-2HG) para aumentar la H3K27me3. Las mutaciones de H3K27M e IDH1 son mutuamente excluyentes y, en la síntesis experimental, resultan letales. H3.3K27M y IDH1 secuestran una vía metabólica conservada y crítica de forma opuesta para mantener su estado epigenético preferido. En consecuencia, la interrupción de esta vía metabólica/epigenética mostró una potente eficacia en modelos preclínicos, lo que sugiere posibles dianas terapéuticas clave.



Epitranscriptómica

La lista de dioxigenasas dependientes de α KG que actúan sobre el ADN/ARN y se ven afectadas por las mutaciones de IDH también incluye factores cruciales que eliminan una marca epigenética fundamental que afecta al ARN: las dioxigenasas ALKBH5 y FTO, que median la eliminación oxidativa de la N6-metiladenosina (m6A) en el ARN. Entre los factores epigenéticos que interpretan la marca m6A-ARN, implicados en el empalme del pre-ARNm, se incluyen HNRNPA2B1, HNRNPC, YTHDC1 y SRSF2, cuya interacción con el ARN está modulada por la metilación del ARN. La actividad de factores cruciales de empalme, como U2AF65, está regulada directamente mediante la modificación postraduccional de proteínas (lisil-5-hidroxilación) por la lisina hidroxilasa Jmjd6, dependiente de α KG, lo que sugiere un mecanismo adicional por el cual 2HG podría afectar el empalme del pre-ARNm. La codeleción 1p/19q afecta el empalme alternativo al menos en parte a través de su efecto en el factor de empalme codificado por el gen FUBP1 (proteína de unión al elemento 1 aguas arriba), ubicado en el cromosoma 1. Las mutaciones en el alelo restante de FUBP1 se encuentran con frecuencia en oligodendrogliomas que llevan la codeleción 1p/19q.

Para explorar el impacto de la IDH mutante, así como el de la codeleción de 1p/19q y el estado de G-CIMP, en el splicing alternativo en gliomas, Zhang et al (2023) llevaron a cabo una investigación de los datos de secuenciación de ARN del transcriptoma (RNAseq) de una cohorte de 662 gliomas difusos segregados en los siguientes grupos: gliomas IDH-wild-type (WT), gliomas IDH-mutante + 1p/19q no-codel, y gliomas IDH-mutante + 1p/19q codel. El último grupo se dividió a su vez en subgrupos FUBP1 LoF y FUBP1-WT, mientras que el grupo 1p/19q no-codel se dividió en subgrupos G-CIMP-alto y G-CIMP-bajo. No se detectaron mutaciones de FUBP1 en el grupo IDH-WT. El brazo cromosómico 1p, pero no el 19q, se ve significativamente afectado a nivel de splicing alternativo por la codeleción 1p/19q. Los eventos de splicing alternativo (AS) en las comparaciones (IDH mutante vs. IDH-WT, 1p/19q codel vs. no codel, G-CIMP-alto vs. G-CIMP-bajo y FUBP1 LoF vs. FUBP1-WT) con alteraciones moleculares específicas (mutaciones IDH, codeleción 1p/19q y G-CIMP-alto) identificaron eventos de AS asociados con el estado mutacional de IDH. El estudio de las mutaciones de los promotores EGFR, PTEN, CIC, TP53, ATRX y TERT mostró que las alteraciones de EGFR (mutaciones y amplificaciones) y PTEN (mutaciones y deleciones profundas) afectaron casi exclusivamente a los gliomas IDH-WT. Las mutaciones que afectaron a CIC y FUBP1 se restringieron al subgrupo IDH-mutante 1p/19q codel. Las mutaciones ATRX estuvieron presentes casi exclusivamente en el subgrupo IDH-mutante 1p/19q no codel, y este subgrupo también contenía la mayoría de las mutaciones TP53. Las mutaciones del promotor TERT se distribuyeron entre todos los subgrupos. Las alteraciones de empalme diferencial más frecuentes asociadas con mutaciones TP53 en el subgrupo IDH-mutante 1p/19q no codel incluyeron eventos de omisión de exón (53.1%), mientras que el promotor alternativo (37.1%) y la omisión de exón (35.3%) predominaron en la comparación TERT-mutante vs. -WT. Los eventos de promotor alternativo representaron casi dos tercios de los eventos AS en la comparación EGFR-mutante vs. -WT, donde no se detectó ningún evento de terminador alternativo.

Los gliomas pediátricos de bajo grado (P-LGG) consisten en un grupo mixto de tumores cerebrales que corresponden a la mayoría de los tumores del SNC en niños. Pueden presentar involución espontánea tras la extirpación quirúrgica subtotal (STR). Sredni et al. identificaron un conjunto de genes codificadores de proteínas y miRNA expresados diferencialmente en P-LGG que presentaron involución espontánea (involución-I) o sin progresión (estable-S) tras la extirpación quirúrgica subtotal únicamente. El gen del receptor cannabinoide 1 (CNR1 o CB1) demostró estar regulado por hsa-miR-29b-3p. CNR1 también mostró una tendencia a expresarse en alto grado en S/I. Los altos niveles de expresión de CNR1 podrían conferir susceptibilidad tumoral a los efectos antitumorales de endocannabinoides circulantes como la anandamida, lo que resulta en la involución tumoral. El gen Peroxirredoxina 1 (PRDX1) se localiza en el brazo cromosómico 1p y presenta delección hemicigóica y silenciamiento epigenético en tumores oligodendrogiales con mutación en la isocitrato deshidrogenasa 1 o 2 (IDH) y con delección en el gen 1p/19q. Los gliomas astrocíticos con IDH de tipo salvaje, incluidos los glioblastomas, en su mayoría carecen de silenciamiento epigenético y expresan la proteína PRDX1. La ausencia de PRDX1 se asocia con cambios en la expresión de los componentes de señalización MET/HGF. PRDX1 forma un heterodímero con la proteína quinasa 14 activada por mitógeno p38 α (MAPK14), estabilizando la fosfo-p38 α en las células de glioma. Este proceso amplifica la señalización

mediada por el factor de crecimiento hepatocítico (HGF) y estimula la dinámica del citoesqueleto de actina, lo que promueve la migración de las células de glioma. PRDX1 promueve la invasión cerebral de gliomas y su expresión reducida aumenta la supervivencia en modelos murinos de glioma.

FOXG1, miembro del factor de transcripción de la familia forkhead, participa en el desarrollo del telencéfalo y en la regulación de la proliferación celular y los ciclos celulares. FOXG1 se expresa en gran medida en gliomas y su expresión se correlaciona positivamente con la malignidad de los gliomas. FOXG1 regula la apoptosis de las células de glioma. La expresión de los miembros de la familia de las caspasas se altera en respuesta a cambios en la expresión de FOXG1, lo que indica una regulación directa de FOXG1 sobre los miembros de la familia de las caspasas. FOXG1 es un regulador negativo de la apoptosis de las células de glioma.

Matjasic et al. estudiaron lncRNA candidatos específicos para la gliomagénesis, implicados en la regulación epigenética. En todos los subtipos de glioma, los niveles de LOC285758 fueron mayores en comparación con el ARN de referencia cerebral normal, y su expresión se asoció inversamente con la metilación del promotor. La expresión difiere sustancialmente entre astrocitomas y oligodendrogliomas, y es elevada en los grados superiores de la OMS, que también presentan pérdida de metilación. La expresión del lncRNA LOC285758 en gliomas depende de la metilación, la cual se correlaciona con el grado de malignidad de la OMS. La metilación también es distintiva entre astrocitomas I-III y otros subtipos de gliomas, por lo que podría servir como un biomarcador adicional en el diagnóstico de gliomas.

La hipoxia es una característica universal de los tumores sólidos, que implica la metástasis del cáncer a través de la transición epitelio-mesenquimal (TEM). Se sabe que los lncRNA regulan la carcinogénesis y la metástasis de diversos tipos de cáncer. La hipoxia puede inducir la TEM y aumentar la expresión de HOTTIP en células de glioma. Entre las diferentes expresiones de lncRNA, HOTTIP es el lncRNA con mayor expresión positiva en células de glioma en condiciones de hipoxia. Los niveles elevados de HOTTIP y HIF-1 α se correlacionan con la metástasis de glioma y un mal pronóstico. La inhibición de HIF-1 α y HOTTIP bloquea la TEM inducida por hipoxia y suprime la invasión y migración de células de glioma. HOTTIP absorbe el miR-101 endógeno e inhibe su actividad, lo que aumenta la expresión de ZEB1 y promueve la TEM.

La netrina-1 desempeña un papel fundamental en el crecimiento del glioma. La netrina-1 aumenta en muestras de glioma y se correlaciona positivamente con la proliferación celular, el grado tumoral y la malignidad. La inhibición de netrina-1 reduce la proliferación celular y atenúa el crecimiento tumoral en un modelo murino de xenoinjerto. Netrina-1 induce la fosforilación de p65ser536 de NF- κ B y la expresión de c-Myc, y la activación de NF- κ B por netrina-1 depende del receptor UNC5A. La supresión de UNC5A inhibe la fosforilación de p65ser536 de NF- κ B y la sobreexpresión de c-Myc, y reduce la proliferación celular. Netrina-1 promueve la proliferación celular de gliomas al activar la señalización de NF- κ B a través de UNC5A.

Se ha implicado a los ARN en la patogénesis del glioma y la farmacorresistencia. Un nuevo lncRNA intergénico (LINC00461, Econexina) se ha asociado con la gliomagénesis. La econexina es el lncRNA intergénico más altamente conservado que contiene 83.0% de homología con el ortólogo de ratón (C130071C03Rik) para una región de más de 2500 pb de longitud dentro de su exón 3. Las expresiones de econexina y C130071C03Rik están sobreexpresadas en tejidos de glioma humano y de ratón, y la expresión de C130071C03Rik está sobreexpresada incluso en condiciones precancerosas y aumenta drásticamente durante la progresión del glioma. La econexina se encuentra predominantemente en el citoplasma e interactúa con miR-411-5p a través de dos sitios de unión dentro de la econexina. La inhibición de la econexina sobreexpresa miR-411-5p junto con la sobreexpresión de su diana, la topoisomerasa 2 alfa (TOP2A), en líneas celulares de glioma, lo que resulta en una disminución de la proliferación celular. La econexina es un oncogén potencial que regula TOP2A mediante la absorción de miR-411-5p en el glioma.

El subtipo G-CIMP-high, mutante de IDH, puede ser un predecesor del subtipo G-CIMP-low. La heterogeneidad intrasubtipo entre los tumores primarios con G-CIMP-high permitió la identificación

de biomarcadores predictivos para evaluar el riesgo de recurrencia maligna en etapas tempranas de la enfermedad. La recurrencia con G-CIMP-low se observó en el 9.5% de todos los gliomas, y estos se asemejaron al glioblastoma primario con IDH de tipo silvestre. La recurrencia con G-CIMP-low se puede caracterizar por cambios epigenéticos distintivos en potenciadores tisulares funcionales candidatos con elementos de unión AP-1/SOX, fenotipo epigenómico similar al de las células madre mesenquimales e inestabilidad genómica. Las anomalías moleculares del G-CIMP longitudinal ofrecen posibilidades para frenar la progresión del glioblastoma.

El pronóstico de los pacientes con gliomas anaplásicos varía considerablemente en función de marcadores moleculares individuales, como las mutaciones de los genes de la isocitrato deshidrogenasa (IDH), así como de las clasificaciones moleculares basadas en perfiles epigenéticos o genéticos. La metilación del promotor de miR-155 y su expresión presentan una correlación negativa, y especialmente la metilación muestra una correlación superior con la supervivencia del paciente en comparación con los biomarcadores establecidos. El miR-155 también confiere resistencia a la temozolomida alquilante y a la radioterapia como consecuencia de la activación del factor nuclear (NF)κB. El preacondicionamiento de las células de glioma con un inhibidor de NFκB reduce la resistencia al tratamiento de las células que sobreexpresan miR-155. Estas células se asemejan a tumores con una baja metilación del promotor miR-155, y la inhibición de miR-155 o NFκB puede ofrecer opciones de tratamiento, especialmente en pacientes con tumores de tipo silvestre IDH.

La proteína 3 del dominio de unión a metil-CpG (MBD3) participa tanto en la activación como en la represión transcripcional. MBD3 controla un espectro de proteínas cruciales para el metabolismo y la proliferación celular, contribuyendo a una red antiglioma excepcional. La expresión de moléculas MHC de clase II se correlaciona positivamente con MBD3. MBD3 participa en la restricción de una serie de ARN no codificantes oncogénicos cuya sobreactivación puede provocar un crecimiento excesivo de las células y una mayor malignidad. La supervivencia de los pacientes con glioma maligno es proporcional al contenido de MBD3 y 5-hidroximetilcitosina (5hmC) en sus células tumorales. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) son relativamente pobres para los pacientes con menor cantidad de MBD3 y 5hmC en las biopsias de tejido.

El glioma difuso de línea media (DMG) es el cáncer infantil más letal. Los DMG se deben a una desregulación epigenética mediada por mutaciones en la cola de histonas y a mutaciones asociadas en genes que controlan la proliferación y la migración. Un resultado de este panorama epigenético y genético es la sobreexpresión de la proteína de unión al ARN LIN28B. LIN28B impide la biogénesis del microARN let-7; sin embargo, let-7, cuando está disponible, suprime eficazmente las vías tumorigénicas e induce la maduración celular al impedir la traducción de numerosos oncogenes.

Los ncRNA, incluyendo los lncRNA (ncRNA largos), los miR (microARN) y los circRNA (ARN circulares), desempeñan un papel fundamental en los gliomas. Los miembros de la familia miR-17, miR-20a y miR-106a, se expresan en múltiples tipos de células. Se ha observado tanto la regulación positiva como la negativa de los miRNA en varios tipos de cáncer, y miRNA específicos pueden promover o suprimir la formación de tumores. Los miRNA se expresan de manera diferencial en las células madre del cáncer. Los ARNm (objetivos) regulados negativamente en las células madre cancerosas incluyen los siguientes: miR-3940-5p (CUL7, NF-κB), miR-21-5p (SPRY1), miR-138-5p (VIM), miR-1-3p (NCL), miR-30a (vía de señalización NT5E/Akt), miR-150-5p (vía Wnt/beta-catenina), miR-100-5p (SMARCA5, SMRT, AKT, ERK, ErbB3, ErbB2, p21), miR-146b-5p (vía SMARCA5, TGF-beta), miR-145 (vía SOX2-Wnt/beta-catenina), miR-29a (PDGFC, PDGFA), miR-320a (PHF6, MMP16, MCL1), miR-4496 (ABCB1, ABCG2, MGMT, PHF6, MMP16, MCL1), miR-504 (Grb10), miR-1300 (ECT2), miR-603 (IGF1, IGF1R), miR-200b (eje de señalización CD133/PI3K/Akt), miR-107 (Notch2, MMP-12), miR-302-367 (CXCR4/SDF1, SHH, ciclina D, ciclina A, E2F1), miR-370-3p (NEAT1, HMGA2, HIF1A), miR-141 (Jagged1), miR-7-5p (Yin Yang 1), miR-203, miR-128 (BMI1, SUZ12), miR-145 (ABCG2), miR-205, miR-143 (hexoquinasa 2), miR-146b-5p (eje HuR/lincRNA-p21/beta-catenina), miR-124 (KITL, SEMA6D, NRP2, THBS1), miR-203 (KITL, SEMA6D, NRP2, THBS1), miR-34a (ciclina D1, c-myc, c-met, Ki-67), miR-135a (Arhgef6), miR-153 (Dvl-3), miR-608 (MIF), miR340 (PLAT), miR-34a (c-Met, Notch), miR-135b (ADAM12, SMAD5, GSK3-beta), miR-153 (eje Nrf-2/GPx1/ROS), miR-125b (E2F2), miR-146a (POU3F2, SMARCA5), miR-451, miR-124 (STAT3), miR-134b (MMP-12), miR-218 (Bmi1, Wnt), miR-23b

(HMGA2), miR-296-5p (HMGA1, Sox2), miRNA-124-3p, miR-181b, miR-137 (RTVP-1), Let-7b (E2F2), miR-145 (CTGF, SPARC), miR128-1 (BMI1, E2F3), miR-181b, miR16 (Bcl2, CDK6, CCND1, CCNE1, SOX5), miR-182 (Bcl2L12, c-Met, HIF2A), miR-152 (KLF4, LGALS3, MEK1/2, PI3K), miR-29a (QKI-6/WTAP), miR-125b (CDK6, CDC25A), miR-7 (EGFR, Akt, NF-kB, DR5), miR-145 (NEDD9), miR-128 (Bmi-1), miR-145 (JAM-A), miR-218-5p (MMP9), miR-128 (EGFR, PDGFR-alfa), miR-374a (NRN1, CCND1, CDK4, Ki67), miR-125b (Lin28), miR-491 (IGFBP2, EGFR, CDK6, Bcl-xL), miR-101 (KLF6, CHI3L1, MEK1/2, PI3K), miR-139 (PDE2A, FZD3, Beta-catenina, GSK-3-Beta), miR-124 (CDK6, pSer 807/811), miR-137 (CDK6, pSer 807/811), grupo miR-302-367 (CXCR4/SDF1, SHH/GLI/NANOG), miR-145 (Sox9, ADD3), miR-124 (NRAS, PIM3), miR-134 (KRAS, STAT5B), miR142-3p (IL-6, HMGA2, Sox2), miR-148a, miR-124 (PTBP1, ANXA7), mir34c (Bcl2, NUMB, p73, AKT), miR-944 (VEGFC, AKT/ERK), miR-34a (Rictor, PI3K/AKT, WNT/Beta-Catenin) y miR-451 (AMPK/OCT1/miR-451/LKB1); y los ARNm regulados positivamente (objetivos) son miR-26a (AP-2-alfa), miR-93 (BECN1/Beclin 1, ATG5, ATG4B y SQSTM1/p62), miR-9-5p (NAP1L1, FREM2), miR-124-3p (SPRY1, NAP1L1, VIM), miR-18a (RORA, TNF-A, NF-kB), miR-26a (PTEN, PI3K/Akt), miR-486-5p (PTEN, FoxO1), miR-33a (PDE8A-PKA, UVRAG-NOTCH), miR-148a (GADD45A), miR-30 (Jak/STAT3, SOCS3), miR-300 (LZTS2), miR-10b, miR-30b-3p (RHOB), miR-138 (CASP3, BLCAP, MXD1), miR-146a (NUMB), miR-10b (P21, P16, BIM, PTBP2), miR-20a/106a (TIMP-2), miR-21 (FASLG), miR-223 (PAX6, PI3K/Akt), miR-125b-2 (Bax, Bcl-2, citocromo c, Apaf-1, caspasa-3, PARP), miR-198 (NNAT), miRNA-155-5p (BMP), miR-455-3p (Smad2), miR-125b (Bak1), miR-92a-3p (CDH1/beta-catenina, Notch1/Akt), miR-148a (MIG6, BIM), miR-125b (MMP9), miR-449a (Ccn1, Gpr158), miR-9/9* (CAMTA1, NPPA), miR-18a* (ERK, DLL3, NOTCH, eje SHH/GLI-NANOG), miR-126, miR-137, miR-128, miR-154 (PRPS1), miR-330 (SH3GL2, ERK, PI3K/AKT), miR-363 (caspasa-3, caspasa-9, Bim), miR-582-5p (caspasa-3, caspasa-9, Bim), miR-10 (CSMD1, HOXD10), miR-125b (PIAS3), CMV70-3P (SOX2), miR-425-5p (FOXJ3, RAB31) y miR-24-3p (BNIP3).

Los lncRNA, a través de varios mecanismos, están involucrados en la reprogramación metabólica, la proliferación celular, la apoptosis celular, la metástasis e invasión celular, el ciclo celular y la inestabilidad genómica, la EMT y la migración, la pluripotencia del cáncer y la resistencia a los fármacos. Los lncRNA regulados negativamente (objetivos) son: GAS5 (miR-196a-5p/FOXO1/PID1, vía MIIP), lncRNA-ZNF281 (NF-kB1), ENSG00000235427.1 (CAV1), ENSG00000261924.1 (RPTOR), P2RX5-TAX1BP3 (TAX1BP3), lncRNA-ROR (KLF4), TUG1 (EZH2), MEG3 (vimentina, Beta-actina, Src_pY527, FAK_pY397, caveolina-1, conexina-43 y NDRG1_pT346); y los lncRNA regulados positivamente (objetivos) son: TUG1 (Nestin, miR-145, SOX2, MYC, componentes PRC2 (EZH2, SUZ12), YY1, BDNF, NGF, NTF3), LINC00115 (miR-200s, ZEB1, vía de señalización ZNF596/EZH2/STAT3), MALAT1 (miR-129-5p, HMGB1), Linc00152 (eje miR-103a-3p/FEZF1/CDC25A), HOTAIRM1 (genes HOX), PCAT1 (miR-129-5p, HMGB1), NEAT1 (let-7g-5p/MAP3K1), MALAT1 (miR-129, SOX2), NEAT1 (let-7e, NRAS), TP73-AS1 (ALDH1A1), CRNDE (miR-186/XIAP, PAK7), TALNEC2 (miR-21, miR-191), NEAT1 (miR-107, CDK6), XIST (miR-152), SNHG9 (miR-326/SOX9), Linc01060 (MZF1/c-Myc/HIF1-alfa), MIR22HG (miR-22-3p, miR-22-5p, SFRP2, PCDH15, Wnt/Beta-catenina), ASB16-AS1 (E-cadherina, N-cadherina, vimentina, EMT), MALAT1 (MRP1, Bcl-2, HSP70, IAP, p53), MALAT1 (ERK/MAPK), H19, HIF1A-AS2 (IGF2BP2, DHX9, HMGA1), HOXB-AS1, SOX2OT (miR-194-5p, miR-122, SOX3, TDGF-1), RP11-279C4.1 (miR-1273g-3p/CBX3), HOTAIR (EZH2, LSD1, PDCD4, CCND1, CDK4), HOTAIRM1 (miR-133b-3p/TGF-Beta).

La ferroptosis se ha relacionado con la progresión tumoral y la resistencia a la terapia antineoplásica. Los lncRNA ejercen una función reguladora en diversos procesos biológicos de las células tumorales. La erastina, inductora de ferroptosis, regula negativamente la expresión de SNAI3-AS1 en gliomas al aumentar el nivel de metilación del ADN de su promotor. SNAI3-AS1 funciona como supresor tumoral en gliomas. SNAI3-AS1 potencia la actividad antitumoral de la erastina al promover la ferroptosis tanto *in vitro* como *in vivo*. SNAI3-AS1 se une competitivamente a SND1 y perturba el reconocimiento dependiente de m6A del ARNm 3'UTR de Nrf2 por SND1, reduciendo así la estabilidad del ARNm de Nrf2. La sobreexpresión y el silenciamiento de SND1 pueden rescatar los fenotipos ferroptóticos de ganancia y pérdida de función de SNAI3-AS1, respectivamente.

Los ARN potenciadores (eARN), una nueva subclase de lncARN, participan en el proceso de regulación de la transcripción génica. Los eARN interactúan con factores de transcripción, proteínas de unión al ARN y coactivadores transcripcionales, como CBP/p300 y la proteína 4 que contiene bromodominio. Al modificar la transcripción génica y las interacciones proteína-ARN, los eARN

pueden influir en la expresión de oncogenes y genes supresores de tumores, así como en la regulación de puntos de control inmunitario clave y la evasión inmunitaria de las células tumorales.

Los circARN se expresan en diversos tejidos y células con características específicas conservadas. Se ha descubierto que los circARN desempeñan un papel crucial en una amplia gama de procesos celulares, regulando la expresión génica a nivel epigenético, transcripcional y postranscripcional. Los circARN influyen en el desarrollo y la progresión de los tumores cerebrales humanos, incluyendo la proliferación celular, la apoptosis celular, la invasión y la quimiorresistencia.

El circARN *Serpine2* puede regular la migración e invasión de células de glioma modulando la expresión de uPA y MMP-9/2, y promover la transformación de lesiones preneoplásicas en meduloblastoma. Se ha descrito la función supresora tumoral de miR-124-3p en gliomas y células madre de glioma (GSC). Se descubrió que KIF20A es un gen central con una función importante en la regulación de p53 y que sus niveles también se elevaban considerablemente durante los procesos mitóticos en células de glioma. *Serpine2* se identificó como un agente oncogénico en GSC, que podría transportarse a las células de glioma para aumentar su tumorigenicidad mediante la regulación del eje miR-124-3p/KIF20A.

La mayoría de los circRNA están regulados positivamente en las células madre cancerosas, incluido circPTN (miR-145-5p/miR-330-5p), *Serpine2* (miR-124-3p/KIF20A), circCHAF1A (FMR1/circCHAF1A/miR-211-5p/HOXC8, MDM2, p53), cMELK (miR-593/EphB2), circATP5B (miR-185-5p/HOXB5, JAK2/STAT3), circ-E-Cad (traducible) (EGFR-STAT3), circ-SMO (traducible) (SMO) y cARF1 (miR-342-3p/ISL2).

Los superpotenciadores (SE), que impulsan la expresión de alto nivel de genes con funciones promotoras de tumores, se asocian con lncRNA (SE-lncRNA) en gliomas. Se obtuvieron seis SE-lncRNA e identificaron tres subgrupos de pacientes con glioma con diferentes características pronósticas y clínicas. El grupo de alto riesgo presentó un microambiente inmunosupresor y un mayor enriquecimiento de macrófagos M2, linfocitos T reguladores (Treg) y fibroblastos asociados al cáncer (CAF). Los pacientes del grupo de alto riesgo fueron mejores candidatos para la inmunoterapia y la quimioterapia. El SE de LINC00945 se verificó mediante el ensayo ChIP. BRD4 puede mediar la activación epigenética de LINC00945 y su sobreexpresión promovió la proliferación de células de glioma, la EMT, la migración y la invasión *in vitro*, así como la formación de tumores de xenoinjerto *in vivo*. Chen et al. (2023) estudiaron las funciones del lncRNA LIMD1-AS1 específico del glioma activado por el superpotenciador (SE) e identificaron un lncRNA impulsado por SE, LIMD1-AS1, que se expresa en niveles significativamente más altos en el glioma que en el tejido cerebral normal. Los altos niveles de LIMD1-AS1 se asociaron significativamente con un menor tiempo de supervivencia de los pacientes con glioma. La sobreexpresión de LIMD1-AS1 mejoró significativamente la proliferación, la formación de colonias, la migración y la invasión de las células de glioma, mientras que la inhibición de LIMD1-AS1 inhibió su proliferación, formación de colonias, migración e invasión, y el crecimiento tumoral de xenoinjerto de células de glioma *in vivo*. La inhibición de CDK7 atenúa significativamente el reclutamiento de MED1 al superpotenciador de LIMD1-AS1 y luego disminuye la expresión de LIMD1-AS1. LIMD1-AS1 podría unirse directamente a HSPA5, lo que lleva a la activación de la señalización del interferón. La activación epigenética de LIMD1-AS1 mediada por CDK7 desempeña un papel crucial en la progresión del glioma.

La glutatión peroxidasa 7 (GPX7) es esencial para regular la homeostasis de las especies reactivas de oxígeno bajo estrés oxidativo. El estado de metilación de GPX7 puede influir en las funciones biológicas y las respuestas inmunitarias locales, lo que en última instancia afecta el pronóstico en gliomas adultos. GPX7 aumentó notablemente en tejidos y líneas celulares de glioma y se asoció con un pronóstico desfavorable. Esta sobreexpresión se relacionó significativamente con características clinicopatológicas y moleculares, además de expresarse de forma dependiente del ciclo celular. La sobreexpresión de GPX7 está estrechamente modulada por procesos epigenéticos, que también influyeron en la supervivencia global de pacientes con gliomas de bajo grado (GBG). GPX7 podría estar involucrada en mecanismos inmunitarios que afectan tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, la producción de interferón tipo I y la regulación de la transmisión sináptica en LGG,

mientras que en GBM se relaciona principalmente con la regulación metabólica de la dinámica mitocondrial. GPX7 se correlaciona fuertemente con la infiltración de células inmunitarias y diversos marcadores celulares inmunitario, lo que sugiere su papel en la respuesta inmunitaria específica del tumor y en la regulación de la migración de tipos de células inmunitarias al microambiente tumoral.

Aunque la transición epitelial-mesenquimal (EMT) clásica no se observa en el glioma debido a su origen no epitelial, los procesos similares a la EMT pueden contribuir en gran medida a la naturaleza agresiva y altamente infiltrativa de estos tumores, promoviendo así el fenotipo invasivo y la metástasis intracraneal. Se ha demostrado que varios factores de transcripción de la EMT (EMT-TF) influyen en la progresión del glioma. Las familias de moléculas relacionadas con la EMT (SNAI, TWIST, ZEB) son oncogenes que consideran tanto tumores epiteliales como no epiteliales.



Farmacoepigénética de los gliomas

La mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) se asocia positivamente con una edad más joven y una mayor supervivencia. La codeleción del cromosoma 1p/19q (chr1p19q code) pronostica una mejor supervivencia y predice la respuesta a la quimioterapia. La mutación de IDH y chr1p19q code forman parte de los criterios diagnósticos actuales de la OMS para los gliomas. Las mutaciones del promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERTp) y las mutaciones ligadas al cromosoma X en el síndrome de alfa talasemia/retardo mental (ATRX) son alteraciones mutuamente excluyentes en los gliomas y ambas se correlacionan funcionalmente con el mantenimiento de la longitud de los telómeros. Las terapias inhibidoras de la telomerasa, las terapias dirigidas al mecanismo de silenciamiento de la heterocromatina y las terapias desestabilizadoras de G4 son dianas terapéuticas prometedoras para los gliomas con mutaciones en ATRX o TERTp.

La O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) es una proteína que participa en la reparación del ADN. Cuando el *locus* del gen MGMT se hipermetila, la reparación del ADN en todo el genoma disminuye, lo que aumenta la sensibilidad a los medicamentos citotóxicos y, por lo tanto, el tumor responde mejor a la quimioterapia. En los gliomas, la hipermetilación de la MGMT se asocia con una mejor respuesta a la temozolomida, un agente alquilante del ADN. El silenciamiento de la expresión de MGMT mediante metilación potencia los procesos mutagénicos causados por la temozolomida en los gliomas grandes de células B, lo que conduce al desarrollo de hipermutación en estos tumores.

Los ensayos clínicos en LGG con mutación de IDH incluyen los siguientes: (i) NCT04164901 (Vorasidenib (AG-881) versus placebo), (ii) NCT03684811 (FT-2102 con azacitidina), (iii) NCT03991832 (Durvalumab y Olaparib), (iv) NCT03557359 (Nivolumab), (v) NCT03718767 (Nivolumab), (vi) NCT03212274 (Olaparib), (vii) NCT03561870 (Olaparib), (viii) NCT03749187 (inhibidor de PARP (BGB-290) y TMZ), (ix) NCT03914742 (inhibidor de PARP (BGB-290) y TMZ), (x) NCT03666559 (azacitidina) y (xi) NCT03922555 (ASTX727 (cedazuridina + antimetabolito de citidina decitabina)).

Los ensayos clínicos completados con terapias dirigidas a IDH en células de glioma son los siguientes: (i) Ivosidenib (AG-120); (ii) Vorasidenib (AG-188); (iii) Ivosidenib vs. Vorasidenib; (iv) BAY-1436032; (v) DS-100b; y (vi) IDH1-vac.

La focalización terapéutica de la metilación del promotor MGMT, la vía TET-hTDG-BER, la asociación con G-CIMP, la inhibición de PARP, los procesos asociados a IDH y 2-HG, la mutación de TERT y las

vías asociadas a ARL9, la inhibición de la ADN metiltransferasa (DNMT), la inhibición de la histona desacetilasa (HDAC) y la inhibición de BET son estrategias en investigación preclínica.

En el glioma, se ha descrito que la isoliquiritigenina (ISL) posee actividad antioxidante y antitumoral. Liu et al. (2023) trataron células de glioma con ISL y detectaron niveles de expresión de circRNA. Se observó una disminución significativa de la expresión de Circ0030018 con ISL. Exploraron los perfiles de expresión y las funciones de circ0030018 en gliomas, y descubrieron que este gen estaba evidentemente sobreexpresado en líneas celulares de glioma. La formación de colonias, la prueba CCK-8 y el ensayo Transwell demostraron que el silenciamiento de circ0030018 redujo drásticamente el crecimiento y la invasión de gliomas. Se detectó el nivel de ROS y se observó que el silenciamiento de circ0030018 aumentaba notablemente el estrés oxidativo celular en gliomas. Algunos de los efectos de circ0030018 podrían estar mediados por la señalización de miR-1236/HER2 en gliomas.

Kong et al (2023) estudiaron el papel del cromosoma Y similar (CDYL), un importante correpresor transcripcional epigenético en el SNC en la progresión del glioma. El CDYL se expresó en gran medida en tejidos y líneas celulares de glioma. La supresión de CDYL disminuyó la movilidad celular *in vitro* y redujo significativamente la carga tumoral en el ratón xenoinjertado *in vivo*. El análisis de secuenciación de ARN reveló la regulación positiva de las vías inmunitarias después de la supresión de CDYL, así como del ligando 2 de quimiocina (motivo C-C) (CCL2) y del ligando 12 de quimiocina (motivo C-X-C). Los ensayos de tinción inmunohistoquímica y polarización de macrófagos mostraron una mayor infiltración de macrófagos/microglía asociados a tumores (TAM) similares a M1, mientras que una menor infiltración de TAM similares a M2 después de la supresión de CDYL *in vivo* e *in vitro*. Tras la depleción de TAM *in situ* o la neutralización con anticuerpos CCL2, se abolió la función supresora de tumores de la supresión de CDYL. La inhibición de CDYL suprime la progresión del glioma, lo cual se asocia con el reclutamiento de monocitos/macrófagos por CCL2 y la polarización de los MAT similares a M1 en el microambiente tumoral, lo que indica que CDYL es una diana prometedora para el tratamiento del glioma.

Los gliomas difusos de la línea media son cánceres pediátricos del SNC generalmente mortales y refractarios a las modalidades terapéuticas habituales. Los principales impulsores genéticos son un conjunto de sustituciones recurrentes de aminoácidos en genes que codifican la histona H3 (H3K27M), actualmente no farmacológicas. Estas oncohistonas H3K27M alteran la arquitectura normal de la cromatina, lo que resulta en un panorama epigenético aberrante. Panditharatna et al. (2022) realizaron un cribado CRISPR y demostraron que las neuroesferas de glioma derivadas de pacientes con H3K27M dependen de componentes centrales del complejo de remodelación de la cromatina BAF (SWI/SNF) de mamíferos. El complejo BAF mantiene las células madre del glioma en un estado cíclico, similar al de las células precursoras de oligodendrocitos, en el que la perturbación genética de la subunidad catalítica de BAF, SMARCA4 (BRG1), así como la supresión farmacológica, impiden la proliferación, promueven la progresión de la diferenciación a lo largo del linaje astrocítico y mejoran la supervivencia general de los modelos de xenoinjerto derivados de pacientes. La desregulación epigenética es fundamental para la tumorigénesis del glioma H3K27M. El complejo BRG1-BAF es un regulador crucial de los paisajes de potenciadores y factores de transcripción, que mantienen el glioma H3K27M en su estado progenitor, impidiendo la diferenciación glial y estableciendo la diana farmacológica del complejo BAF como una nueva estrategia terapéutica para el glioma H3K27M pediátrico. La inhibición terapéutica del complejo BAF tiene potencial translacional para niños con gliomas H3K27M. Los gliomas pediátricos de alto grado (pHGG) son tumores difusos y altamente agresivos del SNC que permanecen incurables, con una supervivencia global a 5 años de menos del 20%. Dentro del glioma, se ha descubierto que las mutaciones en los genes que codifican las histonas H3.1 y H3.3 están restringidas por la edad y son específicas de los pHGG. Los tumores H3.3-G34R representan el 9-15% de los pHGG, están restringidos a los hemisferios cerebrales y se encuentran predominantemente en la población adolescente. García-Fabiano et al (2023) utilizaron un modelo de ratón inmunocompetente modificado genéticamente para este subtipo de pHGG generado a través del sistema de transposón Sleeping Beauty. El análisis de los tumores cerebrales modificados genéticamente H3.3-G34R mediante secuenciación de ARN y secuenciación ChIP reveló alteraciones en el panorama molecular asociado a la expresión de H3.3-G34R. La expresión de H3.3-G34R modifica las marcas de histonas depositadas en los elementos reguladores de los genes

pertenecientes a la vía JAK/STAT, lo que conduce a una mayor activación de esta vía. Estas modificaciones epigenéticas mediadas por la histona G34R conducen a cambios en el microambiente inmunitario tumoral, hacia un fenotipo inmunopermisivo, haciendo que estos gliomas sean susceptibles a la terapia génica inmunoestimulante TK/Flt3L. La aplicación de este enfoque terapéutico aumentó la mediana de supervivencia de los animales portadores de tumores H3.3-G34R, a la vez que estimuló el desarrollo de la respuesta inmunitaria antitumoral y la memoria inmunológica. Este procedimiento de terapia génica inmunomediada podría tener potencial para la traducción clínica en el tratamiento de pacientes con gliomas de alto grado H3.3-G34R.

Se ha identificado que las moléculas de la familia TRIM intervienen en la progresión tumoral de diversos tipos de cáncer. Algunas moléculas de la familia TRIM están implicadas en la tumorigénesis del glioma. Los niveles de expresión de 7 miembros de TRIM (TRIM5/21/22/24/28/34/47) fueron mayores en el glioma, así como en sus diversos subtipos de cáncer, que en los tejidos normales, mientras que el nivel de expresión de TRIM17 fue el opuesto, menor en el primero que en el segundo. El análisis de supervivencia reveló que los altos perfiles de expresión de TRIM5/21/22/24/28/34/47 se asociaron con una baja supervivencia global (SG), supervivencia específica de la enfermedad (SEE) e intervalo libre de progresión (ILP) en pacientes con glioma, mientras que TRIM17 mostró resultados adversos. La expresión de 8 moléculas TRIM, así como los perfiles de metilación, se correlacionaron notablemente con diferentes grados de la OMS. Las alteraciones genéticas, incluyendo mutaciones y alteraciones del número de copias (CNA), en la familia TRIM se correlacionaron con una mayor supervivencia global (OS), una DSS y una supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes con gliomas. Estas moléculas pueden cambiar la infiltración inmunitaria del microambiente tumoral y regular la expresión de moléculas de punto de control inmunitario (ICM), lo que afecta la aparición y el desarrollo de gliomas. Los análisis de correlación entre las 8 moléculas TRIM y la TMB (carga mutacional tumoral)/MSI (inestabilidad de microsatélites)/ICM descubrieron que a medida que aumentaba el nivel de expresión de TRIM5/21/22/24/28/34/47, la puntuación TMB también aumentaba significativamente, mientras que TRIM17 mostró un resultado opuesto. Se construyó una firma de 6 genes (TRIM 5/17/21/28/34/47) para predecir la supervivencia global (OS) en gliomas. TRIM5/17/21/22/24/28/34/47 podría ejercer una influencia crucial en la tumorigénesis de los gliomas y podría ser un posible marcador pronóstico y diana terapéutica para pacientes con glioma.

El glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) es un cáncer infantil letal con una mediana de supervivencia inferior a un año. Panobinostat es un inhibidor oral de la multihistona desacetilasa con actividad preclínica en modelos de DIPG. Monje et al. (2023) realizaron un ensayo clínico de fase I para determinar la seguridad, la tolerabilidad, la dosis máxima tolerada (DMT), el perfil de toxicidad y la farmacocinética de panobinostat en niños con DIPG. Las toxicidades limitantes de la dosis incluyeron trombocitopenia y neutropenia. Se notificó síndrome de encefalopatía posterior reversible en un paciente. Las TDL incluyeron trombocitopenia, neutropenia, neutropenia con trombocitopenia de grado 4, náuseas intolerables prolongadas y aumento de la ALT. La dosis máxima tolerada (MTD) de panobinostat es de 10 mg/m²/dosis administrada 3 veces por semana durante 3 semanas con tratamiento activo y 1 semana sin tratamiento en niños con DIPG/DMG progresivo, y de 22 mg/m²/dosis administrada 3 veces por semana durante 1 semana



con tratamiento activo y 1 semana sin tratamiento cuando se administra en una población similar antes de la progresión. La toxicidad más común para ambos esquemas fue la mielosupresión.

Los gliomas de bajo grado y secundarios de alto grado con frecuencia contienen mutaciones en las enzimas metabólicas IDH1 o IDH2 que, según se hipotetiza, impulsan la tumorigénesis al inhibir muchas de las enzimas reguladoras de la cromatina que regulan la estructura del ADN. Los inhibidores de la histona desacetilasa son agentes anticancerígenos prometedores y ya se han utilizado en ensayos clínicos. Garret et al. (2023) diseccionaron genéticamente cultivos de mutantes IDH1 derivados de pacientes para determinar qué enzimas HDAC impulsan el crecimiento en gliomas mutantes IDH1. Un panel de líneas celulares de gliomasferas derivadas de pacientes (2 líneas mutantes IDH1, 3 líneas silvestres IDH1) se sometieron a un cribado farmacológico de fármacos modificadores epigenéticos de diferentes clases epigenéticas. El efecto de LBH (panobinostat) sobre la expresión génica y la estructura de la cromatina se evaluó en líneas mutantes IDH1 derivadas de pacientes. El papel de cada una de las enzimas HDAC altamente expresadas se diseccionó molecularmente utilizando vectores lentivirales de silenciamiento de ARN de interferencia y un modelo *in vitro* de glioblastoma mutante IDH1 derivado de pacientes (HK252). La mutación IDH1 conduce a la regulación negativa de genes, hipermetilación del ADN, mayor accesibilidad al ADN e hipoacetilación de H3K27 en dos modelos distintos de sobreexpresión del mutante IDH1. El cribado farmacológico identificó a los inhibidores de la histona deacetilasa (HDACi) y al panobinostat (LBH) más específicamente como los compuestos más selectivos para inhibir el crecimiento en líneas de glioma mutantes IDH1. De las once enzimas HDAC anotadas (HDAC1-11), solo seis se expresan en muestras de tejido de glioma mutante IDH1 y líneas de gliomasferas derivadas de pacientes (HDAC1-4, HDAC6 y HDAC9). Los experimentos de silenciamiento lentiviral revelaron que HDAC1 y HDAC6 son las más consistentemente esenciales para el crecimiento tanto *in vitro* como *in vivo* y se dirigen a módulos genéticos muy diferentes. El silenciamiento de HDAC1 o HDAC6 *in vivo* condujo a un tumor menos invasivo más circunscrito. La desregulación génica inducida por la mutación IDH1 es generalizada y solo parcialmente reversible por inhibición directa de IDH1. HDAC1 y HDAC6 son enzimas diana farmacológicas que son necesarias para el crecimiento y la invasividad en gliomas mutantes IDH1.

Existe un creciente interés en la dieta cetogénica (DC) como enfoque complementario a la terapia estándar contra el cáncer, en particular contra las enfermedades del SNC. En términos metabólicos, existen las siguientes diferencias entre las células sanas y las neoplásicas: las células neoplásicas desvían su metabolismo hacia la glucólisis anaeróbica (efecto Warburg), alteran el funcionamiento mitocondrial normal y utilizan principalmente ciertos aminoácidos para sus propias necesidades metabólicas, obteniendo una ventaja sobre las células sanas y generando un efecto prooncogénico. La dieta cetogénica puede utilizarse en una terapia combinada junto con la quimioterapia y la radioterapia para el tratamiento del cáncer.

Los gliomas difusos de la línea media (DMG) con mutación H3K27M son extremadamente agresivos y representan la principal causa de muerte por cáncer en tumores cerebrales pediátricos, con una supervivencia a 5 años <1%. La radioterapia es el único tratamiento adyuvante establecido para los DMG con mutación H3K27M; sin embargo, la radiorresistencia es común. Liu et al. (2023) estudiaron las respuestas moleculares de los DMG H3K27M a la radioterapia. La radiación ionizante (RI) puede inhibir principalmente el crecimiento de células tumorales al inducir daño al ADN regulado por los puntos de control del ciclo celular y el sistema de reparación del daño al ADN (DDR). En los DMG H3K27M, los cambios genéticos y epigenéticos aberrantes, el genotipo de pluripotencialidad y la transición epitelial-mesenquimal (EMT) alteran los puntos de control del ciclo celular y el sistema DDR al alterar las vías de señalización reguladora asociadas, lo que conduce al desarrollo de radiorresistencia.

Las mutaciones inactivadoras en ATRX caracterizan a grandes subgrupos de gliomas malignos en adultos y niños. La deficiencia de ATRX en gliomas induce una remodelación generalizada de la cromatina, lo que impulsa cambios transcripcionales y fenotipos oncogénicos. Malgulwar et al. (2023) analizaron fármacos candidatos que podrían revertir los cambios transcripcionales causados por la deficiencia de ATRX. El análisis CMAP y el perfil transcripcional/epigenómico implicaron a la Sirtuina 2 (Sirt2) de clase III HDAC como mediador central de los fenotipos celulares deficientes en ATRX y un factor determinante del pronóstico desfavorable en el glioma deficiente en ATRX. Los inhibidores

de Sirt2 revirtieron las firmas transcripcionales deficientes en Atrx en células neuroprogenitoras murinas (mNPC) y afectaron la migración celular en mNPC deficientes en Atrx/ATRX y células madre de glioma humano (GSC). Si bien los efectos sobre la proliferación celular en estos contextos fueron más moderados, los marcadores de senescencia aumentaron significativamente, lo que sugiere que la inhibición de Sirt2 promueve la diferenciación terminal en el glioma deficiente en ATRX. Estos efectos fenotípicos se acompañaron de cambios a nivel genómico en las marcas H3K27ac y H4K16ac asociadas al potenciador, demostrando esta última, en particular, vínculos transcripcionales convincentes con las reversiones fenotípicas dependientes de Sirt2. El análisis de motivos de estos datos identificó al factor de transcripción KLF16 como mediador de la reversión del fenotipo en células deficientes en Atrx tras la inhibición de Sirt2. La inhibición de Sirt2 afectó el crecimiento y aumentó la senescencia en GSC deficientes en ATRX *in vivo*. La inhibición de Sirt2 actúa selectivamente sobre los gliomas deficientes en ATRX mediante la remodelación global de la cromatina.

Existe una sobreexpresión de la proteína ID1 con mutaciones en H3K27M y ACVR1 en gliomas difusos de la línea media (DMG). El aumento de la expresión de ID1 en DMG humanos y tumores murinos sometidos a electroporación *in utero* (EIU) se asocia con la mutación de H3K27M y la ubicación en el tronco encefálico. Las regiones reguladoras de ID1 presentan actividad epigenética en tumores humanos H3K27M-DMG y células pontinas prenatales. Las células DMG similares a astrocitos con mayor expresión de ID1 comparten un programa transcripcional con las células precursoras de oligo/astrocitos (OAPC) del cerebro humano en desarrollo y muestran una sobreexpresión de la proteína reguladora de la migración SPARCL1. La supresión genética y farmacológica (CBD) de ID1 disminuye la invasión/migración de células tumorales y el crecimiento tumoral en modelos *in vivo* de pHGG con H3.3/H3.1K27M PPK-IUE y DIPGXIIIIP humano. El efecto del CBD sobre la proliferación celular parece no estar mediado por ID1. La reactivación de ID1 mediada por H3K27M en DMG resulta en un programa transcripcional migratorio SPARCL1+ que es terapéuticamente dirigible con CBD.

La heterogeneidad intratumoral a nivel celular y molecular es un rasgo distintivo del glioblastoma que contribuye a la resistencia al tratamiento y a una mala evolución clínica. Casi la mitad de los pacientes presentan tumores compuestos por subtipos de metilación heterogénea, con dos combinaciones predominantes: clásico/similar a mesenquimal y similar a astrocitoma mesenquimal/pilocítico. Más del 15% son tumores compuestos por subvolumenes con y sin metilación del promotor MGMT, mientras que el 36% presenta metilación homogénea y el 48% presenta metilación homogénea. El análisis de CNV revela altas variaciones en numerosos genes, como CDKN2A/B, EGFR y PTEN. El análisis filogenético muestra, en consecuencia, un patrón general de pérdida y ganancia de EGFR, PDGFRA y CDK4 en CDKN2A/B durante las primeras etapas del desarrollo tumoral.

ABCB1 pertenece a una superfamilia de transportadores de membrana que utilizan la hidrólisis de ATP para expulsar diversos compuestos endógenos y fármacos fuera de la célula. Las células cancerosas regulan positivamente la expresión de ABCB1 como respuesta adaptativa para evadir la muerte celular mediada por quimioterapia. Se encontró que la metilación del promotor de ABCB1 estaba metilada en varios tipos de tumores, incluidos los gliomas. Majchrzak-Celińska et al (2022) analizaron la metilación del promotor ABCB1 en tejidos tumorales de pacientes con gliomas. Existe una alta variabilidad interindividual en el nivel de metilación de ABCB1 de las muestras derivadas de gliomas de diferentes grados. Se ha observado una correlación positiva entre la metilación de ABCB1, el grado tumoral de la OMS y un estado de tipo silvestre de IDH1. La metilación de ABCB1 puede considerarse un posible biomarcador diagnóstico o pronóstico para pacientes con gliomas, lo que indica tumores más agresivos. Además, ABCB1 es uno de los transportadores más importantes para facilitar la penetración de fármacos en el cerebro a través de la BHE, así como un actor clave en la eficacia y seguridad de los fármacos relacionados con la farmacogenómica.

Cacabelos R. Pharmacoepigenetics 2nd Ed. Academic Press/Elsevier, 2025.



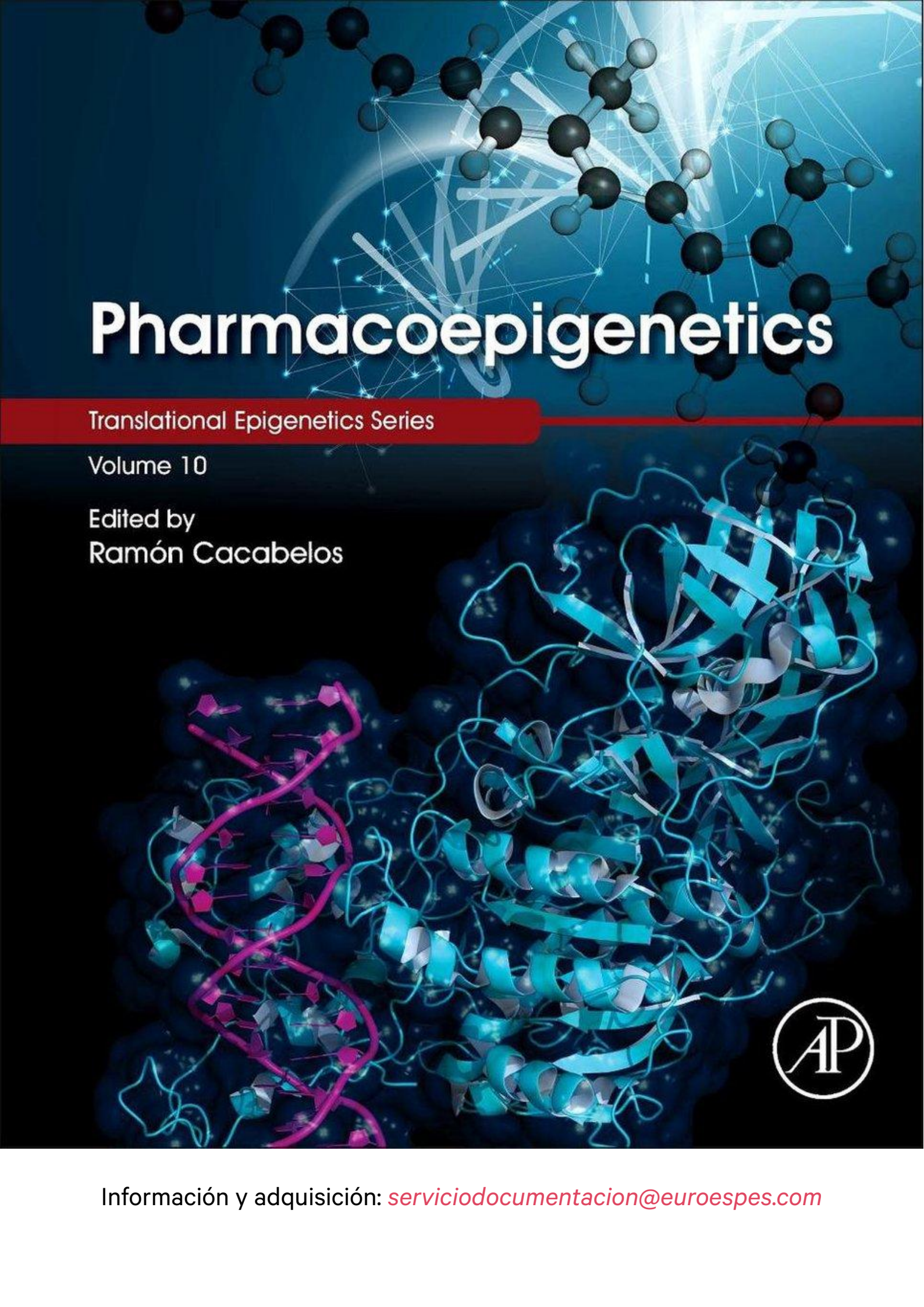
eurospes
health



**Publicaciones
Científicas**

- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706. Epub 2019 Apr 24.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Juan C Carril. Epigenetics and 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 connected by lines, and a glowing blue DNA double helix. The title 'Pharmacoeugenetics' is prominently displayed in white text across the upper middle section.

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.

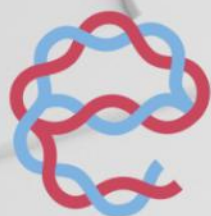
Volume 2 (*Pharmacoepigenetics*, Vol. 2, ISBN 978-0-443-34217-2)

- 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.mylogysgenomics.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

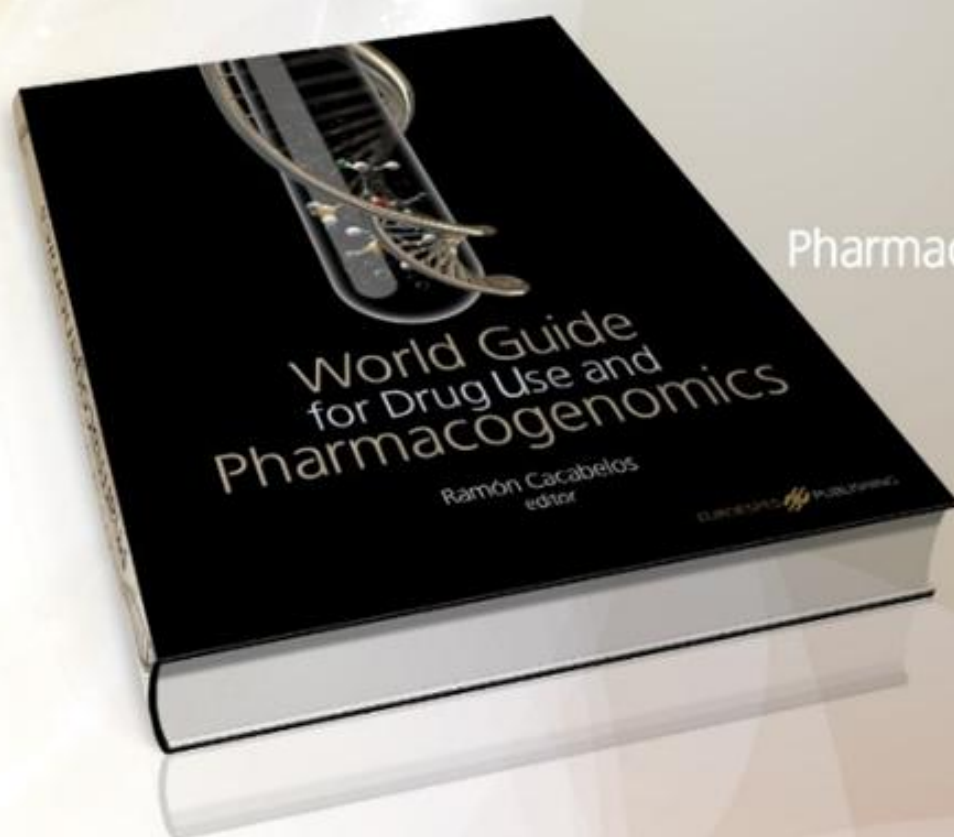
E-Mail: r.segre@euroespes.com



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).

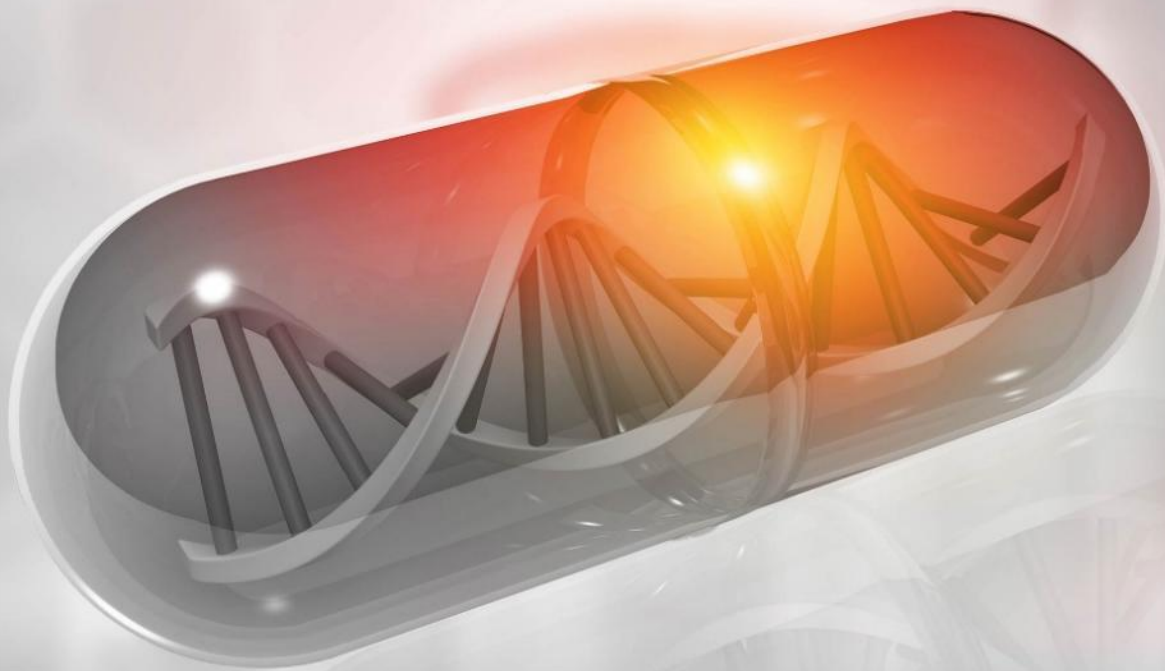
Brain disorders represent the third major problem of health and disability in developed countries after cardiovascular disorders and cancer. From a global health perspective, important issues to be addressed with regard to neuropsychiatric disorders (NPDs) are: (i) disease burden (DALYs: disability-adjusted 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